

Tratamiento de reperfusión en pacientes de más de 75 años con infarto de miocardio. ¿Necesitamos un estudio controlado y aleatorizado?

Xavier Bosch^a y Juan Sanchis^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

^bServei de Cardiologia. Hospital Clínic Universitari. Universitat de València. Valencia. España.

El tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST ha sido uno de los avances más importantes conseguidos en cardiología en los últimos 25 años y ha marcado el manejo y la evolución de estos pacientes, de la misma manera que en su momento lo hizo la creación de las unidades coronarias. Sus limitaciones más importantes son la presencia de contraindicaciones absolutas o relativas a su administración en hasta un 25% de los pacientes, su limitada capacidad para restaurar un flujo coronario adecuado y el riesgo de inducir hemorragia cerebral. Su eficacia es máxima en las primeras 2 h de evolución del IAM, pero disminuye mucho a partir de entonces¹. Por ello, se debe realizar lo antes posible y en menos de 30 min desde el momento de su indicación.

Por el contrario, la intervención coronaria percutánea primaria (ICP) tiene pocas contraindicaciones, la capacidad de restaurar el flujo coronario adecuado es mayor y depende menos del tiempo transcurrido. El metaanálisis de los 23 ensayos realizados en los que se comparó la ICP con la trombólisis muestra que, si se excluye a los pacientes en shock cardiogénico, la ICP primaria reduce la mortalidad al mes de un 7 a un 5% (*odds ratio* [OR] = 0,70; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,58-0,85) y la combinación de mortalidad, reinfarcto o accidente cerebrovascular (ACV) de un 14 a un 8% (OR = 0,53; IC del 95%, 0,45-0,63)². Por ello, la ICP constituye actualmente el tratamiento

de reperfusión de elección para la mayoría de los pacientes con IAM.

Debe destacarse que estos resultados se han obtenido en centros con mucha experiencia en ICP y que se ha comprobado la presencia de una relación inversa entre el volumen de pacientes tratados y la mortalidad; por ello, sólo se aconseja su realización en centros que practiquen muchos procedimientos al año. Además, aunque el tiempo de actuación no sea crucial, como en el caso de la trombólisis, sigue siendo importante; así, se estima que la mortalidad aumenta en un 8% por cada 30 min de retraso en su aplicación desde el inicio de los síntomas. Por consiguiente, no cabe esperar que la ICP sea preferible a la trombólisis en las primeras 2 h de evolución, en los casos de infartos pequeños, cuando el tiempo anticipado del procedimiento sea superior en más de 60 min al de la trombólisis (tiempos puerta-dilatación > 90 min) y en centros que realicen pocos procedimientos al año. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica son claras en este sentido cuando especifican que «la ICP es la opción terapéutica de elección cuando puede realizarse en menos de 90 min por parte de un equipo experimentado».

Los pacientes > 75 años con IAM constituyen una población creciente (30-40% de todos los IAM), con una mortalidad hospitalaria del 25% y con unas características clínicas muy distintas de las de los pacientes de menor edad. Presentan con frecuencia síntomas atípicos o ausencia de dolor torácico, acuden más tarde al hospital y el 70% presenta infartos sin elevación del segmento ST. Son atendidos con menos premura, la intensidad del tratamiento que reciben es menor y menos de la mitad ingresa en una unidad coronaria. Tras administrar tratamiento de reperfusión, tanto el porcentaje de éxito como de flujo TIMI 3 es menor, el miocardio es más susceptible a la lesión por reperfusión, la contractilidad se recupera más lentamente, la fracción de eyección es menor y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo es más elevada. Además, estos pacientes tienen una mayor comorbilidad, presentan con

VÉASE ARTÍCULOS EN PÁGS. 341-50 y 351-8

Artículo subvencionado en parte con una ayuda RECAVA del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dr. X. Bosch.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: xbosch@clinic.ub.es

Full English text available at: www.revespcardiol.org

gran frecuencia de contraindicaciones a la trombólisis, la incidencia de hemorragias graves durante la hospitalización es 2-4 veces mayor y son excluidos implícita o explícitamente de los ensayos clínicos³, por lo que es dudoso que se puedan extrapolar sus resultados a este importante segmento de la población.

En la publicación del metaanálisis de los 9 grandes ensayos aleatorizados realizados con trombolíticos¹ se describió que la reducción de la mortalidad en estos pacientes era de sólo el 10%, resultado atribuible tanto a su menor eficacia como al aumento en esta población de los efectos adversos, como la rotura cardíaca y la hemorragia cerebral. Hace varios años, autores españoles cuestionaron la eficacia de la trombólisis en los ancianos basándose en datos procedentes de 2 hospitales; estos resultados fueron refrendados posteriormente en un registro de 733 pacientes ingresados en 24 hospitales⁴. De manera simultánea se describió que entre los pacientes > 75 años del registro del Medicare de Estados Unidos, los que recibieron fibrinolíticos tuvieron una mortalidad mayor que los que no recibieron dicho tratamiento, especialmente las mujeres y los pacientes con IAM de más de 6 h de evolución⁵. La preocupación por la mala relación riesgo/beneficio aumentó con los resultados de los estudios que analizaron la eficacia de otros fibrinolíticos más específicos, o la asociación con antitrombóticos directos como la hirudina, los antagonistas de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, las dosis altas de heparina sódica o la enoxaparina. En varios de ellos, el tratamiento indujo un exceso de mortalidad debido a hemorragia cerebral en pacientes > 75 años.

Estos datos motivaron que la Sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) propiciara en el año 2001 la realización de un ensayo aleatorizado en pacientes > 75 años con IAM, con el fin de comparar la eficacia de la trombólisis y la ICP en estos pacientes. No obstante, debido al reducido número de pacientes tratados con ICP, en aquel momento se decidió, conjuntamente con la sección de hemodinámica y cardiología intervencionista, realizar con anterioridad un registro hospitalario de estos pacientes con el fin de conocer la viabilidad del estudio.

EL REGISTRO TRIANA

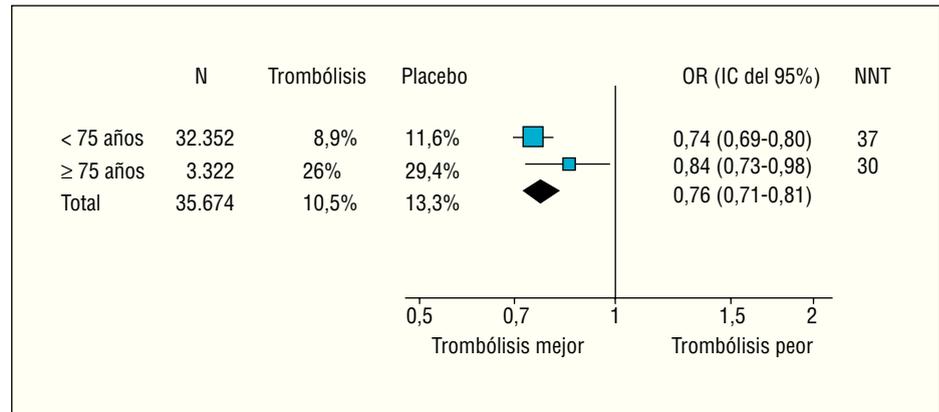
El registro se realizó durante 3-4 meses del año 2002 en 25 de los 58 hospitales que realizaban más de 25 ICP al año. El subgrupo TRIANA-1 se realizó en los laboratorios de hemodinámica e incluyó a todos los pacientes con IAM de cualquier edad tratados con ICP, mientras que el TRIANA-2 se realizó en las unidades coronarias e incluyó sólo a los pacientes > 75 años con IAM tratados médicamente. La participación de los centros fue voluntaria, no aleatoria, no incluyó controles de calidad, incluyó tanto ICP primaria como de rescate o facilitada, y no se obtuvo in-

formación sobre el número total de pacientes con IAM ingresados en dichos hospitales durante el período de inclusión, o sobre el motivo de elección de uno u otro tipo de tratamiento^{6,7}. A pesar de ello, aporta información interesante sobre el manejo de estos pacientes.

Se restringieron los resultados a los 350 pacientes de cualquier edad con ICP primaria y el procedimiento tuvo éxito en el 90% de los casos y la mortalidad al mes fue del 11,8% (del 6,6% tras excluir a los pacientes en shock cardiogénico). La ICP se realizó una media de $5,3 \pm 4,2$ h desde el inicio de los síntomas y una mediana de 102 min (60-190) desde el ingreso⁶, tiempos muy por encima de los recomendados en la actualidad. Así, cerca de dos terceras partes de los pacientes fueron tratados fuera de la ventana de tiempo que actualmente se considera aceptable en el tratamiento de estos pacientes (< 90 min), aunque estas cifras puedan estar sobrestimadas por la inclusión de un 11% de pacientes en shock cardiogénico, situación en la que el tiempo total de actuación podría ser más largo. En contrapartida, la mitad de los procedimientos se realizaron en condiciones ideales (dentro del horario laboral). Por ello, es presumible que los tiempos de actuación reales en nuestro país sean bastante peores en los pocos pacientes atendidos fuera de este horario. En un estudio realizado por uno de los grupos con mayor experiencia en ICP se observó que tanto el número de fracasos en el procedimiento como la mortalidad fueron 2 veces mayores fuera que dentro del horario laboral⁸. Por otro lado, estos resultados no fueron homogéneos en los 25 hospitales, ya que tanto el número de procedimientos por hospital como los tiempos de actuación fueron muy variables. Por ello, los resultados no son generalizables a todos los hospitales con programa de ICP.

Entre los pacientes > 75 años, sólo la mitad recibió tratamiento de reperusión y los tiempos de actuación, tanto con fibrinolíticos como con ICP, fueron excesivos. Como indican los autores del estudio⁷, este hecho resulta sorprendente si tenemos en cuenta que los hospitales participantes eran los que disponían de más y mejores medios para realizar este tipo de tratamiento. Cabe destacar que los pacientes tratados con ICP tenían un perfil de riesgo menor que los tratados con trombolíticos y, en el análisis multivariable, la reperusión no se asoció con la supervivencia. ¿Confirmaría ello, pues, que los tratamientos de reperusión no son eficaces en los pacientes > 75 años? Debe destacarse que se trata de un registro observacional y con pocos pacientes, por lo que no permite juzgar la eficacia de una intervención. Además, en el análisis no se ajustó por la presencia de contraindicaciones a la trombólisis, circunstancia que presentaban, por ejemplo, el 44% de los pacientes tratados con ICP⁶, sin que se especifique su frecuencia entre los tratados con fibrinolíticos⁷. Esta situación suele ser frecuente entre los pacientes > 75

Fig. 1. Mortalidad a los 30 días de los pacientes > 75 años con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST de menos de 12 h de evolución en el metaanálisis de los 9 grandes ensayos que compararon la fibrinólisis con el placebo¹.



años y condiciona una mortalidad 2-3 veces mayor^{9,10}. Así, entre los 58 pacientes sin contraindicaciones a la trombólisis que fueron tratados con ICP, la mortalidad fue baja (10,2%; IC del 95%, 4,5-21,2), así como la incidencia de muerte, reinfarto o ACV (12,8%; IC del 95%, 5,7-23,3), aunque los intervalos de confianza son amplios. Además, de los datos proporcionados se puede calcular que la mortalidad del resto de los pacientes fue 4 veces mayor (41%; 19 de 46).

Resultados actuales del tratamiento de reperfusión en pacientes de más de 75 años

Fibrinólisis

La revisión de los resultados de varios estudios confirma que la fibrinólisis disminuye la mortalidad en estos pacientes. El metaanálisis de los grandes estudios se basó en el conjunto de pacientes con IAM con o sin elevación del segmento ST y de menos de 24 h de evolución¹. Cuando se analiza únicamente a los pacientes con elevación del segmento ST y menos de 12 h de evolución, la reducción de la mortalidad no es del 10% sino del 16% (del 29,4 al 26%; fig. 1); además, el beneficio absoluto es mayor que el de los pacientes más jóvenes¹¹. Así, el número de vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados es de 34 frente a 28, y el número de pacientes necesarios a tratar (NNT) para evitar una muerte de 30 y 37, respectivamente. La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios recibió estreptocinasa y muchos no recibieron aspirina y heparina. En el estudio GUSTO-I, en el que se incluyó a 4.625 pacientes de 75-85 años, la administración de t-PA se asoció con una disminución absoluta de 17 muertes o ACV incapacitantes por cada 1.000 pacientes tratados en relación con la estreptocinasa.

En el análisis original del registro del Medicare⁵ se incluyeron únicamente hospitales sin laboratorio de hemodinámica y más de un 25% de los pacientes con contraindicaciones relativas para la trombólisis. En otro análisis en el que se incluyeron todos los hospita-

les, la mortalidad al año fue inferior entre los que recibieron un fibrinolítico (OR = 0,84; IC del 95%, 0,79-0,89)¹⁰. Además, en otro registro en el que se incluyó un 38% de pacientes con contraindicaciones para la trombólisis se observó que el exceso de mortalidad de estos pacientes fue del 57%, mientras que en el resto, la trombólisis se asoció con una disminución de la mortalidad⁹. Por último, en el análisis de 6.891 pacientes > 74 años con un primer IAM del registro sueco¹², la administración de un trombolítico al 57% de la población se asoció de forma independiente con una disminución del 13% en el riesgo de mortalidad o hemorragia cerebral. Los mismos resultados se obtuvieron en el registro de IAM de Francia y en el registro americano del NRMI-2.

Cabe destacar que en un registro en el que se incluyó a 2.659 pacientes ≥ 65 años, se observó que la trombólisis se asoció con una disminución de la mortalidad en los pacientes < 80 años, con un aumento a partir de esta edad⁹, mientras que en el estudio GUSTO-1 se observó lo mismo a partir de los 85 años. En el registro sueco, el beneficio de la trombólisis fue menor entre los pacientes ≥ 85 años (OR = 0,94; IC del 95%, 0,81-1,09) que entre los de 80-84 años (OR = 0,86; IC del 95%, 0,75-0,99) y los de 75-79 años (OR = 0,82; IC del 95%, 0,71-0,94)¹².

El tiempo de actuación es crucial en estos pacientes, por lo que probablemente sólo se deberían administrar fibrinolíticos dentro de las primeras 6 h de evolución. Además, el riesgo de hemorragia cerebral es alto. Por ello, se debe ser especialmente meticuloso en su administración en pacientes sin contraindicaciones a los fibrinolíticos y ajustar la dosis al peso de los pacientes. Así, el riesgo de ACV hemorrágico aumenta en los pacientes > 75 años, en las mujeres, en los individuos de raza negra, en los que tienen un menor peso (< 65 kg en mujeres y < 80 kg en varones), en los que presentan antecedentes de ACV, los que tienen una presión arterial sistólica > 160 mmHg, los que presentan alteraciones de la coagulación o descoagulación excesiva (INR > 4) y los que reciben fibrinolíticos específicos (menor

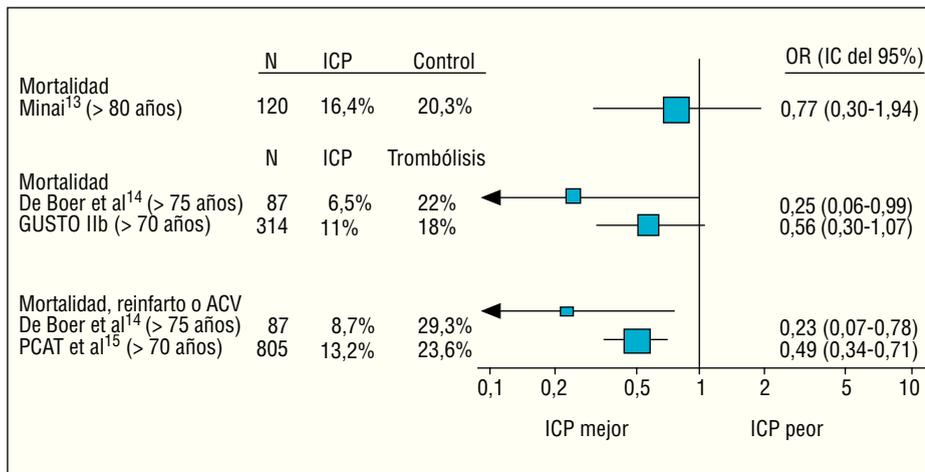


Fig. 2. Comparación de los resultados obtenidos en ancianos en ensayos que compararon la eficacia del intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con el tratamiento conservador (arriba) o la trombólisis (abajo). Los datos del estudio GUSTO IIb y del metaanálisis de PCAT se refieren a análisis de los subgrupos de pacientes > 70 años.

riesgo con la estreptocinasa). La presencia de 5 o más factores de riesgo conlleva un riesgo de hemorragia cerebral > 4% y determina una mala relación riesgo/beneficio. En el estudio GUSTO-1, en el que las dosis del fármaco y de heparina no se ajustaron, el APTT medio en estos pacientes fue de 103,4 s a las 12 h de administrar t-PA, y este exceso de anticoagulación se correlacionó directamente con el de hemorragia grave y muerte. Resulta esperanzador que con el TNK-t-PA se haya observado una menor incidencia de hemorragias cerebrales en mujeres > 75 años en relación con el t-PA (el 1,1 frente al 3%).

ICP

La ICP ofrece claras ventajas en los ancianos con IAM al poderse realizar en la mayoría de ellos, conseguir la apertura de la arteria en más de un 90% de los casos y casi eliminar el riesgo de hemorragia cerebral. La contrapartida es su poca disponibilidad y una mayor tasa de insuficiencia renal aguda y de complicaciones vasculares. En el único ensayo aleatorizado en el que se comparó la angioplastia con balón con el tratamiento conservador en 120 pacientes > 80 años¹³, la mortalidad a 30 días fue del 16,4 y del 20,3%, respectivamente (fig. 2). En relación con la fibrinólisis, en el único ensayo aleatorizado realizado, la ICP disminuyó la mortalidad del 22 al 6,5% ($p = 0,04$) y la incidencia de muerte, reinfarto o ACV de un 29 a un 9% ($p = 0,01$; fig. 2). Al año de seguimiento, la mortalidad fue del 29 frente al 11% ($p = 0,03$) y la incidencia de eventos combinados del 44 frente al 13% ($p = 0,01$)¹⁴. Además, en el análisis de subgrupos de 11 ensayos aleatorizados que incluyó un total de 805 pacientes > 70 años¹⁵, la incidencia de muerte o IAM se redujo del 23,6 al 13,2% (fig. 2). El NNT fue de 23 en los pacientes < 60 años, de 15 en los de 60-70 años y de 8 en los > 70 años. Por el contrario, en pacientes en shock cardiogénico la ICP sólo parece ser beneficiosa en casos seleccionados.

Por último, en el registro alemán de IAM en el que se analizó a 1.630 pacientes ≥ 75 años, la mortalidad fue del 24,4% en los tratados con fibrinolíticos frente a 14,4% en los tratados con ICP (OR = 0,55; IC del 95%, 0,30-0,87; $p = 0,02$). En los registros del Medicare¹⁰, NRM-2 y GRACE¹⁶ también se observó una reducción del 30-50% de la mortalidad y los eventos combinados.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

En los pacientes > 75 años, el análisis de subgrupos de los grandes ensayos aleatorizados realizados con trombolíticos y los resultados obtenidos en amplios registros de práctica clínica concuerdan en que la fibrinólisis reduce la mortalidad en un 16%, con un beneficio absoluto mayor que el de los pacientes más jóvenes. En relación con la fibrinólisis, el análisis de subgrupos de 11 grandes ensayos y los resultados de 4 grandes registros de práctica clínica muestran que la ICP realizada rápidamente en centros con gran volumen de enfermos reduce la mortalidad y la incidencia de muerte, reinfarto o ACV a corto y largo plazo en un 30-50%.

A pesar de ello, no hay una evidencia directa y concluyente procedente de un gran ensayo con suficiente potencia estadística. Próximamente se iniciará el estudio TRIANA, un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado, de tipo abierto, en el que se comparará la eficacia y la seguridad de la ICP frente a la fibrinólisis con TNK-t-PA en pacientes ≥ 75 años con IAM de menos de 6 h de evolución. El estudio está organizado por las Secciones de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias y de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la SEC, y está parcialmente subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III y la Sociedad Española de Cardiología. El objetivo principal del estudio es comparar la inciden-

cia de muerte de cualquier causa, reinfarcto o ACV incapacitante a los 30 días. Los objetivos secundarios son la incidencia individual de cada evento durante el primer año, la rehospitalización por causa cardíaca, la hemorragia grave durante la hospitalización y la realización de ICP por isquemia recurrente en los primeros 30 días. Se pretende estudiar a 564 pacientes (282 por grupo) durante 3 años basándose en los resultados de los registros TRIANA y estimando una reducción relativa del riesgo del 40% para un error α de 0,05 y β de 0,80.

En el diseño del estudio se han considerado todas las observaciones mencionadas con anterioridad y se estudiará únicamente a los pacientes sin contraindicaciones para la trombólisis que acudan a uno de los 26 hospitales con un programa activo de ICP que han aceptado participar, siempre que lleguen dentro de las primeras 6 h de evolución y se pueda realizar una ICP en menos de 120 min. La dosis de TNK-t-PA se ajustará según el peso del paciente, así como la de enoxaparina (0,75 mg/kg/12 h y sin bolo inicial). En caso de administrar abciximab durante la ICP, se utilizará una dosis menor que la habitual (60 U/kg).

Por todo lo dicho anteriormente, sería interesante que el estudio incluyera como objetivos secundarios el análisis de los resultados en subgrupos especiales en función de la edad, el sexo, el tiempo global de tratamiento, su calidad según los estándares actuales (tiempos puerta-aguja < 30 min en el caso de la trombólisis y puerta-reperfusión < 90 min en el caso de la ICP) y horario (dentro o fuera del horario laboral). Además, sería muy interesante recoger información de los pacientes ingresados pero no incluidos en el estudio, lo que podría dar lugar a otro registro (¿TRIANA-3?).

El ensayo aportará información largamente esperada sobre el tratamiento de los ancianos con IAM; sin embargo, no contestará la pregunta más difícil: si ante la imposibilidad de ICP, debe administrarse un fibrinolítico. Globalmente, la respuesta es sí. No obstante, el médico clínico debe considerar que en estos casos se debe ajustar al máximo la valoración individual del paciente y la estimación de la relación riesgo/beneficio, anotando cuidadosamente 5 puntos esenciales: presencia clara de elevación del segmento ST (los casos dudosos no deberían recibir fibrinolíticos), el tamaño del infarto (los infartos pequeños probablemente no deberían ser tratados), el tiempo de evolución (más allá de las 6 h el beneficio es pequeño), la presencia de contraindicaciones absolutas y relativas, y el riesgo de hemorragia cerebral. Sólo después de esta valoración deberían administrarse, en los casos indicados, dosis ajustadas de un fármaco fibrinoespecífico con heparina, o de estreptocinasa sin heparina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity result from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-22.
2. 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.
3. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KAA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2005;149:67-73.
4. Pabón Osuna P, Arós Borau F, San José Garagarza JM, Bermejo García J, López-Bescós L, Montón Rodríguez AJ. Trombólisis en el anciano con infarto de miocardio. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1443-52.
5. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation*. 2000;101:2239-46.
6. Cequier A, Bueno H, Augé JM, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Heras M. Características y mortalidad del infarto agudo de miocardio tratado con intervencionismo coronario percutáneo primario en España. Resultados del Registro TRIANA 1. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:341-50.
7. Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, Cequier A, Augé JM, Heras M. Tratamiento y evolución a corto plazo de los ancianos con infarto agudo de miocardio ingresados en hospitales con disponibilidad de angioplastia primaria. El Registro TRIANA (Tratamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:351-8.
8. Henriques JP, Haasdijk AP, Zijlstra F, Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Outcome of primary angioplasty for acute myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2138-42.
9. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Ross-Degnan D, Christiansen CL, Gurwitz JH. Effectiveness of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in the elderly: cause for concern in the old-old. *Arch Intern Med*. 2002;162:2139-40.
10. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumhold HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:366-74.
11. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet*. 2000;356:2028-30.
12. Stenestrand U, Wallentin L, Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment-elevation myocardial infarction: one-year follow-up of a large prospective cohort. *Arch Intern Med*. 2003;163:965-71.
13. Minai K, Horie H, Takahashi M, Nozawa M, Kinoshita M. Long-term outcome of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for low-risk acute myocardial infarction in patients older than 80 years: a single-center, open, randomised trial. *Am Heart J*. 2002;143:497-505.
14. De Boer MJ, Ottervanger JP, Van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, Suryapranata H, Zijlstra F. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. A randomised angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1723-8.
15. PCAT collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow-up and analysis of individual patient data from randomised trials. *Am Heart J*. 2003;145:47-57.
16. Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, Gore JM, Avezum A, Spencer F, et al. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;147:253-9.