

## Trombólisis en el anciano con infarto agudo de miocardio. El estudio PRIAMHO

Pedro Pabón Osuna<sup>a</sup>, Fernando Arós Borau<sup>b</sup>, José María San José Garagarza<sup>c</sup>,  
José Bermejo García<sup>d</sup>, Lorenzo López Bescós<sup>e</sup> y Antonio J. Montón Rodríguez<sup>f</sup>

Servicios de Cardiología. <sup>a</sup>Hospital Universitario de Salamanca. <sup>b</sup>Hospital Txagorritxu.  
<sup>c</sup>CMN Marqués de Valdecilla. Santander. <sup>d</sup>Hospital Universitario de Valladolid.

**Introducción.** En ancianos con infarto agudo de miocardio, los beneficios y riesgos de la terapia trombolítica no están bien definidos, debido principalmente a la ausencia de estudios aleatorizados. En el presente estudio hemos examinado el perfil clínico del anciano tratado con trombolíticos y los efectos de dicho tratamiento sobre el curso evolutivo del infarto de miocardio y la mortalidad a 28 días y un año.

**Pacientes y métodos.** Se estudian 733 pacientes consecutivos de edad > 75 años (media = 79,9 años) ingresados en las unidades coronarias de 24 hospitales españoles con el diagnóstico confirmado de infarto agudo de miocardio (IAM) con onda Q. Al ingreso, 293 pacientes fueron tratados con trombolíticos y 440 pacientes recibieron tratamiento estándar. Se estudiaron las diferencias entre ambos grupos en el perfil clínico del IAM, tratamientos en la unidad coronaria, curso evolutivo y mortalidad a 28 días y a un año.

**Resultados.** Los predictores independientes relacionados con el uso de terapia trombolítica fueron la edad (OR: 0,93; IC del 95%: 0,89-0,97), historia de hipertensión arterial (OR: 0,85; IC del 95%: 0,71-1,01), tiempo de retraso al ingreso (OR: 0,998; IC del 95%: 0,997-0,999), localización anterior del infarto (OR: 1,21; IC del 95%: 1,01-1,24) y clase Killip III-IV (OR: 0,79; IC del 95%: 0,64-0,97). Durante la evolución, la trombólisis se asoció con una menor frecuencia de clase Killip III-IV ( $p < 0,00001$ ), bloqueo auriculoventricular completo ( $p = 0,037$ ), defectos de conducción intraventricular ( $p = 0,046$ ) y una incidencia más elevada de accidente cerebrovascular ( $p < 0,01$ ). La mortalidad a los 28 días fue también menor en el grupo que recibió trombolíticos (el 27 frente al 31,3%;  $p = 0,035$ ). Sin embargo, esta diferencia desapareció cuando el análisis fue ajustado con otras covariables, como la edad, la toma de aspirina y la clase Killip III-IV (OR: 1,29; IC del 95%: 0,87-1,92).

**Conclusiones.** Los resultados de este estudio sugieren que, en el anciano con IAM, la trombólisis se asocia con un curso evolutivo menos complicado y con una me-

nor mortalidad a 28 días. Sin embargo, estos resultados pueden estar mediados en parte por otras variables como la edad, uso más frecuente de aspirina y un mayor número de pacientes en clase Killip III-IV excluidos de la terapia trombolítica.

**Palabras clave:** *Infarto. Trombólisis. Geriatría.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1443-1452)

### Thrombolysis in the Elderly with Acute Myocardial Infarction. The PRIAMHO Study

**Introduction.** In the elderly with acute myocardial infarction the risks and benefits of thrombolytic therapy are not well defined due mainly to the lack of randomized trials. In the present study we examined the clinical profile of the aged treated with thrombolytic agents and the effects of that therapy on 28 day and 1 year mortality.

**Patients and methods.** We studied 733 patients aged > 75 years (mean: 79.9) admitted to the Coronary Care Unit (CCU) of 24 Spanish hospitals with a confirmed diagnosis of Q-Wave myocardial infarction (MI). On admission, 293 patients were treated with thrombolytics and 440 patients received standard therapy. The difference between the two groups in the clinical profile of MI, treatments administered in CCU, evolutive course and 28 day and 1 year mortality were assessed.

**Results.** The independent predictors related to the use of thrombolytic therapy were age (OR: 0.93; 95% CI: 0.89-0.97), history of arterial hypertension (OR: 0.85; 95% CI: 0.71-1.01), delay time to admission (OR: 0.998; 95% CI: 0.997-0.999), anterior location of infarct (OR: 1.21; 95% CI: 1.01-1.24) and Killip Class III-IV (OR: 0.79; 95% CI: 0.64-0.97). During the evolution thrombolysis therapy was associated with lower rates of Killip III-IV ( $p < 0.00001$ ), complete AV block ( $p = 0.037$ ), intraventricular conduction defects ( $p = 0.046$ ) and a higher incidence of stroke ( $p < 0.01$ ). The 28-day mortality was also significantly lower in the group receiving thrombolytics (27 vs 31.3%;  $p = 0.035$ ). However, this difference disappeared when the analysis was adjusted with other variables such as age, administration of aspirin and Killip Class III-IV (OR: 1.29; 95% CI: 0.87-1.92).

**Conclusions.** The results of this trial suggest that in the elderly with acute myocardial infarction thrombolysis

Correspondencia: Dr. P. Pabón Osuna.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario.  
Paseo de San Vicente, 58-182. 37007 Salamanca.  
Correo electrónico: ppabon@argored.com

Recibido el 3 de febrero del 2000.

Aceptado para su publicación el 3 de julio del 2000.

is associated with a less complicated evolutive course and a lower 28-day mortality. However, these findings could be mediated by other covariables such as age, more frequent use of aspirin and a higher number of patients with Killip Class III-IV excluded from the thrombolytic therapy.

**Key words:** *Myocardial infarction. Thrombolysis. Geriatrics.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1443-1452)

## INTRODUCCIÓN

En el infarto de miocardio, la edad es reconocida como el predictor más importante del pronóstico a corto y a largo plazo<sup>1,2</sup>. En el estudio GUSTO-1<sup>2</sup> se describieron tasas de mortalidad a 30 días del 3% en pacientes de edad inferior a 65 años, el 9,5% entre 65 y 74 años, el 19,6% entre 75 y 84 años y el 30,3% en el grupo de edad igual o superior a los 85 años. En este estudio, la mortalidad a un año alcanzó cifras del 40-47% en los pacientes de edad superior a los 85 años, en contraste con una mortalidad inferior al 5% entre los pacientes de edad inferior a 65 años. Estos datos tienen una especial relevancia debido a que la prevalencia del infarto de miocardio aumenta con la edad y, como consecuencia del incremento en la esperanza media de vida, se estima en un 20% el crecimiento que la población anciana experimentará en los próximos años<sup>3,4</sup>.

En España, los resultados del estudio PRIAMHO demuestran que aproximadamente la mitad de todos los pacientes que ingresan en las unidades coronarias (UC) por infarto agudo de miocardio (IAM) tienen una edad mayor de 65 años y, de ellos, un 15% son mayores de 75 años<sup>5</sup>.

Los resultados de numerosos ensayos clínicos han demostrado de un modo concluyente la eficacia del tratamiento trombolítico en el IAM, de modo que la fibrinólisis intravenosa es en la actualidad la primera opción terapéutica en los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST en el electrocardiograma<sup>6-10</sup>. Sin embargo, la evidencia de beneficio de la trombólisis en los ancianos es limitada. En un análisis de los principales ensayos clínicos aleatorizados<sup>10</sup>, la mortalidad a 35 días en el subgrupo de edad superior a 75 años fue del 24,3% entre los pacientes tratados con trombolíticos, frente al 25,3% en pacientes que no recibieron dicho tratamiento. En cifras absolutas, el beneficio atribuible a la trombólisis fue de 10 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados, pero el intervalo de confianza (IC) fue muy amplio, sugiriendo que dicha terapia puede ser tanto beneficiosa como perjudicial y, adicionalmente, la reducción del riesgo relativo (RR) de muerte fue tan sólo marginal (RR: 0,96; IC del 95: 0,88-1,05). No obstante, como consecuencia de la alta tasa de mortalidad del infarto de miocardio en los ancianos, las

guías actuales del ACC/AHA para el manejo de pacientes con IAM establecen una recomendación de clase IIa para la trombólisis en la población de edad superior a 75 años, a pesar de la controversia sobre el beneficio, utilidad y eficacia de este tratamiento<sup>11</sup>.

En el presente estudio se analizan las diferencias entre los pacientes con infarto de miocardio con onda Q y edad superior a 75 años, tratados y no tratados con trombolíticos, en el perfil clínico del infarto de miocardio al ingreso, terapias administradas en la unidad coronaria, complicaciones evolutivas y mortalidad a 28 días y a un año.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes y grupos de estudio

Se trata de un estudio de cohortes basado en el registro PRIAMHO (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario), con un período de seguimiento de 28 días y un año.

La población del estudio consistió en 733 pacientes consecutivos de ambos sexos y edad igual o superior a 75 años que ingresaron en las UC de 24 hospitales españoles entre los meses de octubre de 1994 y septiembre de 1995 con el diagnóstico confirmado de IAM con onda Q. Se seleccionaron los hospitales participantes en el proyecto PRIAMHO que cumplieron los criterios de control de calidad establecidos. Los pacientes incluidos en el registro fueron clasificados en dos grupos según si habían recibido o no trombolíticos: el grupo 1 incluyó a 293 pacientes que recibieron terapia fibrinolítica al ingreso y el grupo 2 estuvo formado por 440 pacientes que no fueron tratados con trombolíticos. Los criterios de exclusión de la trombólisis en el grupo 2 fueron: la edad avanzada (8,2%), retraso de tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la unidad coronaria (40%), contraindicaciones médicas para la terapia antitrombótica (17,5%) y otras causas no especificadas (34,3%).

### Variables

La recogida y codificación de las variables se estandarizó de acuerdo con los criterios previamente establecidos en el estudio PRIAMHO<sup>12</sup>, utilizándose una base de datos común para el posterior proceso de la información. Para los propósitos del estudio se seleccionaron las siguientes variables: *a)* demográficas (edad, sexo); *b)* factores de riesgo coronario: historia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y tabaquismo; *c)* enfermedad vascular periférica; *d)* historia de enfermedad coronaria (angina de pecho, infarto de miocardio, angioplastia coronaria previa y cirugía de revascularización coronaria previa); *e)* localización electrocardiográfica del infarto, y *f)* retraso

TABLA 1. Características diferenciales al ingreso entre los pacientes tratados y no tratados con trombolíticos

	Trombólisis (n = 293)	Sin trombólisis (n = 440)	Total (n = 733)	p
<b>Factores de riesgo coronario</b>				
Edad (media [DE])	79,4 (3,8)	80,5 (4,2)	79,9 (4,1)	< 0,0001
Sexo femenino (%)	35,2	44,1	40,5	0,015
Hipertensión arterial (%)	42,7	48,0	45,8	0,16
Diabetes mellitus (%)	21,5	28,2	25,5	0,042
Hipercolesterolemia (%)	19,1	14,1	16,1	0,07
Claudicación intermitente (%)	7,2	8,9	8,2	0,41
Fumadores activos (%)	15,7	10,0	12,3	0,021
<b>Historia de enfermedad coronaria</b>				
Angina previa (%)	21,5	23,0	22,4	0,64
Infarto previo (%)	15,4	15,5	15,4	0,97
ACTP previa (%)	0,3	0,2	0,3	0,77
Cirugía coronaria previa (%)	1,0	1,6	1,4	0,51
<b>Características del IAM</b>				
Localización anterior (%)	50,9	43,2	46,2	0,041
Retraso en min (mediana [rango])	120 (15-5.940)	288 (10-7.320)	180 (10-7.320)	< 0,0001
Retraso < 4 h (%)	73,1	40,5	54,2	< 0,0001

(minutos) desde el comienzo de los síntomas al ingreso en la unidad coronaria.

### Acontecimientos de interés

Se estudiaron las diferencias entre los dos grupos del estudio en: *a*) la mortalidad a 30 días y un año; *b*) complicaciones durante el curso evolutivo en la unidad coronaria, y *c*) tratamientos administrados en la unidad coronaria.

### Análisis estadístico

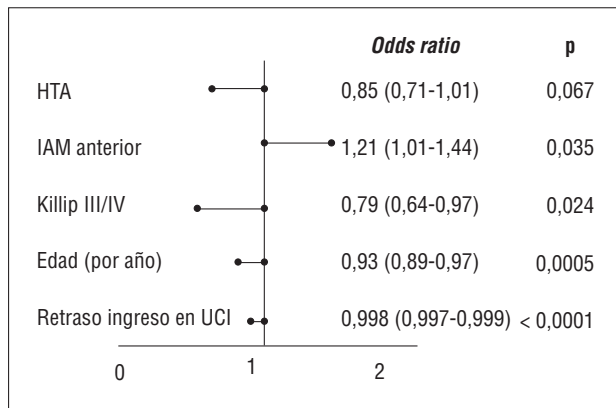
Las variables continuas son presentadas como medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, en función del tipo de distribución estadística de las variables. Las variables discretas se presentan como porcentajes. El estudio comparativo entre los grupos se realizó mediante el test de la *t* de Student o el test de la *U* de Mann-Whitney en las variables continuas y la prueba de la  $\chi^2$  en las variables discretas. Se realizó un análisis estratificado para evaluar el efecto de la terapia trombolítica sobre la mortalidad en función de la presencia frente a la ausencia de variables seleccionadas. En el estudio del valor predictivo de la trombólisis sobre la mortalidad a 28 días se aplicó un análisis multivariante de regresión logística ajustado para posibles factores de confusión previamente seleccionados. Se realizaron varios modelos logísticos para analizar el efecto de la trombólisis en el modelo final tras la exclusión de variables con alto impacto sobre la mortalidad, como el uso de aspirina o la clase funcional Killip III/IV. Un valor de  $p < 0,1$  fue el criterio exigido para la incorporación de variables al modelo logístico. Las funciones de supervivencia a un año fueron

estudiadas mediante el modelo no ajustado de Kaplan-Meier y análisis de regresión de Cox, ajustado con covariables previamente seleccionadas.

## RESULTADOS

### Características al ingreso en la unidad coronaria (tabla 1)

Los pacientes que recibieron trombolíticos tuvieron una edad ligeramente menor, aunque con significación estadística, que los no tratados con trombolíticos (79,4 frente a 80,5 años;  $p < 0,0001$ ), así como una prevalencia significativamente más baja de mujeres (el 35,2 frente al 44,1%;  $p = 0,015$ ) y diabetes mellitus (el 21,5 frente al 28,2%;  $p = 0,042$ ) y una tasa más elevada de tabaquismo activo (el 15,7 frente al 10%;  $p = 0,021$ ). No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la historia de enfermedad coronaria o intervencionismo (angioplastia o cirugía de revascularización) previos al ingreso en la UC. La mediana de tiempo desde el comienzo de los síntomas al ingreso en la unidad coronaria fue significativamente menor en los pacientes tratados con trombolíticos (120 frente a 288 min;  $p < 0,0001$ ). Con respecto a la localización del IAM, estimada mediante el ECG al ingreso, en el grupo activo de tratamiento se observó una prevalencia significativamente más alta de infartos anteriores (el 50,9 frente al 43,2%;  $p = 0,041$ ). En el modelo multivariante de regresión logística (fig. 1), los factores independientes asociados con una reducción en la probabilidad de recibir terapia trombolítica fueron el incremento de edad (un 7% por cada año de edad), la historia de hipertensión arterial (15%), insuficiencia



**Fig. 1.** Predictores independientes relacionados con la probabilidad de utilización de fármacos trombolíticos en ancianos con infarto agudo de miocardio. HTA: historia de hipertensión arterial; retraso al ingreso en UCI: tiempo en minutos desde el inicio de los síntomas al ingreso en unidad coronaria.

**TABLA 2. Tratamientos en la unidad coronaria**

	Con trombólisis	Sin trombólisis	Total	p
Aspirina (%)	92,8	82,0	86,4	0,00003
Heparina i.v. (%)	52,2	54,8	53,8	0,49
Betabloqueantes (%)	16,7	11,8	13,8	0,059
Nitratos (%)	70,0	65,7	67,4	0,22
Nifedipino (%)	3,1	3,9	3,5	0,57
Diltiazem (%)	3,1	6,6	5,2	0,035
Verapamilo (%)	1,0	0,9	1,0	0,87
IECA (%)	31,1	28,6	29,6	0,48
Dopamina/ dobutamina (%)	24,9	32,5	29,5	0,027
Lidocaína (%)	13,7	6,6	9,4	0,001
Amiodarona (%)	6,1	8,0	7,2	0,35
Insulina (%)	9,6	15,0	12,8	0,03

cardíaca en clase Killip III-IV (21%) y aumento del tiempo de retraso en minutos, desde el inicio de los síntomas al ingreso en la unidad coronaria (0,2%). Por el contrario, la localización anterior del infarto se relacionó con un aumento medio del 21% en la probabilidad de recibir terapia trombolítica al ingreso.

**Tratamientos administrados en la unidad coronaria (tabla 2)**

En el grupo tratado con trombolíticos se usaron con más frecuencia aspirina (el 92,8 frente al 82%; p = 0,00003), betabloqueantes (el 16,7 frente al 11,8%; p = 0,059) y lidocaína (el 13,7 frente al 6,6%; p = 0,001), en comparación con el grupo que no recibió terapia trombolítica. Por el contrario, entre los pacientes que no recibieron tratamiento trombolítico se observó un uso más frecuente de inotrópicos simpaticomiméticos (el 32,5 frente al 24,9%; p = 0,027), diltiazem (6,6 frente al 3,1%; p = 0,035) e insulina (15,0 frente al

**TABLA 3. Complicaciones en la unidad coronaria y mortalidad a los 28 días**

	Con trombólisis	Sin trombólisis	Total	p
Mortalidad (%)	27,0	34,3	31,3	0,035
Clase Killip III-IV (%)	19,5	32,6	25,0	0,0001
Fibrilación ventricular (%)	2,0	4,8	3,7	0,055
Taquicardia ventricular (%)	9,9	8,2	8,9	0,42
Fibrilación auricular (%)	14,0	15,5	14,9	0,58
Bloqueo AV completo (%)	7,8	12,7	10,8	0,037
TCIV (%)	4,8	8,6	7,1	0,046
Rotura de pared libre (%)	4,4	4,3	4,3	0,94
Rotura de MP (%)	0,3	0,5	0,4	0,81
Rotura de septo IV (%)	1,7	0,9	1,2	0,34
Disfunción de MP (%)	1,4	2,0	1,8	0,49
Angina postinfarto (%)	9,9	9,8	9,8	0,95
Reinfarto (%)	6,1	5,5	5,7	0,69
AVC (%)	2,0	0,2	1,0	0,01

TCIV: trastornos de conducción intraventricular agudos; MP: músculo papilar; AVC: accidente cerebrovascular.

9,6%; p = 0,03). La administración de heparina intravenosa, nitratos, otros calcioantagonistas, inhibidores de la ECA y amiodarona se usó con una frecuencia similar en ambos grupos.

**Complicaciones durante el curso evolutivo en la unidad coronaria (tabla 3)**

Durante el curso evolutivo en la unidad coronaria, en el grupo tratado con trombolíticos fueron significativamente menos frecuentes la insuficiencia ventricular izquierda, definida como Killip III-IV (el 19,5 frente al 32,6%; p < 0,00001), la fibrilación ventricular (el 2,0 frente al 4,8%; p = 0,055), el bloqueo auriculoventricular de tercer grado (el 7,8 frente al 12,7%; p = 0,037) y los trastornos agudos de la conducción intraventricular (el 4,8 frente al 8,6%; p = 0,046). Por el contrario, los resultados del estudio pusieron de manifiesto una tasa significativamente más elevada de accidente cerebrovascular entre los pacientes que recibieron terapia trombolítica (el 2,0 frente al 0,2%; p = 0,01). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el resto de las complicaciones evolutivas seleccionadas para el estudio (tabla 4).

**Mortalidad a 28 días**

Durante los primeros 28 días de la evolución murieron 230 pacientes (31,3%), de los cuales 79 (27%) recibieron terapia trombolítica y 151 (34,3%) no la recibieron. La diferencia de mortalidad a los 28 días entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (p = 0,035). En la tabla 4 se exponen las diferencias en la historia personal y las características clínicas al

TABLA 4. Historia personal y características clínicas de los pacientes según la supervivencia a 28 días

	Supervivientes (n = 503)	Muertos (n = 230)	Total (n = 733)	p
<b>Factores de riesgo</b>				
Edad, media (DE)	79,5 (3,8)	81,3 (4,3)		< 0,00001
Sexo femenino (%)	37,4	47,4	43,1	0,01
Hipertensión arterial (%)	45,9	45,7	45,8	0,94
Diabetes mellitus (%)	25,0	26,5	25,5	0,67
Hipercolesterolemia (%)	16,7	14,8	16,1	0,51
Claudicación intermitente (%)	8,5	7,4	8,2	0,59
Tabaquismo activo (%)	13,1	10,4	12,3	0,30
<b>Historia de enfermedad coronaria</b>				
Angina previa (%)	21,7	23,9	22,4	0,49
Infarto previo (%)	15,1	16,1	15,4	0,73
ACTP previa (%)	0,0	0,9	0,3	0,036
Cirugía coronaria previa (%)	1,6	0,9	1,4	0,43
<b>Características del IAM</b>				
Localización anterior (%)	44,9	49,1	46,2	0,29
Retraso < 4 h (%)	53,2	56,5	54,2	0,42

ingreso en la unidad coronaria entre los supervivientes y no supervivientes. Las variables basales relacionadas con un incremento de la mortalidad fueron la edad y el sexo femenino. Por el contrario, no tuvieron una influencia estadísticamente significativa sobre la mortalidad otros factores de riesgo coronario (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo hipercolesterolemia, claudicación intermitente), la historia de enfermedad coronaria, la localización del infarto ni la ventana de tiempo entre el comienzo de los síntomas y el ingreso en la unidad coronaria. En el análisis estratificado por variables (tabla 5), el aumento de la mortalidad asociado al sexo femenino fue estadísticamente significativo sólo en el subgrupo no tratado con trombólisis ( $p = 0,035$ ), mientras que el aumento de la mortalidad asociado a la localización anterior del infarto demostró una tendencia, aunque no significativa estadísticamente, sólo en el subgrupo que recibió terapia trombolítica ( $p = 0,09$ ). Adicionalmente, los fumadores tendieron hacia una menor tasa de mortalidad en el subgrupo no tratado con trombolíticos ( $p = 0,072$ ).

#### Predictores independientes de mortalidad: análisis multivariante (tabla 6)

En el análisis de regresión logística, las variables relacionadas con un aumento significativo de la mortalidad a 28 días fueron la edad (OR: 1,14; IC del 95%: 1,08-1,19) y la clase clínica de Killip III/IV (OR: 10,49; IC del 95%: 6,92-15,91), mientras que la aspirina se asoció con una reducción marcada y significativa del riesgo ajustado de muerte (OR: 0,32; IC del 95%: 0,18-0,51). La trombólisis en este estudio no tuvo un impacto significativo sobre la mortalidad, si bien el riesgo relativo de muerte a ella asociado mostró una

TABLA 5. Características basales y mortalidad a los 28 días en pacientes con frente a sin terapia trombolítica

	Mortalidad a 28 días					
	Con trombólisis (n = 293)			Sin trombólisis (n = 440)		
	Presente	Ausente	p	Presente	Ausente	p
Sexo femenino	31,1	24,7	0,24	39,7	30,1	0,035
Retraso < 4 h	28,2	23,4	0,41	36,5	30,8	0,24
Angina previa	30,2	26,1	0,51	35,6	33,9	0,75
Infarto previo	31,1	26,2	0,49	33,8	34,4	0,92
Hipertensión arterial	26,4	27,4	0,85	34,1	34,5	0,93
Hipercolesterolemia	25,0	27,4	0,71	32,3	34,7	0,71
Tabaquismo activo	30,4	26,3	0,56	22,7	25,6	0,09
Diabetes mellitus	27,0	27,0	0,99	35,5	33,9	0,75
Claudicación intermitente	28,6	26,8	0,86	28,2	34,9	0,40
IAM anterior	31,5	22,2	0,07	34,7	34,0	0,87

Las cifras expresan porcentajes.

amplia variabilidad, relacionada con la eliminación de ciertas variables del modelo logístico, como la clase Killip III/IV, el empleo de aspirina y, en menor magnitud, los betabloqueantes.

#### Mortalidad a un año

En el período comprendido entre los 28 días y un año se registraron 48 muertes adicionales (9,54%), cifra que representa una tasa de mortalidad acumulativa a un año del 37,9% para el grupo completo de pacientes incluidos en el estudio. En la figura 2 se exponen las curvas de supervivencia de ambos grupos durante el primer año de seguimiento. En el análisis no ajusta-

TABLA 6. Predictores independientes de mortalidad a los 28 días: análisis multivariante

	Mortalidad a 28 días, <i>odds ratio</i> (IC del 95%)			
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Trombólisis	1,29 (0,87-1,92)	0,94 (0,66-1,33)	1,14 (0,77-1,68)	0,80 (0,57-1,12)
Edad	1,14 (1,08-1,19)	1,09 (1,05-1,14)	1,14 (1,09-1,20)	1,11 (1,06-1,15)
Sexo femenino	1,12 (0,75-1,67)	1,47 (1,04-2,09)	1,08 (0,73-1,59)	1,36 (0,97-1,91)
Diabetes mellitus	0,98 (0,63-1,51)	1,05 (0,72-1,54)	0,96 (0,63-1,48)	1,07 (0,73-1,54)
Colesterol	1,14 (0,67-1,93)	1,11 (0,70-1,77)	1,11 (0,66-1,86)	1,07 (0,69-1,69)
Tabaco	1,10 (0,66-2,03)	1,04 (0,61-1,79)	1,12 (0,62-2,04)	1,04 (0,61-1,77)
Localización anterior del IAM	0,85 (0,58-1,25)	1,16 (0,84-1,63)	0,83 (0,57-1,21)	1,14 (0,82-1,57)
Aspirina	0,32 (0,28-0,51)	0,30 (0,19-0,48)	-	-
Betabloqueantes	0,58 (0,31-1,07)	0,38 (0,22-0,69)	-	-
Clase Killip III-IV	10,49 (6,92-15,91)	-	11,14 (7,42-16,72)	-

do (análisis de Kaplan-Meier), la supervivencia media a un año fue significativamente superior en el grupo tratado con trombolíticos ( $75,5 \pm 13$  frente a  $40,6 \pm 7,3$  días;  $p = 0,018$ ). Sin embargo, en el análisis de regresión de Cox, ajustado para las covariables edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, clase Killip y empleo de aspirina, la diferencia en la supervivencia al año entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (OR: 0,93; IC del 95%: 0,67-1,27;  $p = 0,64$ ).

## DISCUSIÓN

### Utilización de trombolíticos en el paciente anciano

En la actualidad, la trombólisis es considerada como el tratamiento de elección en el IAM asociado con elevación del segmento ST en el electrocardiograma de superficie. Sin embargo, la evidencia empírica obtenida de registros hospitalarios y ensayos clínicos controlados demuestra que los pacientes ancianos tienen una menor probabilidad de recibir terapia trombolítica. Así, en el National Registry of Myocardial Infarction<sup>13</sup>, las tasas registradas de trombólisis fueron del 33% en pacientes de 65-74 años, del 19% entre 75 y 84 años y del 7% en los pacientes de edad igual o superior a 85 años. De modo similar, en pacientes de edad superior a 75 años la terapia trombolítica se usó solamente en el 5% de los pacientes incluidos en el Registro MITI<sup>14</sup> y en el 9,7% de los pacientes del metaanálisis del FTT Collaborative Group<sup>10</sup>. En un análisis multivariante realizado en pacientes de edad superior a 65 años y ajustado con covariables demográficas y clínicas se observó una relación inversa entre la edad y el uso de terapia trombolítica (OR: 0,92; IC del 95%: 0,89-0,95)<sup>14</sup>. En nuestro estudio, la trombólisis se administró al 40% de los pacientes incluidos, cifra que es notablemente superior a la comunicadas en otros estudios clínicos y similar a la tasa media del 42% observada en el estudio PRIAMHO durante el mismo período de tiempo<sup>15</sup>. Las diferencias observadas en nuestro estudio en compara-

ción a otros estudios publicados en la bibliografía tiene al menos dos posibles explicaciones. En primer lugar, debido a su diseño observacional, el estudio PRIAMHO incluyó a pacientes no seleccionados, en contraste con el sesgo de selección de edad observado en los ensayos clínicos. Así, en una revisión de 214 estudios clínicos, con una población de 150.920 pacientes con infarto de miocardio, el 60% de los estudios excluyeron a los pacientes de edad superior a 75 años<sup>16</sup>. Una segunda explicación es el probable sesgo de selección relacionado con las características de los hospitales participantes. En el estudio PRIAMHO, sólo 33 hospitales finalizaron la fase piloto y, de ellos 24 hospitales, que cumplían los requisitos de control de calidad, fueron finalmente incluidos y terminaron el estudio<sup>15</sup>. Esta cifra es únicamente representativa del 10% de los hospitales españoles dotados de UCIC<sup>17</sup>. Dada la voluntariedad de participación se ha sugerido que los centros incluidos son aquellos con una mayor motivación<sup>18</sup> y probablemente mejor capacitados de recursos asistenciales, incluyendo la trombólisis.

### Perfil clínico del anciano tratado con trombolíticos

La decisión de no administrar trombolíticos en los ancianos con IAM es probablemente multifactorial. En la fase piloto del Cooperative Cardiovascular Project, un estudio diseñado para mejorar la calidad asistencial de los beneficiarios de Medicare<sup>19</sup>, Krumholz et al<sup>14</sup> encontraron 133 razones de exclusión de trombólisis en ancianos potencialmente candidatos a dicho tratamiento. Entre ellas se citaron el retraso en la presentación, la edad avanzada, ausencia de dolor torácico, historia de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, criterios electrocardiográficos inespecíficos, infartos grandes o pequeños, shock, distrés respiratorio, posible pericarditis, cálculos renales, anemia, cirugía en los seis meses previos a la presentación, historia de ACV transitorio, agitación y sexo femenino, entre las más frecuentes. En nuestro estudio, las causas de exclusión de la terapia trombolítica fueron la edad avanzada

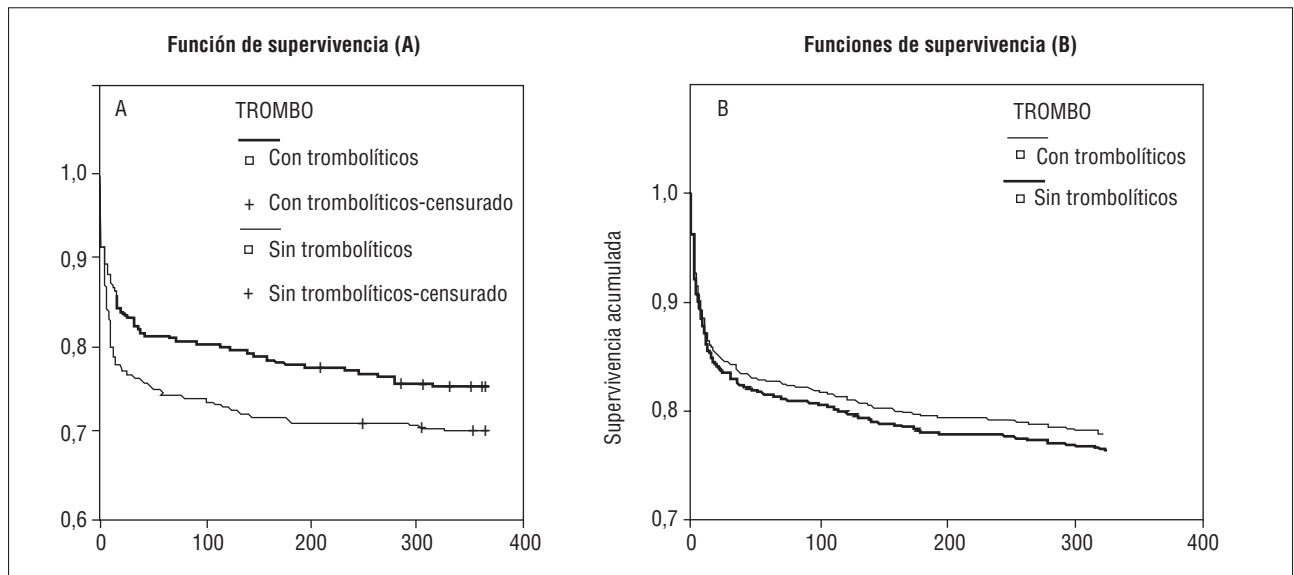


Fig. 2. A: curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes tratados y no tratados con trombolíticos. B: análisis de la supervivencia según el modelo de regresión de Cox, ajustado para las covariables: sexo, hipertensión, diabetes, clase Killip y empleo de aspirina.

(8%), retraso excesivo entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UC (40%), contraindicaciones establecidas (17,5%) y otras no especificadas (34,3%). En el estudio univariante, la terapia trombolítica se usó con una frecuencia significativamente más alta en pacientes con infartos de localización anterior y en los fumadores, mientras que el sexo femenino, la diabetes mellitus y el retraso en la presentación del IAM se relacionaron con una utilización menos frecuente de fármacos fibrinolíticos. En el análisis multivariante, el perfil clínico del anciano tratado con trombolíticos se caracterizó por una edad menos avanzada, una prevalencia más elevada de infarto de localización anterior, historia menos frecuente de hipertensión arterial, menor tiempo de demora desde los síntomas al ingreso en la UC y una tasa más baja de insuficiencia cardíaca, definida como clase clínica de Killip III/IV. La inclinación de los clínicos a excluir de la trombólisis a los pacientes de edad más avanzada puede ser debida al mayor riesgo de complicaciones letales relacionadas con el tratamiento en este sector de la población. Así, el exceso de mortalidad asociado con la trombólisis se ha estimado en un 3 por 1.000 en los pacientes tratados en el rango de edad de 65-74 años y del 26 por 1.000 en los pacientes mayores de 75 años<sup>10</sup>. Se han sugerido como causas más probables la hemorragia intracraneal, la rotura cardíaca, arritmias letales, daño microvascular y hemorragia intramiocárdica<sup>6,7,19-24</sup>. La probabilidad de exclusión de la trombólisis se observó en 12 de cada 100 pacientes de nuestro estudio por cada hora de retraso en la presentación, desde el inicio de la sintomatología. Este hecho es consistente con la pérdida de beneficio que, en términos absolutos, se estima en un 2% por cada hora de demora en la administración

del trombolítico<sup>10</sup>. El uso menos frecuente de trombolíticos entre los pacientes con historia de hipertensión arterial ha sido comunicado también en otros estudios<sup>25</sup> y es potencialmente atribuible al mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas relacionadas con el tratamiento en este grupo. De hecho, aunque la historia de hipertensión no es una contraindicación para el uso de trombolíticos<sup>26,27</sup>, se ha documentado que una hipertensión diastólica severa, superior a 110 mmHg, aumenta en cinco veces el riesgo de hemorragia intracraneal<sup>27</sup> y en el estudio del FTT Collaborative Group<sup>10</sup> la hipertensión arterial severa al ingreso se asoció con una tendencia hacia una mayor mortalidad en los pacientes tratados con trombolíticos. Con respecto a la localización del infarto de miocardio, la mayor inclinación hacia el uso de trombolíticos en pacientes con infarto anterior, observada en nuestro estudio, puede ser explicada por el mayor beneficio del tratamiento en los pacientes con infartos de dicha localización. Así, en el análisis del Fibrinolytic Therapy Trialists<sup>10</sup> el número de vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados fue de 37 en los infartos de localización anterior, frente a tan sólo ocho en aquellos de localización inferior. Resultados similares fueron documentados en un subanálisis del estudio GISSI<sup>28</sup>. En nuestro estudio, la tasa de pacientes en clase clínica de Killip III/IV fue significativamente más baja en el grupo que recibió terapia trombolítica. Sin embargo, dado que la clase Killip al ingreso no fue codificada, este hallazgo puede significar bien una reducción en la incidencia de edema pulmonar o shock cardiogénico en los pacientes tratados con trombolíticos o que una mayor proporción de pacientes en clase Killip III/IV al ingreso fueran excluidos de la terapia

trombolítica. En relación con la segunda hipótesis, en el Cooperative Cardiovascular Project<sup>14</sup>, los pacientes con clase Killip III/IV tuvieron una probabilidad menor de recibir terapia trombolítica al ingreso hospitalario (OR: 0,56; IC del 95%: 0,48-0,70). En conclusión, y con la posible excepción de la clase clínica, los datos de nuestro estudio sugieren que en la práctica clínica la trombólisis tiende a individualizarse en los ancianos, observándose una mayor inclinación hacia su uso en los pacientes con un beneficio potencialmente mayor (infarto anterior, menor tiempo de retraso) y una menor tendencia a tratar a los pacientes con un mayor riesgo de complicaciones (muy ancianos, hipertensos).

### Curso evolutivo y mortalidad

El nivel de evidencia sobre el beneficio de la trombólisis en los ancianos es limitado, debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados. El estudio multicéntrico Thrombolytic Therapy in an Older Patient Population, específicamente diseñado para evaluar la eficacia de la trombólisis en pacientes mayores de 75 años, fue finalizado de manera prematura como consecuencia de un número elevado de pacientes con contraindicaciones potenciales para la trombólisis y a la resistencia de los investigadores para aleatorizar pacientes al grupo placebo<sup>29</sup>. Por consiguiente, la información sobre los beneficios y riesgos de la trombólisis en la población anciana procede de los ensayos clínicos y estudios de cohortes que no fueron diseñados con este objetivo. Sin embargo, la extrapolación de los resultados obtenidos en este tipo de estudios tiene importantes limitaciones. En primer lugar, la exclusión sistemática de los ancianos en los ensayos clínicos puede afectar de un modo importante a las conclusiones finales de los mismos. Así, en el análisis del Fibrinolytic Therapy Trialists<sup>10</sup> los pacientes mayores de 75 años fueron representativos de tan sólo el 10% de la población total de pacientes incluidos en el metaanálisis de modo que, aunque el beneficio absoluto de la trombólisis fue de 10 vidas salvadas por 1.000 pacientes tratados, el intervalo de confianza fue muy amplio (-16 a 36) por lo que la reducción del riesgo fue marginal (RR: 0,96; IC del 95%: 0,88-1,05). En un estudio publicado por Rich<sup>30</sup> a partir de los datos de seis importantes estudios multicéntricos, la trombólisis se asoció con una reducción significativa de la mortalidad, del 16,9%, en los pacientes ancianos ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, únicamente dos de estos seis estudios (GISSI, ISIS-2) incorporaron pacientes mayores de 75 años. De ellos, en el estudio GISSI la trombólisis se asoció a una reducción no significativa, del 12,7%, en la mortalidad de pacientes de edad superior a 75 años, mientras que, por el contrario, en el estudio ISIS-2 la reducción de la mortalidad asociada con la trombólisis fue del 41,2% en los pacientes de edad superior a los 80 años. Otro factor que complica la inter-

pretación de los estudios clínicos es el sesgo de selección de los pacientes seleccionados, de modo que un análisis de cuatro importantes estudios multicéntricos (ASSET, GISSI, MITI, TIMI) demostró que la mortalidad del infarto de miocardio en la fase hospitalaria es notablemente más elevada en los pacientes excluidos de los estudios que en aquellos seleccionados<sup>31</sup>. La mortalidad acumulativa observada en nuestro estudio fue del 31,3% a los 28 días y 37,9% al año de seguimiento. La tasa de mortalidad en nuestro estudio es algo más elevada que la comunicada en otros estudios clínicos, un hecho que se debe, probablemente, a la edad más avanzada de los pacientes incluidos en nuestro registro. Así, el promedio de edad en nuestro estudio fue de 79,9 años, en comparación con un punto de corte de 75 años en el estudio ASSET<sup>9</sup> y de 70 años en los estudios AIMS e ISIS-2<sup>7,8</sup>. En contraste, la tasa de mortalidad observada en el estudio GISSI<sup>6</sup>, que incluyó a pacientes de edad superior a 75 años, fue similar a la observada en nuestro estudio (con trombólisis del 28,9%; sin trombólisis del 33,1%). En el análisis univariante, la trombólisis se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad (de un 24,3 a un 27%;  $p = 0,035$ ). Sin embargo, en el análisis ajustado mediante regresión logística la terapia trombolítica no tuvo un impacto significativo sobre la mortalidad y, por el contrario, se asoció con una tendencia no significativa hacia un incremento del riesgo de muerte (OR: 1,29; IC del 95%: 0,87-1,92). La edad y la clase Killip III/IV tuvieron un significativo impacto sobre la mortalidad, mientras que la terapia con aspirina se relacionó con una reducción media del riesgo del 68%. El riesgo relativo de muerte descendió de 1,29 a 1,18 cuando las variables aspirina y betabloqueantes fueron suprimidas del modelo logístico, a 0,94 con la eliminación de la variable Killip III/IV y a 0,80 tras la supresión de las tres variables. Así pues, los resultados de nuestro estudio sugieren que el aparente beneficio de la trombólisis en el estudio univariante podría estar mediado por el uso más frecuente de aspirina y la mayor tasa de exclusión del tratamiento trombolítico en los pacientes de mayor riesgo (edad más avanzada, clase Killip III/IV). Adicionalmente, la menor prevalencia de diabéticos y mujeres en el grupo tratado con trombolíticos puede haber influido también en los resultados observados en nuestro estudio. Del mismo modo, en el estudio no ajustado de Kaplan-Meier, el análisis de la supervivencia a un año demostró una tasa de supervivencia significativamente mayor entre los pacientes que recibieron tratamiento trombolítico, pero dicha diferencia desapareció cuando la función de supervivencia fue ajustada con otras covariables mediante un modelo de regresión de Cox. Estos datos podrían sugerir un sesgo de selección hacia el uso de trombolíticos en pacientes menos graves y, en este sentido, los resultados de otros estudios clínicos han demostrado que, en las poblaciones no incluidas en los



protocolos de investigación, los pacientes tratados con trombolíticos tienen una menor prevalencia de mujeres, angina preinfarto, infarto previo, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca<sup>3,32,35</sup>. En un reciente estudio observacional que incluyó a 7.876 pacientes de edad superior a 76 años, la terapia trombolítica se asoció con un aumento significativo de la mortalidad a 30 días (OR: 1,38; IC del 95%: 1,12-1,71;  $p = 0,003$ ), no apreciándose beneficio alguno en ninguno de los subgrupos analizados<sup>36</sup>. Los autores de este estudio sugieren que la ausencia de beneficio de la trombólisis en los pacientes de edad muy avanzada podría estar relacionada con un exceso de hemorragia cerebral (2,6% en dicho estudio) y con un riesgo aumentado de rotura cardíaca. En nuestro registro, la trombólisis se asoció con una tasa de accidente cerebrovascular del 2%, un exceso de 10 veces en comparación con los pacientes que no recibieron trombolíticos e idéntico al observado en el estudio FFT Collaborative Group<sup>10</sup>. Éste y otros estudios publicados<sup>23,24</sup> han demostrado una evidente relación entre trombólisis y hemorragia cerebral, si bien no existe una explicación definitiva para este hecho. Así pues, los resultados de nuestro estudio sugieren que los datos observados en pacientes más jóvenes no deberían extrapolarse a las poblaciones de edad más avanzada y que, hasta que no se lleven a cabo estudios aleatorizados, la terapia trombolítica debería ser individualizada en dicho subgrupo de población.

### Limitaciones del estudio

Aunque en el presente estudio no se demuestra un beneficio estadísticamente significativo de la trombólisis sobre la mortalidad del infarto de miocardio en los pacientes de edad superior a los 75 años, ciertas características relacionadas con el diseño y los criterios de inclusión de pacientes han podido contribuir a los resultados finales del estudio. En primer lugar, el diseño observacional y no experimental del estudio, así como la heterogeneidad de hospitales participantes, constituyen probablemente una importante limitación a la interpretación de los resultados ya que, a pesar de que el tratamiento estadístico multivariante tiende a amortiguar las diferencias de homogeneidad entre los grupos, un control exhaustivo de todos los factores relacionados con la mortalidad es virtualmente imposible de realizar. Así, en el grupo no tratado con trombolíticos, el criterio de exclusión del tratamiento fue un excesivo retraso entre el comienzo de los síntomas y el ingreso en la unidad coronaria en el 40% de los pacientes. Si se asume una relación inversa entre el retraso del ingreso y la «gravedad» del infarto de miocardio, los pacientes excluidos de la terapia trombolítica representarían un grupo de más bajo riesgo en comparación con los que recibieron dicho tratamiento. Adicionalmente, una tercera parte de los pacientes fueron excluidos de

la terapia trombolítica por razones no explicadas; este hecho refleja con probabilidad una gran variabilidad en los criterios de inclusión y exclusión de pacientes del tratamiento. Otro posible factor de distorsión lo constituye la incidencia más baja de presentación de insuficiencia cardíaca (Killip III y IV) entre los pacientes que recibieron terapia trombolítica. En nuestro estudio, cuando la variable Killip III/IV fue excluida del análisis multivariante, la trombólisis se asoció con una reducción no significativa de la mortalidad, pero la diferencia entre los grupos se perdió cuando dicha variable fue controlada en el análisis de regresión. Dado que la insuficiencia cardíaca es uno de los más importantes predictores de mortalidad en el infarto de miocardio, la inclusión de pacientes con mejor función ventricular podría haber subestimado el beneficio potencial de la trombólisis en la población estudiada. En relación con este punto, aunque no existe una evidencia concluyente sobre la eficacia de la trombólisis en el shock cardiogénico, en el FFT Collaborative Group los pacientes con hipotensión arterial al inicio demostraron una tendencia favorable sobre la mortalidad, sugiriendo un beneficio del tratamiento en dicho grupo<sup>10</sup>. Por todo lo anterior, creemos que en los pacientes muy ancianos con infarto agudo de miocardio el tratamiento trombolítico debería ser individualizado, con la finalidad de optimizar la relación beneficio/riesgo. En este sentido, la terapia trombolítica debería extenderse prioritariamente a los grupos de mayor riesgo, constituidos por pacientes con infartos extensos y/o disfunción ventricular. Por el contrario, es probable que en los pacientes con infartos de pequeño tamaño y alto riesgo de hemorragias mayores, incluyendo la hemorragia intracraneal, los riesgos superen a los beneficios potenciales del tratamiento.

### Conclusiones

En conclusión, los resultados del estudio PRIAMHO en relación con el uso trombolítico en los pacientes con infarto agudo de miocardio y edad igual o superior a los 75 años pueden ser resumidos en los siguientes aspectos:

1. Los pacientes con infartos de localización anterior tienen una mayor probabilidad de recibir terapia trombolítica que aquellos con infarto de miocardio de otras localizaciones.
2. Los factores relacionados con un aumento en la probabilidad de exclusión de terapia trombolítica fueron el incremento de la edad, la historia de hipertensión arterial, el retraso temporal desde el inicio de los síntomas y la presencia de insuficiencia cardíaca severa (Killip III-IV).
3. La trombólisis se asoció con una reducción significativa de la mortalidad a 28 días y a un año en el análisis univariante, pero no en el modelo multivariante.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J et al. For the GUSTO-1 Investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an International trial of 41021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-1668.
- White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes JR, Granger CB, Weaver D et al, for the GUSTO-1 Investigators. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-1 Trial. *Circulation* 1996; 94: 1826-1833.
- Weaver ED, Litwin PE, Martin JS, Kundchuk PJ, Maynard C, Eisenberg MS et al. The MITI Project Group: effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 657-662.
- Stason WB, Sanders CA, Smith CA, Smith HC. Cardiovascular care of the elderly economic consideration. *J Am Coll Cardiol* 1987 (Supl A): 18A-21A.
- De los Reyes López M. La Unidad Coronaria y el anciano con cardiopatía isquémica en España: De la información epidemiológica a la realidad clínica. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48 (Supl 3): 44-58.
- GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della streptochinasi nell'Infarto miocardico). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
- AIMS (Apsac Intervention Mortality Study) Trial Study Group. Effects of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled trial. *Lancet* 1988; 1: 545-549.
- The Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 349-360.
- Fibrinolytic therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results of all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF et al. 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: 1016-1030.
- Cabadés A, Marrugat J, Arós F, López-Bescos L, Pereferrer D, De los Reyes M et al, en nombre de los investigadores del estudio «Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario» (PRIAMHO). Bases para un registro de infartos agudos de miocardio en España. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 393-404.
- Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Rubison M, Chandra N, Rogers WJ. Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy of patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1996; 124: 283-291.
- Krumholz HM, Murillo JE, Chen J, Vaccarino V, Radford MJ, Ellerbeck EF et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 1683-1688.
- Cabadés A, López-Bescos L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabón P et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 767-775.
- Gurwitz JH, Col NF, Audr J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 1417-1422.
- Marrugat J, Sala J. Registros de morbimortalidad en cardiología: metodología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 48-57.
- Sanz G. El estudio PRIAMHO [comentario editorial]. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 776-777.
- Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E et al. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarction treated with thrombolysis. The Investigators of the Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). *N Engl J Med* 1993; 329: 1442-1448.
- Pedro PG, Pereirinha A, Fluzza M, Correia LC, Dias E, Pinto F et al. Thrombolysis in acute myocardial infarction in the aged. A greater risk of cardiac rupture? *Rev Portug Cardiol* 1991; 10: 133-139.
- Honan MB, Harrell FE, Reimer KA, Califf RM, Mark DB, Pryor DB et al. Cardiac rupture, mortality and the timing of thrombolytic therapy: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 359-367.
- Loukinan KL, O'Neill W, Laufer N, Lew A, Timmis GC. Myocardial rupture complicating tissue plasminogen activator therapy of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 94.
- TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-627.
- International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20991 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with and without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-75.
- Chandra H, Yarzebski J, Godberg RJ, Savageau J, Singleton C, Gurwitz JH et al. Age-Related Trends (1986-1993) in the use of thrombolytic agents in patients with acute myocardial infarction. The Worcester Heart Attack Study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 741-746.
- De Jaegere P, Arnold AA, Balk AH, Simoons ML. Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 289-294.
- Gore JM, Sloan M, Price TR, Randall AMY, Bovill E, Collen D et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the thrombolysis in myocardial infarction study. *Circulation* 1991; 83: 448-459.
- Mauri R, Gasparini M, Barbonaglia L, Santoro E, Franzosi MG, Tognoni G et al. Prognostic significance of the extent of myocardial injury in acute myocardial infarction treated with streptokinase (the GISSI Trial). *Am J Cardiol* 1989; 63: 1291-1295.
- Ross AM. The TTOPP Study: lessons from an aborted trial. *J Myocardial Ischemia* 1990; 2: 65-69.
- Risch MW. Acute Myocardial Infarction in the Elderly. *Cardiology* 1990; 77: 79-86.
- Grines CL, De Maria AN. Optimal utilization of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: concepts and controversies. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 223-231.
- Forman DE, Gutiérrez-Bernal JL, Wei JY. Management of acute myocardial infarction in the very elderly. *Am J Cardiol* 1992; 93: 315-326.
- Krunholz HM, Friesinger GC, Cook EF, Lee TH, Rouan GW, Goldman L. Relationship of age with eligibility for thrombolytic therapy and mortality among patients with suspected acute myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 127-131.
- Behar S, Abidaner E, Caspi A, David D, Flich M, Friedman Y et al. Frequency of use of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction in Israel. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1291-1294.
- Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, Jaiyesimi IA, Ramos RG, Timmis GC et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 173-177.
- 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: 2239-2246.