

 ORIGINAL CONTRIBUTION

ONLINE FIRST

# Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction The INFUSE-AMI Randomized Trial

*JAMA*. 2012;307(17):1817-1826

Published online March 24, 2012. doi:10.1001/jama.2012.421

# Introducción

- La ATC 1<sup>a</sup> es el tratamiento de elección para el SCA con SST.
- Sin embargo, la recuperación de miocardio a menudo es subóptima, en parte debido a la embolia microvascular.
- Hay dos estrategias descriptas para evitar la microembolia
  - Bolo y mantenimiento de Abxicimab intracoronario
  - Tromboaspiración manual

# Introducción

- El mecanismo por el cual podrían mejorar los endpoints clínicos sería salvar miocardio.
- Sin embargo, hay resultados conflictivos con los dos métodos descritos anteriormente (pacientes, dispositivos, etc) acerca de si reducen el infarto o mejoran resultados clínicos.

- Estudio abierto, factorial 2x2, simple ciego, multicéntrico y randomizado.
- 4 grupos:
  - Aspiración (6F Export Catheter) seguido de abxicimab (0,25 mg/kg via Infusion Catheter)
  - Aspiración sola
  - Abxicimab solo
  - Ninguno de los 2 tratamientos
- Tratados con AAS indefinidamente y clopidogrel o prasugrel por al menos 1 año. RNM a los 30 días y seguimiento clínico a 30 días y 1 año.

# Criterios de inclusión



- Pacientes > 18 años
- Síntomas compatibles con SCA de más de 30 min con supradesnivel del segmento ST > 1 mm en dos o más derivaciones contiguas de V1-V4 o nuevo BCRI
- Consulta dentro de las 4 hs y ATC dentro de las 5 hs
- DA proximal o medio con TIMI 0-2, en ausencia de tortuosidad, calcificación, enfermedad difusa o TCI

# Criterios de exclusión

- Contraindicaciones para utilizar las drogas del estudio o contraste.
- IAM previo, CRM previo, ATC a DA previa.
- Contraindicación para RNM cardíaca
- $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$
- Plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$
- $\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$  o antecedente de sangrado reciente
- Shock al ingreso

# Endpoints

- Eficacia primario:
  - Tamaño del infarto a 30 días (porcentaje del VI) en pacientes con abxicimab vs no abxicimab
- Eficacia secundario
  - Tamaño del infarto a 30 días (porcentaje del VI) en pacientes con tromboaspiración vs no tromboaspiración
- Otros de eficacia
  - Reperusión angiográfica (TIMI, MBG), resolución del ST a los 60 min y resultados clínicos a 30 días y 1 año.

# Endpoints

- MACE:
  - Muerte, reinfarto, nuevo IC severa, rehospitalización por IC
- MACCE:
  - Muerte, reinfarto, ACV y TVR
- Sangrado
  - Horizons-AMI, GUSTO, TIMI



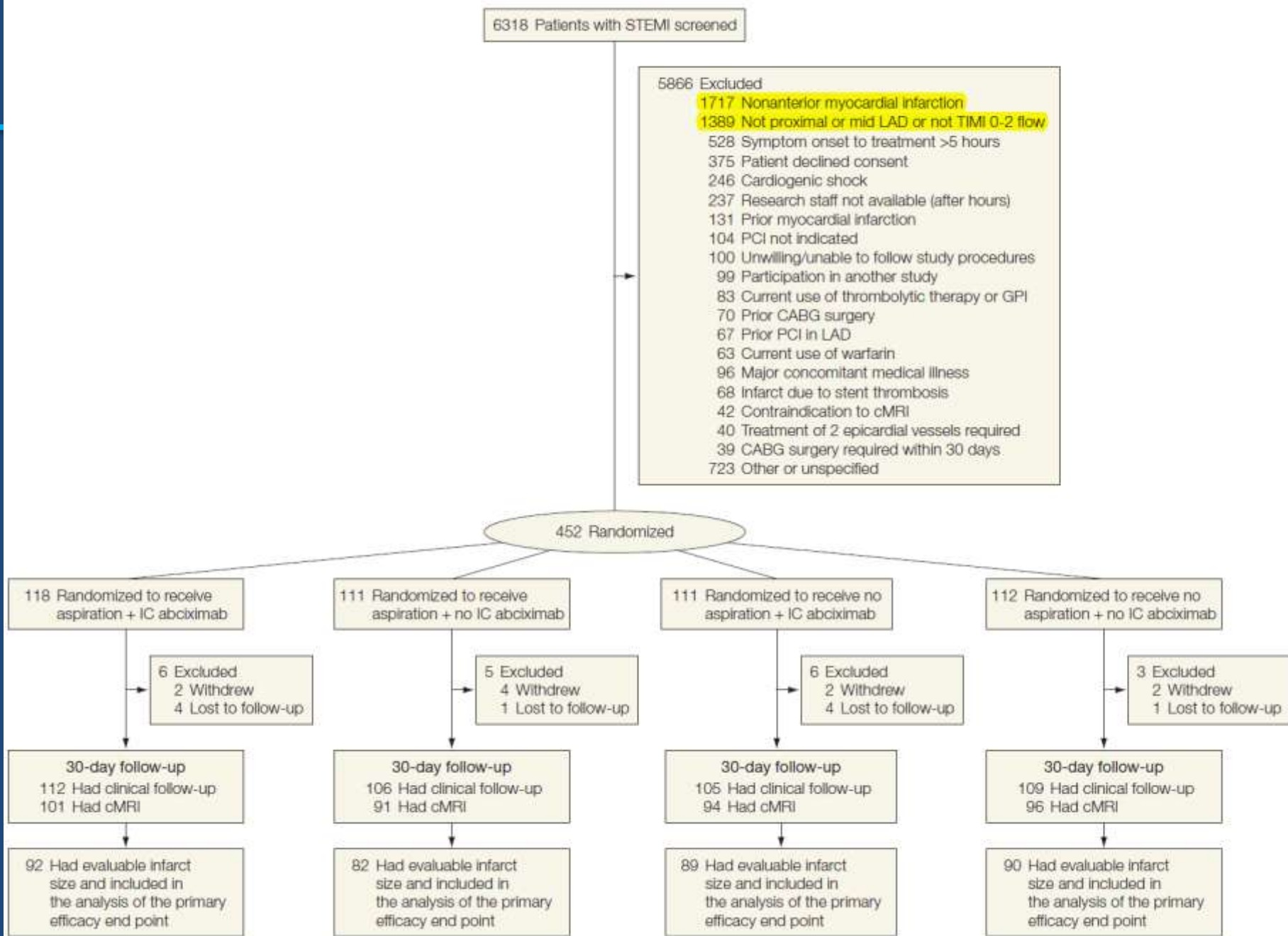
# Análisis estadístico

- Se necesitaban 408 pacientes para demostrar con un poder el 80% una reducción del 25% del infarto (del 24% al 18%). Se aumentó a 452 para compensar las pérdidas del seguimiento y las RNM mal realizadas.
- El análisis se realizó por intención de tratar.

# Resultados

- Entre Nov/2009 y Dic/2011, se seleccionaron 6318 pacientes en 37 centros en 6 países (US, Alemania, Polonia, Austria, Holanda y UK).
- Fueron randomizados un 7,2%.
- La medicación al alta fue AAS, 99,1%, Clopidogrel 66,4%, Prasugrel 31,8%, estatinas 97,7%, BB 96,6%, IECA/ARA II 94,1%.

**Figure.** Diagram of Patient Flow in the INFUSE-AMI Trial



**Table 1.** Baseline Characteristics of the Randomized Groups

	Patients, No./Total No. (%)			
	Aspiration + IC Abciximab (n = 118)	No Aspiration + IC Abciximab (n = 111)	Aspiration + No Abciximab (n = 111)	No Aspiration + No Abciximab (n = 112)
Age, median (IQR), y	60.0 (52.0-66.0)	56.0 (49.0-68.0)	62.0 (53.0-73.0)	62.5 (52.5-71.0)
Male sex	84/118 (71.2)	84/111 (75.7)	85/111 (76.6)	81/112 (72.3)
Body mass index, median (IQR) <sup>a</sup>	26.6 (23.9-29.7)	26.3 (23.8-29.4)	26.8 (24.3-30.5)	26.6 (24.0-28.7)
Killip class				
I	99/118 (83.9)	96/111 (86.5)	82/110 (74.5)	90/112 (80.4)
II	8/118 (6.8)	6/111 (5.4)	13/110 (11.8)	13/112 (11.6)
III	2/118 (1.7)	2/111 (1.8)	0/110	2/111 (1.8)
Hypertension	37/118 (31.4)	30/111 (27.0)	39/111 (35.1)	36/112 (32.1)
Hyperlipidemia	20/117 (17.1)	19/111 (17.1)	18/111 (16.2)	14/112 (12.5)
Diabetes mellitus	15/118 (12.7)	9/111 (8.1)	19/110 (17.3)	8/112 (7.1)
Prior myocardial infarction	0/118	3/110 (2.7)	1/110 (0.9)	0/112
Prior percutaneous coronary intervention	2/118 (1.7)	2/110 (1.8)	3/111 (2.7)	3/112 (2.7)
Cigarette smoking, current	52/117 (44.4)	53/109 (48.6)	46/109 (42.2)	55/112 (49.1)
Symptom to hospital arrival, median (IQR), min	92.5 (65.0-152.0)	100.5 (75.0-158.0)	107.0 (66.5-152.5)	98.0 (67.0-136.0)
Hospital arrival to first device, median (IQR), min <sup>b</sup>	43.0 (30.0-64.0)	48.0 (36.0-69.0)	42.0 (30.0-61.0)	46.5 (34.0-70.5)
Symptom onset to first device, median (IQR), min <sup>b</sup>	141 (120-221)	166 (126-233)	151 (117-205)	160 (126-217)
Infarct artery lesion location <sup>c</sup>				
Proximal left anterior descending	74/118 (62.7)	76/111 (68.5)	68/111 (61.3)	74/112 (66.1)
Mid left anterior descending	49/118 (41.5)	44/111 (39.6)	47/111 (42.3)	48/112 (42.9)
Left ventricular ejection fraction, median (IQR), % <sup>d</sup>	40.0 (35.0-49.0)	40.0 (35.0-48.0)	40.0 (38.0-50.0)	40.0 (31.0-50.0)

**Table 2.** Procedural Outcomes and Reperfusion Indices for the Pooled Randomized Groups

	Patients, No./Total No. (%)					
	Intracoronary Abciximab <sup>a</sup> (n = 229)	No Intracoronary Abciximab <sup>a</sup> (n = 223)	P Value	Aspiration Thrombectomy <sup>b</sup> (n = 229)	No Aspiration Thrombectomy <sup>b</sup> (n = 223)	P Value
Unfractionated heparin administered before cardiac catheterization	142/229 (62.0)	145/223 (65.0)	.51	145/229 (63.3)	142/223 (63.7)	.94
Bivalirudin administered	229/229 (100.0)	222/223 (99.6)	.99	228/229 (99.6)	223/223 (100.0)	.99
Abciximab administered	223/229 (97.4)	5/223 (2.2)	<.001	116/229 (50.7)	112/223 (50.2)	.93
Aspiration performed	119/229 (52.0)	115/223 (51.6)	.93	225/229 (98.3)	9/223 (4.0)	<.001
Number of lesions treated, mean (SD)	1.1 (0.4)	1.2 (0.4)	.28	1.2 (0.4)	1.2 (0.4)	.64
Drug-eluting stents implanted	171/229 (74.7)	157/223 (70.4)	.31	170/229 (74.2)	158/223 (70.9)	.42
Total stent length, median (IQR), mm	24.0 (18.0-34.0)	23.0 (17.0-32.5)	.13	23.5 (18.0-32.0)	24.0 (18.0-35.0)	.30
Maximum stent diameter, median (IQR), mm	3.0 (3.0-3.5)	3.0 (3.0-3.5)	.75	3.0 (3.0-3.5)	3.0 (3.0-3.5)	.20
<b>TIMI flow before PCI<sup>c</sup></b>						
0/1	166/229 (72.5)	158/223 (70.9)	.70	168/229 (73.4)	156/223 (70.0)	.42
2/3	63/229 (27.5)	65/223 (29.1)	.70	61/229 (26.6)	67/223 (30.0)	.42
<b>TIMI flow after PCI<sup>c</sup></b>						
0/1	7/229 (3.1)	2/223 (0.9)	.18	4/229 (1.7)	5/223 (2.2)	.75
2	13/229 (5.7)	17/223 (7.6)	.41	13/229 (5.7)	17/223 (7.6)	.41
3	209/229 (91.3)	204/223 (91.5)	.94	212/229 (92.6)	201/223 (90.1)	.36
Corrected TIMI frame count after PCI, median (IQR) <sup>c</sup>	20 (16-26)	20 (16-26)	.62	20 (16-26)	20 (16-26)	.40
MBG 0/1 after PCI <sup>c</sup>	44/228 (19.3)	40/223 (17.9)	.71	38/229 (16.6)	46/222 (20.7)	.26
MBG 2/3 after PCI <sup>c</sup>	184/228 (80.7)	183/223 (82.1)	.71	191/229 (83.4)	176/222 (79.3)	.26
ST-segment resolution at 60 min, median (IQR), % <sup>c,d</sup>	69.8 (46.0-85.5)	74.1 (52.6-88.2)	.30	71.2 (45.2-87.2)	74.4 (55.8-87.4)	.37
Complete, >70%	101/202 (50.0)	108/187 (57.8)	.13	101/199 (50.8)	108/190 (56.8)	.23
Partial, 30%-70%	73/202 (36.1)	49/187 (26.2)	.04	65/199 (32.7)	57/190 (30.0)	.57
Absent, <30%	28/202 (13.9)	30/187 (16.0)	.55	33/199 (16.6)	25/190 (13.2)	.34

**Table 3.** Thirty-Day Cardiac Magnetic Resonance Imaging Results for the Pooled Randomized Groups

	Intracoronary Abciximab <sup>a</sup> (n = 188)	No Intracoronary Abciximab <sup>a</sup> (n = 184)	P Value	Aspiration Thrombectomy <sup>b</sup> (n = 186)	No Aspiration Thrombectomy <sup>b</sup> (n = 186)	P Value
Infarct size, median [IQR], % of total LV mass <sup>c</sup>	15.1 [6.8-22.7] (n = 181)	17.9 [10.3-25.4] (n = 172)	.03	17.0 [9.0-22.8] (n = 174)	17.3 [7.1-25.5] (n = 179)	.51
Total LV myocardial mass, median [IQR], g	128.6 [106.6-152.4] (n = 181)	130.4 [109.9-155.9] (n = 172)	.55	128.3 [108.9-149.8] (n = 174)	132.0 [107.6-156.1] (n = 179)	.50
Infarct mass, median [IQR], g	18.7 [7.4-31.3] (n = 184)	24.0 [12.1-34.2] (n = 175)	.03	20.3 [9.7-31.7] (n = 178)	21.0 [9.1-34.1] (n = 181)	.36
Total abnormal wall motion score, median [IQR]	7.0 [2.0-10.0] (n = 188)	8.0 [3.0-10.0] (n = 184)	.08	7.5 [2.0-10.0] (n = 186)	7.5 [2.0-10.0] (n = 186)	.89
Left ventricular ejection fraction, median [IQR], %	50.2 [44.2-57.9] (n = 182)	48.9 [42.3-56.7] (n = 179)	.22	49.6 [43.3-56.8] (n = 181)	49.5 [41.8-57.6] (n = 180)	.66

**Table 4.** Clinical Efficacy and Safety End Points at 30 Days for the Pooled Randomized Groups

	No. of Events (%) <sup>a</sup>					
	Intracoronary Abciximab <sup>b</sup> (n = 229)	No Intracoronary Abciximab <sup>b</sup> (n = 223)	P Value	Aspiration Thrombectomy <sup>c</sup> (n = 229)	No Aspiration Thrombectomy <sup>c</sup> (n = 223)	P Value
	<b>Efficacy End Points</b>					
MACCE	11 (4.8)	7 (3.2)	.36	7 (3.1)	11 (5.0)	.31
MACE	16 (7.0)	15 (6.8)	.91	15 (6.6)	16 (7.2)	.81
Death	8 (3.5)	5 (2.3)	.42	7 (3.1)	6 (2.7)	.81
Reinfarction	1 (0.5)	2 (0.9)	.56	1 (0.5)	2 (0.9)	.55
New-onset severe heart failure	7 (3.1)	10 (4.5)	.44	8 (3.5)	9 (4.1)	.77
Rehospitalization for heart failure	0	2 (0.9)	.15	0	2 (0.9)	.15
Stroke	1 (0.4)	0	.32	0	1 (0.5)	.31
Clinically driven TVR	2 (0.9)	3 (1.4)	.65	1 (0.5)	4 (1.8)	.17
Stent thrombosis, definite or probable	2 (0.9)	2 (0.9)	.99	3 (1.4)	1 (0.5)	.33
Acute, <24 h	0	0		0	0	
Subacute, 1-30 d	2 (0.9)	2 (0.9)	.99	3 (1.4)	1 (0.5)	.33
	<b>Bleeding End Points</b>					
HORIZONS-AMI major bleeding	11 (4.9)	8 (3.6)	.50	9 (4.0)	10 (4.6)	.79
TIMI major or minor bleeding	5 (2.2)	4 (1.8)	.75	3 (1.3)	6 (2.8)	.30
TIMI major	5 (2.2)	1 (0.5)	.11	2 (0.9)	4 (1.8)	.40
TIMI minor	0	3 (1.4)	.08	1 (0.5)	2 (0.9)	.55
GUSTO bleeding, any	15 (6.75)	12 (5.5)	.58	12 (5.3)	15 (6.8)	.51
GUSTO severe	10 (4.4)	9 (4.1)	.84	9 (4.0)	10 (4.5)	.77
GUSTO moderate	3 (1.3)	0	.09	2 (0.9)	1 (0.5)	.58
GUSTO mild	2 (0.9)	3 (1.4)	.64	1 (0.4)	4 (1.8)	.17
Any blood product transfusion	4 (1.8)	1 (0.5)	.18	2 (0.9)	3 (1.4)	.64
Thrombocytopenia, in-hospital <sup>d</sup>	2/196 (1.0)	2/179 (1.1)	.99	1/186 (0.5)	3/189 (1.6)	.62

- El bolo de abxicimab intracoronario reduce en forma significativa aunque MODESTA el tamaño del infarto a 30 días (NO así la tromboaspiración).
- Los índices de reperfusión miocárdica, TRS y eventos clínicos no difirieron entre ambas estrategias.



- Diferencias con estudios previos:
  - Se incluyeron sólo pacientes con infarto anterior
  - Todos los que compararon abxicimab intracoronario vs endovenoso fueron seguidos de 12 hs de mantenimiento del mismo
  - El abxicimab fue instilado con el catéter guía en todos los otros estudios
  - El TAPAS redujo levemente el blush y el TIMI con una marcada disminución de la mortalidad al año (aunque no disminuyó el tamaño del infarto medido por enzimas)

# Limitaciones

- Simple ciego
- Estudio de cohorte seleccionada (7.2% de los pacientes randomizados)
- Al cruzar el trombo en el grupo abxicimab con la cuerda podría generar embolia distal
- Catéteres nuevos de mayor tamaño intraluminal
- El tamaño del infarto medido por RNM fue obtenido sólo en el 78.1% al mes

# Limitaciones

- Aunque el tamaño del infarto se redujo en el grupo abxicimab:
  - NO mejoraron los parámetros de reperfusión de la microcirculación
  - El porcentaje fue bajo, 2.3% (IC95% 0.2-4.4%) del total de la masa del VI. Se consideró clínicamente significativa al planear el estudio una reducción del 6%.