

Efectos de la reperfusión tardía en el infarto sobre la morbimortalidad y la función ventricular izquierda: metaanálisis de estudios aleatorizados



JAVIER A. MARIANI^{†,1}, HERNÁN COHEN ARAZI^{†,2}, CARLOS D. TAJER^{MTSAC,3}

Recibido: 08/01/2008

Aceptado: 18/01/2008

Dirección para separatas:

Dr. Javier A. Mariani
Instituto Alexander Fleming
Departamento de Cardiología
Crámer 1180 - 4º Piso
Tel. 6323-2900 interno 6
ja_mariani@hotmail.com

RESUMEN

Objetivos

Evaluar mediante un metaanálisis los efectos de la reperfusión tardía en el IAM (hipótesis de la arteria abierta) sobre la morbimortalidad y la fracción de eyección (Fey).

Material y métodos

Se incluyeron estudios aleatorizados controlados (EAC) que compararan angioplastia (ATC) con tratamiento médico (TM) en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) que permanecieran con la arteria ocluida > 12 horas, con un seguimiento > 3 meses. Se realizaron búsquedas electrónicas y en listas de referencias.

Resultados

Ocho EAC, que sumaron 2.972 pacientes, cumplieron los criterios de inclusión; los estudios incluyeron entre 30 y 2.166 pacientes (media: 77). El intervalo entre el IAM y la ATC fue de 25 horas a 26,3 días (media: 8,3 días).

En forma global se detectó una tendencia a la reducción del riesgo de muerte [RR 0,73 (IC 95% 0,46-1,16)] y al incremento del riesgo de IAM [RR 1,15 (IC 95% 0,76-1,72)]. Hubo una tendencia a la reducción en las internaciones por IC con la ATC con un RR de 0,56 (0,26-1,21) y una reducción significativa de procedimientos de revascularización con un RR de 0,82 (0,70-0,97). La Fey en el seguimiento fue 2,39 puntos mayor en el grupo ATC (-0,06-4,84).

Sin embargo, la evaluación de los datos según la calidad de los estudios demuestra que el beneficio sobre la mortalidad se concentra en los EAC de menor calidad [0,50 (0,25-0,99)], mientras que no existe tal beneficio en los EAC de mayor calidad [0,89 (0,53-1,51)].

No hubo heterogeneidad significativa, excepto en los efectos sobre la fracción de eyección (p de heterogeneidad = 0,03); el nivel de inconsistencia general fue moderado. Existen evidencias de sesgo de publicación.

Conclusiones

Sobre la base de estos resultados, el metaanálisis indica que efectuar una angioplastia tardía en vasos ocluidos en el infarto no aporta beneficios sobre la morbimortalidad. Los resultados entusiastas de los primeros ensayos de pequeñas dimensiones pueden ser atribuidos a sesgos de publicación y a déficits en el diseño.

Se registra un discreto incremento en la Fey con la intervención que no se tradujo en beneficios clínicos en esta población de bajo riesgo, aunque sería interesante su estudio en pacientes con compromiso significativo de la función ventricular.

REV ARGENT CARDIOL 2008;76:11-19.

Palabras clave > Enfermedad coronaria - Infarto de miocardio - Remodelación ventricular - Cirugía - Vasos coronarios

| | | |
|-----------------------|--|--|
| Abreviaturas > | ATC Angioplastia transluminal coronaria | ICC Insuficiencia cardíaca congestiva |
| | EAC Estudios aleatorizados controlados | VFD Volumen de fin de diástole |
| | IAM Infarto agudo de miocardio | VFS Volumen de fin de sístole |
| | IC Insuficiencia cardíaca | TM Tratamiento médico |

Departamento de Cardiología Clínica, Instituto Alexander Fleming

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Médico de Planta de Unidad Coronaria y Cardiología Clínica, Instituto Alexander Fleming

² Coordinador de Unidad Coronaria, FLENI

³ Jefe del Departamento de Cardiología Clínica, Instituto Alexander Fleming

INTRODUCCIÓN

Las estrategias de reperfusión con agentes trombolíticos o angioplastia primaria han logrado disminuir la morbimortalidad del infarto agudo de mio-cardio y su beneficio está relacionado con la precocidad con que se aplican. (1) Sin embargo, un porcentaje relevante de pacientes acuden en forma tardía o luego de la trombólisis no logran recanalizar adecuadamente la arteria. (2, 3) La persistencia de vaso ocluido se ha relacionado con mayor mortalidad y disfunción ventricular. (4-6) La eventual ventaja de destapar los vasos ocluidos luego del período en el cual esta intervención puede interrumpir el proceso de evolución de isquemia a necrosis en las primeras horas del infarto, en ausencia de síntomas de isquemia recurrente, se ha denominado hipótesis de la arteria abierta. (7, 8) Esta hipótesis sostiene que la revascularización tardía de la arteria responsable del infarto puede contribuir a evitar la remodelación ventricular adversa, preservar la función ventricular y prevenir arritmias. (9) Diferentes ensayos han evaluado el papel de la angioplastia practicada después de la ventana de tiempo delimitada por las primeras horas de evolución, con resultados contradictorios sobre puntos finales clínicos, variaciones en la fracción de eyección o los volúmenes ventriculares en el seguimiento. (2)

El efecto de la angioplastia es complejo, dado que un eventual beneficio de la recuperación del flujo anterógrado en algunos casos podría ser contrabalanceado con el riesgo potencial de complicaciones del procedimiento, la embolización distal y la pérdida de circulación colateral. (10) Muchos de estos ensayos han tenido un escaso número de pacientes, pero luego de la publicación reciente de un estudio de mayores dimensiones parece oportuno realizar un metaanálisis que permita aumentar el poder estadístico y poner estos resultados en perspectiva, con el objetivo de analizar sus efectos sobre la morbimortalidad, la fracción de eyección y la remodelación ventricular izquierda. (11)

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión definidos prospectivamente fueron: estudios clínicos prospectivos, controlados, aleatorizados, que incluyeran pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y que compararan la reperfusión con angioplastia (ATC) *versus* el tratamiento conservador (tratamiento médico [TM] sin angioplastia programada) en pacientes con la arteria responsable del IAM ocluida. La aleatorización debía realizarse tras el conocimiento de la anatomía coronaria por angiografía digital y el infarto debía tener al menos 12 horas de evolución. La evaluación de los puntos finales debía realizarse al menos 3 meses después de la intervención.

Se excluyeron los estudios no aleatorizados, aquellos en los que no fue posible obtener los datos necesarios para el metaanálisis y los informes repetidos de un mismo estudio, con la excepción de que agregara información no referida en la comunicación principal del estudio.

Búsqueda

Se realizó una búsqueda, utilizando los términos “coronary artery”, “myocardial infarction” y “occluded”, en las siguientes bases de datos: CINAHL (1982 a enero del 2007), Cochrane Central Registry of Clinical Trials (CENTRAL), EMBASE (1980 a enero del 2007), Medline (1950 a enero del 2007) y LILACS (1965 a enero del 2007) y en las listas de referencia de revisiones y comunicaciones de estudios. La búsqueda se restringió a los informes en inglés y en humanos.

Puntos finales

Los puntos finales primarios de interés fueron la mortalidad total y cardiovascular.

Los puntos finales secundarios fueron la incidencia de IAM, la internación por insuficiencia cardíaca (ICC), el requerimiento de revascularización, la diferencia en la fracción de eyección y en el volumen de fin de sístole (VFS) y en el volumen de fin de diástole (VFD) del ventrículo izquierdo.

Para los puntos finales clínicos se respetó la definición de cada estudio, aunque hubo algunas diferencias menores en los criterios para definir IAM. En el caso de los puntos finales cuantitativos, se utilizaron las mediciones consignadas en cada estudio, a pesar de que fueron realizadas con diferentes instrumentos (ecocardiograma, ventriculograma radioisotópico, resonancia magnética nuclear).

Los datos de los informes fueron extraídos por dos de los autores (H. C. A. y J. M.) de manera independiente y las diferencias en los datos fueron resueltas por discusión y consenso.

Estadísticas

Se agruparon los efectos del tratamiento de los distintos estudios y se calcularon los riesgos relativos en el caso de los puntos finales binarios y la diferencia de los valores absolutos para los puntos continuos mediante la técnica del metaanálisis con un modelo de efectos aleatorios. Seleccionamos el modelo de efectos aleatorios descrito por DerSimonian y Laird porque los estudios incluyeron poblaciones de características clínicas y tiempos de evolución diversos. (12) Se calcularon los intervalos de confianza del 95% para cada estimado. En los casos en que no fue apropiado calcular una medida sumaria, nos limitamos a la descripción de los resultados.

La presencia de sesgo de publicación se investigó con el uso del *funnel plot* y la prueba de Egger. (13)

La presencia de heterogeneidad se determinó mediante la prueba Q de Cochran (seleccionamos un valor de $p < 0,10$ para indicar la presencia de heterogeneidad significativa) y la inconsistencia mediante el cálculo del I^2 , el cual estima el porcentaje de la variación total a través de los estudios que se debe a la heterogeneidad y no a lo que se podría esperar sólo por azar. (14)

Se realizó una evaluación de calidad de los estudios de acuerdo con criterios publicados, con reemplazo, dada la naturaleza de la intervención investigada, del criterio de doble ciego por la evaluación ciega de los puntos finales. (15) Posteriormente, los estudios se agruparon de acuerdo con su puntaje (*score*) de calidad (mayor que la mediana y menor o igual que la mediana) y se repitieron los análisis en los grupos para investigar posibles orígenes de heterogeneidad e inconsistencia de los resultados.

Para los análisis estadísticos se utilizó el programa Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2003.

RESULTADOS

Se identificaron 1.082 artículos potencialmente relevantes, de los cuales 217 estaban duplicados. Tras una revisión inicial de títulos y resúmenes, se excluyeron 848 informes y quedaron 17 para evaluación. De ellos sólo se utilizaron 10 informes de 8 estudios aleatorizados que cumplieran los criterios de inclusión para extraer los datos (Figura 1). (11, 16-24) Los estudios seleccionados incluyeron 2.972 pacientes postinfarto (1.493 asignados a ATC y 1.479 a TM). La calidad de los informes fue discreta (mediana del puntaje de calidad 2, RIQ 2 a 3). En la Tabla 1 se muestran las características de los estudios incluidos. En la Tabla 2 se detallan las características basales de los pacientes y los intervalos de tiempo a la angioplastia.

Mortalidad

En la Tabla 3 se presentan los datos correspondientes a los puntos finales.

Los resultados del análisis combinado de los ocho estudios, que totalizan 2.972 pacientes, no evidencian diferencias significativas en el riesgo relativo de muerte entre el tratamiento con ATC en comparación con el TM (RR 0,73, IC 95% 0,46-1,16). No se detectó heterogeneidad significativa (p de heterogeneidad 0,22), con una inconsistencia moderada en los resultados (I^2 25,8%) (Figura 2 A).

De manera similar, no se observaron diferencias significativas en el RR de muerte cardiovascular con la ATC en comparación con el TM (RR 0,73, IC 95% 0,44-1,22). No se detectó heterogeneidad significativa (p de heterogeneidad 0,23) y la inconsistencia fue moderada (I^2 25,3%) (Figura 2 B).

Morbilidad

No hubo diferencias significativas en el riesgo de reinfarcto entre los pacientes asignados a ATC y a TM (RR 1,15, IC 95% 0,76-1,72), sin heterogeneidad sig-

nificativa (p de heterogeneidad 0,34) y con un nivel de inconsistencia bajo (I^2 12,2%).

Los datos sobre internación por IC estuvieron disponibles en cinco de los ocho estudios y totalizaron 2.557 pacientes. Se observó una tendencia no significativa a la reducción del riesgo de hospitalización por IC (RR 0,56, IC 95% 0,26-1,21) con amplios intervalos de confianza. No hubo evidencia de heterogeneidad (p de heterogeneidad 0,12), aunque la inconsistencia fue de moderada a alta (I^2 45,8%).

Seis estudios (2.815 pacientes) comunicaron datos sobre la necesidad de revascularización de urgencia. La ATC se asoció con reducción significativa en el riesgo de necesidad de revascularización (RR 0,82, IC 95% 0,70-0,97). No se detectó evidencia de heterogeneidad (p de heterogeneidad 0,39), con un nivel de inconsistencia bajo (I^2 2,1%) (Tabla 3).

Remodelación y función ventricular izquierda

Debido a que los datos de volúmenes ventriculares no están expresados de la misma manera en todos los informes, no es posible agruparlos para obtener estimados precisos de la diferencia al final del seguimiento. En formal global, los estudios sugieren una reducción del VFD que es estadísticamente significativa en tres de los cinco estudios que aportan este dato. (16, 21, 22) De los cinco estudios que informan variaciones del VFS, dos muestran una reducción (16, 22) y uno un incremento estadísticamente significativos, mientras que los otros dos estudios reflejan diferencias no significativas entre los grupos al final del seguimiento. (19, 24)

Los datos correspondientes a la fracción de eyección al final del seguimiento estuvieron disponibles en cinco informes, con un total de 675 pacientes. El análisis combinado de estos estudios muestra un incremento no significativo de la fracción de eyección de 2,39 puntos (IC 95% -0,06-4,84) a favor de la angioplastia, con evidencias de heterogeneidad (p = 0,03) y un nivel de inconsistencia elevado (I^2 60,5%) (Tabla 3).

Análisis adicionales

La evaluación visual mediante el *funnel plot* sugiere que existe sesgo de publicación, aunque el resultado de la prueba de Egger no sea estadísticamente significativo (Figura 3).

En un análisis exploratorio definido *a priori* se dividieron los estudios de acuerdo con su puntaje de calidad. Los estudios con puntaje mayor que la mediana no mostraron ningún efecto sobre la mortalidad, la mortalidad cardiovascular, la incidencia de IAM o de IC; por el contrario, los estudios con un puntaje de calidad menor sugieren una reducción significativa del riesgo de muerte total, una tendencia a la reducción de significancia limítrofe en el riesgo de muerte cardiovascular y efectos no significativos sobre la incidencia de IC e IAM. Con respecto a la fracción de eyección, los dos grupos de estudios sugieren un au-

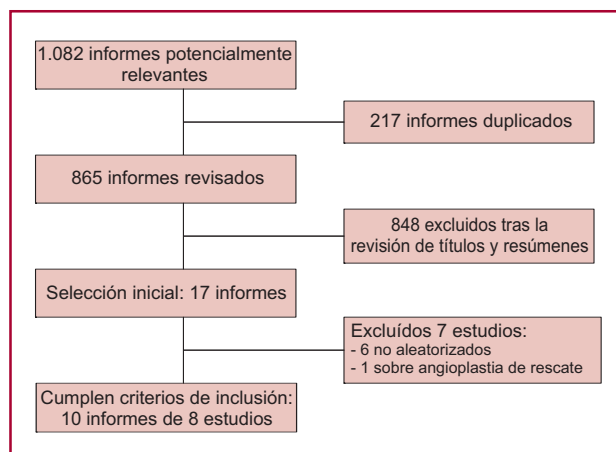


Fig. 1. Flujo de estudios.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión

| Estudios (ref) | Año | n | | Criterios de inclusión | Seguimiento | Punto final | Comentarios |
|--------------------|------|-------|-------|--|-------------|--|---|
| | | ATC | TM | | | | |
| TIMI-6 (24) | 1992 | 34 | 37 | Infarto de 12 a 48 h de evolución, con oclusión persistente de la arteria relacionada con el infarto | 6 meses | Diferencia en la fracción de eyección | Estudio en dos fases, en la inicial, los pacientes con infarto de 6 a 24 h de evolución fueron aleatorizados a t-PA o placebo, 6-24 h después de la administración de la droga, los pacientes con oclusión persistente de la arteria relacionada con el infarto fueron aleatorizados a PTCA o control |
| TOMIIS (23) | 1994 | 25 | 19 | Infarto de 5 días a semanas de evolución, edad menor de 80 años y oclusión de la arteria relacionada con el infarto en la angiografía | 4 meses | Cambio en la fracción de eyección | |
| Horie y col. (22) | 1998 | 44 | 39 | Primer IAM anterosseptal de 24 h a 3 semanas de evolución y oclusión total de la arteria relacionada con el infarto | 50 meses | Muerte cardíaca, reinfarcto y desarrollo de IC | |
| TOAT (21) | 2002 | 32 | 34 | Infarto anterior de 3 días a 4 semanas de evolución, edad \leq 75 años, ausencia de angina posinfarto o shock cardiogénico, fracción de eyección menor del 50% u ondas Q en 3 o más derivaciones precordiales, ausencia de isquemia significativa en la prueba de esfuerzo y oclusión de la arteria descendente anterior | 12 meses | Diferencia en el volumen de fin de sístole | |
| Zeymer y col. (20) | 2003 | 149 | 151 | Infarto de 8 a 42 días de evolución, estenosis significativa u oclusión total de la arteria relacionada con el infarto y ausencia de angina de grado mayor a leve | 56 meses | Sobrevida libre de reinfarcto, revascularización guiada por isquemia o reinternación por angina al año | Si bien el seguimiento a largo plazo no fue un punto final preespecificado, la diferencia en la mortalidad a favor de la angioplastia fue significativa (11,2% versus 4%; p = 0,02) |
| DECOPI (18) | 2004 | 109 | 103 | 20 a 75 años, primer IAM de 2 a 15 días de evolución, ausencia de isquemia significativa y oclusión de la arteria relacionada con el infarto en un segmento proximal con al menos 2 mm de diámetro de referencia | 34 meses | Muerte cardíaca, reinfarcto no fatal o taquiarritmia ventricular (TV o FV) | En un análisis <i>post hoc</i> , la mortalidad de los pacientes con la arteria permeable a los 6 meses fue menor que en los que estaba ocluida (1% versus 9,1; p = 0,032) |
| Silva y col. (17) | 2004 | 18 | 12 | Infarto anterior de 12 h a 14 días de evolución, elevación persistente del ST en al menos 2 derivaciones precordiales contiguas y arteria relacionada con el infarto ocluida | 6 meses | Cambio porcentual en el volumen de fin de sístole | El cambio en la fracción de eyección a los 6 meses favoreció a la angioplastia ($5 \pm 5,09\%$ versus $-0,76 \pm 6,63\%$; p = 0,012) |
| OAT (11) | 2006 | 1.082 | 1.084 | Infarto de 3 a 28 días de evolución, oclusión total de la arteria relacionada con el infarto y un factor de riesgo adicional (fracción de eyección menor del 50%, oclusión de un vaso epicárdico mayor o ambos) | 1.059 días | Muerte, reinfarcto o insuficiencia cardíaca en CF IV | Inicialmente el estudio planeó la inclusión de 3.200 pacientes; luego, el protocolo fue modificado por problemas en el enrolamiento y por una tasa de <i>cross over</i> menor que lo esperado, para incluir 2.400 pacientes. Finalmente se incluyeron 2.166 |

mento significativo y de similar magnitud en este parámetro. El nivel de inconsistencia entre los estudios de baja calidad fue menor que en el análisis global, mientras que entre los estudios con un puntaje de calidad mayor se incrementó la inconsistencia por los resultados más extremos del estudio de Horie y colaboradores. (22)

Dado que la mayor parte de los datos fueron aportados por un solo estudio, se realizó un análisis de sensibilidad, con exclusión de este ensayo, luego de lo cual no se detectaron cambios en la dirección de los estimados, aunque su magnitud se exagera, lo cual es consistente con los datos que sugieren la presencia de sesgo de publicación.

DISCUSIÓN

En nuestro metaanálisis observamos que en los pacientes que después de las 12 horas del comienzo de un IAM persisten con la arteria ocluida y sin evidencias de isquemia recurrente o deterioro hemodinámico la ATC de rutina no aporta beneficios significativos en términos de la mortalidad.

Con respecto a otros puntos finales, se observaron tendencias no significativas en el riesgo de mortalidad cardiovascular del 27% (menor con angioplastia), un incremento del 15% en el riesgo de reinfarcto y una reducción del riesgo del 44% en las internaciones por insuficiencia cardíaca. El único efecto estadísticamente

Tabla 2. Características basales de los pacientes

| Estudios | n | Edad (años) ± DE | | Sexo masculino (%) | | Diabetes (%) | | Hipertensión (%) | | Tabaquismo (%) | | Infarto previo (%) | | Fracción de eyección ± DE | | Tiempo a la ATC ± DE |
|---------------|-------|------------------|-------------|--------------------|------|--------------|------|------------------|------|----------------|------|--------------------|------|---------------------------|-------------|----------------------|
| | | ATC | TM | ATC | TM | ATC | TM | ATC | TM | ATC | TM | ATC | TM | ATC | TM | |
| TIMI-6 | 71 | 59 ± 9 | 55 ± 12 | 71 | 76 | 29 | 16 | 47 | 41 | 76 | 76 | 6 | 8 | 49 ± 10 | 47.1 ± 10 | 25 horas |
| TOMIIS | 44 | 58 ± 12 | 59 ± 12 | 72 | 68 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 0 | 0 | 45 ± 12 | 45 ± 12 | 11,9 ± 10 días |
| Horie y col. | 83 | 61,8 ± 11,9 | 61,6 ± 8,8 | 77 | 74 | 34 | 41 | 43 | 41 | 45 | 53 | 0 | 0 | 45,8 ± 8,7 | 47,9 ± 11,8 | 8,3 ± 9,7 días |
| TOAT | 66 | 59,1 ± 9,7 | 57,6 ± 11,2 | 81 | 80 | 19 | 9 | 28 | 32 | 41 | 47 | NR | NR | 35 ± 1,8 | 35 ± 1,8 | 26,3 ± 17,6 días |
| Zeymer y col. | 300 | 58,2 ± 9,2 | 57,5 ± 9,8 | 84 | 89 | 15 | 17 | 32 | 46 | 59 | 62 | 5 | 3 | NR | NR | NR |
| DECOPI | 212 | 58 | 56 | 87,2 | 82,5 | 19,3 | 10,9 | 30,3 | 32,7 | 75,2 | 70,3 | 0 | 0 | 51 | 50 | 8 días* |
| Silva y col. | 30 | 56,5 ± 9,11 | 52,83 ± 9,5 | 77,8 | 75 | 16,7 | 16,7 | 44,4 | 33,3 | 38,9 | 58,3 | 16,7 | 16,7 | 43,6 ± 11,8 | 45,5 ± 9,8 | 8,3 ± 3,3 días |
| OAT | 2.166 | 58,6 ± 10,8 | 58,7 ± 11,1 | 78 | 78 | 18 | 23 | 48 | 49 | 39 | 39 | 12 | 11 | 47,4 ± 11,3 | 48 ± 11 | 8 días‡ |

ATC: Angioplastia transluminal coronaria. TM: Tratamiento médico. DE: Desviación estándar.

* Rango intercuartil de 5 a 11 días.

‡ Intervalo desde el IAM a la aleatorización. Rango intercuartil: 5 a 16 días.

Tabla 3. Resultados del metaanálisis sobre mortalidad, morbilidad y fracción de eyección del ventrículo izquierdo

| Punto final | Estudios | ATC n/N | TM n/N | RR | IC 95% | p Heterog | I ² (%) |
|------------------------|----------|-----------|-----------|-------|------------|-----------|--------------------|
| Mortalidad | 8 | 108/1.493 | 123/1.479 | 0,73 | 0,46-1,16 | 0,22 | 25,8 |
| Muerte CV | 8 | 75/1.493 | 85/1.479 | 0,73 | 0,44-1,22 | 0,23 | 25,3 |
| Reinfarto | 8 | 82/1.493 | 68/1.479 | 1,15 | 0,76-1,72 | 0,34 | 12,2 |
| Insuficiencia cardíaca | 5 | 51/1.285 | 67/1.272 | 0,56 | 0,26-1,21 | 0,12 | 45,8 |
| Revascularización | 5 | 232/1.406 | 278/1.409 | 0,82 | 0,70-0,97 | 0,39 | 2,1 |
| Fracción de eyección* | 6 | 347 | 328 | 2,39* | -0,06-2,84 | 0,03 | 60,5 |

ATC: Angioplastia transluminal coronaria. TM: Tratamiento médico. CV: Cardiovascular.

* Diferencia media ponderada.

te significativo consistió en una reducción de procedimientos de revascularización del 18%.

En lo relativo a los efectos de la angioplastia sobre la función ventricular izquierda, se observó una mejoría de 2,39 puntos de la fracción de eyección con la estrategia invasiva.

La hipótesis de la arteria permeable sugiere que una serie de mecanismos independientes del salvataje de músculo cardíaco (25, 26) podrían mejorar la cicatrización, prevenir la remodelación (27, 28) y reducir la incidencia de arritmias, (29-32) por lo que es posible esperar una reducción de la mortalidad. Por el contrario, la apertura de una arteria con bajo flujo distal y alta predisposición a la reoclusión, la posibilidad de embolia distal durante el procedimiento y la reducción de vasos colaterales podrían dar por resultado un incremento del riesgo de reinfarto cuando se realiza una ATC fuera de la ventana de salvataje miocárdico y con la única finalidad de mantener la arteria responsable abierta. (33, 34) Asimismo, la revascularización tardía de una zona infartada puede predisponer a arritmias ventriculares por alteración del sustrato eléctrico. (35)

Si bien estos mecanismos podrían ser los responsables de los efectos aparentemente paradójicos que observamos (tendencia a reducir la mortalidad y a incrementar el reinfarto), una explicación alternativa es que existe sesgo de publicación. Estudios de pequeñas dimensiones o de poca calidad metodológica con resultados positivos tienen mayor probabilidad de ser publicados y, por lo tanto, de ser incluidos en revisiones sistemáticas que estudios de características similares pero con resultados negativos, (13) como ocurrió, por ejemplo, con el metaanálisis del magnesio en el infarto. (36) Exploramos esta posibilidad de dos maneras: una con la división de los estudios de acuerdo con la calidad metodológica, en la que los estudios de menor calidad mostraron una reducción significativa del riesgo de muerte, mientras que los estudios de mayor calidad tuvieron un resultado neutro, y la otra por exploración visual del *funnel plot*, la cual sugiere la presencia de sesgo de publicación. Finalmente, un dato adicional que apoya la hipótesis de que este sesgo pudo haber operado en los resultados está dada por los análisis de sensibilidad con exclusión de los resultados del estudio OAT. Al excluir este ensayo

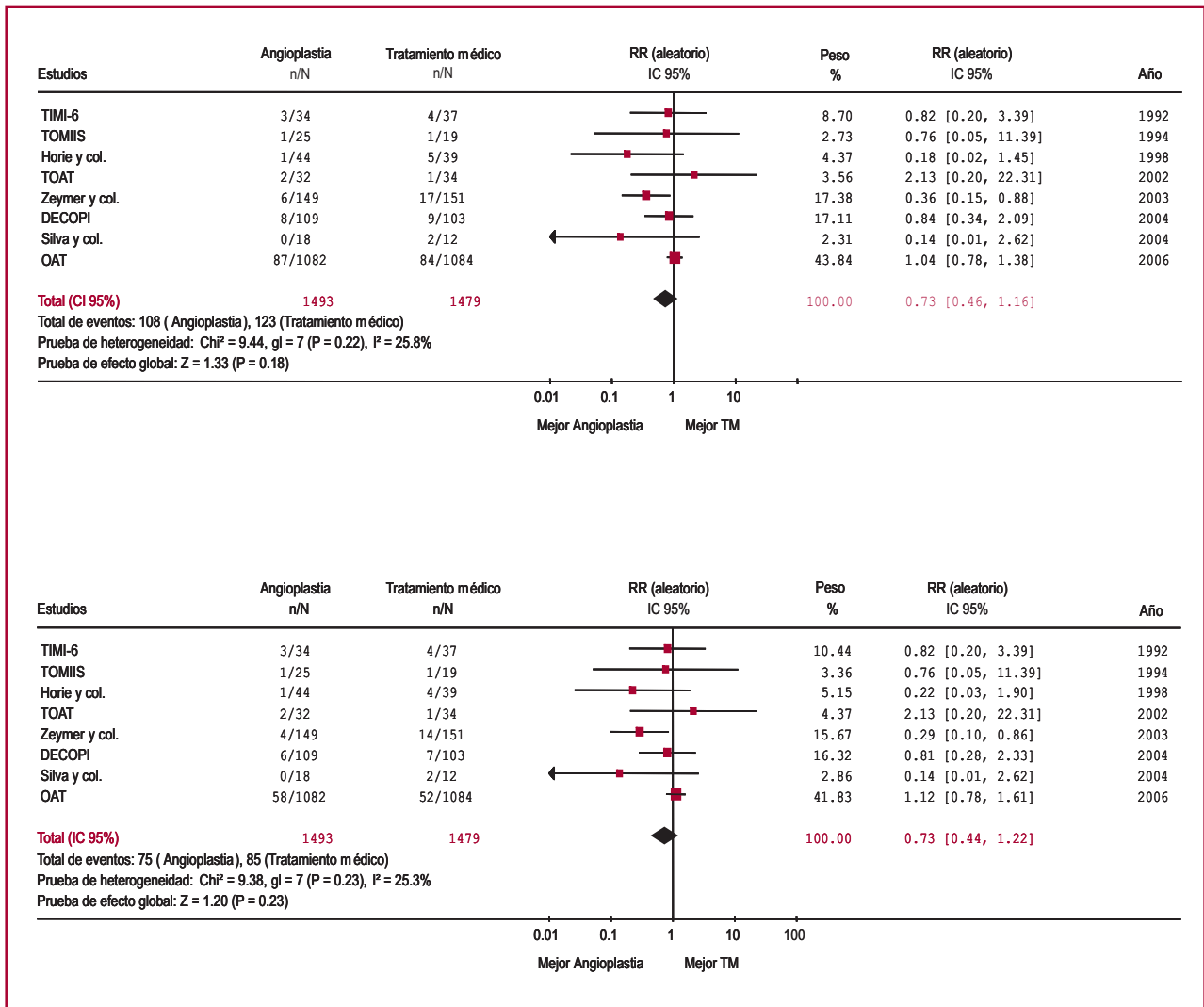


Fig. 2. Efectos de la angioplastia tardía en el infarto sobre la mortalidad.

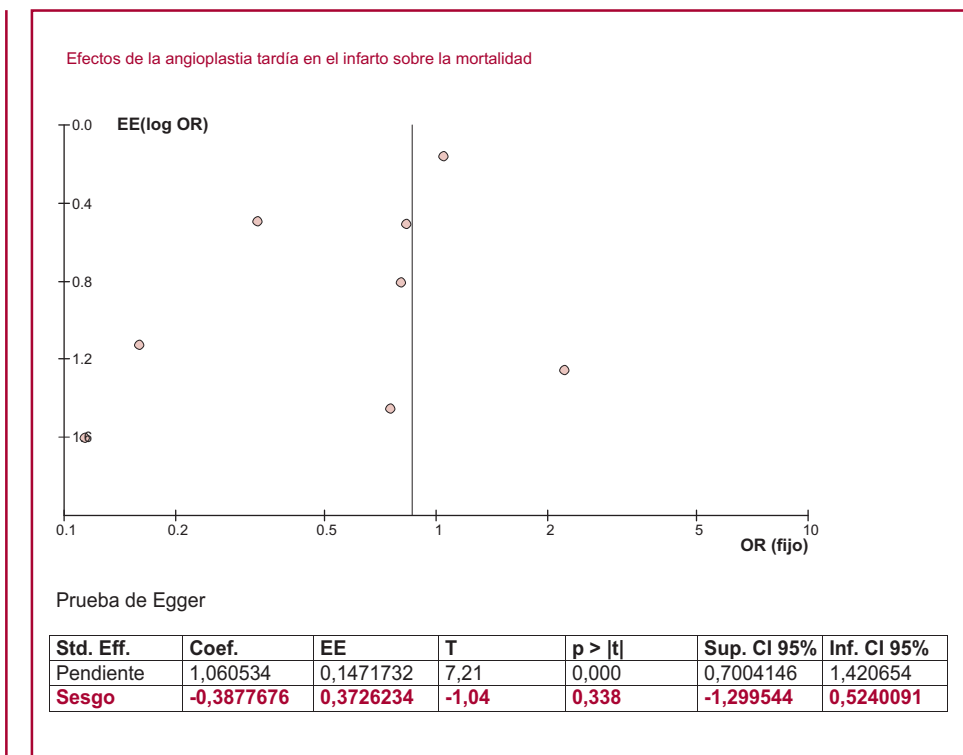
clínico (con 2.166 pacientes) del metaanálisis, se observó una reducción significativa del riesgo de muerte y un efecto neutro sobre el infarto, por lo que es probable que la publicación selectiva de estudios positivos, de pequeñas dimensiones y con defectos metodológicos haya distorsionado los resultados.

La tendencia a reducir las internaciones por insuficiencia cardíaca con la angioplastia es consistente con el incremento observado en la fracción de eyección. A pesar de que este efecto no es suficiente para indicar de rutina el procedimiento, podría señalar futuras líneas de investigación.

Los resultados del metaanálisis no sostienen la hipótesis de la "arteria permeable" acerca de los beneficios independientes del salvataje miocárdico de abrir

arterias ocluidas tardíamente luego del infarto. Tal vez, de existir, tales beneficios sean modestos y estén contrabalanceados por los riesgos de la angioplastia de rutina en este escenario. Otra posibilidad es que no existan efectos independientes del salvataje de miocardio y, en ese caso, la revascularización deba reservarse para los pacientes con arterias ocluidas y evidencias de viabilidad en el territorio de la arteria relacionada con el infarto; sin embargo, no es posible extraer estas conclusiones de nuestro análisis, debido a que está basado sobre el uso no selectivo de la angioplastia. Estudios futuros podrían responder si la utilización selectiva del procedimiento en determinadas subpoblaciones otorga algún beneficio, como el observado en los pacientes con isquemia residual posinfarto. (37)

Fig. 3. Funnel plot y prueba de Egger (véase el texto).



Limitaciones

A pesar de que el protocolo de estudio se desarrolló prospectivamente, el metaanálisis es un análisis retrospectivo de datos y como tal tiene las limitaciones de este tipo de estudios.

La restricción de la búsqueda a informes en inglés podría haber ocasionado que no se detectaran algunos estudios en otros idiomas; sin embargo, la sensibilidad de las búsquedas realizadas de este modo es aceptable y es poco probable que informes que puedan cambiar la dirección general de los estimados presentados no hayan sido detectados por nuestra extensa búsqueda.

La presencia de evidencias de sesgo de publicación, aunque no significativo en la prueba de Egger, limita las conclusiones que se puedan obtener de los datos.

La mayor parte de la información para el metaanálisis proviene del estudio OAT; no obstante, al excluir este estudio, en un análisis de sensibilidad no cambia la dirección de los estimados.

CONCLUSIÓN

En este metaanálisis de estudios controlados aleatorizados que evaluaron los efectos de la angioplastia en pacientes con IAM que persistían con la arteria ocluida luego de las primeras 12 horas de evolución no se detectó un efecto beneficioso sobre la mortalidad total, cardiovascular o sobre el reinfarto con la intervención. Estos datos no avalan la tendencia cre-

ciente a la intervención sistemática de los pacientes sobre la base de la hipótesis de la arteria permeable. Dada la elevada proporción de pacientes con IAM que se presentan tardíamente, y que por lo tanto no son candidatos para tratamiento de reperusión en agudo, es importante continuar la investigación del papel de la reperusión en este contexto.

SUMMARY

Effects of Late Reperfusion in Myocardial Infarction on Morbidity, Mortality and Left Ventricular Function: A Meta-analysis of Randomized Trials

Objectives

We conducted a meta-analysis to assess the effects of late reperfusion in myocardial infarction (the open-artery hypothesis) on morbidity, mortality and ejection fraction (EF).

Material and Methods

We included randomized controlled trials (RCTs) comparing percutaneous coronary angioplasty (PTCA) with medical treatment (MT) acute myocardial infarction patients (AMI) with persistent occlusion of the infarct-related artery > 12 hours, with > 3-month follow-up. Electronic and reference lists searches were performed.

Results

The inclusion criteria were met by 8 RCTs (n=2,972 patients); studies included between 30 and 2,166 patients (mean: 77). The time interval between AMI and PTCA was 25 hours to 26.3 days (mean: 8.3 days).

In general, there was a trend towards a reduction in the risk of death [RR 0.73 (95% CI 0.46-1.16)] and an increase in the risk of AMI [RR 1.15 (95% CI 0.76-1.72)]. Patients who underwent PTCA showed a trend towards a reduction in hospital admissions due to HF [RR 0.56 (0.26-1.21)], and a significant reduction in the number of revascularization procedures [RR 0.82 (0.70-0.97)]. During follow-up, EF was 2.39 points greater in the PTCA group (-0.06-4.84).

Nevertheless, when the results were analyzed according to the quality of the studies, the benefit on mortality was greater among those RCTs of poor quality [0.50 (0.25-0.99)], while no benefit was achieved among those RCTs of better quality [0.89 (0.53-1.51)].

There was no significant heterogeneity among trials, except on ejection fraction (p for heterogeneity = 0.03); a moderate level of general inconsistency was observed. There was evidence of publication bias.

Conclusions

The results of this meta-analysis indicate that performing a late angioplasty in occluded infarct-related arteries does not supply any additional benefit on morbidity and mortality. The enthusiastic results reported with the first small trials may be attributed to publication bias and to deficits related with the study design.

Patients treated with PTCA showed a discreet increase in EF with no clinical benefits in this low-risk population, although it would be interesting to assess this outcome in patients with significant left ventricular dysfunction.

Key words > Coronary Disease - Myocardial Infarction - Ventricular Remodeling - Surgery - Coronary Vessels

BIBLIOGRAFÍA

- De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109:1223-5.
- Sadanandan S, Buller C, Menon V, Dzavik V, Terrin M, Thompson B, et al. The late open artery hypothesis— a decade later. *Am Heart J* 2001;142:411-21.
- Barron HV, Bowlby LJ, Breen T, Rogers WJ, Canto JG, Zhang Y, et al. Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation* 1998;97:1150-6.
- Puma JA, Sketch MH Jr, Thompson TD, Simes RJ, Morris DC, White HD, et al. Support for the open-artery hypothesis in survivors of acute myocardial infarction: analysis of 11,228 patients treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1999;83:482-7.
- Meijer A, Verheugt FW, van Eenige MJ, Werter CJ. Left ventricular function at 3 months after successful thrombolysis. Impact of reocclusion without reinfarction on ejection fraction, regional function, and remodeling. *Circulation* 1994;90:1706-14.
- Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992;327:1825-31.
- Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79:441-4.
- Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. *Circulation* 1993;88:2426-36.
- Brodie BR, Stuckey TD, Kissling G, Hansen CJ, Weintraub RA, Kelly TA. Importance of infarct-related artery patency for recovery of left ventricular function and late survival after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:319-25.
- Werner GS, Richartz BM, Gastmann O, Ferrari M, Figulla HR. Immediate changes of collateral function after successful recanalization of chronic total coronary occlusions. *Circulation* 2000; 102:2959-65.
- Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al; Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
- Egger M, Smith GD. Misleading meta-analysis. *BMJ* 1995; 310:752-4.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, Rankin JM, Mancini GB, Cantor WJ, et al; TOSCA-2 Investigators. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation* 2006;114:2449-57.
- Silva JC, Rochitte CE, Júnior JS, Tsutsui J, Andrade J, Martinez EE, et al. Late coronary artery recanalization effects on left ventricular remodelling and contractility by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005;26:36-43.
- Steg PG, Thuair C, Himbert D, Carrié D, Champagne S, Coisne D, et al; DECOPI Investigators. DECOPI (DEobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25:2187-94.
- Silva JC, Soares-Jr J, Rochitte CE, Oliveira MA, Martinez-Filho EE, Meneghetti JC, et al. Effects of late recanalization of infarct-related artery on left ventricular remodelling, regional contractility and myocardial ischaemia and viability: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:27A (Abstract).
- Zeymer U, Uebis R, Vogt A, Glunz HG, Vöhringer HF, Harmjanz D, et al; ALKK-Study Group. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003;108:1324-8.
- Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:869-76.
- Horie H, Takahashi M, Minai K, Izumi M, Takaoka A, Nozawa M, et al. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1998;98:2377-82.
- Dzavik V, Beanlands DS, Davies RF, Leddy D, Marquis JF, Teo KK, et al. Effects of late percutaneous transluminal coronary angioplasty of an occluded infarct-related coronary artery on left ventricular function in patients with a recent (< 6 weeks) Q-wave acute myocardial infarction (Total Occlusion Post-Myocardial Infarction Intervention Study [TOMIIS]— a pilot study). *Am J Cardiol* 1994; 73:856-61.
- Topol EJ, Califf RM, Vandormael M, Grines CL, George BS, Sanz ML, et al. A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-6 Study Group. *Circulation* 1992;85:2090-9.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial in-

- farction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
26. Califf RM, Topol EJ, Gersh BJ. From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction: the role of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1382-8.
27. Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987;75:299-306.
28. Lavie CJ, O'Keefe JH Jr, Chesebro JH, Clements IP, Gibbons RJ. Prevention of late ventricular dilatation after acute myocardial infarction by successful thrombolytic reperfusion. *Am J Cardiol* 1990; 66:31-6.
29. Lange RA, Cigarroa RG, Wells PJ, Kremers MS, Hills LD. Influence of anterograde flow in the infarct artery on the incidence of late potentials after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:554-8.
30. Boehrer JD, Glamann DB, Lange RA, Willard JE, Brogan WC 3rd, Eichhorn EJ, et al. Effect of coronary angioplasty on late potentials one to two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;70:1515-9.
31. Kersschot IE, Brugada P, Ramentol M, Zehender M, Waldecker B, Stevenson WG, et al. Effects of early reperfusion in acute myocardial infarction on arrhythmias induced by programmed stimulation: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1234-42.
32. Sager PT, Perlmutter RA, Rosenfeld LE, McPherson CA, Wackers FJ, Batsford WP. Electrophysiologic effects of thrombolytic therapy in patients with a transmural anterior myocardial infarction complicated by left ventricular aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:19-24.
33. Dakik HA, Mahmarian JJ, Verani MS, Farmer JA, Zhao G, Mariani AJ. Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism with myocardial ischemia and patency of infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1468-73.
34. Jeremy RW, Hackworthy RA, Bautovich G, Hutton BF, Harris PJ. Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:989-95.
35. Steinberg JS, Gaur A, Sciacca R, Tan E. New-onset sustained ventricular tachycardia after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 99:903-8.
36. Teo KK, Yusuf S, Collins R, Held PH, Peto R. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials. *BMJ* 1991;303:1499-503.
37. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96:748-55.

FE DE ERRATAS

En el artículo titulado “Primera asistencia ventricular pediátrica prolongada (Berlin Heart) en la República Argentina”, publicado en *Rev Argent Cardiol* 2007;75:484-6, se omitió incluir el siguiente párrafo: “Los autores agradecen el esfuerzo y la colaboración del personal médico y paramédico de los distintos servicios involucrados en el Hospital P. de Elizalde. Asimismo, agradecen al Dr. Holger Buchholz –Berlin Heart– por su asesoramiento científico y asistencial.”
