

Demoras a la reperfusión: un problema médico-asistencial

CARLOS BARRERO^{MTSAC, 1}

“El tiempo sólo es tardanza
de lo que está por venir...”

JOSÉ HERNÁNDEZ EN “MARTÍN FIERRO”

La angioplastia (ATC) primaria es la mejor estrategia de reperfusión para el infarto con supradesnivel del segmento ST (IAMCST); sin embargo, en el mundo real su implementación en tiempo y forma abarca a una minoría de los candidatos a la reperfusión.

García Escudero y colaboradores (1) analizan en su trabajo presentado en este número de la *Revista* la demora para la realización de la ATC tanto directa como de rescate en el IAMCST y los diferentes intervalos hasta la reperfusión y sus probables causas. El primer mérito de este trabajo consiste en presentar evidencia del mundo real en nuestro medio y compararla con la informada en otras experiencias.

IMPORTANCIA DEL TIEMPO A LA REPERFUSIÓN

Gersh y Anderson, (2) al analizar la evidencia de los estudios aleatorizados, elaboraron una curva que relaciona el tiempo a la reperfusión con la supervivencia y el grado de recuperación miocárdica (Figura 1). Aquí puede verse que las primeras 2 horas son cruciales, ya que luego se produce un descenso brusco en la curva de supervivencia para estabilizarse en una meseta a partir de las 4 horas de inicio del IAM. Es interesante observar que a las 2 horas de evolución el 80% del miocardio amenazado es viable y sólo dos horas después queda el 20% del miocardio en condiciones de ser recuperado. Por lo tanto, las primeras horas son claves para la pronta administración de una estrategia de reperfusión que permita recuperar la mayor cantidad posible de miocardio en riesgo; las demoras en este contexto para administrar la mejor estrategia disponible en lugar de la posible en el tiempo cero puede ser perjudicial. En cambio, en los infartos tardíos (> 4 horas) el tiempo desempeña un papel menor y aquí la mejor estrategia revascularizadora (ATC) que permita recuperar la mayor cantidad posible del poco músculo viable remanente será la preferida.

Sin embargo, Boersma y colaboradores, (3) en una revisión de 22 estudios aleatorizados sobre ATC *versus* trombolíticos (TL) en alrededor de 7.000 IAMCST, informaron que la ATC fue superior en todos los intervalos analizados, tanto en los infartos muy preco-

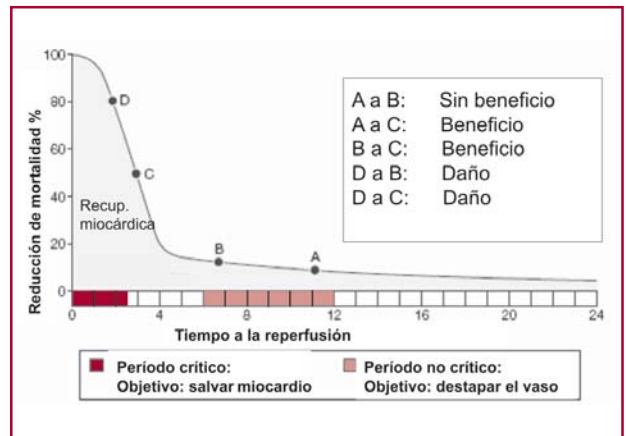


Fig. 1. Relación entre la duración de los síntomas del infarto a la reperfusión, reducción de la mortalidad y cantidad de miocardio recuperado. [Modificado de Gersh. (2)]

ces como en los tardíos y que, por lo tanto, el tiempo parecía menos relevante cuando de ATC directa se trataba. Sin embargo, al revisar más detenidamente los resultados de este análisis comprobamos que si bien la ATC fue superior a los TL en todos los intervalos, la mayor reducción de mortalidad se obtuvo en los infartos tratados precozmente. En ese sentido, al analizar la denominada demora de la ATC (tiempo puerta-balón menos tiempo puerta-aguja), los autores observaron que en los centros en los que era menor de 35 minutos el beneficio de la ATC fue máximo. Por lo tanto, si bien la ATC es superior a los TL independientemente del tiempo transcurrido, este beneficio es mayor cuanto más rápido se realice, ya que las demoras, sobre todo en infartos muy precoces, pueden neutralizar gran parte de su beneficio.

En ese sentido, McNamara y colaboradores, (4) con datos del National Registry of Myocardial Infarction de los Estados Unidos sobre casi 30.000 infartos, comprobaron que por cada 15 minutos de demora a partir de 90 minutos de tiempo puerta-balón hasta los 150 minutos se perdían 6,3 vidas por cada 1.000 pacientes tratados, lo que refuerza la importancia de la ra-

pidez en la obtención de la reperfusión miocárdica con cualquier procedimiento empleado.

Dos estudios con resultados algo diferentes pero, a mi criterio, similares en lo sustancial muestran evidencias en línea con lo precedente. En el estudio CAPTIM (5) se comprobó una fuerte tendencia a menor mortalidad con la TL prehospitalaria comparada con la ATC directa en los infartos de < 2 horas de evolución, mientras que no hubo diferencias en los infartos más tardíos. Por otra parte, en el estudio PRAGUE-2, (6) la mortalidad al mes fue significativamente menor con ATC directa *versus* TL hospitalaria en los infartos de > 3 horas de evolución, en tanto que no hubo diferencias en los infartos precoces.

Estos ensayos apuntan a que en los infartos muy precoces los beneficios mayores se obtienen con el método de reperfusión más rápido, mientras que cuando el infarto es más tardío los mejores resultados se obtendrán con la mejor estrategia de reperfusión.

¿QUÉ OCURRE EN EL MUNDO REAL?

Nallamotheu y colaboradores (7) analizaron los tiempos de traslado para ATC primaria en 4.278 infartos del National Registry of Myocardial Infarction comparándolos con los de estudios aleatorizados: el tiempo total puerta-balón fue de 180 minutos (el doble del aceptado de 90 minutos), mientras que en los estudios aleatorizados fue de 74 minutos. Así, menos del 5% de los infartos fueron tratados dentro de un tiempo puerta-balón < 90 minutos, lo que demuestra las dificultades que existen en el mundo real a la hora de actuar con premura de acuerdo con las recomendaciones para la ATC primaria.

En el estudio de García Escudero y colaboradores, el denominado tiempo médico-asistencial (desde la llegada del paciente al centro derivador hasta el insuflado del balón) fue de 200 minutos, el de traslado desde el centro derivador al de referencia fue de 31 minutos, mientras que el de demora en el centro de referencia hasta el insuflado del balón fue de 35 minutos. Estos datos concuerdan con la experiencia anterior, pero específicamente evidencian una demora mayor en el centro derivador, ya que tanto el traslado al centro de referencia como la realización del procedimiento se produjeron dentro de tiempos razonables. Esta demora puntual facilita la implementación de medidas correctivas, mientras que es más dificultoso cuando los retrasos aparecen en los diferentes intervalos que van desde la consulta hasta las demoras en el traslado y en el centro de referencia. Por ello, estos hallazgos no son extrapolables a todas las situaciones, por lo que se deberá contar con información fidedigna de cada centro y cada región para la identificación y la corrección de los retrasos.

Por otra parte, el denominado tiempo paciente (desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al primer centro) fue de 80 minutos, es decir que se trata

de una consulta bastante precoz. Sin embargo, la encuesta SAC, (8) que analizó las medianas de ingreso de los infartos de 1987 a 2005, mostró que si bien hubo una tendencia a la disminución de los tiempos a la consulta, éstos no bajaron de una mediana de 4 horas para el último período analizado. Entonces, los excelentes datos sobre el tiempo a la consulta presentados por García Escudero y colaboradores probablemente no puedan trasladarse a todos los centros que admiten infartos y queda pues aquí un punto adicional para resolver a fin de acortar los tiempos a la reperfusión en el mundo real.

Danchin y colaboradores, (9) al analizar los tiempos de demora en el tratamiento del infarto con TL o ATC con datos del registro francés (FAST-MI) sobre 1.714 pacientes, informaron un tiempo desde la consulta a la reperfusión de 57 minutos para los TL y de 170 minutos para la ATC; este último valor es bastante similar al presentado por García Escudero y colaboradores.

En otro orden, el tiempo puerta-balón de 90 minutos que surge de un cálculo promedio de los infartos del National Registry of Myocardial Infarction y que establece el tiempo más allá del cual los resultados de la ATC no superan a los TL puede modificarse en función de variables clínicas del infarto, como precocidad, localización y edad. Esto fue confirmado por Pinto y colaboradores (10) sobre 192.509 infartos del National Registry of Myocardial Infarction de los Estados Unidos. Así, en los casos de infartos precoces (< 2 horas de evolución), de localización anterior (extensos) y en sujetos < 65 años (riesgo hemorrágico bajo), el tiempo puerta-balón aceptable no debería superar los 40 minutos sin perder el beneficio de la ATC sobre los TL. En el otro extremo, en un paciente añoso con un infarto no anterior y tardío, el tiempo puerta-balón puede llegar a los 180 minutos.

Nuevamente, el tiempo desempeña un papel central, de suerte tal que en los infartos muy precoces (< 2 horas) el tiempo puerta-balón adecuado se reduce a la mitad del establecido en 90 minutos, mientras que en los infartos más tardíos puede extenderse más allá.

¿CÓMO RESOLVER ESTE PROBLEMA?

Las dificultades en lograr tiempos apropiados para la mejor estrategia de reperfusión que brinda la ATC impulsó el empleo de la denominada *angioplastia facilitada*, que apuntaba a obtener mejores resultados mediante la preparación farmacológica (TL o TL + IIb-IIIa) que posibilitaría la llegada del paciente a la ATC en mejores condiciones. Sin embargo, tanto el estudio ASSENT-4 (11) como el FINESSE (12) no mostraron resultados favorables: el primero se suspendió por mayor mortalidad, reinfarto, oclusión del vaso responsable y complicaciones hemorrágicas con ATC facilitada, mientras que en el segundo no se observaron diferencias entre ambos tratamientos. Por

lo tanto, la ATC facilitada no es superior a la directa y en consecuencia debe descartarse como alternativa de tratamiento.

Una explicación de estos resultados, sobre todo los catastróficos del ASSENT-4, argumentaba que la ATC se había realizado muy cerca (< 90 minutos) del tratamiento farmacológico y que ésta no era la hipótesis que había generado el concepto de ATC facilitada. Este hecho y la dificultad casi insalvable de acortar el tiempo puerta-balón en el mundo real motivó la propuesta de tratamiento farmacológico con realización posterior de ATC más allá de las 2 horas, es decir, una forma de ATC facilitada más tardía denominada genéricamente *estrategia farmacoinvasiva*. En ese sentido, el estudio CARESS-in-AMI (13) incluyó infartos de alto riesgo en menores de 75 años, tratados con reteplase ½ dosis + abciximab y derivados a: 1) ATC inmediata (estrategia farmacoinvasiva) y 2) tratamiento conservador. No hubo diferencias en muerte, reinfarto ni hemorragias y sólo la isquemia refractaria se redujo por la estrategia farmacoinvasiva. Un aspecto positivo del estudio reside en la inclusión selectiva por alto riesgo clínico, mientras que un punto negativo reside en el tratamiento farmacológico de los pacientes mediante TL facilitada que no mostró que fuera superior al tratamiento TL convencional.

El estudio GRACIA-2 (14) evaluó el tratamiento TL seguido de ATC dentro de las 3 horas *versus* ATC directa dentro de las 3 horas. La estrategia farmacoinvasiva no mostró diferencias en muerte ni hemorragias, pero sí una mayor reperusión miocárdica; sin embargo, esto se debió en gran parte al tratamiento TL previo, por lo que el beneficio adicional de la ATC fue escaso. Por otra parte, la ATC directa se realizó más allá de los tiempos recomendados, lo que dificultó sacar conclusiones definitivas.

Por lo tanto, las nuevas estrategias farmacoinvasivas parecen más seguras que las de la ATC facilitada, pero sus beneficios no están claros en cuanto a superioridad en relación con las estrategias convencionales, por lo que no puede recomendarse su empleo sistemático hasta que se cuente con más evidencia.

¿Cómo intentar entonces mejorar las demoras a la reperusión miocárdica que constituyen, como enunciaron García Escudero y colaboradores, un verdadero problema médico-asistencial?

Algunas consideraciones pueden ayudar a esta finalidad:

- Acortar los tiempos a la reperusión, sobre todo para la ATC.
- En los infartos de < 3 horas, administrar sin demoras la estrategia de reperusión disponible.
- En los infartos de > 3 horas, ATC < 90 minutos o en su defecto TL. El traslado de pacientes para ATC debería efectuarse en casos seleccionados por riesgo clínico debido a los conocidos problemas de infraestructura y demoras del mundo real.

A fin de lograr estos objetivos, deberían implementarse programas de educación para médicos y la comunidad, una organización de los recursos administrativos y políticas sanitarias coadyuvantes. Sin embargo, la concreción de estos objetivos será más difícil si no se cuenta con información en terreno sobre la realidad del tratamiento del infarto en nuestro medio. Aportes de valor insustituible como los del trabajo de García Escudero y colaboradores contribuirán sin duda a mejorar los resultados del tratamiento del IAMCST.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Escudero A, Riccitelli MA, Gaito M, Afattato S, Blanco F, Alonso A y col. Demoras en la realización de la angioplastia primaria en los pacientes trasladados con infarto agudo de miocardio: un problema médico-asistencial. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:88-95.
2. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 2005;293:979-86.
3. Boersma E; The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
4. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, et al; NRMI Investigators. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2180-6.
5. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.
6. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, et al; 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial- PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
7. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM; NRMI Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-3/4 analysis. *Circulation* 2005;111:761-7.
8. Gagliardi J, Charask A, Higa C y col. Infarto agudo de miocardio en la República Argentina. Análisis comparativo en los últimos 18 años. Resultados de las Encuestas SAC. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:171-8.
9. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al; FAST-MI Investigators. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268-76.
10. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-25.
11. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment

Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.

12. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2205-17.

13. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al; CARESS-in-AMI (Combined Abciximab RE-teplase Stent

Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559-68.

14. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Peña G, Blanco J, Alonso-Briales J, López-Mesa J, et al; GRACIA-2 (Grupo de Análisis de Cardiopatía Isquémica Aguda) Investigators. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28:949-60.