

# IAM con supradesnivel del ST: ¿siempre es mejor la derivación para angioplastia primaria que administrar trombolíticos en el centro de ingreso?

## Agonista

CARLOS SZTEJFMAN\*<sup>1</sup>

Esta controversia de ambos tratamientos se repite en cuanto último Congreso participamos y no parece encontrar un punto de equilibrio. Me pregunto cuáles serán los motivos, más allá de la defensa que hace cada uno de nosotros del método de reperfusión con el que estamos familiarizados, y no encuentro respuestas concretas.

A modo de hipótesis podría decir que el proceso que ocurre dentro de una arteria cuando un evento agudo produce su oclusión y desencadena un infarto agudo de miocardio es muy complejo e intervienen varios elementos como para pensar que mágicamente, con una intervención única, podamos solucionarlo.

Quizá los cardiólogos intervencionistas tenemos una ventaja respecto de los cardiólogos clínicos para evaluar la complejidad del infarto.

Al intervenir a los pacientes con angioplastia, ya sea primaria o de rescate, por la imagen angiográfica podemos inferir la diversidad y la singularidad de los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio.

Y la singularidad de cada paciente y de los centros en los cuales trabajamos ha sido, a mi juicio, abandonada, en parte, para seguir los resultados de grandes trabajos que nos trasladan a otras geografías, no sólo físicas, sino económicas, sociales, etc., lo cual nos crea una dicotomía entre lo científicamente óptimo y lo institucional-sanitariamente posible.

¿POR QUÉ HABLO DE SINGULARIDAD EN CADA PACIENTE DESDE MI POSICIÓN DE CARDIÓLOGO INTERVENCIONISTA?

Cuando inyectamos la arteria responsable de un paciente con infarto podemos encontrarnos con distinta cantidad y calidad de material trombótico.

Por otra parte, hay pacientes en los cuales con sólo pasar la cuerda de angioplastia se restablece TIMI III, cede el dolor y baja el ST y otros en los cuales no logramos este resultado luego de someterlos a angioplastia, colocarles un *stent*, infundirles drogas inhibitorias de las glicoproteínas, etc., etc.

De todas maneras y aun atendiendo a esta singularidad y a la complejidad del evento infarto agudo de miocardio, es preciso establecer líneas de tratamien-

to que lleven más a la complementariedad que al antagonismo de las terapéuticas de reperfusión.

La reperfusión farmacológica se ha basado históricamente en tratamientos clásicos para abordar la lesión culpable y fundamentalmente el trombo y así se han empleado fibrinolíticos, antiagregantes y anticoagulantes.

Hoy hay elementos nuevos a los cuales debería dirigirse la reperfusión farmacológica para evitar el daño del tejido miocárdico, ya sea con drogas cardioprotectoras o preservadoras de la microcirculación que se ve afectada secundariamente por la microembolia y la vasoconstricción que sigue a la liberación de serotonina.

Hoy, fines de 2004, hay múltiples trombolíticos disponibles y otros en fase de ensayo clínico.

Sin embargo, aún ninguno ha llegado a complementar las características que debería tener un trombolítico ideal, a saber: reperfusión rápida, alcance de flujo TIMI III, baja incidencia de hemorragia cerebral, baja tasa de reoclusión, ausencia de hipotensión, etc., entre otras.

Hay problemas no resueltos del tratamiento trombolítico, de los cuales los más importantes son la baja tasa de reperfusión (54%), la demora en el tiempo de reperfusión (45-120 minutos), la alta tasa de reoclusión (cerca al 10%) y la mortalidad del 6 al 10%.

Podemos mirar estas limitaciones desde otro ángulo para nuestra propuesta de complementariedad de la reperfusión diciendo que, por lo menos, con el uso de trombolíticos tenemos asegurado más de un 50% de reperfusión y recordando que, desde la publicación del FTT en 1994, por cada hora de demora en la iniciación del tratamiento se pierden seis vidas. (1)

En 1993 aparece el estudio PAMI que compara Tpa *versus* angioplastia primaria que muestra que la angioplastia es superior, con menor mortalidad, menor reinfarto, menor accidente cerebrovascular, pero sin modificación de la función ventricular a los 6 meses. (2)

A modo de comparación, me parece interesante compararlo con el estudio GUSTO IIb (1997) donde no sólo aumenta la mortalidad de ambas estrategias sino que además las ventajas comparativas son menores, siempre a favor de la angioplastia primaria. (3)

\* Miembro Titular SAC

<sup>1</sup> Jefe de Cardiología Intervencionista Instituto Médico de Alta Complejidad Director Asociado de Cardiología Intervencionista Sanatorio Güemes

Los cardiólogos intervencionistas fuimos tratando de mejorar nuestros resultados; agregamos drogas, implantamos *stents* y así llegamos al clásico estudio Cadillac (2002), cuyas conclusiones fueron que el *stent* era superior al balón y que esta diferencia se debía al menor número de reestenosis a los 30 días y que la adición de abciximab no tenía un claro impacto sobre la mejoría temprana y a los 6 meses. (4)

Éste y otros múltiples trabajos avalan el uso sistemático de *stents* en la angioplastia primaria.

A mi juicio, la mejor condensación de los resultados nace de la lectura del metaanálisis que publica Keeley en 2003. (5)

Allí, sobre 7.739 pacientes de 23 trabajos, se concluye que el punto final combinado es significativamente ( $p < 0,001$ ) favorable a la angioplastia primaria *versus* fibrinolíticos. Sin embargo, esta significación estadística depende fundamentalmente de las diferencias en reinfarto y reischemia, mientras que las diferencias en mortalidad son no significativas.

Una lectura similar podemos hacer en el mismo trabajo cuando analizamos el resultado de los pacientes trombolizados *versus* los transferidos para angioplastia primaria. Las diferencias en mortalidad no son significativas, pero sí lo es el punto final combinado, básicamente por el mayor número de reinfartos en la población de trombolíticos.

Resumiendo hasta aquí, claramente la supervivencia está relacionada con la precocidad de la reperfusión y el impacto de la angioplastia se observa sobre todo por el sostenimiento y la calidad de la reperfusión y, por ende, por la disminución de reischemia y reinfarto.

#### ¿POR QUÉ NO ASOCIAR AMBAS TERAPÉUTICAS DE MANERA SISTEMÁTICA?

En realidad, sólo una minoría de pacientes con infarto agudo de miocardio se presentan directamente en un centro para realizar angioplastia primaria. En la vida real la mayoría de los pacientes, independientemente del nivel de desarrollo del país, se presentan inicialmente en un hospital de baja complejidad o son detectados por los equipos de emergencia de los servicios de ambulancias.

Es en estas situaciones cuando se debe tomar la decisión que motiva esta controversia: indicarle al paciente una pronta trombólisis o transferirlo a un centro de mayor complejidad donde podrán hacerle con retardo una reperfusión más completa y sostenida con angioplastia primaria.

Analicemos el estudio DANAMI 2. Este trabajo se realizó en Dinamarca con distancias de derivación de una media de 50 km y con un tiempo medio de 67 minutos.

Si bien el punto final primario de muerte, reinfarto y ACV a los 30 días se redujo en un 40% en la rama angioplastia primaria en comparación con la rama trombolíticos (rt-PA en infusión acelerada), esta sig-

nificación se alcanzó a expensas de la reducción de reinfarto (1,6% *versus* 6,3%),  $p = 0,0001$ . (6)

Demostró que el traslado es seguro ya que las complicaciones mayoritarias fueron bajas y solucionables (en esa realidad) en las primeras horas del IAM, que son las arritmias.

Por lo demás, corrobora lo que venimos repitiendo: el “plus” de la angioplastia se debe más a la disminución del reinfarto que a la modificación significativa de la mortalidad.

¿Aportaron algo distinto los estudios PRAGUE I y II que evaluaron con variaciones la misma hipótesis? (7, 8)

El estudio PRAGUE I, más confuso porque agrega una rama que es derivada para angioplastia de rescate, muestra una vez más que si bien existe una tendencia a menor mortalidad en el grupo angioplastia primaria, la significación estadística en el punto final primario se logra a expensas de la reducción de reinfartos a los 30 días.

En el metaanálisis que analiza a todos los pacientes transferidos para angioplastia primaria *versus* trombólisis inmediata, la única diferencia de significación a favor de angioplastia primaria se encuentra en el punto final reinfarto mientras que no alcanzan significación estadística las referidas a mortalidad ni a ACV. (9)

O sea, siempre giramos alrededor del mismo concepto, tendencia a menor mortalidad con ATC primaria y alcance de significación estadística por efectos de la angioplastia por su capacidad de mejorar y sostener la permeabilidad y entonces disminuir los eventos reischemia y reinfarto a 30 días.

El estudio PRAGUE II muestra algo distinto. El objetivo del trabajo fue comparar la fibrinólisis inmediata *versus* el transporte para angioplastia primaria en 850 pacientes admitidos dentro de las primeras 12 horas de un infarto.

Los datos relevantes de este trabajo fueron que, una vez más, hubo tendencia pero no significación en la mortalidad a los 30 días pero que esta tendencia era nula en los pacientes aleatorizados durante las 3 primeras horas del comienzo del IAM (mortalidad trombólisis = 7,4% *versus* mortalidad transporte más angioplastia = 7,3%), NS.

Ahora bien, cuando comparamos la mortalidad según tratamiento en los pacientes aleatorizados dentro de las 3-12 horas del comienzo del dolor, la mortalidad con trombolíticos era del 15,3% a los 30 días *versus* 6% con transporte y ATC primaria ( $p < 0,02$ ) en el mismo período.

O sea, en principio, dentro de las 3 primeras horas de inicio del dolor ambas terapéuticas (trombólisis y transporte para ATC primaria) tendrían efectos similares y las diferencias de mortalidad a los 30 días favorables a una secuencia de transporte y angioplastia primaria se deberían no sólo a menor reinfarto sino también a un efecto importante de la reperfusión percutánea en los pacientes que ingresan con más de 3 horas de iniciado el dolor.

Este concepto, tomado luego por la ACC y la AHA para establecer sus guías 2004 no puede, sin embargo, confrontarse con la historia de mis dificultades cuando hacía guardias en Unidad Coronaria para establecer con precisión el momento del inicio del infarto en un paciente singular.

Recuerdo que a los médicos y también a los pacientes se les hacía muy difícil precisar el momento del inicio, sobre todo en aquellos casos en que el IAM venía precedido por una progresión del *status* anginoso.

Siguen aún válidos para mí los clásicos trabajos sobre fisiopatología del IAM de hace más de dos décadas que mostraban una secuencia progresiva de trombosis, fibrinólisis endógena, vasoconstricción, etc., hasta la instalación definitiva de la oclusión total y su correlato con lo sintomatológico del paciente. Por lo cual sigo pensando que establecer estrategias para la reperfusión en función de las horas de comienzo del IAM por el relato clínico es de buena intención pero de mucho pensamiento mágico de nosotros, los médicos.

*Aceptemos que podemos precisar con exactitud el momento del inicio del infarto y que podemos transferir al paciente para angioplastia primaria de manera segura.*

La pregunta es qué características debería tener el centro terciario de derivación.

Numerosas publicaciones han sustentado que los beneficios de la angioplastia primaria se pierden si el médico que realiza el procedimiento no tiene experiencia suficiente (cierto número de casos anuales) en el manejo de estos pacientes y si el tiempo puerta-balón es mayor de los noventa minutos.

Numerosos registros y trabajos presentados en la SAC han mostrado que los cardiólogos intervencionistas de nuestro país tenemos resultados similares a los de otras latitudes.

La realidad objetiva también nos enseña que en muchas oportunidades, por los factores conocidos por todos (autorizaciones, transporte interno, coordinación del equipo médico-paramédico, entre otros), es difícil lograr un tiempo puerta-balón menor de 90 minutos. Esto es factible cuando el laboratorio de hemodinamia está en actividad pero difícil durante la noche, los fines de semana o cuando la institución terciaria está físicamente alejada del domicilio del personal médico-paramédico.

¿ES ÚTIL LA ADMINISTRACIÓN DE FIBRINOLÍTICOS MIENTRAS ENVIAMOS AL PACIENTE A REALIZAR UNA ANGIOGRAFÍA-ANGIOPLASTIA?

Participamos del estudio PACT que evaluó la hipótesis de que una dosis de 50 mg de rt-PA podía promover la reperfusión temprana en pacientes que iban a ser sometidos a angioplastia primaria y con ella disminuir los eventos hospitalarios. (10)

Los resultados no fueron lo que esperábamos.

Si bien la terapia trombolítica aumentó la permeabilidad temprana antes de la angioplastia, esta

estrategia, sin embargo, no tuvo impacto sobre la mortalidad hospitalaria ni a los 30 días, ni mejoró la función ventricular.

Como contrapartida, el reciente estudio del grupo de Zwolle, que tanto ha trabajado en angioplastia primaria, nos ha demostrado que el flujo TIMI preangioplastia primaria es un predictor independiente de sobrevida al año en los pacientes de alto riesgo y sugiere que debemos realizar todos los esfuerzos para obtener una restauración rápida y óptima del flujo anterógrado, particularmente en pacientes de alto riesgo y cuando se planea el transporte a un centro terciario. (11)

¿CÓMO INTEGRAR TODA ESTA INFORMACIÓN?

Primero transcribiré las recomendaciones de las guías ACC/AHA 2004 para los pacientes con un infarto agudo del miocardio con supradesnivel del ST y luego mis conclusiones finales y sugerencias. (12)

*Guías ACC/AHA 2004:*

1. Revascularización:

- 1.1. Se elegirá una estrategia de revascularización en todos los pacientes al contactar al sistema de salud (clase I, evidencia A);
- 1.2. En ausencia de contraindicaciones para trombolíticos, éstos se administrarán dentro de las 12 horas de comienzo de síntomas (clase I, evidencia A);
- 1.3. Angioplastia percutánea coronaria primaria: se implementará en el IAM dentro de las 12 horas de comienzo, si el tiempo de ingreso-balón es de 90 minutos y la angioplastia es realizada por personal con experiencia (clase I, evidencia A);
- 1.4. Si la duración de síntomas es menor de 3 horas y la diferencia de tiempo entre ingreso-balón menos ingreso-aguja es menor o igual a 1 hora, es preferible angioplastia primaria y si es mayor o igual a 1 hora, son preferibles trombolíticos (clase I, evidencia B).

¿Es sencillo interpretar estas guías para el médico de ambulancia o para el médico de guardia de nuestras instituciones?

CONSIDERACIONES FINALES

Existe suficiente evidencia que muestra que la angioplastia primaria es superior como tratamiento que una estrategia de terapia trombolítica y espera en el centro de ingreso. Si bien como vimos sólo hay tendencia en mortalidad, hay significación cuando asociamos como puntos primarios reischemia y reinfarto. Hay además un "plus" de beneficio en los pacientes con shock cardiogénico, en mayores de 70 años de edad, en los que han tenido infartos previos, en los diabéticos y en aquellos que se presentan tardíamente, con más de 3 horas del inicio cierto de sus síntomas.

En nuestro país, en la actualidad, muchos pacientes son admitidos en instituciones que no están prepara-

das para ofrecerles la oportunidad de realizarles una angioplastia primaria, ya sea porque no tienen laboratorio de hemodinamia o porque las posibilidades fácticas de traslado a un centro de complejidad que cumpla con los estándares aceptables son mínimas.

El nivel sanitario de nuestro país hace hoy, fines de 2004, impensable planear una estrategia que nos permita trasladar a todos los pacientes para angioplastia primaria.

Como conductas generales sugiero:

- a) Realizar trombólisis a todos los pacientes que ingresen con un infarto agudo de miocardio, excepto que estén contraindicados, o que los pacientes se encuentren en un centro que les asegure *per se* o mediante traslado una angioplastia primaria en tiempo puerta-balón menor de 90 minutos.

En el momento en que ingresa el paciente, el médico tratante debe comunicarse con el grupo de cardiólogos intervencionistas que potencialmente atiende al paciente.

- b) Realizar angiografía precoz a todos los pacientes que recibieron trombolíticos, ya sea en el centro de ingreso o luego del traslado (si no se dispone de laboratorio de hemodinamia) excepto que la singularidad del paciente (p. ej., infarto inferior estricto con reperfusión farmacológica claramente positiva) o la singularidad de la situación (dificultades o riesgos manifiestos del traslado) lo indiquen.
- c) Realizar angioplastia con *stent* en todos los pacientes, ya sea de "rescate" si tienen TIMI 0-1 o bien facilitada (en este caso con trombolíticos) si tienen TIMI II-III.

Obviamente, siempre que las condiciones de la anatomía coronaria no la contraindiquen.

- d) Los puntos anteriores nos sugieren que hoy, en nuestro país, la mejor secuencia sería dar trombolíticos y luego angiografía y angioplastia en los pacientes con IAM.

Es obvio que en este análisis no se han mencionado los trabajos y metaanálisis con la asociación de inhibidores glicoproteicos y angioplastia primaria. (13, 14)

Sus resultados son contradictorios, el Cadillac negativo, el Admiral (15) positivo, pero si bien no dudo de su utilidad, los centros que pueden realizar esta asociación son minoritarios en este momento del país.

Tampoco analizaré los múltiples trabajos que se han realizado con trombectomía mecánica ya que los resultados todavía no son concluyentes y su aplicación en nuestra realidad no se extenderá más allá de los protocolos científicos a los que puedan "acceder" algunos pacientes.

Como conclusión final sostengo que la controversia planteada, si bien de fundamento teórico interesante, no tiene demasiada aplicación en función de nuestras posibilidades asistenciales.

Los cardiólogos clínicos y los intervencionistas debemos integrar nuestras capacidades para lograr una reperfusión rápida y completa de los pacientes que

ingresen con un infarto agudo de miocardio y que a su vez esta reperfusión se mantenga en el tiempo.

Por otra parte, debemos darles a los cardiólogos que reciben a estos pacientes conductas sencillas y prácticas.

En estos sentidos es que abogo por una conducta de angiografía-angioplastia "facilitada" con trombolíticos en los pacientes con IAM con supradesnivel del ST.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-22.
2. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
3. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1621-8.
4. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
5. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
6. The Danish multicenter randomized study on thrombolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction (DANAMI-2). Presented at the 51st Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology; Atlanta, GA; March 2002.
7. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823-31.
8. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko 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.
9. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108:1809-14.
10. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1954-62.
11. De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, van't Hof AW, Hoorntje JC, Dambrink JH, et al. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1363-7.
12. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/

American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.

13. Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, Valenti R, Rodriguez A, Hempel A, et al. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation* 2004;109:1704-6.

14. Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1886-9.

15. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al; ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.

## Antagonista

HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE<sup>1</sup>

Durante la década de los años ochenta, la primera fase de la "era de la reperfusión" tuvo como objetivo documentar la eficacia del tratamiento fibrinolítico en cuanto a la recanalización del vaso responsable y demostrar sus efectos beneficiosos en términos de reducción de la mortalidad. (1) Luego, durante los noventa, numerosos estudios compararon diversos agentes farmacológicos en búsqueda del trombolítico "ideal" y, a su vez, las drogas trombolíticas más efectivas se compararon en forma aleatorizada con los métodos de reperfusión mecánica (angioplastia primaria, inicialmente con balón y más recientemente con *stent*), para establecer cuál es el mejor método para lograr la reperfusión más efectiva y, consecuentemente, el mayor impacto sobre la mortalidad. (2) Finalmente, en la tercera fase de esta era de la reperfusión, a partir del año 2000, la investigación se ha centrado en lograr la reperfusión tisular funcionalmente más efectiva, que redujera la injuria por reperfusión, preservara la función microvascular y minimizara la posibilidad de reoclusión.

Las guías del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (3) y, en nuestro país, los Consensos de la Sociedad Argentina de Cardiología (4) han establecido las indicaciones de reperfusión en el IAM, así como los criterios para seleccionar trombólisis o angioplastia (ATC) primaria. En general, estas guías se han basado en la premisa conceptual de utilizar el método de reperfusión más ampliamente disponible, extendiendo su aplicabilidad a la mayoría de los pacientes que se presentan dentro de la ventana de tiempo de hasta 12-24 horas, siempre que persistan las condiciones de isquemia. Por otro lado, se ha demostrado la superioridad de la ATC primaria en términos de mayor eficacia en la recanalización del vaso responsable, menor incidencia de reinfarto, isquemia recurrente y accidente cerebrovascular (ACV) y menor mortalidad en los pacientes

más comprometidos (infartos más extensos, ancianos y con deterioro hemodinámico), siempre que el procedimiento fuera realizado por personal entrenado y con intervalos de tiempo no mayores a los 60-90 minutos respecto de los conseguidos con la trombólisis farmacológica.

La práctica cardiológica diaria ("el mundo real") ha revelado que, en la mayoría de los casos, los pacientes ingresan en centros asistenciales, urbanos o rurales, con personal médico y de enfermería entrenado y familiarizado con la infusión de drogas trombolíticas pero sin las posibilidades técnicas ni logísticas para realizar ATC en tiempos razonablemente breves. Esto ha llevado a la idea de comparar dos estrategias diferentes: la infusión inmediata de trombolíticos en el centro de ingreso con la derivación a centros de mayor complejidad para realizar ATC primaria. En este contexto, trataremos de revisar las evidencias que nos permitan sustentar la posición de que **no** siempre la derivación para angioplastia primaria es mejor que administrar trombolíticos en el centro de ingreso en los pacientes con IAM y supradesnivel del ST.

COMPARACIÓN DE TROMBÓLISIS *ON SITE* Y DERIVACIÓN PARA ANGIOPLASTIA PRIMARIA: ANÁLISIS CRÍTICO DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS

En el estudio DANAMI-2, (5) 1.572 pacientes fueron aleatorizados a dos ramas de tratamiento: infusión acelerada de rt-PA en el centro de ingreso *versus* ATC primaria, en 24 centros primarios y 5 centros de alta complejidad con hemodinamia en Dinamarca. De ellos, 1.129 pacientes ingresados en hospitales primarios fueron asignados a trombólisis o derivación para ATC primaria. La distancia media de derivación fue de 50 km (rango 3-150 km) y el tiempo medio fue de 67 minutos (50-85 minutos). Más allá de los resultados principales

<sup>1</sup> Jefe de Cardiología, Sanatorio Franchín  
Director Médico IMECC (Instituto de Medicina y Cirugía Cardiovascular)  
Director Instituto Cardiovascular, Clínica del Buen Ayre

del estudio, un dato significativo fue que la derivación ( $n = 559$  pacientes) resultó aceptablemente segura, sin que se produjeran muertes en el grupo, con una incidencia del 0,4% de taquicardia ventricular, del 1,4% de fibrilación ventricular y del 2,3% de bloqueo AV de segundo y tercer grados durante el traslado.

El punto final primario (PFP) de reinfarto, ACV incapacitante y muerte a los 30 días se redujo un 40% en la rama de ATC primaria en comparación con trombólisis (8,5% *versus* 14,2%,  $p = 0,002$ ) en los 1.129 pacientes ingresados en hospitales primarios. Sin embargo, si se analizan individualmente los eventos en el grupo total de 1.572 pacientes, no hay diferencias significativas en mortalidad (6,6% *versus* 7,6%,  $p = 0,35$ ) y ACV (1,1% *versus* 2%,  $p = 0,15$ ), mientras que la reducción del PFP resulta significativa a expensas de la reducción del reinfarto (1,6% *versus* 6,3%,  $p = 0,0001$ ). Esto permite concluir que la estrategia de derivación para ATC primaria en este estudio no tuvo un impacto beneficioso sobre la mortalidad.

El hallazgo de reducción del reinfarto no es sorprendente, ya que reiteradamente se ha demostrado en los estudios comparativos de angioplastia *versus* trombólisis y parece tener su fundamento fisiopatológico en el hecho de que la reperfusión mecánica logra una tasa significativamente mayor de recanalización con lesión residual no significativa en la gran mayoría de los casos. Por otro lado, se han señalado dos hechos adicionales que cuestionan la significación de los resultados: 1) se utilizaron diferentes definiciones de reinfarto en los dos grupos y 2) en el grupo asignado a trombólisis no se permitió la realización de angioplastia de rescate. Esto, como se discutirá más adelante, constituye una limitación fundamental para cualquier estrategia de reperfusión racional.

El estudio PRAGUE-1 (6) evaluó la factibilidad y la seguridad del traslado de pacientes con IAM y supradesnivel del ST, que fueron asignados en forma aleatoria a tres grupos: grupo A a estreptoquinasa (STK) IV, grupo B a STK-IV con derivación inmediata para ATC y grupo C a derivación inmediata para ATC sin realizar trombólisis. El PFP compuesto de muerte, reinfarto y ACV a los 30 días mostró una reducción significativa a través de los grupos (23%, 15% y 8%, respectivamente;  $p < 0,02$ ).

Posteriormente, el estudio PRAGUE-2 (7) aleatorizó 850 pacientes en la República Checa y aunque los resultados demostraron una reducción significativa del PFP, sólo hubo una tendencia modesta no significativa en cuanto a reducción de la mortalidad (6,8% *versus* 10%,  $p = 0,12$ ). Un dato relevante es que, en el análisis preespecificado de subgrupos, los pacientes con menos de 3 horas del comienzo de los síntomas no mostraron beneficios en cuanto a mortalidad (7,3% *versus* 7,4%) mientras que aquellos que ingresaron entre las 3 y 12 las horas del comienzo del dolor tuvieron una reducción significativa (6% *versus* 15,3%,  $p < 0,02$ ). En consecuencia, si bien los resultados del estudio PRAGUE-2 confirman la factibilidad de la deri-

vación para ATC primaria, también sugieren que esta conducta intervencionista beneficiaría principalmente al grupo de pacientes que se presentan más tardíamente en la evolución del IAM.

En los Estados Unidos, el estudio AIR-PAMI (8) asignó en forma aleatoria a pacientes con IAM a fibrinolíticos o derivación para ATC primaria. Si bien los resultados revelaron una tendencia no significativa de reducción del reinfarto, ACV y muerte a los 30 días (8,4% *versus* 13,6%;  $p = 0,33$ ), el estudio se terminó precozmente luego de 39 meses a causa del escaso número de pacientes incluidos ( $n = 138$ , 32% de la población originalmente prevista).

El estudio francés CAPTIM (9) enfatizó la importancia del tiempo al tratamiento al comparar dos estrategias: trombólisis prehospitalaria (419 pacientes) *versus* derivación para ATC primaria (421 pacientes). Los resultados no demostraron diferencias en el PFP de muerte, reinfarto y ACV invalidante a los 30 días. Un análisis posterior de los datos generales reveló que en los pacientes aleatorizados dentro de las 2 horas del comienzo de los síntomas ( $n = 460$ ) existió una fuerte tendencia a reducción de la mortalidad a los 30 días en el grupo de trombólisis prehospitalaria (2,2% *versus* 5,7%;  $p = 0,058$ ), mientras que no hubo diferencias en los pacientes aleatorizados luego de las 2 horas (5,9% *versus* 3,7%;  $p = 0,47$ ).

Dada la inconsistencia de los resultados individuales, recientemente se combinaron los estudios mencionados con el estudio de Maastricht (10) en un metanálisis. (11) Es importante destacar que algunas de las limitaciones de este análisis radican en la variación de los tiempos desde el comienzo de los síntomas, entre menos de 6 horas (Maastricht, PRAGUE-1 y CAPTIM) y menos de 12 horas (AIR-PAMI, DANAMI-2 y PRAGUE-2), así como del trombolítico utilizado (estreptoquinasa en PRAGUE-1 y 2, rt-PA en Maastricht, AIR-PAMI, CAPTIM y DANAMI-2).

Aunque el metanálisis demostró una reducción significativa del punto final primario de muerte, reinfarto y ACV (RR 0,58;  $p = 0,001$ ), los resultados de mortalidad variaron entre los estudios. El Maastricht Trial fue neutral (5 muertes en cada grupo), en CAPTIM hubo una tendencia no significativa a mayor mortalidad con ATC y los restantes mostraron tendencia no significativa de reducción de la mortalidad con ATC. En el análisis combinado se encontró una reducción no significativa de mortalidad con ATC del 19% (RR 0,81;  $p = 0,086$ ).

En cuanto al reinfarto, y como era esperable, el análisis individual mostró una reducción consistente con ATC primaria que, sin embargo, sólo alcanzó significación estadística en PRAGUE-1 y DANAMI-2. Nuevamente, el análisis combinado reveló una reducción pronunciada y significativa del reinfarto a favor de la ATC primaria (RR 0,32;  $p = 0,001$ ).

Como primera conclusión de la revisión individual de los estudios mencionados y del metaanálisis, parece evidente que la reducción significativa del reinfarto

con ATC primaria tiene el sustento fisiopatológico ya comentado de la mayor eficacia de la reperfusión mecánica, que da por resultado la obtención del flujo epicárdico óptimo TIMI 3 con menor lesión residual en un número sustancialmente mayor de pacientes. Desde el punto de vista del impacto clínico de este beneficio, si bien la mortalidad global debería reducirse con ATC dada la menor proporción de pacientes que se reinfartan y, en consecuencia, tendrían mayor riesgo de muerte, los resultados individuales son inconsistentes y el análisis combinado demuestra sólo una modesta tendencia no significativa a favor de la ATC primaria. *¿Cuáles podrían ser las razones que justifiquen esta discrepancia?*

#### LA IMPORTANCIA DEL TIEMPO AL TRATAMIENTO COMO VARIABLE FUNDAMENTAL QUE CONDICIONA EL IMPACTO CLÍNICO DE LA REPERFUSIÓN

Es bien conocido que los beneficios clínicos de la trombólisis sistémica dependen en forma crítica del tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el inicio del tratamiento. (1) El análisis combinado de los estudios comparativos de trombólisis prehospitolaria y hospitalaria ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad, del 17% por cada 60 minutos ganados en cuanto a precocidad del tratamiento. (12) Contrariamente, con respecto a la ATC, el análisis retrospectivo y los datos de algunos estudios han sugerido que la evolución puede ser relativamente independiente del tiempo entre el comienzo de los síntomas y la reperfusión, pero parece relacionarse de manera crítica con el tiempo desde el ingreso a la recanalización mecánica efectiva (tiempo "puerta-balón"). Aunque las razones de este hecho no están suficientemente aclaradas, es interesante señalar que, en el estudio CAPTIM, cuando se analiza el subgrupo de pacientes ingresados dentro de las 2 horas del comienzo de los síntomas, todos los pacientes que desarrollaron *shock* cardiogénico entre la aleatorización y el ingreso en el hospital fueron del grupo de ATC primaria. Esto sugiere que el retardo adicional de 1 hora en el grupo de ATC primaria puede haber favorecido el desarrollo del *shock* en estos pacientes.

Por otro lado, la relación crítica entre el tiempo al tratamiento y los beneficios obtenidos con la trombólisis se verifica también en el análisis de subgrupos del estudio CAPTIM, en el cual los pacientes aleatorizados dentro de las 2 horas del comienzo de los síntomas presentaron una fuerte tendencia a menor mortalidad a los 30 días con trombólisis prehospitolaria en comparación con el grupo de ATC primaria (2,2% *versus* 5,7%;  $p = 0,058$ ), mientras que no hubo diferencias en el grupo asignado luego de las 2 horas (5,9% *versus* 3,7%;  $p = 0,47$ ).

Este hallazgo de diferente evolución comparativa entre ATC primaria y trombólisis en función del tiempo desde el comienzo de los síntomas es consistente con los resultados del estudio PRAGUE-2, en el cual

la mortalidad fue similar para trombólisis hospitalaria y ATC primaria dentro de las primeras 3 horas luego del comienzo de los síntomas (7,4% *versus* 7,3%, respectivamente), mientras que fue menor para ATC en pacientes aleatorizados luego de las 3 horas (6% *versus* 15,3%;  $p < 0,02$ ).

#### ¿TROMBÓLISIS EN EL LUGAR (*ON SITE*), DERIVACIÓN PARA ANGIOPLASTIA PRIMARIA O UNA ESTRATEGIA COMBINADA DE TROMBÓLISIS Y ANGIOPLASTIA DE RESCATE?

Finalmente, quisiera referirme brevemente a un concepto emergente de los estudios clínicos que, aunque no está suficientemente aclarado todavía, podría constituir la respuesta más racional a la pregunta central de esta controversia: la implementación de una estrategia integrada de trombólisis inmediata en el centro de ingreso con posterior derivación para realizar angioplastia de rescate frente al posible fracaso de la trombólisis. Si bien los resultados de la angioplastia de rescate aún parecen controversiales, existen algunos datos que parecen aportar elementos a favor de esta estrategia integrada.

En primer lugar, en el estudio CAPTIM el 33% de los pacientes tratados con trombólisis recibieron ATC "urgente", considerada de rescate en el 26% por la presencia de isquemia persistente luego de la trombólisis. Por lo tanto, el estudio compara en realidad la ATC primaria con una estrategia de trombólisis prehospitolaria y derivación a un centro intervencionista para la siguiente realización de ATC. Por otro lado, en una comunicación reciente (13) de un subestudio del centro que más pacientes incluyera en el PRAGUE-1 (49% del total), se demostró menor mortalidad en el grupo que recibió trombolíticos antes de ser derivado para ATC primaria en comparación con los grupos asignados a trombólisis o ATC sin administración previa de trombolíticos.

En cuanto a la angioplastia de rescate (AR), si bien no existen resultados definitivos en la actualidad, el estudio MERLIN (14) no encontró diferencias significativas de mortalidad en 307 pacientes asignados a AR o tratamiento conservador (9,8% *versus* 11%;  $p = 0,7$ ). Deben señalarse, sin embargo, dos limitaciones importantes del estudio que le restan consistencia a sus resultados: en primer lugar, el rango estimado de mortalidad por los autores (entre 2% y 12%) requería la inclusión de 3.000 pacientes para que el poder al estudio permitiera detectar diferencias significativas y, por otro lado, la mayoría de pacientes incluidos presentaban infarto inferior, por lo que constituían una población de bajo riesgo de mortalidad.

Sin embargo, los posibles beneficios de la angioplastia de rescate se han reactualizado por la reciente presentación del estudio REACT, en el último Meeting de la American Heart Association, en noviembre pasado. (15) En este estudio, la ATC de rescate demostró una reducción significativa del PFP (muerte,

infarto, ACV o insuficiencia cardíaca a los 6 meses) en comparación con la retrombólisis y el tratamiento conservador (15,3% versus 29,8% versus 31%, *hazard ratio* de 0,45;  $p < 0,001$  y 0,47;  $p = 0,002$ , respectivamente). El análisis detallado de los datos del estudio REACT luego de su publicación probablemente contribuirá a restablecer el interés por la AR como estrategia de reperfusión frente al fracaso de la trombólisis.

#### CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES

Como conclusión de los datos analizados, parecería razonable postular que, más allá de la controversia entre trombólisis y derivación para ATC primaria, la práctica clínica en el mundo real podría reconocer las ventajas de la implementación de una estrategia secuencial combinada de trombólisis inmediata y derivación para angioplastia de rescate en los pacientes que ingresan en un centro sin facilidades para la realización de ATC primaria. Quedan todavía por resolver varios aspectos relacionados con la conformación de una "red" integrada por centros de referencia, adecuadamente entrenados en la realización de ATC primaria, así como el diseño de una logística apropiada para obtener el traslado seguro y rápido de pacientes que ingresan en centros primarios sin facilidades para angioplastia.

En este sentido, el concepto de un plan de "regionalización" para implementar una estrategia secuencial de reperfusión combinada, farmacológica y mecánica, es una idea atractiva que podría investigarse en un estudio multicéntrico con un diseño adecuado para responder una pregunta relevante en el "mundo real" de la práctica cardiológica de nuestro país. La Sociedad Argentina de Cardiología, a través de su Área de Investigación, los Consejos Científicos y los Distritos podría ser el ámbito adecuado para el planeamiento, el diseño, el desarrollo y la evaluación de un estudio de tales características.

Finalmente, y más allá de la propuesta planteada, las conclusiones finales de nuestro análisis indican que la derivación para angioplastia primaria **no** es siempre mejor que la administración de trombolíticos en el centro de ingreso. En función de la importancia de implementar rápidamente una terapéutica de reperfusión, parece razonable priorizar la administración de trombolíticos en los pacientes ingresados muy precozmente (dentro de las primeras tres o cuatro horas del comienzo de los síntomas) y reservar la derivación para aquellos pacientes más tardíos o con infartos de mayor riesgo (añosos, infartos extensos), siempre que la logística de traslado ofrezca la mayor seguridad en el menor tiempo posible.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-22.
2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
4. Consenso de Cardiopatía Isquémica. *Rev Argent Cardiol* 1997;65 (Supl II):1-68.
5. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thyssen P et al; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
6. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823-31.
7. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko 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.
8. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, et al; Air PAMI Study Group. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1713-9.
9. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-9.
10. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426-31.
11. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108:1809-14.
12. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-92.
13. Groch L, Horneck I, Hlimomaz O. The 4-year clinical and angiographic follow-up in patients with acute myocardial infarction treated with immediate thrombolysis versus primary angioplasty versus combined strategy: single-center randomized trial, subgroup of PRAGUE study (abstract). *Am J Cardiol* 2003;92 Suppl 6A:152L.
14. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, Price DJ, Gray JC, Grech ED, et al. Linker NJ, de Belder MA. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:287-96.
15. Gershlick H. Rescue Angioplasty versus Conservative Therapy or Repeat Thrombolysis Trial (REACT). American Heart Association Scientific Sessions 2004, New Orleans, LA.