

Estudio danés multicéntrico aleatorizado de tratamiento trombolítico *versus* angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio (DANAMI-2 Trial)

El estudio danés multicéntrico aleatorizado de terapia trombolítica *versus* angioplastia primaria en el IAM (DANAMI-2) fue presentado por el Dr. Henning Rud Anderson en la sesión de Breaking Clinical Trials del 20 de marzo de 2002 en el Meeting del American College of Cardiology, en Atlanta, Georgia. El objetivo del estudio fue el de comparar los resultados de la angioplastia primaria frente a los de la trombolisis en el infarto agudo de miocardio. Este es el primer estudio que compara ambos métodos de reperfusión sobre la base de una estrategia nacional en Dinamarca. Los hospitales participantes cubrían áreas geográficas que incluían aproximadamente dos tercios de la población danesa. Por otra parte, el estudio es el primero que investiga el impacto de la derivación y el traslado de los pacientes desde un centro no invasivo hacia otro con capacidad para realizar angioplastia primaria.

La intención del estudio fue la de aleatorizar la más amplia variedad de pacientes con elevación del ST, incluso muchos que se presentaban en hospitales sin laboratorio de cateterismo. Por lo tanto, una pregunta importante que los investigadores esperaban poder contestar fue si la asignación al traslado en ambulancia hacia un centro invasivo podía estar asociada con una mejoría de la evolución, a pesar del retraso del tratamiento.

El diseño del estudio planeó la inclusión de 1.900 pacientes (800 en centros invasivos y 1.100 en hospitales no invasivos) con angor documentado y elevación del ST (sumatoria ≥ 4 mm) y hasta 12 horas del comienzo de los síntomas, sin límite de edad. Los pacientes ingresados en hospitales sin laboratorio de cateterismo fueron asignados a recibir tratamiento trombolítico (tPA, 100 mg en 90 min) o a ser derivados en ambulancia a un centro invasivo a no más de 100 millas de distancia y en un tiempo no mayor de 3 horas de transporte. Se excluyeron los pacientes en shock cardiogénico y aquellos con arritmias ventriculares graves. El punto final del estudio fue la incidencia de eventos (muerte, reinfarto y/o ACV incapacitante) a los 30 días. En

octubre de 2001 los investigadores suspendieron la inclusión de pacientes por recomendación del Comité de Ética y de Seguridad, con 1.572 pacientes reclutados.

Es importante destacar que 1.129 pacientes fueron enrolados en hospitales sin cateterismo y solo 449 ingresaron en centros invasivos. Con una red de 5 centros intervencionistas y 24 hospitales primarios, el área geográfica cubrió el 62% de la población total de Dinamarca (5,4 millones de habitantes).

Aunque aproximadamente 600 pacientes fueron trasladados hasta 100 millas (promedio, 35 millas), no hubo muertes durante el transporte, lo cual sugeriría que el traslado de pacientes con IAM y elevación del ST sería un procedimiento aceptablemente seguro.

El tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta el tratamiento fue de aproximadamente 165 minutos en el grupo asignado a trombolisis (alrededor de 110 a 120 minutos de tiempo prehospitalario y 45 a 55 minutos de retraso hospitalario). En cuanto a los pacientes asignados a angioplastia, el tiempo medio fue de 220 minutos en hospitales sin cateterismo (que incluyó el prehospitalario, el hospitalario y el de traslado) frente a solo 10 minutos menos (210 minutos) en los pacientes ingresados en centros invasivos.

La razón que argumentan los investigadores para esta sorprendente falta de reducción del tiempo hasta la angioplastia en pacientes ingresados en centros invasivos respecto de los derivados desde hospitales sin cateterismo se relaciona con la probable preparación del equipo intervencionista ante el anuncio del traslado de un paciente con IAM frente a la menor disponibilidad cuando el paciente se presenta directamente y en forma imprevista en un centro invasivo especialmente en horarios nocturnos en días de fin de semana.

Resultados

En el grupo asignado a tratamiento trombolítico, lo recibieron el 99% de los pacientes, mientras que

en el grupo aleatorizado a ATC primaria fueron cateterizados el 99%, con angioplastia en el 87% de los casos (93% de ellos con colocación de *stent*). Se obtuvo flujo TIMI 3 en el 89% de los pacientes asignados a ATC primaria.

La incidencia del punto final primario fue significativamente menor en el grupo de ATC primaria (8% *versus* 13,7%, $p = 0,0003$). Por otro lado, aunque la incidencia de muerte, reinfarto y ACV analizados como eventos aislados fue menor en el grupo con ATC directa, la reducción significativa en el punto final primario se debió esencialmente a la disminución en la incidencia de reinfarto.

Cabe destacar que la reducción significativa de eventos en el grupo ATC directa se verificó tanto en los 1.129 pacientes referidos desde hospitales no invasivos (8,5% *versus* 14,2%, $p = 0,002$) como en los 440 ingresados en centros intervencionistas (6,7% *versus* 12,3%, $p = 0,048$).

Finalmente, los investigadores concluyeron que, dado que el estudio demostró un 40% de reducción en el punto final primario en el grupo con ATC, parece seguro derivar pacientes con IAM y elevación del ST a centros invasivos en razón de que la ATC directa es superior a la trombolisis cuando el tiempo de traslado es inferior a las 3 horas.

Comentarios

Dado que la precocidad del tratamiento sigue siendo uno de los determinantes más importantes del pronóstico en el IAM, la estrategia de reperfusión más eficaz en la práctica clínica sería aquella que estuviera disponible en forma más inmediata, por lo que, indudablemente, en la gran mayoría de los casos y de los centros que habitualmente reciben estos pacientes, la trombolisis es el enfoque más conocido y disponible.

No obstante, el tema de la utilización de una estrategia de traslado inmediato desde un hospital primario hasta un centro de mayor complejidad adquiriría gran importancia si pudiera comprobarse que dos condiciones esenciales son ciertas:

1. Que el riesgo de complicaciones durante el traslado no constituye un factor negativo en contra de dicha estrategia, y
2. que el tiempo de traslado puede mantenerse dentro de ciertos límites que aseguren que no se pierda la ventana de tiempo ideal para una reperfusión exitosa.

En este sentido, los resultados del estudio DANAMI-2 parecen aportar algunas pruebas pre-

liminares pero interesantes respecto de que una estrategia de derivación de los pacientes con IAM hacia los centros invasivos con mayor experiencia e infraestructura para la realización de angioplastia primaria constituye una alternativa válida, cuando se asegure que la organización del sistema provea mecanismos que permitan garantizar un retraso no mayor de 3 horas hasta el comienzo de la angioplastia. En este contexto, los resultados del estudio DANAMI-2 muestran la reducción de cerca del 40% del punto final combinado de reinfarto, ACV y muerte, a expensas fundamentalmente del reinfarto, aunque con una tendencia a la reducción de cada evento considerado individualmente.

Intentando extrapolar estos resultados al ámbito de nuestro país, existen algunos hechos concretos que no deberían dejar de tenerse en cuenta: la elaboración de una estrategia intervencionista similar, aunque justificada en algunas ciudades más importantes con centros de cardiología intervencionista que acreditan excelentes resultados en la angioplastia primaria, debería validarse mediante la comprobación de dos aspectos fundamentales:

1. La posibilidad de implementar en forma regional una red de centros invasivos dispuesta a recibir pacientes con infarto agudo mediante un sistema de derivación que haya probado su eficiencia en términos de precocidad, seguridad y disponibilidad adecuadas.

2. La realización de estudios multicéntricos cooperativos que investiguen no solamente la eficacia y seguridad del sistema, sino también la óptima calidad de los resultados en los centros invasivos de referencia.

Finalmente, en el marco de una crisis tan profunda de los recursos y financiamiento del sistema de salud como la que atraviesa nuestro país en estos tiempos, la factibilidad y la racionalidad de esta estrategia en términos de costo-beneficio deberían considerarse aspectos fundamentales para tener en cuenta.

Todos estos interrogantes podrían ser la base racional que aliente la realización de estos estudios, probablemente en el contexto de la seriedad científica y operativa que podría otorgarle la organización y la supervisión desde la Sociedad Argentina de Cardiología y por alguno de sus organismos especializados en la investigación clínica específica.

Dr. Horacio Pomes Iparraguirre