

Estrategias de reperfusión en el infarto agudo

Javier Ortigosa Aso y Lorenzo Silva Melchor

Servicio de Cardiología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

Desde finales de los años ochenta, la fibrinólisis es la terapia de reperfusión más ampliamente aplicada a los pacientes con infarto agudo con elevación del ST. Sin embargo, durante la última década, el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario se ha convertido en la estrategia de reperfusión preferida porque se asocia con tasas significativamente menores de reinfarcto (el 3 contra el 7%), mortalidad a los 30 días (el 5 contra el 7%) e ictus hemorrágico (el 0,5 contra el 1%) que la fibrinólisis^{1,2}. Nadie duda de que el ICP primario es la mejor terapia de reperfusión que existe, siempre que la haga un hemodinamista experimentado con prontitud tras el inicio de los síntomas. Las guías de práctica clínica americanas y europeas recomiendan que el ICP primario se haga antes de 90 min desde que el paciente se presenta en urgencias^{3,4}. Los retrasos en la administración del fibrinolítico y en la realización del ICP primario se asocian con un aumento de la mortalidad («tiempo es músculo»). Cada 30 min de retraso en la realización del ICP primario suponen un aumento porcentual de la mortalidad al año de un 7,5%.

En un análisis de todos los estudios aleatorizados que compararon fibrinólisis e ICP primario, se observó que el beneficio de mortalidad del ICP primario sobre la fibrinólisis disminuía conforme aumentaba el retraso del ICP primario respecto a la fibrinólisis⁵. Este retraso es la diferencia entre el tiempo puerta-balón y el tiempo puerta-aguja (PB-PA). Las dos estrategias llegaban a ser equivalentes en beneficio de mortalidad con un tiempo PB-PA de 62 min⁵. Las guías recomiendan un tiempo puerta-aguja de 30 min y un tiempo puerta-balón de 90 min, lo que resulta en un tiempo PB-PA de 60 min³. Frente a estos hallazgos, el registro estadounidense NRM⁶, que analiza datos del «mundo real», encontró que el beneficio de supervivencia del ICP primario respecto a la fibrinólisis se perdía cuando el

tiempo PB-PA era de 114 min (110 min en el estudio de Betriu et al⁷ y 120 min en el estudio de Boersma²). Además, el tiempo PB-PA con el que se perdía el beneficio de mortalidad del ICP respecto a la fibrinólisis variaba considerablemente dependiendo de las características del paciente⁶. Se situaba por debajo de los 60 min en los pacientes menores de 65 años con infarto anterior que se presentaban en las primeras 2 h desde el inicio de los síntomas y, por el contrario, era de casi 3 h en pacientes mayores de 65 años, con infarto no anterior, que se presentaban más de 2 h después de iniciados los síntomas. La explicación de estos hallazgos parece sencilla: en los infartos anteriores hay más miocardio isquémico pero viable que puede salvarse con la reperfusión precoz; en las primeras 2 h el trombo coronario oclusivo es más fácil de lisar con el fibrinolítico; finalmente, en los pacientes menores de 65 años el riesgo de hemorragia cerebral con el fibrinolítico es menor. Por tanto, parece lógico concluir que en la elección del tipo de terapia de reperfusión (ICP primario o fibrinólisis) no sólo debe tenerse en cuenta el tiempo PB-PA, sino también las características del paciente: edad (mayor o menor de 65 años), localización del infarto (anterior o no anterior) y tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas (menos o más de 2 h)⁶.

El beneficio del fibrinolítico se reduce sustancialmente si se retrasa su administración. Si el fibrinolítico se administra en la primera hora (la hora de oro), se consigue salvar 65 vidas/1.000 pacientes tratados, casi el doble que si se aplica en la segunda hora (37 vidas/1.000 pacientes tratados). En pacientes que son vistos en las primeras 2 h desde el inicio de los síntomas, se consiguen excelentes resultados con la fibrinólisis, equivalentes, si no superiores, a los del ICP primario. En el estudio PRAGUE-2, la mortalidad a los 30 días en pacientes tratados en las primeras 3 h con estreptoquinasa fue similar a la de los pacientes tratados con ICP primario⁸. En el estudio CAPTIM, la mortalidad a los 30 días en los pacientes tratados en las primeras 2 h con tPA fue menor que la de los tratados con ICP primario, aunque no se alcanzó la significación estadística, con una reducción de la tasa de shock estadísticamente significativa⁹. El registro francésUSIC 2000 demostró que los pacientes que recibían fibrinólisis prehospitalaria e ingresaban en el hospital en 3,5 h no tenían mortalidad hospitalaria y tenían una supervivencia al año del 99%¹⁰. El 25% de los pa-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 14-21

Correspondencia: Dr. J. Ortigosa Aso.
Servicio de Cardiología. Hospital Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: fjortigosa1@hotmail.com

Full English text available from: www.revespcardiol.org

cientes tratados con fibrinólisis en la primera hora son dados de alta sin que se evidencie necrosis miocárdica (infarto abortado). En la fibrinólisis prehospitalaria se consigue administrar el trombolítico alrededor de 1 h antes que en la fibrinólisis hospitalaria, lo que se traduce en una sustancial reducción de la mortalidad (reducción absoluta del 1,7%; *odds ratio* [OR] = 0,83 [0,7-0,98]).

Frente a estos datos tan favorables para la fibrinólisis prehospitalaria, el registro prospectivo RIKS-HIA¹¹ encontró que el ICP primario se asociaba a mortalidades a los 30 días y al año significativamente menores que la fibrinólisis prehospitalaria. En los pacientes tratados en las primeras 2 h desde el inicio de los síntomas, la supervivencia con ICP primario seguía siendo superior que con fibrinólisis (aunque no se alcanzó la significación estadística). La fibrinólisis prehospitalaria se asoció a mortalidades a los 30 días y al año significativamente menores que con la fibrinólisis hospitalaria¹¹. Es obvio que un registro no proporciona el mismo grado de evidencia científica sobre la superioridad de un determinado tratamiento que un estudio aleatorizado o un metaanálisis de estudios aleatorizados, debido a que variables no incluidas en el análisis pueden influir tanto la selección del tratamiento como el resultado. Sin embargo, es importante destacar que el registro RIKS-HIA incluye 7 veces más pacientes tratados con fibrinólisis prehospitalaria que el estudio CAPTIM (único estudio aleatorizado realizado hasta la fecha)⁹ y 17 veces más que el registro francés USIC 2000¹⁰. Estos estudios tienen un poder estadístico demasiado bajo y unas tasas muy altas de ICP de rescate y de ICP precoz en los pacientes sometidos a fibrinólisis y fueron realizados en los años 1997-2000, cuando los resultados del ICP primario eran peores que en la actualidad.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Rosell-Ortiz et al¹², en representación de grupo PEFEX (Proyecto para la Evaluación de la Fibrinólisis EXtrahospitalaria), publican un estudio que analiza el manejo extrahospitalario de los pacientes con infarto agudo, fijando especialmente su atención en la aplicación de la fibrinólisis extrahospitalaria. Sus datos son de gran interés por proceder del ámbito extrahospitalario y por la amplitud y la representatividad de la muestra. Incluyen a 2.372 pacientes con infarto agudo atendidos en el ámbito extrahospitalario entre 2001 y 2004. Se realizó terapia de reperfusión en el 59,1% de los pacientes (fibrinólisis extrahospitalaria en el 19,7%, fibrinólisis hospitalaria en el 35,8% e ICP primario en el 3,6%). Se hizo ICP de rescate en el 5,5% de los pacientes e ICP programado en el 11,8%. Los autores concluyen que la fibrinólisis extrahospitalaria se realiza de forma segura y reduce la mortalidad hospitalaria y al año en el «mundo real». Sin embargo, la baja mortalidad a los 30 días de los pacientes tratados con fibrinólisis extrahospitalaria (3,9%) en su estudio

se debe en parte a que se aplicó muy precozmente a un grupo de pacientes de bajo riesgo. Destaca que la fibrinólisis extrahospitalaria se hizo en 2 h en el 68% de los casos en que se utilizó, aunque no queda claro por qué no se aplicó a otros muchos pacientes vistos en esas primeras 2 h. Llama la atención el elevado porcentaje de pacientes (6,7%) que sufrieron uno o más episodios de fibrilación ventricular, cifra por encima de otras series.

Se ha identificado estrategias sencillas que acortan el tiempo puerta-balón¹³ en pacientes sometidos a ICP primario. Las más efectivas son las siguientes: *a)* el médico que primero atiende al paciente y hace el diagnóstico es el que activa el equipo de hemodinámica sin consultar al cardiólogo; *b)* todo el equipo de hemodinámica se activa con una única llamada desde la centralita; *c)* el equipo de hemodinámica en llamada llega en 20 min al hospital; *d)* hay un cardiólogo de guardia en presencia física, y *e)* cada semana se da a conocer a los médicos de urgencias y los hemodinamistas los tiempos puerta-balón de los pacientes tratados recientemente. El tiempo ahorrado con cada una de estas estrategias oscila entre los 8 y los 19 min. El precio a pagar es que ocasionalmente haya una falsa alarma o activación inapropiada del equipo de hemodinámica, lo que sucede bastante infrecuentemente (en el estudio de Bradley hubo una media de 2 falsas alarmas en un período de 6 meses).

La decisión sobre el tipo de terapia de reperfusión (ICP primario o fibrinólisis) que se debe aplicar a un paciente concreto la debe tomar el médico de la urgencia extrahospitalaria u hospitalaria que primero atiende al paciente y hace el diagnóstico de infarto agudo. Esta decisión debe tomarla aplicando el protocolo del área sanitaria sobre terapia de reperfusión consensuado por cardiólogos clínicos, hemodinamistas, médicos de la urgencia hospitalaria y extrahospitalaria y médicos de atención primaria. En su elaboración se debe tener en cuenta las características geográficas del área (distancias, situación del tráfico, etc.), así como sus recursos en intervencionismo y en transporte sanitario.

La elección del tipo de terapia de reperfusión debe individualizarse en cada caso y debe basarse fundamentalmente en los siguientes factores: *a)* el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas; *b)* el tiempo PB-PA estimado para ese paciente en ese momento; *c)* la edad del paciente; *d)* la localización del infarto, y *e)* el riesgo de hemorragia intracraneal con el fibrinolítico. En general, si han transcurrido más de 3 h desde el inicio de los síntomas, se debe alertar directamente al equipo de hemodinámica del hospital y trasladar al paciente al laboratorio de hemodinámica sin pasar por la urgencia hospitalaria, para evitar retrasos en la realización del ICP primario. Si, por el contrario, han transcurrido menos de 3 h desde el inicio de los síntomas, se debe estimar el tiempo PB-PA. Si es superior a las 2 h, se procederá a la realización de fibrinólisis

prehospitalaria. Si, por el contrario, es inferior a las 2 h, se optará por ICP primario. Como excepción a esta norma, en pacientes jóvenes con infarto anterior o con infarto extenso de menos de 2 h de evolución, se debe exigir un tiempo PB-PA probablemente de 1 h o menos, y si no se puede cumplir, se debe hacer fibrinólisis prehospitalaria. A los pacientes con contraindicaciones para la fibrinólisis o con shock cardiogénico, se les debe hacer siempre ICP primario.

En un área sanitaria que cuenta al menos con un hospital con intervencionismo coronario no parece lógico que las UVI móviles lleven a los pacientes con infarto agudo a hospitales sin intervencionismo. Lo más racional con los datos de que disponemos es establecer un protocolo de derivación de estos pacientes siempre a un hospital con intervencionismo para realizar un ICP primario, ICP de rescate (en el paciente en el que la fibrinólisis no tiene éxito) o una coronariografía electiva en el paciente en que la fibrinólisis ha conseguido la reperfusión. Con la fibrinólisis no se consigue la reperfusión (persistencia del dolor y/o resolución del ascenso del ST < 70% a los 90 min) en un 40-50% de los pacientes; además, en un 10-20% de los pacientes reperfundidos con éxito se produce una reoclusión de la arteria. El ICP de rescate es mejor que repetir la fibrinólisis en estos pacientes. Los pacientes reperfundidos con fibrinolítico se benefician de la realización sistemática de una coronariografía durante su hospitalización¹⁴. Los pacientes estables tras el ICP primario, el ICP de rescate o la coronariografía electiva (se realice o no ICP) pueden ser trasladados a su hospital de referencia para que completen allí su período de hospitalización.

Cuando el paciente acude directamente a urgencias de un hospital sin intervencionismo y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas es de menos de 3 h, se debe trasladar al paciente a un centro con intervencionismo para realizar ICP primario si se estima que el tiempo PB-PA no superará las 2 h. En caso contrario, se realizará fibrinólisis hospitalaria. Existe una diferencia notable entre la terapia que reciben los pacientes tratados en un hospital con intervencionismo y la que reciben los pacientes tratados en un hospital sin intervencionismo. El factor predictor más potente de retraso en la realización del ICP primario es la necesidad de traslado del paciente desde un hospital sin intervencionismo a otro con intervencionismo⁵. Aunque varios estudios han demostrado una reducción significativa de hasta el 42% en la tasa de muerte, reinfarto e ictus en pacientes trasladados desde un hospital sin intervencionismo a otro con intervencionismo para ICP primario respecto a la fibrinólisis *in situ*¹⁵, conviene señalar que en todos estos estudios el tiempo de traslado fue < 3 h, y con frecuencia < 90 min, lo que no ocurre habitualmente en el mundo real.

Una estrategia de reperfusión combinada (ICP facilitado), inicialmente farmacológica para conseguir una

reperfusión precoz aunque sea parcial, seguida lo antes posible del ICP que complete y asegure una reperfusión mantenida, puede resultar conceptualmente muy atractiva. El ICP facilitado con la administración de fibrinolítico, inhibidor de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa o ambos, seguida de ICP inmediato, se ha propuesto como un método de reperfusión para aplicar preferentemente en situaciones en las que el paciente se presenta pronto desde el inicio de los síntomas y se presume que el ICP primario se puede retrasar excesivamente. Dos estudios amplios con objetivos clínicos han comparado el ICP facilitado y el ICP primario. El estudio ASSENT-4 PCI¹⁶ comparó una estrategia de ICP facilitado con tenecteplasa y una estrategia de ICP primario. El reclutamiento se detuvo cuando se había incluido a sólo 1.666 pacientes de los 4.000 previstos, debido a un aumento de la mortalidad a los 30 días con el ICP facilitado. Sólo el 19% de los pacientes incluidos fueron reclutados en el ámbito prehospitalario. A los 90 días, la tasa del objetivo primario combinado (muerte, insuficiencia cardiaca y shock cardiogénico) fue significativamente mayor en el grupo a ICP facilitado, aunque no se encontró diferencias significativas en ninguno de los componentes individuales del objetivo primario. Las tasas de ictus y de hemorragia intracraneal fueron significativamente mayores en el grupo a ICP facilitado, aunque no explican completamente el exceso de mortalidad a los 30 días en ese grupo. Hay que destacar que la menor mortalidad se encontró en los pacientes aleatorizados en la ambulancia a ICP facilitado y que el tiempo medio que transcurrió desde la administración del fibrinolítico hasta la realización del ICP fue de tan sólo 97 min. A los pacientes sometidos a ICP facilitado no se les administró ni clopidogrel ni heparina. Esto puede explicar la baja tasa de flujo TIMI 3 conseguida con el fibrinolítico en ese estudio. El estudio FINESSE (comunicado en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2007) comparó una estrategia de ICP facilitado con reteplasa (mitad de dosis) más abciximab o sólo abciximab con una estrategia de ICP primario en pacientes con infarto agudo en los que se estimaba un tiempo hasta el ICP de 1-4 h. A los 90 días no se detectó diferencias entre ambas estrategias en el objetivo primario combinado de mortalidad total, reingreso por insuficiencia cardiaca, aleteo ventricular o shock cardiogénico. Tampoco hubo diferencias significativas en mortalidad total ni en ninguno de los otros componentes individuales del objetivo primario. La estrategia de ICP facilitado con reteplasa más abciximab se asoció a una tasa significativamente mayor de hemorragias mayor y menor y a una mayor tasa de hemorragia intracraneal (sin significación estadística). Los resultados negativos de ambos estudios no avalan en la actualidad la aplicación de una estrategia de ICP facilitado. Se cree que los malos resultados del ICP facilitado en esos estudios se han debido a una administración demasiado tardía del fi-

brinolítico y una realización demasiado precoz del ICP en el grupo a ICP facilitado. Todavía se tiene la esperanza de que futuros estudios consigan demostrar la validez de una estrategia de ICP facilitado basada en la administración prehospitalaria y precoz del fibrinolítico en áreas donde el ICP se va a demorar más de 3 h.

Uno de los objetivos planteados en el Plan Integral de la Cardiopatía Isquémica 2004-2007 es estructurar una red que posibilite la extensión de la realización del ICP primario, aunque se reconoce que su implantación como tratamiento habitual a toda la población tiene limitaciones logísticas y técnicas importantes. En nuestro país, en 2005 se realizaron 5.102 ICP primarios en 103 hospitales, lo que supone que sólo el 12,5% de los pacientes con infarto agudo ingresados ese año fueron tratados con ICP primario¹⁷. Las comunidades autónomas gallega y murciana han conseguido estructurar una red que pone al alcance de todos sus habitantes el ICP primario realizado a tiempo por hemodinamistas expertos y deben servir como ejemplo para la implementación de redes asistenciales similares en el resto de las comunidades autónomas. Un aspecto clave, como se señala en el plan, es que la asistencia del infarto agudo debe estar centrada en el paciente, lo que obliga a una coordinación de diferentes niveles asistenciales (asistencia extrahospitalaria, servicio de urgencias hospitalario, cardiología clínica, hemodinámica intervencionista), que con frecuencia es deficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Boersma E. 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.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:e82-e292.
4. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
5. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003;92:824-6.
6. 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.
7. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol*. 2005;95:100-1.
8. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRA-GUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24:94-104.
9. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. 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.
10. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, Sauval P, Hanania G, Goldstein P, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation*. 2004;110:1909-15.
11. Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L, for the RIKS-HIA Registry. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2006;296:1749-56.
12. Rosell-Ortiz F, Mellado-Vergel FJ, Ruiz-Bailén M, Perea-Milla E. Tratamiento extrahospitalario y supervivencia al año de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de ST. Resultados del Proyecto para la Evaluación de la Fibrinólisis Extrahospitalaria (PEFEX). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:14-21.
13. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattern JA, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:2308-20.
14. Fernández-Avilés PF, Alonso PJJ, Castro-Beiras PA, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1045-53.
15. Grines CL, Westerhausen JDR, Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, et al. 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.
16. 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.
17. López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vazquez F, Hernández Antolín R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XV Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2005). *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1146-64.