

Importancia del factor tiempo en la elección de la terapia de reperfusión

Amadeo Betriu Gibert

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona. España.

La fibrinólisis representó en su momento (años ochenta) un importante cambio cualitativo en el tratamiento del infarto agudo, al proponer una opción terapéutica activa frente al tradicional *wait and see*^{1,2}. Más adelante, en la década de los 90, los beneficios de la reperfusión farmacológica se vieron superados por los de la angioplastia primaria³. Así, diversos estudios aleatorios demostraron que la reperfusión mecánica, al paso que reducía el riesgo de hemorragias, permitía restaurar de modo más eficaz y sostenido la permeabilidad de la arteria ocluida y mejorar el pronóstico. En un metaanálisis de 22 estudios, la superioridad de la angioplastia primaria sobre la fibrinólisis se tradujo en una reducción de la mortalidad a los 30 días (del 7 al 5%; $p = 0,0002$), del reinfarcto (del 7 al 3%; $p = 0,0003$) y del ictus hemorrágico (del 1 al 0,5%; $p = 0,0001$)⁴.

Basándose en esta evidencia, las guías de actuación del infarto de miocardio con elevación del segmento ST consideran que la angioplastia primaria es el tratamiento de elección, siempre que pueda llevarse a cabo durante las primeras 12 h de evolución de los síntomas, por un equipo experimentado y dentro de los 90 min siguientes al primer contacto médico^{5,6}. El entusiasmo por la angioplastia primaria llevó a analizar el potencial de este procedimiento en el caso de pacientes ingresados en un hospital comarcal, sin dotación para la práctica de un cateterismo *in situ*. El estudio DANAMI-2⁷ demostró que una estrategia de traslado sistemático del paciente a un centro terciario era más beneficiosa que la administración de un fibrinolítico en el hospital de origen, como prueba la reducción en

la incidencia combinada de muerte, reinfarcto e ictus (del 14,2 al 8,5%; $p < 0,002$) a los 30 días. Pese a las dificultades logísticas, el tiempo medio del transporte en la ambulancia fue de sólo 32 min y el tiempo transcurrido desde la llegada al primer hospital y la angioplastia, inferior a las 2 h.

El artículo de Carrillo et al⁸, publicado en este mismo número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, abunda precisamente en la problemática del transporte para acceder a la angioplastia primaria. El estudio analiza la evolución clínica de una serie de pacientes con infarto agudo de miocardio, candidatos todos ellos a reperfusión. La población reclutada incluye 222 pacientes, de los que 158 habrían acudido a un centro terciario y los 64 restantes a un hospital comarcal, por lo que requirieron traslado para angioplastia primaria. Esta última se realizó en un tiempo breve, de suerte que la diferencia entre la llegada al primer hospital y la angiografía fue de sólo 13 min (15 min hasta la arteria abierta). En estas condiciones no debiera sorprender que la evolución clínica de ambos grupos de pacientes fuera similar, según parece, ya que al año de seguimiento las mortalidades respectivas fueron del 16,5 y del 12,5% ($p = 0,459$; hospital terciario frente a hospital comarcal) y las tasas de reinfarcto, del 4,4 frente al 1,6% ($p = 0,444$). Al tratarse de una comparación no aleatorizada, las características basales de ambas poblaciones resultan difícilmente superponibles, lo que explicaría una diferencia sustancial de casi 7 puntos (el 20,9 frente al 14%) –turbadoramente, aunque por azar, a favor del hospital comarcal– en el combinado de muerte y reinfarcto. En cualquier caso, el tamaño de la muestra es insuficiente para conferir poder estadístico al análisis. Al margen de toda consideración metodológica, los autores, a quienes debemos importantes contribuciones en el campo de la angioplastia primaria⁹, merecen crédito por probar que en el ámbito local también es factible el traslado expeditivo de los pacientes y la consecución de un tiempo puerta-balón (arteria abierta) que, en comparación con los registros¹⁰⁻¹², es muy corto. En relación con esto último, conviene recordar que el retardo en los tiempos de reperfusión ha centrado de nuevo el debate fibrinólisis frente a angioplastia. Veamos por qué.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 801-10

Correspondencia: Dr. A. Betriu Gibert.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico y Provincial.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: abetriu@clinic.ub.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

El factor tiempo ha revestido una importancia capital en la historia de la reperfusión coronaria. Ya fue reconocido en el estudio pionero GISSI 1¹, al demostrar una reducción de la mortalidad próxima al 50% en los pacientes que recibieron estreptocinasa dentro de la primera hora tras el inicio de los síntomas. Así, pronto se acuñó el eslogan *time is muscle* para apremiar la instauración del tratamiento en los servicios de urgencias. Boersma et al¹³ cuantificaron el beneficio del tratamiento fibrinolítico frente a placebo en función del tiempo, y constataron que el número de vidas salvadas por 1.000 pacientes tratados era máxima (n = 65) en la primera hora de evolución del infarto, para disminuir gradualmente en las horas sucesivas (37 en la segunda hora y 26 en la tercera). Aunque en menor medida que en el caso de la fibrinólisis, la angioplastia primaria tampoco es impermeable al paso de las horas, de suerte que la reducción de la mortalidad es también mayor en los pacientes tratados más precozmente¹⁴. Con estos conocimientos en mente cabe plantearse durante cuánto tiempo (minutos u horas) podría demorarse la angioplastia para mantener todavía su superioridad sobre la fibrinólisis. Recientemente, el impacto clínico del tiempo inherente a la angioplastia (resultante de sustraer el tiempo puerta-aguja al tiempo puerta-balón) ha despertado un interés creciente. De acuerdo con Nallamothu y Bates¹⁵, cuando este retardo alcanza los 60 min, la superioridad de la angioplastia sobre la fibrinólisis sería nula. Más adelante, Nallamothu et al¹⁶ establecieron que el límite de 60 min se aplicaría sólo al caso de los agentes fibrinoespecíficos. En un análisis con datos de 21 estudios aleatorios, ponderado por el tamaño de cada población individual, nosotros situamos el punto de equivalencia (tiempo de igual eficacia en términos de mortalidad) en 110 min¹⁷. Los datos derivados de registros son aún más discordantes, entre aproximadamente 2 y 4 h^{18,19}. El estudio de Pinto et al¹⁹, elaborado a partir de los datos de 192.509 pacientes incluidos en los registros NRM1 2, 3 y 4, se ha constituido en el documento de referencia. En este análisis, el tiempo medio de equivalencia fue de 114 min, muy próximo al nuestro, aunque la amplitud de la población permitió, además, estudiar el comportamiento de los pacientes en función de su edad, la localización del infarto y el tiempo de evolución de los síntomas. Así, se demostró que el tiempo de equivalencia de ambos tratamientos no es único y podía variar entre 40 y 180 min, de acuerdo con las variables analizadas. En un lado del espectro se situaría el paciente de menos de 65 años, con un infarto anterior que acude al hospital dentro de las primeras 2 h de evolución de los síntomas, para quien un retraso intrínseco superior a los 40 min sería nocivo. Por el contrario –lado opuesto del espectro– el paciente de 70 años, con un infarto inferior y mayor duración de los síntomas (> 2 h) podría todavía beneficiarse de la angioplastia a pesar de un retraso intrínseco de 180 min.

Cabría, pues, destacar la importancia, también en el campo de la reperfusión, del tratamiento individualizado sobre la «receta única». Este mensaje debería presidir tanto el diseño de los planes regionales para el tratamiento del infarto como la toma de decisiones frente al enfermo. Siendo consecuentes, el objetivo loable de primar la reperfusión mecánica no debería excluir a un número seguramente sustancial de pacientes de los beneficios de la fibrinólisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1984;1:397-402.
2. ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). Collaborative Group. ISIS-2 Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1988;13:349-60.
3. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA*. 1997;278:2093-8.
4. 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.
5. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, et al. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of The European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
6. Sidney C, Smith JR, Feldman TE, Hirschfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, et al. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:216-35.
7. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thyssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:733-42.
8. Carrillo P, López-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura, Párraga M, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con angioplastia primaria in situ frente a transferencia interhospitalaria para su realización: resultados clínicos a corto y largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:801-10.
9. Carrillo P, López-Palop R, Pinar E, Lozano I, Cortés R, Saura D, et al. Proyecto de un plan de accesibilidad al intervencionismo coronario en el infarto agudo de miocardio en la Región de Murcia. Registro APRIMUR. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:587-96.
10. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*. 2000;283:2941-7.
11. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, NRM1 Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM1)-3/4 analysis. *Circulation*. 2005;111:761-7.
12. Curtis JP, Portnay EL, Wang Y, McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, et al. The pre-hospital electrocardiogram and time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 2000-

- 2002: findings from the National Registry of Myocardial Infarction-4. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1544-52.
13. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet.* 1996;348:771-5.
 14. De Luca, Suryapranata H, Zijlstra F, Van't Hof AWJ, Jan CA, Hoorntje A, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:991-7.
 15. Nallamothu K, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol.* 2003;92:824-6.
 16. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol.* 2004;94:772-4.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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;114:2019-25c.