

¡Retrasar el tratamiento equivale a negarlo!

Giuseppe De Luca

Divisione di Cardiologia. Università del Piemonte Orientale. Novara. Italia.

Un reciente metaanálisis de 23 ensayos aleatorizados ha demostrado que la angioplastia primaria se asocia a una reducción significativa de la mortalidad y el reinfarto a los 30 días¹. Estos efectos beneficiosos se explican por una mayor tasa de flujo TIMI 3 alcanzada mediante la angioplastia primaria en comparación con la trombolisis. Diversos estudios han demostrado la seguridad del traslado para la práctica de una angioplastia primaria^{2,3}. La superioridad de la angioplastia primaria, comparada con la trombolisis realizada en el propio centro, está confirmada incluso cuando comporta la necesidad de un traslado⁴. Considerados conjuntamente, estos datos animan a los clínicos a ampliar el uso de la angioplastia primaria a la inmensa mayoría de los pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST (IMEST). En los últimos años se ha observado en toda Europa, incluida España, un aumento en el número de intervenciones coronarias percutáneas (ICP) primarias⁵. Sin embargo, una mayor proporción de recanalizaciones mecánicas no es garantía de una reperfusión óptima. De hecho, la angioplastia primaria requiere la existencia de una red regional que funcione adecuadamente. Esto limita la aplicación precoz de la intervención a una minoría de los pacientes.

Retraso hasta la ICP y supervivencia

Los datos de un metaanálisis inicial de ensayos clínicos aleatorizados en los que se compara la angioplastia primaria con la trombolisis pusieron de manifiesto una influencia pronóstica del tiempo transcurrido hasta el tratamiento sólo en los pacientes que recibieron trombolisis, pero no en los tratados con angioplastia primaria⁶. Una explicación clave de estos resultados era la independencia respecto

al tiempo en restablecer el flujo TIMI 3 con la angioplastia primaria en comparación con la trombolisis. Analizando la base de datos del National Registry on Myocardial Infarction (NRM)-2, Cannon et al⁷ ya habían estudiado la influencia del tiempo de isquemia en la angioplastia primaria. En una población de 27.080 pacientes con IMEST y tras la corrección aplicada para los factores de confusión basales, esos autores observaron que el tiempo puerta-balón tenía una repercusión significativa en la supervivencia hospitalaria. De hecho, sería de esperar que la estricta relación entre el tiempo de isquemia, el grado de necrosis y la supervivencia (observada en los estudios experimentales)^{8,9} persistiera a pesar de un restablecimiento óptimo del flujo epicárdico (flujo TIMI 3). Estos datos están respaldados por diversos estudios que resaltan la importancia del tiempo de isquemia en la angioplastia primaria. El grupo de Zwolle analizó las repercusiones del tiempo transcurrido hasta el tratamiento, analizado como función continua, en una población de 1.791 pacientes con IMEST¹⁰. Tras introducir una corrección para los factores de confusión basales, se observó que cada 30 min de retraso en el tratamiento conllevaba un aumento del riesgo relativo de mortalidad a 1 año del 7,5% (fig. 1A). Los datos de un metaanálisis de ensayos recientemente actualizado en los que se comparó la angioplastia primaria con la trombolisis¹¹ muestran unos efectos similares del tiempo transcurrido hasta el tratamiento para ambas estrategias de reperfusión. Se han realizado otros estudios que ayudan a explicar el papel pronóstico del tiempo de isquemia en la angioplastia primaria. En una población de 1.072 pacientes con IMEST, nuestro grupo¹² ha puesto de relieve que el tiempo transcurrido hasta el tratamiento tuvo un efecto significativo en la perfusión miocárdica (evaluada mediante el grado de contraste miocárdico —*blush*— y la resolución del segmento ST), el tamaño enzimático del infarto y la fracción de eyección previa al alta. Es interesante señalar que estos resultados se confirmaron en el análisis limitado a los pacientes con un flujo TIMI 3 tras la intervención. Así, aunque la angioplastia coronaria permite restablecer el flujo TIMI 3 de manera independiente del tiempo transcurrido hasta el tratamiento, esto no permite anular los efectos nocivos que tiene el tiempo de isquemia en la necrosis y la perfusión del

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 15-22

Correspondencia: Dr. Giuseppe De Luca.
Cardiología Intervencionista. División de Cardiología. Hospital Maggiore della Carità. Universidad del Piemonte Orientale.
Corso Mazzini, 18. 28100 Novara. Italia.
Correo electrónico: giuseppe.deluca@maggioreosp.novara.it

Full English text available from: www.revespcardiol.org

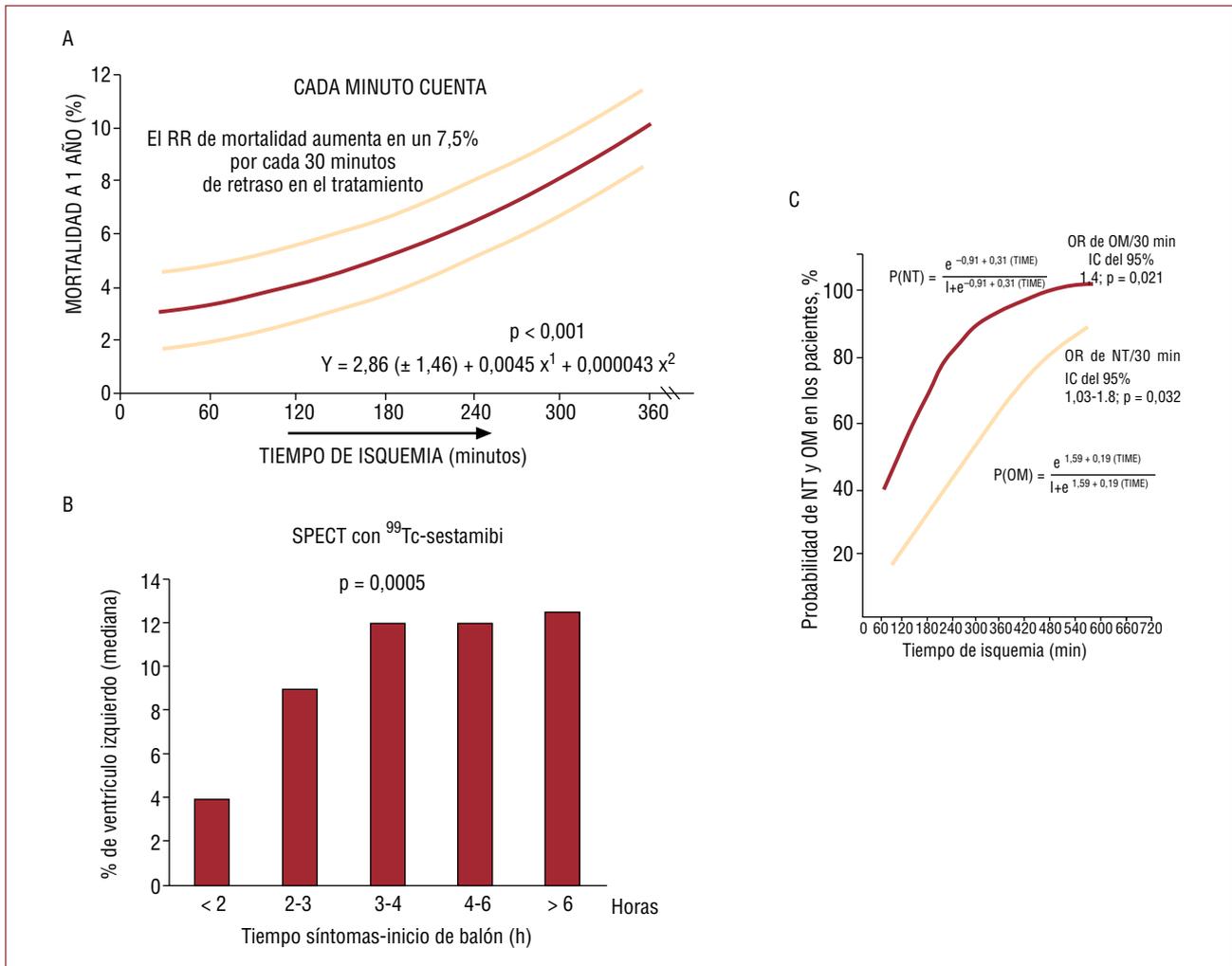


Fig. 1. Relación entre el tiempo transcurrido hasta el tratamiento, la supervivencia en la experiencia de Zwolle (A) (adaptado de De Luca et al¹⁰) y el tamaño del infarto evaluado con SPECT con tecnecio (B) (adaptado de Stone et al¹⁴) y con resonancia magnética cardíaca (C) (adaptado de Tarantini et al¹⁵). OM: obstrucción microvascular; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; NT: necrosis transmural.

miocardio. Más recientemente, los datos del ensayo Enhanced Myocardial Efficacy and removal by Aspiration of Liberalized Debris (EMERALD)¹³ han puesto de relieve una clara relación entre el tiempo transcurrido hasta el tratamiento, la perfusión miocárdica y el tamaño del infarto determinado mediante gammagrafía. Se han obtenido resultados similares en un análisis combinado de cuatro ensayos llevado a cabo por Stone et al¹⁴ (fig. 1B). En un reciente estudio realizado por Tarantini et al¹⁵, se evaluó el efecto del tiempo transcurrido hasta el tratamiento en el tamaño del infarto estimado mediante resonancia magnética (RM). Los resultados confirman nuestras observaciones previas¹², ya que esos autores observaron un aumento significativo del tamaño del infarto por cada 30 min de retraso en la aplicación del tratamiento (fig. 1C). Así pues, y una vez más, «cada minuto de retraso cuenta». Por el contrario, el grupo de Munich ha demostrado un

efecto significativo del tiempo transcurrido hasta el tratamiento sobre el tamaño del infarto tan sólo con la trombolisis, pero no con la angioplastia primaria¹⁶. Sin embargo, ese mismo grupo ha observado posteriormente un efecto significativo del flujo TIMI 3 previo a la intervención (que es un indicador subrogado del tiempo de isquemia) en el tamaño gammagráfico del infarto¹⁷.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Mingo et al¹⁸ analizan los retrasos hasta la reperusión, sus factores determinantes y sus repercusiones pronósticas en 389 pacientes con IMEST a los que se practicó una angioplastia primaria en un centro español, entre 2005 y 2007. La mediana de la duración total de la isquemia fue de 235 min, con una mediana de tiempo puerta-balón de 79 min. El tiempo puerta-balón fue inferior cuando el servicio de ambulancias pudo avisar previamente al cardiólogo de guardia, mientras que los

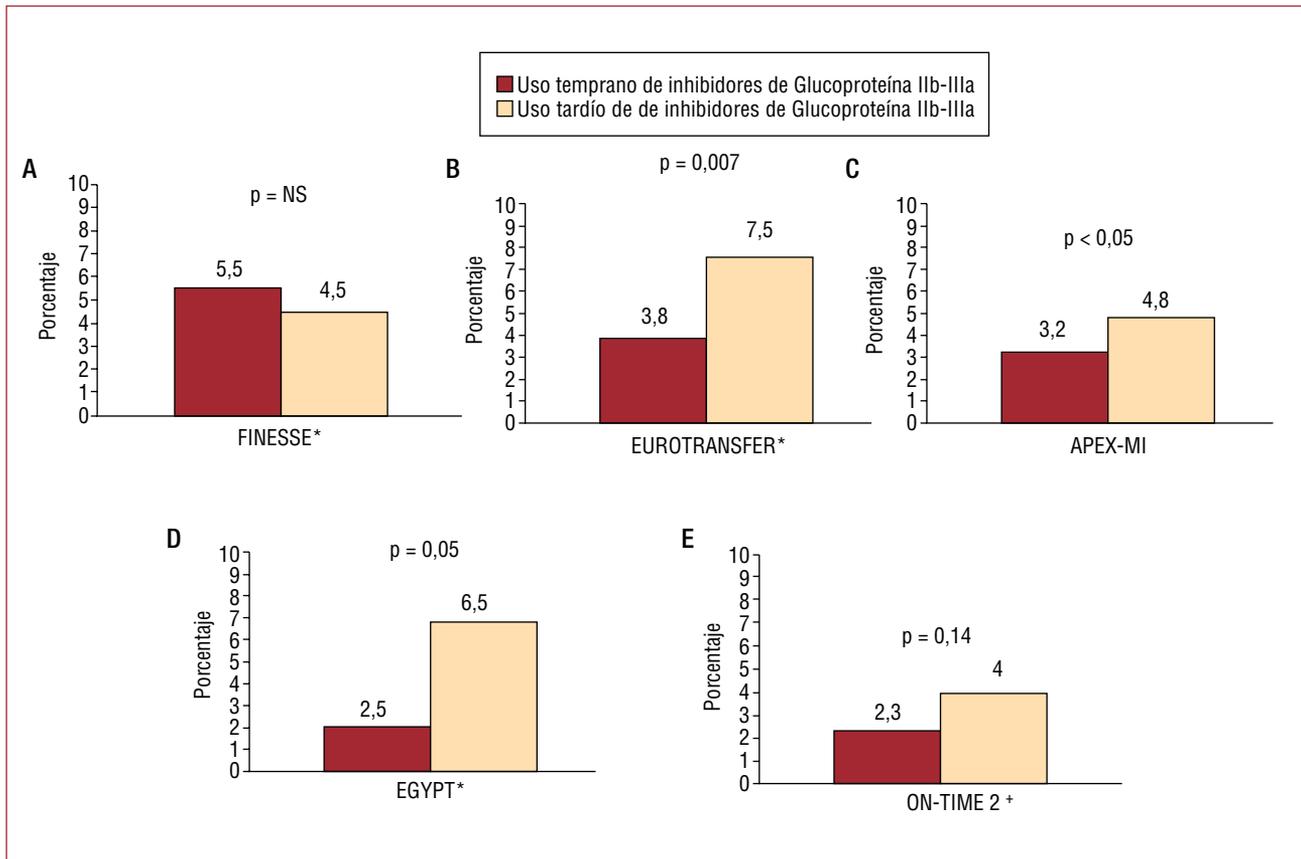


Fig. 2. Efectos de la facilitación con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y supervivencia en ensayos aleatorizados y registros. *: abciximab; +: tirofiban.

pacientes que llegaron al servicio de urgencias por sus propios medios tuvieron un tiempo puerta-balón más prolongado (100 frente a 74 min; $p < 0,01$). Además, el tiempo fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos, en las mujeres, en los no fumadores, en los ancianos y en los pacientes con angina previa. Un tiempo puerta-balón > 120 min se asoció a más mortalidad a los 30 días. A pesar de la limitación que supone el tamaño de la población analizada, este estudio subraya nuevamente la importancia del tiempo transcurrido hasta la aplicación de la ICP como factor determinante de la mortalidad en los pacientes con IMEST. El conjunto de todos estos datos respalda claramente la necesidad de reducir el tiempo de isquemia, objetivo que puede alcanzarse con un diagnóstico precoz y una reperfusión farmacológica inmediata antes del traslado a los centros de ICP primaria.

La facilitación farmacológica: ¿un paraíso perdido?

Hay un interés creciente en una estrategia de reperfusión farmacológica y mecánica combinadas (angioplastia facilitada) con objeto de superar todo posible retraso en la reperfusión mecánica. Un am-

plio ensayo clínico aleatorizado (el ASessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction [ASSENT 4])¹⁹, que comparaba la facilitación con TNK a dosis plenas con la angioplastia primaria convencional, se ha suspendido después de que en un análisis preliminar se observara un aumento paradójico de la mortalidad en el grupo de facilitación comparado con el grupo control tras un seguimiento de 30 días. Esos datos podrían explicarse por unas tasas significativamente superiores de reoclusión y reinfarcto tempranos que, a su vez, podrían deberse a la baja tasa de administración de abciximab en comparación con el grupo control (el 9,5 frente al 50,4%).

En el amplio ensayo reciente Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE)²⁰, en el que participaron más de 2.400 pacientes con IMEST a los que se aleatorizó en un plazo de 6 h tras el inicio de los síntomas, no se observaron efectos beneficiosos de la facilitación con tratamiento combinado o con abciximab solo, en comparación con el empleo de abciximab previo a la intervención (fig. 2A). Al interpretar los resultados de este ensayo hay que tener en cuenta varias de sus limitaciones. En primer lugar, el ensayo se interrumpió prematuramente a los 4 años, debido a

que la inclusión de pacientes era lenta. En consecuencia, la tasa de inclusión fue muy baja por centro y año y condicionó un sesgo de selección. Además, a pesar de que el ensayo se centró en la facilitación, más del 50% de los pacientes fueron incluidos en centros con ICP primaria.

Los datos del registro Eurotransfer²¹ han respaldado el efecto beneficioso de la administración temprana de abciximab y, en una población de hasta 1.000 pacientes con IMEST trasladados para una angioplastia primaria, han demostrado que la administración temprana de abciximab mejoró el flujo TIMI 3 previo a la intervención (el 17,7 frente al 8,9%; $p < 0,05$) y se asoció, de manera independiente, a una mejor supervivencia a los 30 días (el 3,8 frente al 5,8%; $p = 0,007$) (fig. 2B). Por otra parte, en un análisis retrospectivo del amplio ensayo Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-MI)²², la administración temprana de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se asoció a una mejora del flujo TIMI 2-3 previo a la intervención (el 27,8 frente al 21%), a la reperusión tras la intervención (resolución completa del ST, el 53,9 frente al 49,5%) y a una reducción de la mortalidad a los 90 días (el 3,2 frente al 4,8%), en comparación con la administración durante la intervención (fig. 2C).

Un reciente metaanálisis con datos de pacientes individuales (1.662 pacientes) de ensayos aleatorizados que compararon la administración temprana y la administración tardía de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en la angioplastia primaria²³ ha demostrado un efecto beneficioso significativo en el flujo TIMI previo a la intervención con todas las moléculas estudiadas. Sin embargo, tan sólo abciximab se asoció a un efecto beneficioso significativo en el flujo TIMI posterior a la intervención, el contraste miocárdico (*blush*), la embolización distal y la supervivencia (fig. 2D). Es de destacar que la facilitación no aumentó de manera significativa el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores (el 3,2 frente al 2,9%).

En el ensayo Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation 2 (On-TIME 2)²⁴, se han obtenido otros datos que respaldan el efecto beneficioso de un empleo temprano de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa (tirofiban). En dicho estudio, se asignó aleatoriamente a 984 pacientes a la administración prehospitalaria temprana de tirofiban a dosis altas (bolo de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido de una infusión de mantenimiento de 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) o placebo. Hay que destacar que todos los pacientes recibieron un tratamiento temprano con dosis altas de clopidogrel (600 mg). El empleo temprano de tirofiban se asoció a una mejora de la reperusión previa y también posterior a la intervención, con una reducción de la mortalidad (el 2,3 frente al 4%; $p = 0,14$) (fig. 2E).

A pesar de los resultados negativos del ensayo FINESSE²⁰, hay evidencia del efecto beneficioso de la administración temprana de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y todavía se la debe considerar una estrategia razonable, en especial en los pacientes en alto riesgo y en las primeras horas siguientes al inicio de los síntomas.

La reperusión en el futuro

Aunque es menos eficaz en cuanto al restablecimiento del flujo epicárdico, en especial en los pacientes que acuden tardíamente, la trombolisis aporta la gran ventaja de una administración extrahospitalaria, mientras que la angioplastia primaria requiere la existencia de una red con un buen funcionamiento, lo que limita la aplicación de la intervención en el momento oportuno a una minoría de los pacientes. Varios ensayos aleatorizados y registros han puesto de manifiesto claramente la factibilidad y los efectos favorables de la fibrinólisis extrahospitalaria²⁵. El grupo del Spanish Out-of-Hospital Fibrinolysis Evaluation Project (PEFEX)²⁶ estudió a 2.372 pacientes con infarto agudo atendidos fuera del hospital entre 2001 y 2004. Se realizó fibrinólisis extrahospitalaria en un 19,7% de los casos; es de destacar que este tratamiento se inició en un plazo de 2 h tras el inicio de los síntomas en un 68% de los pacientes en los que se utilizó. Los autores llegaron a la conclusión de que la fibrinólisis extrahospitalaria puede realizarse de manera segura y reduce la mortalidad hospitalaria y la mortalidad a 1 año en el marco de la práctica clínica real.

Además, varios registros y ensayos aleatorizados han mostrado la seguridad y facilidad de una estrategia de PCI temprano poco después de la trombolisis²⁷⁻²⁹. Por lo tanto, esta estrategia puede reducir la diferencia entre los niveles de supervivencia entre ambas terapias de reperusión. El objetivo ideal de todo tratamiento de reperusión consiste en evitar el infarto³⁰. Aunque en la actualidad es un sueño para la inmensa mayoría de los pacientes con IMEST, en el futuro es posible que las grandes campañas dirigidas al público general y las mejoras en las redes establecidas para el IMEST, con un mayor porcentaje de diagnóstico extrahospitalario, contribuyan a aumentar el número de pacientes que acudan y puedan ser tratados en un plazo de 2 h tras el inicio de los síntomas (las «horas de oro»). En este contexto, estoy totalmente convencido de que podremos demostrar las grandes ventajas que proporciona una estrategia de reperusión combinada.

Mientras no se disponga de más datos, la reperusión farmacológica prehospitalaria temprana, cuando el tiempo que transcurre hasta el primer contacto médico es inferior a 3 h, seguida de angio-

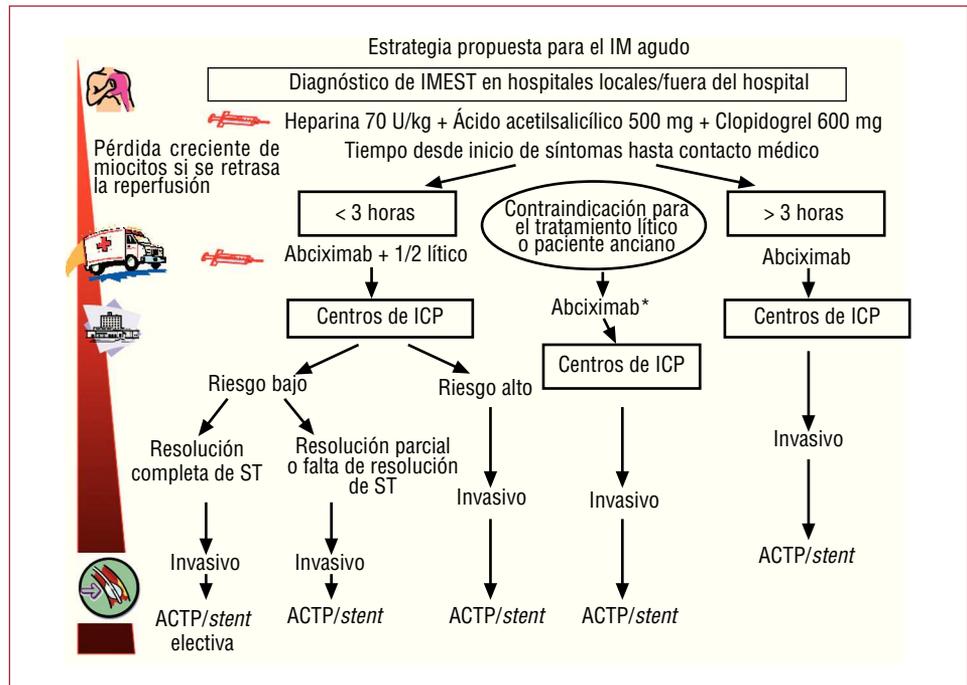


Fig. 3. Estrategia propuesta para el infarto de miocardio con elevación del ST (IMEST) ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio.

grafía y angioplastia si la trombolisis es ineficaz o en pacientes en alto riesgo, constituye una estrategia razonable (fig. 3). De hecho, dado que los resultados del tratamiento con células madre para regenerar el miocardio no son satisfactorios, la única forma de salvar vidas es salvar la mayor cantidad posible de músculo en la fase aguda de la oclusión coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Zijlstra F, Van't Hof AW, Liem AL, Hoorntje JC, Suryapranata H, De Boer MJ. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart*. 1997;78:333-6.
- Straumann E, Yoon S, Naegeli B, Frielingsdorf J, Gerber A, Schuiki E, et al. Hospital transfer for primary coronary angioplasty in high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart*. 1999;82:415-9.
- 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.
- Baz JA, Mauri J, Albarrán A, Pinar E. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XVI Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2006). *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1273-89.
- Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2h), intermediate (2-4h) and late (>4h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002;23:550-7.
- Cannon GP, Gibson GM, 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.
- Flameng W, Lesaffre E, Vanhaecke J. Determinants of infarct size in non-human primates. *Bas Res Cardiol*. 1990;85:392-403.
- Reimer KA, Vander Heide RS, Richard VJ. Reperfusion in acute myocardial infarction: effects of timing and modulating factors in experimental models. *Am J Cardiol*. 1993;72:G13-21.
- De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109:1223-5.
- 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.
- De Luca G, Van't Hof AW, De Boer MJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J*. 2004;25:1009-13.
- Brodie B, Webb J, Cox DA, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, et al. Impact of time to treatment with primary pci on infarct size and myocardial reperfusion: Results from the EMERALD Trial. *Am J Cardiol*. 2007;99:1680-6.
- Stone GW, Dixon SR, Grines CL, Cox DA, Webb JG, Brodie BR, et al. Predictors of infarct size after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction from pooled analysis from four contemporary trials. *Am J Cardiol*. 2007;100:1370-5.
- Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, Ramondo A, Marra MP, Bacchiega E, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1229-35.

16. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schuhlen H, Nekolla S, et al. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation*. 2003;108:1084-8.
17. Ndrepepa G, Kastrati A, Schwaiger M, Mehilli J, Markwardt C, Dibra A, et al. Relationship between residual blood flow in the infarct-related artery and scintigraphic infarct size, myocardial salvage, and functional recovery in patients with acute myocardial infarction. *J Nucl Med*. 2005;46:1782-8.
18. Mingo S, Goicolea J, Nombela L, Sufrate E, Blasco A, Millán I, et al. Angioplastia primaria en nuestro medio. Análisis de los retrasos hasta la reperfusión, sus condicionantes y su implicación pronóstica. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:15-22.
19. 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.
20. Ellis SG, Tendera M, De Belder MA, Van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2205-17.
21. Dudek D, Siudak Z, Janzon M, Birkemeyer R, Aldama-Lopez G, Lettieri C, et al. Patients transferred for primary PCI display reduced mortality when treatment with abciximab was started early compared with abciximab given in the cathlab. Results from the EUROTRANSFER Registry. *Eur Heart J*. 2007;28 Suppl:384.
22. Huber K, Aylward PE, Van't Hof AWJ, Montalescot G, Holmes DR, Betriu GA, et al. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors before primary percutaneous coronary intervention of ST-Elevation myocardial infarction improve perfusion and outcomes: Insights from APEX-AMI. *Circulation*. 2007;116:II-673.
23. De Luca G, Gibson M, Bellandi F, Murphy S, Maioli M, Noc M, et al. Early Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in Primary angioplasty (EGYPT) cooperation. An individual patients' data meta-analysis. *Heart*. 2008 Jun 5. [Epub ahead of print].
24. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestertermans T, Dill T, Funck RC, Van Werkum W, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:537-46.
25. 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.
26. Rosell-Ortiz F, Mellado-Vergel FJ, Ruiz-Bailén M, Perea-Milla E; en representación del grupo de investigadores del proyecto PEFEX. 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.
27. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. 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.
28. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al. 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.
29. Cantor WJ. Trial of Routine ANgioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/572262>
30. Verheugt FW, Gersh BJ, Armstrong PW. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy. *Eur Heart J*. 2006;27:901-4.