

Comparación de la angioplastia primaria en centros de referencia con la fibrinólisis en el infarto agudo de miocardio

En los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de ST, el traslado precoz a centros de referencia para realizar angioplastia coronaria reduce la incidencia de reinfarto 4,3% a los 30 días en comparación con la fibrinólisis, sin que se modifique significativamente la mortalidad ni la incidencia de accidentes cerebrovasculares incapacitantes.

Artículo: Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. for the DANAMI-2 investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.

Antecedentes: Diferentes ensayos clínicos han mostrado que, en los enfermos con infarto agudo de miocardio, la angioplastia primaria reduce la incidencia de reinfarto precoz¹. Este efecto se mantiene a los 6 y a los 12 meses. La aplicabilidad de estos resultados depende, entre otros factores, de la disponibilidad de recursos con capacidad para realizar angioplastia urgente. La mayor parte de los hospitales no dispone de esos recursos. Por ello, es importante identificar las estrategias de transporte de enfermos que pueden hacer de la angioplastia una alternativa posible y beneficiosa.

Objetivo: Comparar la eficacia (muerte, reinfarto no fatal o accidente cerebrovascular a los 30 días) de dos estrategias para el tratamiento del infarto agudo de miocardio: transferencia a hospitales para realizar angioplastia primaria o fibrinólisis *in situ*.

Diseño: Ensayo clínico con asignación aleatoria. El diseño completo del estudio ha sido publicado en extenso².

Lugar: Un total de 29 centros en Dinamarca, cinco de ellos con posibilidad de realizar angioplastia.

Período de estudio: de diciembre de 1997 a octubre de 2001.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1)

Criterios de inclusión: 1. Edad \geq 18 años. 2. Presencia de dolor torácico de duración \geq 30 min y $<$ 12 h. 3. elevación acumulativa del segmento ST \geq 4 mm en \geq 2 derivaciones consecutivas.

Criterios de exclusión: 1. Contraindicación para fibrinólisis. 2. Bloqueo completo de rama izquierda. 3. Infarto agudo de miocardio y tratamiento fibrinolítico en los 30 días previos a la aleatorización. 4. Ausencia de pulso en arterias femorales. 5. Cirugía de *bypass* coronario previa. 6. Insuficiencia renal con creatinina sérica $>$ 2,83 mg/dl. 7. Diabetes mellitus en tratamiento con metformina. 8. Enfermedad cardíaca de etiología no isquémica. 9. Enfermedad no cardíaca con expectativa de supervivencia $<$ 12 meses. 10. Alto riesgo en el traslado hospitalario a causa de shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca grave (presión arterial sistólica persistentemente \leq 65 mmHg), arritmias graves persistentes o necesidad de ventilación mecánica.

Intervenciones que se comparan

Grupo ACTP: 1. Aspirina, 300 mg i.v. 2. Bloqueadores beta i.v. a dosis equivalente a 20 mg de metoprolol. 3. Traslado al centro de referencia más próximo para realización de cateterismo (las características del transporte se detallan en el texto). 5. Heparina no fraccionada 10.000 U i.v. inicialmente y durante el procedimiento la dosis adicional necesaria para alcanzar un tiempo parcial de tromboplastina de 350-450 s. 6. Angioplastia de la arteria relacionada con el infarto agudo (en el texto se describe el protocolo de actuación para angioplastia y *stent*) sin actuar sobre el resto de las arterias coronarias.

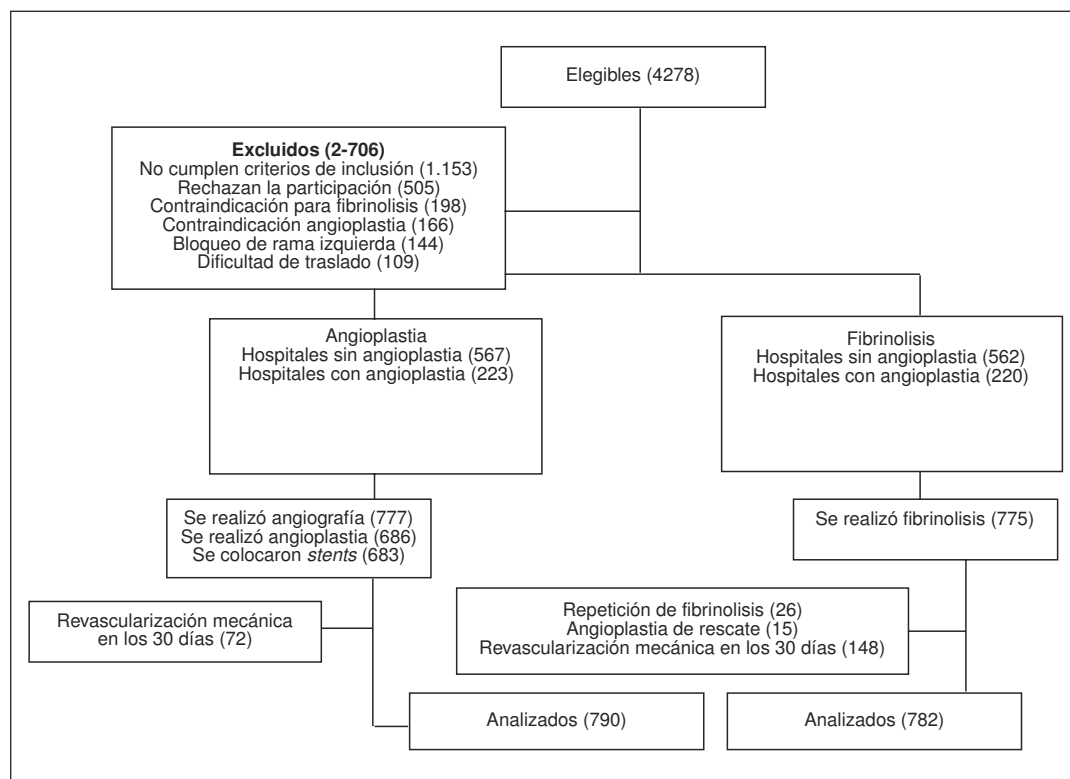
Tabla 1. Características generales

	Hospitales sin angioplastia		Hospitales con angioplastia	
	Grupo fibrinólisis (n= 562)	Grupo angioplastia (n = 567)	Grupo fibrinólisis (n = 220)	Grupo angioplastia (n = 223)
Edad, años (mediana)	64	62	62	64
Sexo, varones (%)	73	74	74	72
Diabetes (%)	7	7	6	7
IAM previo (%)	12	12	10	8
Angioplastia previa (%)	3	5	2	4
Ictus previo (%)	4	3	4	3
Infarto de miocardio anterior (%)	52	53	54	52
Tratamiento médico previo (%)				
Aspirina	22	22	24	19
Bloqueadores beta	14	13	14	11
IECA	10	9	5	7
Duración del transporte interhospitalario, min (mediana)	32			
Intervalo comienzo síntomas-comienzo de intervención*, min (mediana)	169	224	160	188

IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

*Comienzo de tratamiento: comienzo de fibrinólisis o primera insuflación del balón.

Figura 1



7. Ticlopidina (500 mg/día) o clopidogrel (75 mg/día) durante un mes cuando se colocó stent. Se emplearon antagonistas de los receptores de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa a juicio del médico responsable.

Grupo fibrinólisis: 1. Aspirina, 300 mg p.o. 2. Bloqueadores beta i.v. a dosis equivalente a 20 mg de metoprolol. 3. Alteplasa: bolo de 15 mg e infusión de 0,75 mg/kg en 30 min, seguido de infusión de 0,5 mg/kg durante

60 min. 3. Heparina no fraccionada, 5.000 U en bolo y perfusión continua durante 48 h, manteniendo tiempo parcial de tromboplastina de 70-90 s.

El tratamiento de rescate en el caso de isquemia recurrente o reinfarto fue, en el grupo de fibrinólisis, repetir la fibrinólisis antes de considerar la angioplastia de rescate, mientras que en el grupo angioplastia fue repetir nuevamente la angioplastia.

Asignación aleatoria. Sí. Oculta.

Los enfermos fueron estratificados según acudieran inicialmente a los centros de referencia para angioplastia o a los hospitales sin angioplastia.

Enmascaramiento: la clasificación de los desenlaces fue realizada por un comité que no conocía la estrategia asignada a cada enfermo.

Desenlaces principales: combinado de muerte de cualquier causa, reinfarto no fatal, excluyendo los relacionados con el procedimiento, o accidente cerebrovascular que produjera un deterioro clínico significativo (incapacidad para realizar las actividades que efectuaba previamente) a los 30 días de la aleatorización.

Análisis por intención de tratar: Sí.

Resultados principales (tablas 2 y 3)
El estudio fue interrumpido en el tercer análisis intermedio al alcanzar las diferencias observadas la significación estadística preestablecida.

Los autores refieren que en todos los grupos recibieron aspirina el 96% de los enfermos; bloqueadores beta el 87% e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) el 36%.

Los resultados no se modifican si se incluyen los reinfartos asociados al procedimiento. Durante el transporte interhospitalario se presentaron los siguientes efectos adversos: fibrilación auricular (n = 14); bloqueo auriculoventricular avanzado intermitente (n = 13); fibrilación ventricular (n = 8); fibrilación ventricular refractaria y muerte (n = 1).

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: The Danish Heart Foundation; the Danish Medical Research Council; Astra-Zeneca; Bristol-Myers Squibb, Cordis, Pfizer, Pharmacia-Upjohn, Boehringer Ingelheim, Guerbet.

Tabla 2. Resultados a los 30 días en hospitales sin angioplastia

	Incidencia (%)	RR (IC del 95%)	NNT (IC del 95%)
Muerte			
Grupo angioplastia	37/567 (6,5)	0,76 (0,51-1,15)	NA
Grupo fibrinólisis	48/562 (8,5)		
Reinfarto no fatal			
Grupo angioplastia	11/567 (1,9)	0,31 (0,16-0,61)	23 (15-50)
Grupo fibrinólisis	35/562 (6,2)		
Ictus incapacitante			
Grupo angioplastia	9/567 (1,6)	0,81 (0,34-1,94)	NA
Grupo fibrinólisis	11/562 (2,0)		

NA: no aplicable; NNT: número necesario a tratar; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. Resultados a los 30 días en hospitales con angioplastia

	Incidencia (%)	RR (IC del 95%)	NNT (IC del 95%)
Muerte			
Grupo angioplastia	15/223 (6,7)	1,14 (0,55-2,34)	NA
Grupo fibrinólisis	13/220 (5,9)		
Reinfarto no fatal			
Grupo angioplastia	2/223 (0,9)	0,14 (0,03-0,61)	18 (11-50)
Grupo fibrinólisis	14/220 (6,4)		
Ictus incapacitante			
Grupo angioplastia	0/223 (0)	Indeterminado	44 (24-330)
Grupo fibrinólisis	5/220 (2,3)		

NA: no aplicable; NNT: número necesario a tratar; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

Conclusiones de los autores: una estrategia de transferencia de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST a centros con posibilidad de intervencionismo coronario para realización de angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria es más eficaz que el empleo de fibrinólisis.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están de acuerdo con los resultados del estudio y concuerdan con los resultados de un reciente metaanálisis¹. Sin embargo, se debe tener cautela en la generalización de los resultados debido al sistema de facilitación de la transferencia de estos pacientes al centro de referencia. Así, la mediana de tiempo de transferencia interhospitalaria en el presente estudio fue de 32 min y la mediana de tiempo entre la llegada al primer hospital y el inicio del traslado fue de 50 min. Resulta difícil obtener estos tiempos fuera del contexto de un ensayo clínico, por lo que es preciso crear un sistema muy eficiente de transferencia de estos pacientes a los centros de referencia para aplicar esta estrategia. A esta limitación en el tiempo de traslado se debe añadir que, en el presente estudio, el 63% de los pacientes potencialmente elegibles no pudieron ser aleatorizados, lo que indica la dificultad de la elección de los pacientes para realizar un traslado interhospitalario. En otro ensayo clínico con un objetivo similar³, la mortalidad a los 30 días en el grupo tratado con fibrinólisis fue del 10% y en el grupo transferido para angioplastia del 6,8% ($p = 0,12$).

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. Andersen HR, Nielsen TT, Vesterlund T, Grande P, Abildgaard U, Thayssen P, et al. on behalf of the DANAMI-2 Investigators. Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute

myocardial infarction: rationale and design of the Danish trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2). *Am Heart J* 2003;146:234-41.

3. Widimsky P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, et al, on behalf of the 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.