

Expertos Invitados

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA AGUDIZADA GRAVE



Columnista Experto de SIIC
Dr. José Manuel Añón Elizalde

Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Intensiva

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y supone una importante carga económica para la sociedad. En España se estima una prevalencia de 9.1% en la población de 40 a 70 años, con una relación hombre/mujer de 4:1. Representa la cuarta causa de mortalidad, con una tasa global de 33 por 100 000 habitantes, que se eleva a 176 por 100 000 habitantes en los sujetos mayores de 75 años. Es causante del 35% de las consultas externas en neumología y supone unas 39 000 hospitalizaciones al año.^{1,2}

Según las previsiones de la Organización Mundial de la Salud la prevalencia de la EPOC y la mortalidad debida a ella seguirán en aumento en los próximos años. Se calcula que para 2020 la EPOC pasará a ser la quinta enfermedad más frecuente del mundo y la tercera causa más frecuente de muerte. Las razones por las que se calcula este incremento son la reducción de la mortalidad por otras causas junto con un aumento del consumo de tabaco y de la contaminación medioambiental en países industrializados.³

Aunque no hay una definición universalmente aceptada de EPOC, la mayoría de las definiciones actuales contienen los mismos elementos clave. La definición de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) ha ganado aceptación: "La EPOC es un estado de enfermedad caracterizado por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible. Esta obstrucción es habitualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anómala de los pulmones a partículas nocivas o gases".⁴

El curso progresivo y crónico de la enfermedad a menudo se ve agravado por períodos de aumento de los síntomas, particularmente de la tos, la disnea y la cantidad y purulencia del esputo. Estos episodios de incremento de la sintomatología son lo que se conoce como agudizaciones o exacerbaciones, las cuales constituyen un acontecimiento frecuente en la historia natural de los pacientes con EPOC y son el motivo más frecuente de consultas médicas, ingresos hospitalarios y muerte. Recientemente se propuso la siguiente definición de agudización de la EPOC: un empeoramiento mantenido de las condiciones basales del paciente más allá de las variaciones diarias, de comienzo agudo y que necesita un cambio en la medicación habitual en un paciente con EPOC.⁵ Los aspectos clínicos que deberían ser evaluados ante la sospecha de agudización se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.- Signos clínicos para la identificación de una agudización en un paciente con EPOC

Respiratorio	Aumento del volumen del esputo y aspecto purulento Aumento de la tos Respiración superficial/taquipnea
Sistémico	Aumento de la temperatura corporal Aumento de la frecuencia cardíaca Alteración del nivel de conciencia

Adaptado de Rodríguez-Roisin R [5].

Entre 50% y 75% de las exacerbaciones de la EPOC son de causa infecciosa. En algo más de la mitad de éstas el agente etiológico es bacteriano, principalmente *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. El resto de las agudizaciones infecciosas son causadas por virus, *Chlamydia pneumoniae* o, excepcionalmente, por otros microorganismos. En el paciente con EPOC grave con exacerbación que requiere ventilación mecánica la infección puede ser causada por un bacilo gramnegativo (*Pseudomonas*). En 25% a 50% de los episodios de exacerbación no se demuestra etiología infecciosa.²

Para estratificar la gravedad de la agudización se diseñaron escalas. En la escala desarrollada por Anthonisen y col.⁶ y adoptada por el *American College of Chest Physicians*, el *American College of Physicians* y la *American Society of Internal Medicine*,⁷ se establece una estratificación de la gravedad de la agudización en función de parámetros clínicos (tabla 2), mientras que en la desarrollada por el *International Consensus Group*⁵ se valora el nivel de los servicios de salud utilizados (tabla 3).

Tabla 2.- Criterios para evaluar el nivel de gravedad de una agudización en la EPOC según el American College of Chest Physicians-American College of Physicians/American Society of Internal Medicine Guide-lines [7]

Agudización leve: presencia de uno de los síntomas cardinales: aumento de disnea, aumento del volumen de esputo, o aumento de la purulencia del esputo, y adicionalmente infección de vías respiratorias altas en los pasados 5 días, fiebre sin otra causa, aumento de tos o un aumento de la frecuencia respiratoria o cardíaca del 20% sobre los valores basales.

Agudización moderada: presencia de dos de los tres síntomas cardinales.

Agudización grave: presencia de los tres síntomas cardinales de una agudización

Tabla 3.- Criterios para evaluar el nivel de gravedad de una agudización en la EPOC según el Grupo de Consenso Internacional

Agudización leve: el paciente tiene una mayor necesidad de medicación pero puede ser administrada en su medio habitual.

Agudización moderada: el paciente precisa más medicación y siente la necesidad de buscar asistencia médica.

Agudización grave: el paciente o el asistente reconocen un obvio y/o rápido deterioro de su situación que le hace precisar hospitalización.

Adaptado de Rodríguez-Roisin R [5].

Tratamiento

El tratamiento de la EPOC agudizada está dirigido a revertir el episodio de insuficiencia respiratoria aguda, tratar la causa responsable de la exacerbación y evitar las complicaciones. El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda se centrará en dos aspectos fundamentales: mejorar la oxigenación arterial (y presumiblemente tisular) y evitar la acidosis arterial (y presumiblemente celular).²

Oxígeno

El tratamiento inicial incluye suplementos de oxígeno para intentar conseguir una saturación arterial de oxígeno (SaO₂) de 90% a 92% y una PaO₂ de 60 a 65 mm Hg.⁸ La administración de oxígeno puede realizarse mediante sistemas de flujo bajo y de flujo alto. Con los sistemas de flujo bajo se administra oxígeno al 100% a flujos de 1 a 6 l/min a la nasofaringe, la cual actúa como reservorio. Cada incremento en el flujo de O₂ de 1 l/min incrementa en un 4% la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), pero es importante tener en cuenta que en un sistema de flujo bajo la FiO₂ varía con los cambios en el volumen corriente (V_T), la frecuencia respiratoria y el volumen minuto (V_E). Cuando se incrementa el flujo por encima de 6 l/min se reduce la tolerancia, sin conseguir un incremento de la FiO₂ por encima del 44%. Los sistemas habitualmente utilizados son mascarillas simples, mascarillas con reservorio y cánulas nasales.

En los sistemas de flujo alto la FiO₂ es independiente del patrón ventilatorio, por lo que tienen la ventaja de suministrar valores constantes y predecibles. La mayor parte de estos sistemas utilizan un método de atrapamiento de gases para ofrecer una FiO₂ conocida, tradicionalmente llamados dispositivos Venturi, regidos por el principio de Bernoulli, que establece que una velocidad rápida del gas que sale por un orificio limitado creará presiones laterales subatmosféricas que harán que el aire atmosférico sea atrapado en la corriente principal. En la mascarilla Venturi, el chorro de gas que entra en el sistema es oxígeno y la cantidad de aire ambiente que penetra determina la FiO₂.

Una minoría de pacientes con agudización presentan incrementos en la PaCO₂ con la administración de oxígeno; por tanto se debe vigilar la posible acidosis respiratoria como complicación de la oxigenoterapia inapropiada. El sistema Venturi es el método preferido de administración de oxígeno en los pacientes con EPOC agudizada puesto que permite regular la FiO₂ administrada con vistas a evitar hipercapnia y acidosis respiratoria.

La pulsioximetría –técnica basada en los principios físicos de absorción de la luz– es un sistema de monitorización de gran ayuda para la medición continua, incruenta y en tiempo real de la SaO₂. A pesar de la ayuda que ofrece, deben conocerse sus limitaciones; no es un reemplazo de las medidas de gases sanguíneos, puesto que no nos ofrece la medida del estado del equilibrio ácido-base y ventilatorio; cualquier hecho que reduzca significativamente la perfusión (situaciones de bajo gasto cardíaco, hipotermia o vasoconstricción) reducirá la capacidad para calcular la SaO₂ y la presencia de carboxihemoglobina sobreestimaré el valor de la SaO₂. La anemia y la hiperbilirrubinemia, sin embargo, no afectan la exactitud de la medida.⁹

Tratamiento farmacológico

Las actuales evidencias muestran que los agonistas β₂- adrenérgicos inhalados (albuterol, fenoterol, metaproterenol, terbutalina) y los anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) pueden mejorar el flujo aéreo durante la agudización. La administración de un broncodilatador puede aumentar el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada en 15% a 29% en un período de 60 a 120 minutos.⁸ Estudios aleatorizados muestran que los agonistas β₂- adrenérgicos y los anticolinérgicos inhalados tienen eficacia similar para el tratamiento de las agudizaciones y ambos son más efectivos que los broncodilatadores administrados por vía parenteral.⁷ Factores como el tiempo en conseguir el efecto pico (ligeramente más rápido con los agonistas β₂-adrenérgicos) y la frecuencia de efectos adversos (generalmente más ligeros con anticolinérgicos) pueden influir la elección de un agente para un paciente determinado.⁸ Aunque a menudo se combinan agonistas β₂-adrenérgicos con bromuro de ipratropio, los datos disponibles hasta el momento muestran sólo beneficios mínimos con esta asociación.¹⁰

El beneficio de la administración de metilxantinas como terapia broncodilatadora adicional permanece sin aclarar. En tres estudios aleatorizados¹¹⁻¹³ la administración de aminofilina intravenosa no se tradujo en una mejoría en las pruebas de función respiratoria, no produjo beneficio clínico aparente ni redujo la probabilidad de volver a consultar al servicio de urgencias. Sin embargo, la administración de aminofilina se asoció con aumento de efectos adversos, especialmente náuseas y vómitos. En uno de ellos¹¹ los pacientes tratados con aminofilina en el servicio de urgencias tuvieron una tasa de hospitalización 70% inferior a la del grupo control. La elevada frecuencia de efectos secundarios en pacientes tratados con aminofilina, combinada con su cuestionable beneficio, disminuyeron significativamente el uso de este fármaco.

Seis estudios aleatorizados con control placebo demostraron que una pauta corta de corticoides sistémicos administrados a pacientes con EPOC agudizado mejoran la espirometría y disminuyen la tasa de recaídas.⁷ En el estudio aleatorizado, a doble ciego controlado con placebo más amplio llevado a cabo hasta la fecha, el *Systemic corticosteroids in COPD exacerbations* (SCOPE),¹⁴ 271 pacientes ingresados por EPOC agudizada fueron asignados a recibir placebo o metilprednisolona i.v. durante 3 días, seguidos de prednisona oral. Para el grupo de corticoides combinados, el riesgo de fracaso de tratamiento se redujo un 10% (33% vs. 23%) y el FEV₁ mostró una mejoría en aproximadamente 0.1 litro como media en los primeros 3 días de tratamiento. No se demostró superioridad de una pauta de 8 semanas frente a una pauta de 2 semanas (125 mg de metilprednisolona i.v. cada 6 horas [días 1 a 3]; prednisona oral, 60 mg/día [días 4 a 7]; prednisona oral, 40 mg/día [días 8 a 11], y prednisona oral, 20 mg/día [días 12 a 15]). El efecto adverso más frecuentemente asociado con la pauta de corticoides sistémicos fue la hiperglucemia. No se describió si ésta fue más frecuente en la pauta de 8 semanas o en la de 2 semanas.

La implicación de las infecciones bacterianas como causa de la agudización en la EPOC apoya el uso de antibióticos, aunque no existen estudios en pacientes críticos.⁷ Se observó, sin embargo, que el beneficio parece ser mayor en los pacientes con agudizaciones más graves.⁶ Dos recientes metaanálisis^{15,16} apoyan el uso de antibióticos en la EPOC agudizada cuando existe esputo purulento. La elección de uno u otro antibiótico deberá realizarse en función de la sensibilidad local y dirigida a los gérmenes más frecuentemente responsables de las exacerbaciones (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catharralis*). En pacientes críticos y con factores de mal pronóstico (FEV₁ basal < 50% del valor teórico, comorbilidad o tres o más agudizaciones en los últimos 12 meses) debe considerarse el uso de antibióticos contra gramnegativos (*Pseudomonas*).¹⁰

Ventilación mecánica en la EPOC agudizada

a) Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

La VMNI ha tenido una gran aceptación para el tratamiento de la EPOC agudizada en los últimos años. Distintos trabajos¹⁷⁻²² pusieron de manifiesto que la VMNI reducía la necesidad de intubación endotraqueal, mejoraba la supervivencia y disminuía las complicaciones en estos pacientes. Aunque algunos de estos estudios fueron cuestionados por defectos metodológicos, otros apoyaron estas conclusiones. Plant y col.²³ llevaron a cabo un amplio ensayo multicéntrico utilizando estrictos criterios de inclusión en el que 236 enfermos con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda (con $pH > 7.25$) fueron aleatorizados para recibir VMNI en sala general o terapia estándar; arribaron a la conclusión de que la mortalidad en el grupo de estudio fue significativamente menor que en el grupo control. Dos recientes metaanálisis^{24,25} pusieron de manifiesto los beneficios de la VMNI en la agudización de la EPOC. Lightowler y col.²⁴ concluyeron que los pacientes que recibieron VMNI tuvieron menor riesgo de fracaso del tratamiento que quienes fueron tratados con terapia convencional y que la VMNI disminuía significativamente el riesgo de mortalidad. Fernández y col.,²⁵ en un metaanálisis dirigido a valorar la eficacia de la VMNI en la EPOC y evaluar las posibles diferencias de sus resultados en función del lugar de aplicación, concluyeron que la VMNI es una técnica eficaz en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica en pacientes con EPOC en términos de reducción de mortalidad y necesidad de intubación, tanto en estudios realizados en UCI como en sala general. Aunque la técnica parece más eficaz aplicada en la UCI, este aspecto puede estar relacionado con la mayor gravedad de estos pacientes o con el mayor rigor de los cuidados médicos y de enfermería aplicados en las UCI. La VMNI reduce la estancia media cuando se aplica en la UCI, sin que se tengan datos definitivos sobre este resultado en sala general.

En los pacientes con EPOC agudizada y un rápido y progresivo deterioro clínico se debe considerar la VMNI para prevenir el agotamiento de la musculatura respiratoria, el mayor deterioro de intercambio gaseoso y la intubación endotraqueal. Las contraindicaciones para la aplicación de VMNI son: inestabilidad hemodinámica, paro respiratorio, mal control de la vía aérea e imposibilidad de aclarar secreciones, agitación o encefalopatía, falta de colaboración, sangrado digestivo, alto riesgo de aspiración y alteraciones faciales que interfieran con el adecuado ajuste de la mascarilla.²⁶

b) Ventilación mecánica invasiva (VMI)

Los pacientes con EPOC agudizada grave que no son candidatos o no responden a la VMNI requerirán intubación endotraqueal y VMI. Los objetivos del soporte ventilatorio invasivo son mantener en reposo la musculatura respiratoria mientras se espera la resolución del problema de base y la evolución del tratamiento farmacológico y a la vez prevenir la hiperinsuflación dinámica y la alcalosis poshipercápnica.

Debido a que estos pacientes presentan obstrucción al flujo aéreo, existe un enlentecimiento del flujo espiratorio y un retraso del vaciamiento alveolar. La aplicación de VMI con un elevado V_T y una elevada frecuencia respiratoria producirá hiperinsuflación pulmonar dinámica y aumento de la presión alveolar al final de la espiración, concepto conocido como presión positiva intrínseca al final de la espiración (PEEPi), auto-PEEP o PEEP oculta, que constituye un importante efecto deletéreo de la VMI en los enfermos con EPOC. Los efectos derivados de ella incluyen: aumento del trabajo respiratorio, barotrauma y deterioro hemodinámico.

Los determinantes de la auto-PEEP son volumen minuto (V_E), V_T , tiempo espiratorio (T_E) y gravedad de la obstrucción de las vías aéreas. Los parámetros ventilatorios iniciales se centrarán en reducir la hiperinsuflación pulmonar dinámica mediante la limitación del V_E utilizando valores apropiados de V_T y frecuencia respiratoria y prolongando el T_E . Parámetros iniciales compuestos por $FiO_2 = 100\%$, $V_T = 5$ a 8 ml/kg, frecuencia respiratoria = 8 a 10 respiraciones/minuto y flujo inspiratorio de 70 a 80 litros/minuto pueden considerarse adecuados. Los ajustes posteriores se efectuarán en función de los niveles de auto-PEEP detectados y en función de la gasometría de control. La utilización de un nivel de PEEP extrínseca a un nivel menor del 85% de la auto-PEEP medida puede disminuir el umbral de esfuerzo inspiratorio y favorecer el impulso ventilatorio y la comodidad en un paciente despierto sin aumentar la hiperinsuflación pulmonar dinámica.^{9,27}

Recomendaciones

Las recomendaciones para el tratamiento de la EPOC agudizada están basadas fundamentalmente en consensos de grupos de expertos debido a la escasez de estudios prospectivos aleatorizados. Las recomendaciones de las sociedades y grupos de mayor difusión^{2,4,7,28-30} se muestran en la tabla 4.

[Tabla 4](#)

Pronóstico de la EPOC agudizada

La EPOC es una enfermedad caracterizada por una larga evolución y un deterioro gradual en la función respiratoria durante un periodo de años tras el comienzo de la sintomatología. Más del 50% de los pacientes que ingresan por agudización necesitan rehospitalización durante los siguientes 6 meses y el pronóstico parece estar determinado más por la gravedad de la enfermedad de base que por los factores asociados con el período agudo de hospitalización. La mortalidad de los pacientes ingresados por agudización en el hospital es de 3% a 4% pero ésta se incrementa en aquellos ingresados en la UCI y que requieren VMI. El pronóstico en esos casos es un aspecto poco conocido entre los clínicos, como lo muestra el trabajo de Pearlman y col.,³¹ quienes evaluaron el pronóstico emitido por médicos en relación con pacientes con EPOC y los factores que a su juicio tendrían influencia sobre el resultado tras un episodio de VMI. Se observó una amplia heterogeneidad en las estimaciones de los médicos y éstas estuvieron más influidas por los datos sociales que por factores fisiológicos.

La VMI es requerida como tratamiento de soporte entre 43% y 74% de los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda.³² Los trabajos que evaluaron el resultado en los pacientes con EPOC agudizada que requieren VMI muestran importantes diferencias en la mortalidad, atribuible a la heterogeneidad entre los grupos estudiados, como diferencias en la gravedad de la enfermedad, ausencia de indicaciones estandarizadas para la aplicación de VMI y la inclusión de pacientes con causas de insuficiencia respiratoria aguda diferentes de la agudización de la EPOC. Si se asumen estas limitaciones, la mortalidad en la UCI se cifra entre 1% y 51%.³³⁻⁵¹ La mortalidad valorada a largo plazo es igualmente variable y se sitúa hasta en 85% a los 5 años en grupos seleccionados de mayor gravedad (tabla 5).

Tabla 5. Mortalidad de los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda sometidos a ventilación mecánica.

Autor	Año	MORTALIDAD				
		UCI	Hospital	1 año	2 años	5 años
Vandenberg y col [33]	1968	50				
Sluiter y col [34]	1972	35	46			
Burk y George [35]	1973		42			
Kettel [36]	1973				80 ^a	
Bone y col [37]	1978		31			
Peterham y Branthwaite [38]	1980		44			
Gillespie y col [39]	1986	25		50		
Spicher y White [40]	1987	51	61	72	78	
Kaelin y col [41]	1987			36 ^b		
Menzies y col [42]	1989	21		62		
Shachor y col [43]	1989					84
Ludwigs y col [44]	1991	50	53	58		
Rieves y col [45]	1993	43				
Nava y col [46]	1994				60	
Seneff y col [47]	1995	16	32			
Moran y col [48] ^c	1998	1	11			
Añón y col [49] ^d	1999	35	50	75		85
Nevins y Epstein [50]	2001					
Afessa y col [51] ^e	2002		15			

Mortalidad en UCI, intrahospitalaria y a largo plazo (%). ^aMortalidad a los 30 meses. ^bMortalidad a los 6 meses. ^cEstudio retrospectivo. Se incluyeron pacientes ventilados y no ventilados. ^dSolo se incluyeron pacientes que seguían tratamiento con oxígeno domiciliario. ^eSe incluyeron pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva y ventilación mecánica no invasiva.

Variables asociadas al pronóstico

Más importante que los valores absolutos de mortalidad es la identificación de los factores asociados al pronóstico. No son muchos los trabajos dirigidos a identificar elementos de predicción del resultado en pacientes con EPOC agudizada, pero la heterogeneidad de los grupos estudiados, así como la heterogeneidad entre las variables evaluadas y los diferentes resultados obtenidos hacen que el análisis sea complejo.

Aunque clásicamente se identificó la VMI como factor relacionado con peor resultado,⁴⁰ estudios posteriores concluyeron que la ventilación mecánica no es por sí misma un factor asociado independientemente con menor supervivencia hospitalaria o durante un período de varios meses tras el alta.⁵¹ Más bien, su necesidad selecciona enfermos que sufren insuficiencia respiratoria más grave y, por tanto, presentan mayor mortalidad.^{34,52}

También clásicamente se identificó el valor del pH como una variable importante asociada a la mortalidad.^{53,54} Este valor pronóstico, no confirmado en estudios posteriores, fue subrayado en un reciente estudio en el que se vio que los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda que presentaban pH de 7.21 tenían una mortalidad significativamente mayor que aquellos con pH de 7.25.⁵¹

En trabajos en los que se evaluó la asociación de sistemas de puntuación general como SAPS (*Simplified acute physiology score*), APACHE (*Acute physiology and chronic health evaluation*), entre otros, en grupos específicos de enfermedades, no se les encontró valor pronóstico. Los índices de gravedad generales suelen ser muy específicos pero no muy sensibles y clásicamente no se recomiendan para establecer predicciones en grupos específicos de enfermedades. Sin embargo, recientemente se encontró asociación entre la mayor puntuación de APACHE II, el número de órganos disfuncionales y la incidencia de sepsis con la mortalidad.⁵¹

Otras variables relacionadas con el pronóstico son: la edad,^{47,55,56} los valores bajos de FEV₁,^{42,49,56} la hipoalbuminemia,^{42,49,55,57} la hiponatremia,^{49,57} el valor del cociente PaO₂/FiO₂, índice de masa corporal, cor pulmonale,⁵⁵ estado funcional,^{33-35,42,55} infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax en el momento de la intubación⁴⁵ y comorbilidad.⁵⁶

En resumen, en la actualidad no es posible predecir el curso clínico de pacientes con EPOC debido a la variabilidad de la enfermedad y a las limitaciones de los trabajos que estudiaron las posibles variables de predicción: ausencia de estrictos criterios de selección, falta de una definición uniforme de insuficiencia respiratoria aguda, falta de uniformidad de criterios para la aplicación de ventilación mecánica, falta de uniformidad de criterios en cuanto a las variables estudiadas, heterogeneidad de las muestras estudiadas y, finalmente, diferencias importantes en el tiempo entre los estudios, que hacen que las comparaciones entre ellos sean limitadas, por razones obvias (por ej.: avances en el tratamiento intensivo y en las modalidades ventilatorias producidos en los últimos años). Aun teniendo en cuenta la importancia de ciertas variables (por ej.: el valor de FEV₁ como indicador de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo), ninguna parece adecuada para identificar las posibilidades de supervivencia de un paciente con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda. Se necesitan estudios con poblaciones homogéneas y criterios de inclusión estrictos para identificar factores con capacidad de predicción del resultado en los enfermos con EPOC agudizado grave y que puedan ser de ayuda en la identificación de grupos de pacientes con diferente pronóstico.

Hasta el momento sólo podemos afirmar que no existe evidencia científica que avale la restricción del ingreso en los servicios de cuidados intensivos a los pacientes con EPOC agudizado que necesiten ventilación mecánica. El deseo del propio paciente es el único factor que puede influir negativamente en su ingreso y esta decisión debe estar basada en una correcta información proporcionada por su médico responsable. Otros aspectos que puedan influir negativamente en el ingreso (por ej.: irreversibilidad de enfermedades asociadas) deberán seguir los mismos criterios de actuación que los utilizados con otro tipo de pacientes ingresados en la UCI.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, y col. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-989.
2. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, y col. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:297-316.
3. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2000;343: 269-280.
4. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-1276
5. Rodríguez Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest* 2000;117:398S-401S.
6. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, y col. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
7. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Joint Expert Panel on COPD of the American College of Chest Physicians and the American College of Physicians- American Society of Internal Medicine. The evidence base for management of acute exacerbations of COPD: clinical practice guideline, part 1. *Chest* 2001;119:1185- 1189.
8. Stoller JK. Acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2002;346:988-994.
9. Añón JM, García de Lorenzo A, Alvarez-Sala R, Escuela MP. Tratamiento y pronóstico de la reagudización grave en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Clin Esp* 2001;201:658-666.
10. Heffner JE, Highland KB. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in geriatric critical care. *Crit Care Clin* 2003;19:713-727.

11. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991;115:241- 247.
12. Rice KL, Leatherman JW, Duane PG, y col. Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a controlled trial. *Ann Intern Med* 1987;107:305-309.
13. Seidenfeld JJ, Jones WN, Moss RE, Tremper J. Intravenous aminophylline in the treatment of acute bronchospastic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1984;13:248-252.
14. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, y col. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1941-1947.
15. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-960.
16. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of exacerbations of COPD: a summary and appraisal of the published evidence. *Chest* 2001;119:1190- 1209.
17. Bott J, Carroll MP, Conway JH, y col. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-1557.
18. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, y col. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817-822.
19. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, y col. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-1806
20. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibbald WJ. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a metaanalysis. *Crit Care Med* 1997;25:1685-1692.
21. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-1642.
22. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, Cook DJ, Gafni A. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit Care Med* 2000;28:2094-2102.
23. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-1935.
24. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of COPD: Cochrane systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003;326:185.
25. Fernández J, López-Campos JL, Perea-Milla E, Pons J, Rivera R, Moreno LF. Metaanálisis de la eficacia de la ventilación no invasiva en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)* 2003;120:281-286.
26. Evans TE. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Non invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2000; 27:166-178.
27. Jain S, Hanania NA, Guntupalli KK. Ventilation of patients with asthma and obstructive lung disease. *Crit Care Clin* 1998;14:685-705.
28. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB y col. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-1420.
29. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:Suppl 5: S1-S28.
30. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:Suppl:S77-S121.
31. Pearlman RA. Variability in physician estimates of survival for acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987;91:515-521
32. Sethi JM, Siegel MD. Mechanical ventilation in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 2000;21:799-818.
33. Vanderbergh E, Van de Woestijne KP, Gyselin A. Conservative treatment of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1968;98:60-69.
34. Sluiter HJ, Brokzyl EJ, Van Dijl W, Van Haeringen JR, Hilvering C, Steenhuis EJ. Conservative and respirator treatment of acute respiratory insufficiency in patients with chronic obstructive lung disease: a reappraisal. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:932-942.
35. Burk RH, George RB. Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: immediate and long-term prognosis. *Arch Intern Med* 1973; 132:865-868.
36. Kettel LH. The management of respiratory failure in chronic obstructive lung disease. *Med Clin North Am* 1973;57:781-792.
37. Bone RC, Pierce AK, Johnson RL. Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: a reappraisal. *Am J Med* 1978; 65:896-902.
38. Petheram IS, Branthwaite MA. Mechanical ventilation for pulmonary disease. *Anaesthesia* 1980;35:467-473.
39. Gillespie DJ, Marsh HM, Divertie MB, Meadows JA. Clinical outcome of respiratory failure in patients requiring prolonged (> 24 hours) mechanical ventilation. *Chest* 1986;9:364-369.
40. Spicher JE, White DP. Outcome and function following prolonged mechanical ventilation. *Arch Intern Med* 1987;147:421-425.
41. Kaelin RM, Assimacopoulos A, Chevrolet JC. Failure to predict 6-month survival of patients with COPD requiring mechanical ventilation by analysis of simple indices. *Chest* 1987;92:971-978.
42. Menzies R, Gibbons W, Godlberg P. Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 1989;95:398-405.
43. Shachor Y, Liberman D, Tamir A, Schlindler D, Weiler Z, Bruderman I. Long- term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease following mechanical ventilation. *Isr J Med Sci* 1989;25:617-619.
44. Ludwigs UG, Baehrendtz S, Wanecek M, Matell G. Mechanical ventilation in medical and neurological diseases: 11 years of experience. *J Intern Med* 1991; 229:117-124.
45. Rieves RD, Bass D, Carter RR, Griffith JE, Norman JR. Severe COPD and acute respiratory failure. Correlates for survival at

- the time of tracheal intubation. Chest 1993;104:854-860.
46. Nava S, Rubini F, Zanotti E, y col. Survival and prediction of succesful ventilator weaning in COPD patients requiring mechanical ventilation for more than 21 days. Eur Respir J 1994;7:1645-1652.
 47. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1- year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 1995;274:1852-1857.
 48. Moran JL, Green JV, Homan SD, Leeson RJ, Leppard PI. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and mechanical ventilation. A reevaluation. Crit Care Med 1998;26:71-78.
 49. Añón JM, García de Lorenzo A, Zarazaga A, Gómez Tello V, Garrido G. Mechanical ventilation of patients of long-term oxygen therapy with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prognosis and cost-utility analysis. Intensive Care Med 1999;25:452-457.
 50. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. Chest 2001;119:1840-1849.
 51. Afessa B, Morales IJ, Scanlon PD, Peters SG. Prognostic factors, clinical course, and hosital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. Crit Care Med 2002;30:1610-1615.
 52. Weiss SM, Hudson LD. Outcome from respiratory failure. Crit Care Clin 1994; 10:197-215.
 53. Kettel LJ, Diener CF, Morse JO, Stein HF, Burrows B. Treatment of acute respiratory acidosis in chronic obstructive lung disease. JAMA 1971; 217:1503- 1508.
 54. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. Lancet 1980; 1:467-470.
 55. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, y col. For the SUPPORT investigators. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:959-967.
 56. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, y col. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997;10:2794-2800.
 57. Portier F, Defouilloy C, Muir JF: Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. A prospective multicenter study. The French Task Group for Acute Respiratory Failure in Chronic Respiratory Insufficiency. Chest 1992;101:204-210.
 58. Solsona JF, Miró G, Ferrer A, Cabré L, Torres A. Los criterios de ingreso en UCI del paciente con EPOC. Documento de reflexión SEMICYUC-SEPAR. Med Intensiva 2001;25:107-112.

DERIVACION DE PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO PARA ANGIOPLASTIA PRIMARIA. ¿EN QUE CASOS PUEDE PLANTEARSE?



Columnista Experto de SIIC
Dr. Raúl Moreno

Médico Adjunto. Unidad de Cardiología Intervencionista. Campo de especialización. Cardiología Intervencionista.

Angioplastia primaria: ¿por qué está subutilizada?

La angioplastia primaria (AP) es el tratamiento más eficaz del infarto agudo de miocardio (IAM).¹⁻⁴ Recientemente se publicó un metaanálisis de 23 estudios con 7 739 pacientes con IAM, aleatorizados a tratamiento con AP o trombólisis, en el cual la mortalidad por AP fue significativamente inferior a la debida a trombólisis (7% vs. 9%).⁵ Los beneficios de la AP sobre la mortalidad en el IAM son debidos fundamentalmente a tres motivos:

- Recanalización coronaria más efectiva. La obtención de una recanalización de la arteria responsable del infarto en una mayor proporción de pacientes reduce la mortalidad por *shock* cardiogénico. Por otra parte, la recanalización del vaso responsable en un mayor porcentaje de pacientes probablemente explica la menor incidencia de complicaciones mecánicas en los pacientes tratados con AP.⁶

- Disminución de la tasa de isquemia recurrente. La tasa de reinfarto y angina posinfarto es significativamente inferior con AP que con el tratamiento trombolítico. - Reducción de la incidencia de hemorragia intracraneal.

Los dos beneficios anteriormente señalados se logran además con una reducción drástica de la tasa de hemorragia intracraneal.

Sin embargo, a pesar de estos beneficios clínicos, la AP está subutilizada. Según los datos de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología, durante 2001 se realizaron en España 3 845 procedimientos intervencionistas en el contexto de IAM, de los cuales 2 297 fueron procedimientos como primera estrategia de reperfusión (AP).⁷

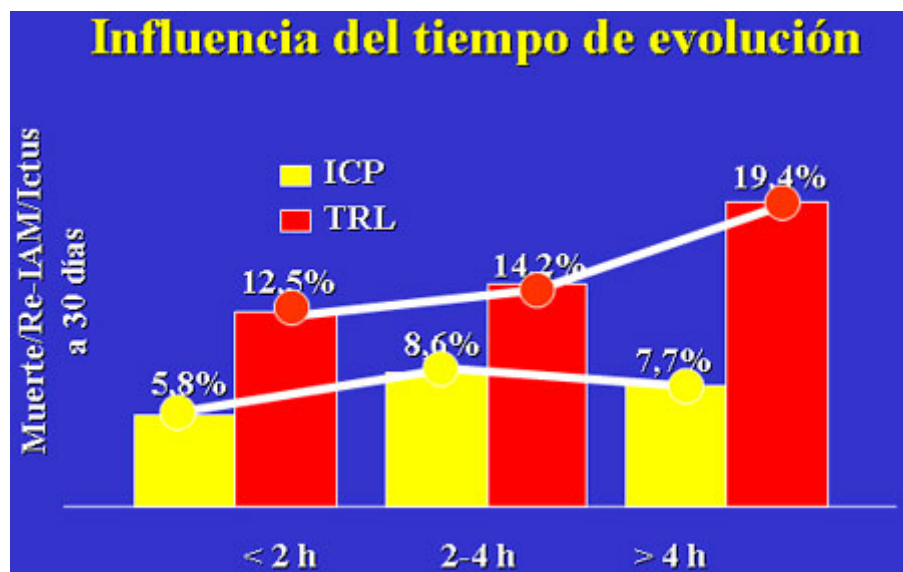
Aunque esta cifra puede parecer elevada, se estiman anualmente en nuestro país unos 41 000 pacientes con diagnóstico de IAM. Aun si se considera que la mitad de esos pacientes pudieran no ser candidatos a estrategias de reperfusión,^{8,9} puede estimarse que menos del 10% de los pacientes con IAM y candidatos a estrategias de perfusión son tratados mediante AP en nuestro país. Además, pocos centros realizan un número elevado de procedimientos intervencionistas en nuestro país, siendo sólo 10 los centros en donde se realizaron más de 100 procedimientos en el contexto de IAM en 2001.⁷ La razón fundamental para la subutilización de la AP es la necesidad de establecer una infraestructura adecuada, no sólo con laboratorio de hemodinámica, sino sobre todo la disponibilidad de personal entrenado las 24 horas del día.

Por tanto, en la mayoría de los centros, no existe la posibilidad de realizar AP como tratamiento de reperfusión, dado que la mayor parte de los pacientes ingresan en centros sin programa de AP. Por dicho motivo, son diversas las estrategias que se barajan en la actualidad con el objeto de mejorar la eficacia de las estrategias de reperfusión en el IAM en la mayor proporción posible de pacientes. Por una parte, son muchos los estudios realizados en los últimos años que trataron de incrementar la eficacia de la trombólisis con nuevos fármacos trombolíticos o en combinación con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa, pero la tasa de flujo TIMI 3 y la tasa de recanalización (flujo TIMI 2 o 3) de la arteria siguen siendo inferiores a las logradas mediante AP; además, el riesgo de complicaciones hemorrágicas graves es superior.¹⁰⁻¹² En segundo lugar, se propuso también incrementar la utilización de trombólisis prehospitalaria. En ese sentido, el estudio CAPTIM (*Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction*) comparó la trombólisis prehospitalaria con la AP. Aunque la incidencia de eventos fue inferior en el grupo asignado a AP (6.2% vs. 8.2%), las diferencias no fueron significativas, por lo que la conclusión de este estudio fue que la AP no es mejor que la trombólisis prehospitalaria.¹³ Sin embargo, se debe tener en cuenta que en ese estudio los pacientes fueron trasladados inmediatamente a centros que disponían de los medios para realizar intervencionismo coronario percutáneo urgente y que, de hecho, al 26% de los pacientes tratados con trombólisis se les realizó además angioplastia de rescate. Por último, incrementar el número de centros con capacidad para realizar AP, aunque en algunas zonas geográficas podría ser necesario, no parece ser la solución a la subutilización de la AP, dado que existe una relación directa entre los resultados del procedimiento y el volumen de procedimientos realizados en el contexto del IAM. En un estudio retrospectivo que incluyó 62 299 pacientes con IAM tratados con trombólisis o mediante AP en 446 centros, se observó que la AP mejora el pronóstico en comparación con la trombólisis sólo en los centros con una cantidad intermedia o alta de AP, pero no en centros con escasas AP.¹⁴ Probablemente, por tanto, más que incrementar el número de centros con sala de hemodinámica, probablemente sea mejor optimizar la utilización de los centros ya existentes.

¿Puede justificarse el traslado de los pacientes con infarto para la realización de angioplastia primaria?

Si se tienen en cuenta las limitaciones de estas estrategias en el tratamiento de los pacientes con IAM que ingresan en centros sin AP, surge la siguiente pregunta: dado que la AP mejora el pronóstico de los pacientes con IAM en comparación con el tratamiento trombolítico ¿vale la pena trasladar al paciente a un centro que disponga de AP? Teóricamente, podrían existir dos inconvenientes: trasladar al paciente a otro centro conlleva obviamente un retraso en el inicio del tratamiento; durante el traslado pueden producirse complicaciones graves que pongan en entredicho la seguridad del traslado. En cuanto al primer hecho, existe una consideración importante: en los pacientes con IAM tratados con trombólisis existe una relación directa entre el tiempo de evolución de los síntomas y la mortalidad;¹⁵ sin embargo, en los pacientes tratados mediante AP esta relación no está tan clara, al menos en aquellos que no se encuentran en *shock* cardiogénico.¹⁶ En un metaanálisis que incluyó 10 estudios aleatorizados (2 635 pacientes) a AP y trombólisis, se mostró cómo las ventajas de la AP se hacen más evidentes en los pacientes con más tiempo de evolución de los síntomas.¹⁷ En los pacientes con menos de 2 horas de evolución la mortalidad fue 5.8% con AP y 12.5% con trombólisis; con un tiempo de evolución de los síntomas de 2 a 4 horas, la mortalidad fue 8.6% y 14.2%, respectivamente, y con más de 4 horas, 7.7% y 19.4%, respectivamente (figura 1). Por tanto, el retraso que supondría trasladar un paciente a otro centro para realizarle AP probablemente no parece conllevar un peor resultado de la AP ni mayor mortalidad.^{18,19} En segundo lugar, algunas series mostraron que el traslado a otro centro para tratamiento con AP es seguro, siempre que – lógicamente– el medio de transporte esté dotado del personal y el material necesarios para tratar las complicaciones que puedan surgir, fundamentalmente arritmias graves. El traslado de pacientes con IAM a otro centro para la

realización de AP conlleva un riesgo muy bajo, con una mortalidad durante el traslado inferior al 0.5%.^{20,21}



Estas consideraciones sirvieron de base para la realización de varios estudios con pacientes con IAM que ingresan en centros sin AP que han sido aleatorizados a tratamiento trombolítico o a ser derivados a un centro que disponga de AP. En estos estudios, como se describe a continuación, derivar los pacientes con IAM a centros con AP se asocia con una mejoría en el pronóstico.

Estudios aleatorizados que comparan AP y trombólisis en centros sin AP

Existen 5 estudios que compararon el tratamiento trombolítico con el traslado a centros que dispongan de AP en pacientes que acuden inicialmente a centros sin AP: el estudio de Limburg, el PRAGUE 1 (*Primary angioplasty in patients transferred from general community hospitals to specialized PTCA units with or without emergency thrombolysis 1*), el PRAGUE-2, el DANAMI 2 (*Danish Multicentre Randomized Trial on Thrombolytic Therapy versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction 2*) y el Air-PAMI (*Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction*).²²⁻²⁶

Limburg es una pequeña provincia situada al sur de Holanda, con una superficie de 2 422 km² y 1 136 199 habitantes. Vermeer y col. asignaron de forma aleatoria 224 pacientes con IAM que ingresaron en 5 centros sin AP a una de las siguientes tres estrategias: tratamiento trombolítico en el centro de ingreso (n = 75); traslado inmediato a un centro con AP pero administrando tratamiento trombolítico durante el traslado (n = 74), y traslado inmediato a un centro con AP (Maastrich) (n = 75).²² Los centros secundarios se encontraban a una distancia entre 25 y 50 km de Maastrich, el tiempo medio de transporte fue de 20 minutos, y el tiempo medio desde la aleatorización hasta el cateterismo fue 85 minutos. El parámetro primario de valoración del estudio fue la seguridad del traslado, durante el cual ningún paciente falleció; la incidencia de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular que requiriera cardioversión fue de 1.6% y ningún paciente requirió intubación. Los parámetros secundarios fueron la combinación de muerte o reinfarto (16%, 14% y 8% en los 3 grupos, respectivamente), la mortalidad (5%, 6% y 5%, respectivamente), el riesgo de infarto (7%, 4% y 1%, respectivamente) y la tasa de hemorragia intracraneal (1%, 2% y 0%) (diferencias no significativas).

El estudio PRAGUE 1 se realizó en Checoslovaquia. El diseño del estudio es similar al del estudio de Limburg, con tres grupos de pacientes asignados aleatoriamente: tratamiento trombolítico en el centro de ingreso (n = 99); traslado inmediato a un centro con AP pero administrando tratamiento trombolítico durante el traslado (n = 100), y traslado inmediato a un centro con AP (n = 101).²³ En este estudio había 17 centros secundarios y 4 de referencia, la distancia máxima del traslado fue 75 km. El tiempo medio de traslado fue 35 minutos, y el tiempo desde la asignación hasta el cateterismo, 80 minutos. Es de señalar que en este estudio el tiempo medio desde la aleatorización hasta el inicio del traslado fue tan sólo de 17 minutos. En este estudio, la incidencia de muerte, reinfarto o ictus a los 30 días (parámetro de valoración principal) fue 23%, 15% y 8% (p < 0.02) en los pacientes asignados a trombólisis, trombólisis y traslado, y traslado para AP, respectivamente. La mortalidad fue 14%, 12% y 7% (p = NS); y la incidencia de reinfarto 10%,

7% y 1% ($p < 0.03$), respectivamente.

El estudio PRAGUE 2 se diseñó con algunas diferencias con respecto al PRAGUE 1 (figura 2). Básicamente, además de incluir mayor número de pacientes ($n = 860$), desaparece del diseño el grupo de trombólisis y traslado, y tanto el tiempo de evolución del IAM como la distancia del traslado son superiores que en el PRAGUE 1.²⁴ El tiempo medio de traslado fue 48 minutos y el tiempo desde la aleatorización hasta el cateterismo, 94 minutos. Al igual que en el PRAGUE 1, el tiempo desde la aleatorización hasta el inicio del traslado fue muy corto (20 minutos). El parámetro primario de valoración del estudio fue la mortalidad, que fue inferior aunque no de forma significativa en el grupo de AP (6.8% vs. 10%). El parámetro combinado de muerte, reinfarto o ictus a los 30 días fue significativamente menos frecuente en los pacientes tratados mediante AP (8.4% vs. 15.2%, $p = 0.003$).

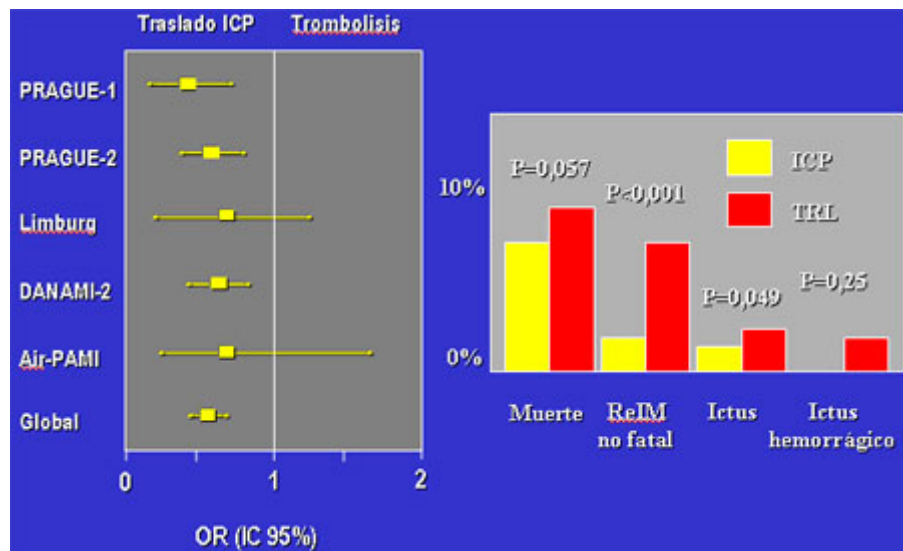
PRAGUE-1	PRAGUE-2
≤ 75 km	≤ 120 km
< 6 h	< 12 h
4 centros ICP	8 centros ICP
3 grupos	2 grupos
N = 300	N = 1200
Combinado	Mortalidad

El estudio DANAMI 2 se realizó en Dinamarca.²⁵ Se incluyeron pacientes con IAM de menos de 12 horas de evolución: pacientes incluidos en centros con AP (5 centros) que fueron aleatorizados a tratamiento trombolítico o a AP, y pacientes incluidos en centros sin AP (24 centros) que fueron aleatorizados a tratamiento con trombólisis o a ser trasladados a un centro con AP. En total se incluyó el 62% de la población danesa (5.4 millones de habitantes), la distancia de traslado no fue superior a 152 km y el tiempo de traslado no superó las 3 horas. En los centros con AP, la incidencia de muerte, reinfarto o ictus incapacitante a los 30 días fue significativamente inferior en los pacientes asignados a AP (6.7% vs. 12.3%, $p = 0.048$; reducción del 45%), pero el dato importante es que esto también ocurrió en los pacientes que acudieron a los centros sin AP, en los que el traslado a un centro con AP se asoció con una incidencia significativamente inferior del parámetro del estudio (8.5% vs. 14.2%, $p = 0.002$; reducción del 40%), a pesar del lógico retraso que conlleva el traslado del paciente.

Por último, el Air-PAMI tuvo dos diferencias con los estudios previos: la inclusión específica de pacientes de alto riesgo (al menos un criterio de los siguientes: edad > 70 años, Killip 2-3, frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto, presión arterial sistólica < 100 mmHg, localización anterior y presencia de bloqueo de rama izquierda) y la inclusión de helicópteros como medio de transporte, que se utilizó en el 21% de los traslados. Sin embargo, este estudio fue interrumpido precozmente, de tal forma que sólo se incluyeron 138 pacientes.²⁶ El tiempo medio desde la aleatorización hasta el inicio del traslado, el tiempo de transporte y el tiempo desde la llegada al centro con AP hasta el inicio del cateterismo fueron 43, 26 y 27 minutos, respectivamente. Básicamente, la tasa de eventos cardíacos importantes a 30 días fue inferior en los pacientes trasladados para realización de AP (8.4% vs. 13.6%); esto representa una reducción en la tasa de eventos del 38%. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas ($p = 0.331$), pues hubiera sido necesario incluir 430 pacientes para detectar una reducción del 40% en la tasa de eventos, y

el estudio fue interrumpido, como ya se señaló. Los pacientes tratados con AP tuvieron menor estadía hospitalaria (6.1 ± 4.3 vs. 7.5 ± 4.3 días, $p = 0.015$) y una menor tasa de isquemia (12.7% vs. 31.8% , $p = 0.007$).

Teniendo en cuenta los resultados de estos estudios, y a falta de la publicación de los resultados definitivos del DANAMI 2, se aleatorizaron 2 641 pacientes a AP en otro centro o a tratamiento trombolítico en el centro al que acudieron inicialmente (2 815 si se incluyen los del grupo trombólisis con traslado para AP de los estudios PRAGUE 1 y Limburg). El resultado del análisis conjunto de todos estos pacientes muestra que a pesar de que trasladar al paciente a otro centro produce un retraso en el inicio del tratamiento, el traslado para ser tratado mediante AP se asocia con mejoría en el pronóstico, con reducción de la incidencia de muerte, reinfarto o ictus (figura 3).



Limitaciones y potenciales problemas con la angioplastia primaria y el traslado

A pesar de que en los estudios aleatorizados el traslado del paciente con IAM a un centro con programa de AP produce un beneficio clínico, pueden existir algunas dudas o preguntas sobre esta estrategia.

¿Es seguro el traslado del paciente?

La primera pregunta que surge, sin duda, es qué riesgo tiene el traslado del paciente. En este sentido, la mortalidad durante el traslado fue inferior al 0.5% en los estudios aleatorizados (0.5% en el PRAGUE 1 y 0 en los otros).²²⁻²⁶ Estos datos deben interpretarse, sin embargo, teniendo en cuenta varios hechos. En primer lugar, la mayor parte de los pacientes en *shock* cardiogénico fueron excluidos del estudio. En segundo lugar, algunos pacientes no fueron trasladados luego de la aleatorización debido a deterioro hemodinámico antes de que se iniciara el transporte (1% de los pacientes del PRAGUE 2, por ejemplo). En cualquier caso, fuera de los estudios aleatorizados el traslado de pacientes con IAM a otro centro para la realización de AP se asocia con mortalidad inferior al 0.5% durante el traslado.^{20,21}

Las complicaciones que pueden surgir con cierta frecuencia durante el traslado son: fibrilación ventricular o taquicardia ventricular que requiera cardioversión eléctrica (0.7% a 1.6%), bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado y necesidad de intubación orotraqueal (figura 4). Por lo tanto es imprescindible que el traslado se realice contando con los medios materiales (desfibrilador, etc.) y humanos (personal médico y paramédico entrenado) necesarios para tratar correctamente las complicaciones, fundamentalmente de tipo arrítmico, que puedan surgir durante el transporte.

Eventos durante el traslado.					
	Limburg	PRAGUE	PRAGUE-2	DANAMI-2	Air-PAMI
Muerte	0%	0%	0,5%	0%	0%
FV/TV	1,3%	1%	0,7%	1,6%	--
Intubación	0%	--	--	0%	0%
BAV	0%	--	--	2,3%	--

Problemas logísticos

Para establecer un sistema que permita el traslado de pacientes con IAM (o al menos algunos subgrupos) a centros que realizan AP, deben solucionarse algunos problemas logísticos que permitan organizar la infraestructura necesaria. Por una parte, probablemente el aspecto más importante y también el más difícil sea la disponibilidad de un sistema de ambulancia con la coordinación suficiente con el centro que remite al paciente como para que el transporte se inicie idealmente en menos de 30 minutos desde que se toma la decisión de trasladarlo. Se considera que para trasladar un enfermo con IAM a otro centro para realizarle una AP como alternativa al tratamiento trombolítico debe cumplirse la regla de los 30 minutos, según la cual se recomienda que sean inferiores los siguientes tiempos a 30 minutos: desde que se toma la decisión de trasladar al paciente hasta que se inicia el traslado; la duración del traslado; desde que el paciente llega al centro con AP hasta que se inicia el procedimiento, y desde que se contacta con el equipo de hemodinámica de alerta hasta que dicho personal llega al hospital.

Un ejemplo de la importancia que tiene la coordinación entre los dos centros, el equipo de hemodinámica de alerta y el sistema de transporte son algunos datos del estudio DANAMI 2. En este estudio, como ya se comentó, los pacientes que ingresaron ya inicialmente en los centros con AP también fueron aleatorizados a tratamiento con AP o con trombólisis. Pues bien, el tiempo desde la aleatorización hasta el inicio del procedimiento fue sólo unos minutos superior en los pacientes que tuvieron que ser trasladados que en aquellos en los que la AP se realizó en el centro en el que ingresaron inicialmente y por tanto no tuvieron que ser trasladados. Probablemente, mientras se iniciaba el traslado ya se ponía en marcha hacia el hospital el equipo de hemodinámica, solapándose por tanto estos tiempos. Un aspecto práctico importante es que una vez que el paciente trasladado llega al centro con AP sea transportado directamente hacia la sala de hemodinámica por el equipo que lo transportó, sin que se pierda tiempo en el servicio de urgencias o la unidad de cuidados intensivos cardiológicos.

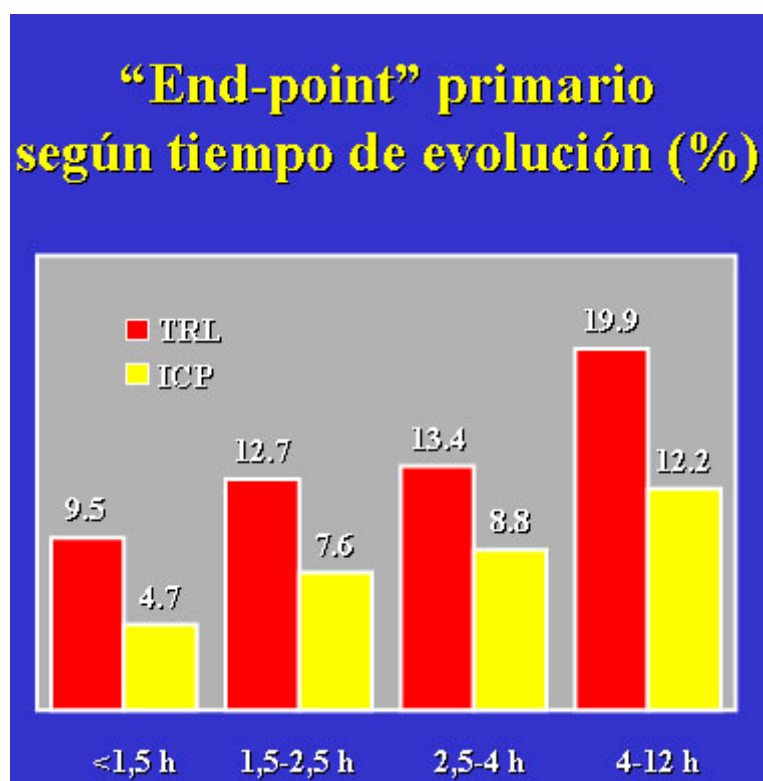
Otro problema logístico es dónde ingresar al paciente una vez realizada la AP. Una posibilidad es ingresar el paciente durante 24 horas en el centro que realiza la AP si existen camas disponibles en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos, y devolver al paciente al centro de origen una vez finalizado el procedimiento si no hay disponibilidad de cama donde se realiza la AP. En cualquier caso, la solución a este problema debe particularizarse para cada centro en concreto y deberá ser flexible para adecuarse a cada circunstancia.

¿Influye el tiempo de evolución de los síntomas en el beneficio de trasladar al paciente?

Como ya se comentó, la mortalidad de pacientes con IAM tratados con trombolíticos se encuentra directamente relacionada con el tiempo de evolución de los síntomas, de tal forma que el mayor beneficio de este tratamiento se obtiene en las primeras horas de evolución del IAM.¹⁵ En cambio, cuando los pacientes son tratados mediante AP esta relación entre mortalidad y tiempo de evolución no es tan clara, al menos si se excluyen los pacientes que se encuentran en *shock* cardiogénico.¹⁶ Por ello parece lógico que sean los pacientes con mayor tiempo de evolución de sus síntomas los que reciban mayor beneficio de ser trasladados a otro centro para someterse a AP; sin embargo, existen discrepancias en este sentido entre los datos del PRAGUE 2 y del DANAMI 2. Un objetivo secundario del PRAGUE 2 fue evaluar la influencia del tiempo de evolución de los

síntomas sobre el beneficio de trasladar al paciente a otro centro para realizarle AP. Si bien las diferencias en la mortalidad no fueron estadísticamente significativas en el conjunto de la población de estudio (10% vs. 6.8% en el grupo de trombólisis y AP, respectivamente, $p = 0.12$), en los pacientes con más de 3 horas de evolución de los síntomas sí se obtuvo reducción significativa en la mortalidad (15.3% vs. 6.0%, $p < 0.02$). Por el contrario, en los pacientes con tiempo de evolución de 3 horas o inferior, la mortalidad con ambos tratamientos fue similar (7.4% vs. 7.3%, respectivamente).²⁷

Por el contrario, según los datos del DANAMI 2, el beneficio de trasladar al paciente a otro centro para la realización de AP parece ser independiente del tiempo de evolución, obteniéndose una reducción del parámetro primario de valoración (muerte, reinfarto o ictus) incluso en los pacientes con un tiempo inferior a 1.5 horas (figura 5). En cualquier caso, a la espera de la publicación de los datos definitivos del DANAMI 2 parece razonable considerar trasladar al paciente a un centro con AP si tiene un tiempo de evolución de los síntomas superior a 3 horas, y en el resto de los pacientes, sólo si existen contraindicaciones para tratamiento trombolítico. Es posible que parte del beneficio de la AP en el DANAMI 2 que se observó en los pacientes con poco tiempo de evolución del IAM sea deba a una subutilización de procedimientos invasivos en los pacientes asignados a trombólisis.



Cómo influye el tiempo de traslado

Realmente, el tiempo de traslado constituye sólo un período de los 3 que contribuyen al tiempo total desde que se decide trasladar el paciente hasta que se inicia el cateterismo (figura 6). Estos tiempos son:

	Limburg	PRAGUE-1	PRAGUE-2	DANAMI-2	AirPAMI
Tiempo	85	80	94*	~110	96
Random-traslado		17	20	~50	43
Traslado (Trasporte)	20	35	48	~25	26
Llegada-Coro		28	26	~35	27
Distancia	< 50 km	< 75 km	< 120 km	< 160 km	

* *Tiempo randomización-balón*

Tiempo desde que se decide realizar el traslado hasta que éste se inicia. Este lapso idealmente también debe ser inferior a 30 minutos, aunque en algunos estudios (DANAMI 2 y Air-PAMI) fue superior.²²⁻²⁶ El hecho que sin duda condiciona más este tiempo es la coordinación con el medio de transporte (habitualmente ambulancia) y su disponibilidad.

Tiempo de traslado. Idealmente, la duración del transporte debe ser inferior a 30 minutos. En los estudios comentados, varió desde 20 minutos en el Limburg hasta 48 en el PRAGUE 2, tiempos que fueron proporcionales a la distancia entre un centro y otro (< 50 km en el Limburg y < 120 km en el PRAGUE 2; la distancia fue ²²⁻²⁶ (figura 3). Un hecho importante es que estas diferencias de distancia y de tiempo de traslado entre unos estudios y otros no se tradujeron en diferencias sobre el beneficio de la AP. Esto probablemente se debe a que una diferencia en el tiempo de traslado de 15 a 20 minutos entre unos estudios y otros no tiene una repercusión importante en la evolución de los pacientes con IAM tratados con AP. Sin embargo, sí parece lógico que exista una relación entre la duración del traslado y el pronóstico. Con los datos del PRAGUE 1, por ejemplo, se realizó un análisis para conocer la relación entre el tiempo de traslado y la mortalidad, y se vio que los pacientes para los que el traslado duró más de 30 minutos (n = 113) tuvieron mayor mortalidad que aquellos en los que este tiempo fue inferior a 30 minutos (n = 88) (13% vs. 4%). Aunque puede haber un sesgo en estos datos, en el sentido de que es posible que entre los pacientes más inestables (y por tanto con mayor mortalidad) se produjera algún retraso durante el traslado para instaurar algún tratamiento (cardioversión, etc.), parece sensato considerar que el tiempo del traslado debe ser inferior a 30 minutos.

Tiempo desde que el paciente llega al centro de referencia hasta que se inicia el cateterismo. En este período de tiempo son importantes tanto la coordinación con el personal de alerta de hemodinámica y la optimización del traslado dentro del centro una vez que el paciente llega al hospital. Con respecto a esto último, lo ideal es que el paciente sea trasladado directamente a la sala de hemodinámica por el personal que realiza el transporte, sin que por tanto se produzcan retrasos innecesarios en el servicio de urgencias o en la unidad de cuidados intensivos coronarios. Sobre el segundo período de tiempo (duración del transporte), probablemente la reducción que se pueda lograr sea escasa, dado que el factor más importante es la distancia entre un centro y otro. Sin embargo, sobre los otros dos se puede obtener una reducción, fundamentalmente si se consigue una buena coordinación y disponibilidad con el sistema de ambulancias y con el sistema de alerta de hemodinámica. Un dato relevante en este sentido es que, en el estudio DANAMI 2, el tiempo desde la aleatorización hasta la realización del cateterismo fue sólo muy ligeramente superior en los pacientes que fueron trasladados a otro centro para la realización del procedimiento que en los pacientes en los que la AP se hizo en el propio centro. Esto quiere decir que el retraso que supone el traslado entre un centro y otro probablemente se compensó en gran parte por el hecho de que mientras el paciente era trasladado al centro de referencia, el equipo de hemodinámica de alerta se trasladaba al hospital.

Qué sucede con los pacientes en shock cardiogénico

Los pacientes que se encuentran en *shock* cardiogénico tienen una mortalidad muy elevada aunque se lleve a cabo revascularización temprana mediante AP.²⁸ A pesar de ello, el tratamiento invasivo mediante coronariografía precoz y revascularización coronaria es la mejor opción terapéutica en

estos pacientes. En el estudio SHOCK (*Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock*), el tratamiento mediante revascularización coronaria urgente se asoció con incremento de la supervivencia a los 6 meses.²⁹

Por tanto, lo lógico es que estos pacientes se beneficien de ser trasladados a un centro con AP. Sin embargo, dos argumentos podrían poner en entredicho este potencial beneficio de trasladar al paciente con IAM y *shock* cardiogénico a otro centro para realizarle AP. Por una parte, aunque existe escasa relación entre el tiempo de evolución de los síntomas y la mortalidad en los pacientes con IAM que son tratados con AP cuando se excluyen los pacientes en *shock* cardiogénico, esta relación sí es evidente en los pacientes que se encuentran en *shock*, por lo cual un retraso en el inicio del tratamiento sí podría tener repercusión en el pronóstico en este subgrupo de pacientes.^{16,29} En segundo lugar, probablemente el riesgo de complicaciones graves e incluso de mortalidad durante el traslado es superior en los pacientes en *shock*.

En estos estudios, la proporción de pacientes en *shock* cardiogénico era muy baja (2% en el PRAGUE 2, por ejemplo), de tal forma que los datos que podemos conocer sobre el beneficio de trasladar pacientes con IAM en *shock* a centros con AP son escasos a la luz de estos estudios.²²⁻²⁶

En los PRAGUE 1 y 2 hubo 56 pacientes en Killip III-IV o con presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg al ingreso. Aunque no hubo diferencias significativas en mortalidad entre las diferentes estrategias terapéuticas a las que fueron asignados, la mortalidad de estos pacientes fue 70%, 63% y 41% en los pacientes tratados con trombólisis (n = 23), trombólisis y traslado para intervencionismo percutáneo urgente (n = 16) y traslado para AP (n = 17).

A pesar de la escasez de datos sobre pacientes en *shock* cardiogénico incluidos en estos estudios, el ensayo SHOCK apoya el manejo invasivo precoz con revascularización coronaria urgente en los pacientes con IAM en *shock* cardiogénico, aunque para ello sea necesario trasladar al paciente a otro centro.

¿Se debe "facilitar" la angioplastia durante el traslado?

Entre los pacientes remitidos para realización de AP, aquellos en los que la arteria responsable del infarto se encuentra permeable en la angiografía inicial tienen mejor pronóstico, especialmente en los que el flujo inicial es de grado TIMI 3.³¹ Este hecho, entre otros, estimuló la investigación sobre la posibilidad de incrementar la proporción de casos con flujo TIMI 3 en la angiografía inicial entre los pacientes con IAM que son remitidos para AP. Para ello se está evaluando el efecto de la administración de diferentes agentes farmacológicos (especialmente bloqueantes de las glucoproteínas IIb/IIIa o dosis bajas de agentes trombolíticos o ambas) previamente a la AP. Esta estrategia, es decir la realización de AP pero con la administración previa de estos agentes farmacológicos sin que ello suponga retraso en la AP, se denomina "angioplastia facilitada".

Los resultados del estudio ADMIRAL (*Abciximab before direct angioplasty and stenting in myocardial infarction regarding acute and long term follow-up*) parecen apoyar la administración temprana de abciximab en pacientes con IAM remitidos para la realización de AP. En el estudio SPEED (*Strategies for patency enhancement in the emergency department; GUSTO-4 piloto*), la combinación de abciximab y una dosis reducida de reteplase permitió obtener una tasa de reperfusión superior que con la dosis estándar de reteplase sin abciximab.¹² En los estudios IMPACT-AMI (*Integrilin to minimise platelet aggregation and coronary thrombosis*),³² e INTRO-AMI (*Integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction*),¹⁰ la combinación de eptifibatide con dosis baja de trombolítico también logró una tasa de recanalización del vaso superior a la de la dosis estándar de trombolítico.

Algunos estudios como el CARESS in AMI (*Combined abciximab re-teplase stent study in acute myocardial infarction*) y el FINESSE (*Facilitated intervention with enhanced reperfusion speed to stop events*), están evaluando la eficacia de la administración de abciximab o dosis bajas de trombolítico de forma temprana en pacientes con IAM remitidos para AP. Los resultados aportarán más datos sobre si debemos administrar estos fármacos antes del traslado o durante el traslado a los pacientes con IAM derivados a otros centros para la realización de AP.

Conclusiones

La AP es la mejor estrategia de reperfusión en el IAM, siempre que se realice en centros con personal entrenado e infraestructura adecuada. Sus beneficios, no obstante, no tienen por qué limitarse a los pacientes que ingresan en centros con AP, pues los pacientes que acuden inicialmente a centros sin AP pueden beneficiarse del traslado urgente a centros con programa de AP. Para ello es fundamental que exista una organización con los sistemas de transporte sanitario, según la cual se garantice que la AP puede iniciarse en los siguientes 90 minutos desde que se toma la decisión de trasladar al paciente. Los pacientes que probablemente se beneficien más de

esta actitud son, además de los que tienen contraindicaciones para tratamiento trombolítico y aquellos con trombólisis fallida, los que tienen un tiempo de evolución de los síntomas superior a 3 horas.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zijlstra F, De Boer MJ, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-4.
2. The global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1621-8.
3. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
4. García E, Elízaga J, Perez N, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:598-604.
5. 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.
6. Moreno R, Lopez-Sendon JL, Garcia E, et al. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:598-603.
7. Hernandez JM, Goicolea J, Duran JM, Auge JM. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XI Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (años 1990-2001). *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1173-84.
8. Fiol M, Cabadés A, Sala J, et al. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 443-452.
9. Moreno R. Manejo del infarto agudo de miocardio en España. Diferencias interregionales en la actualidad según el registro IBERICA. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:419-421.
10. Brener J, Zeymer U, Adgey AA, et al. Eptifibatid and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO-AMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:377-386.
11. Antman EM, Gibson CM, de Lemos JA, et al. Combination reperfusion therapy with abciximab and reduced dose reteplase results from TIMI 14. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. *Eur Heart J* 2000;21:1944-1953.
12. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation* 2000;101:2788-2794. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-9.
13. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, et al. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy. *JAMA* 2000;284:3131-8.
14. Chareonthaitawee P, Gibbons RJ, Roberts RS, et al, for the CORE investigators. The impact of time to thrombolytic treatment on outcome in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2000;84:142-148.
15. Brodie BR, Stuckey TD, Muncy DB, Hansen CJ, Wall TC, Pulsipher M, Gupta N. Importance of time-to-reperfusion in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:708-15.
16. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al, for the PCAT collaboration. Clinical characteristics and outcome of patients with early (< 2 h), intermediate (2-4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:550-557.
17. Liem AL, van 't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Zijlstra F. Influence of treatment delay on infarct size and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:629-33.
18. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen CJ, VerSteeg D, Muncy D, Pulsipher M, Gupta N. Effect of treatment delay on outcomes in patients with acute myocardial infarction transferred from community hospitals for primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2002;89:1243-7
19. Straumann E, Yoon S, Naegeli B, Frielingsdorf J, Gerber A, Schuiki E, Bertel O. Hospital transfer for primary coronary angioplasty in high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart* 1999;82:415-9.
20. Oude Ophuis TJ, Bar FW, et al. Early referral for intentional rescue PTCA after initiation of thrombolytic therapy in patients admitted to a community hospital because of a large acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;137:846-53.
21. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426-31.
22. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial

- infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823-31.
23. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al; '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.
 24. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
 25. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, 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.
 26. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al; '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.
 27. Moreno R, García E, Soriano J, Abeytua M, Rubio R, López de Sá E, López- Sendón JL. Results of Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. Have novel therapies led to better results? *J Invasive Cardiol* 2000;12:597-604.
 28. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-632.
 29. Garcia E, Moreno R, Soriano J, et al. Influence of time to reperfusion on in- hospital outcome after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20(Abstr.Suppl):401.
 30. Stone GW, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001;104:636-41.
 31. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, et al. Combined accelerated tissue- plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. IMPACT-AMI Investigators. *Circulation* 1997;95:846- 54.