

Expertos Invitados

LAS CELULAS POSITIVAS PARA CITOQUERATINA EN MEDULA OSEA EN LOS PACIENTES TRATADOS POR CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO PARECEN SER DE MAL PRONOSTICO



Columnista Experto de SIIC
Dr. Wolfgang Lilleby

Senior Consultant. Radiotherapy. Medical Oncology.

Introducción

No existe un tratamiento único que sea reconocido como el mejor para el cáncer de próstata localizado (CPL). Las opciones actuales para el tratamiento del CPL son la cirugía, la terapia por radiación y la observación, así como la combinación de ellas.¹

Sin embargo, se lograrán 5 años de supervivencia libre de parámetros bioquímicos de enfermedad en 70% a 80% de pacientes tratados radicalmente mediante prostatectomía o con radioterapia definitiva para CPL (T1- 3pNOM0).^{2,3} De este modo, 20% a 30% de estos pacientes habrán sufrido una recidiva durante cinco años de seguimiento. A diferencia de lo que sucede con el tratamiento quirúrgico, los niveles séricos del antígeno prostático específico (APE) luego de la radioterapia no siempre caen a valores indetectables, aun después de un tratamiento exitoso.⁴ Por lo tanto, es difícil realizar comparaciones precisas entre los resultados de la cirugía y los de la radioterapia. La falta de control local del tumor primario puede ser una de las razones de estos resultados desfavorables. La diseminación a distancia, no reconocida en el momento del diagnóstico, puede ser otra explicación.⁵ Dado que el esqueleto es el sitio más frecuentemente afectado por la diseminación a distancia del CP, la médula ósea (MO, figura 1) es propensa a convertirse en un lugar importante de diseminación temprana a distancia, mediada por la circulación periférica (SP).⁶

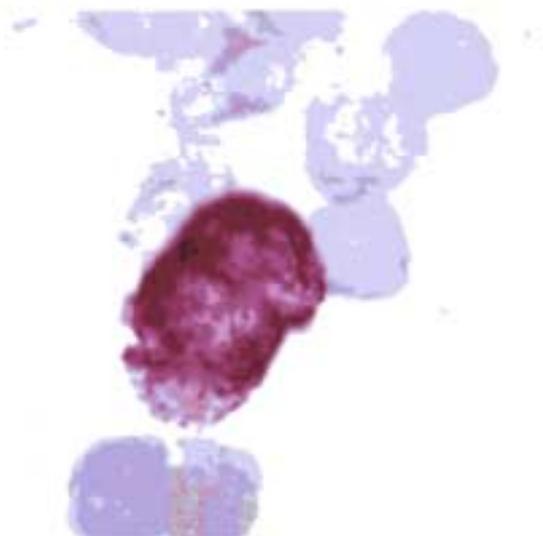


Figura 1. Colonia de células positivas para citoqueratina detectada en médula ósea.

Pacientes y métodos

En nuestro estudio reciente aplicamos un método de enriquecimiento inmunocitoquímico (ICC) utilizando anticuerpos monoclonales pancitoqueratínicos (AE1/ AE3, Sanbio, Uden, Países Bajos) y técnicas de tinción antifosfatasa alcalina para detectar células tumorales correspondientes a micrometástasis ocultas en MO y SP.⁷ Brevemente, se resuspendieron muestras de $1-2 \times 10^7$ MO/SP CMN (células mononucleares) a 2×10^7 CMN/ml y se incubaron con granos inmunomagnéticos cubiertos con anticuerpos monoclonales anti-CD45 (Dynal, Oslo, Noruega). El Grupo de Trabajo Europeo ISHAGE para la Estandarización en la Detección de Células Tumorales estableció lineamientos para el análisis y la evaluación de las células positivas para citoqueratina (CQ+) en MO y SP.^{8,9} Estos lineamientos han sido la base para la detección de células CQ+ en MO y SP en el *Norwegian Radium Hospital* (NRH).

Los pacientes fueron derivados al NRH para recibir radioterapia definitiva. A todos los pacientes se les administró radioterapia, mediante técnica en caja con 4 campos (2 campos opuestos anteroposteriores y 2 portales laterales) que utiliza un acelerador lineal con fotones de 10 a 15 megavoltios. La dosis prescrita para el volumen blanco fue generalmente de 66 Gy de acuerdo con el punto de referencia ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*). Ningún paciente recibió tratamiento hormonal previo o durante la radioterapia y cualquier manipulación hormonal ulterior fue diferida hasta la evaluación de la progresión clínica. La mediana de edad de los 66 pacientes fue 66 años (intervalo 52-74). En más de dos tercios de los pacientes la clasificación clínica correspondió a tumores en estadio T3 (67%). La inmensa mayoría de los pacientes habían tenido niveles serológicos de APE > 10 ng/ml antes del tratamiento. El puntaje biescalonado de Gleason asignó 31 pacientes al grupo de bajo riesgo y 35 pacientes al grupo de alto riesgo. Durante la mediana de observación de 65 meses, 30 pacientes de la cohorte completa evolucionaron con progresión de su enfermedad, en tanto que 36 pacientes estaban sin signos de recurrencia de la enfermedad en la última observación.

Resultados

Sesenta y seis pacientes consintieron someterse a la toma de muestra de MO y SP para la determinación de células CQ+ antes del tratamiento y 60 pacientes acordaron una segunda evaluación MO y SP por lo menos 2 años después de éste. El principal criterio de valoración de nuestro análisis fue la progresión, definida como el crecimiento detectable del tumor intrapélvico o la aparición de metástasis a distancia.

Antes de la radioterapia, 21% de los pacientes tenían células CQ+ en MO y 8 de 66 pacientes (12%) tenían CQ+ en SP. No se encontró asociación entre la presencia de células CQ+ en MO o SP previa a la radioterapia y la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. Por otra parte, la presencia de células CQ+ en MO en 12 de los 60 pacientes (20%) al momento de la segunda aspiración de MO tuvo una relación significativa con menor supervivencia libre de progresión ($p = 0.02$).

Adicionalmente, el hallazgo postratamiento tanto de células CQ+ en MO como de niveles de APE > 10 ng/ml se asoció con reducción en la supervivencia libre de progresión ($p = 0.0007$, figura 2). La presencia de células CQ+ antes del tratamiento no se asoció con variables pronósticas establecidas, como el puntaje biescalonado de Gleason, niveles séricos pretratamiento de APE o estadio T.

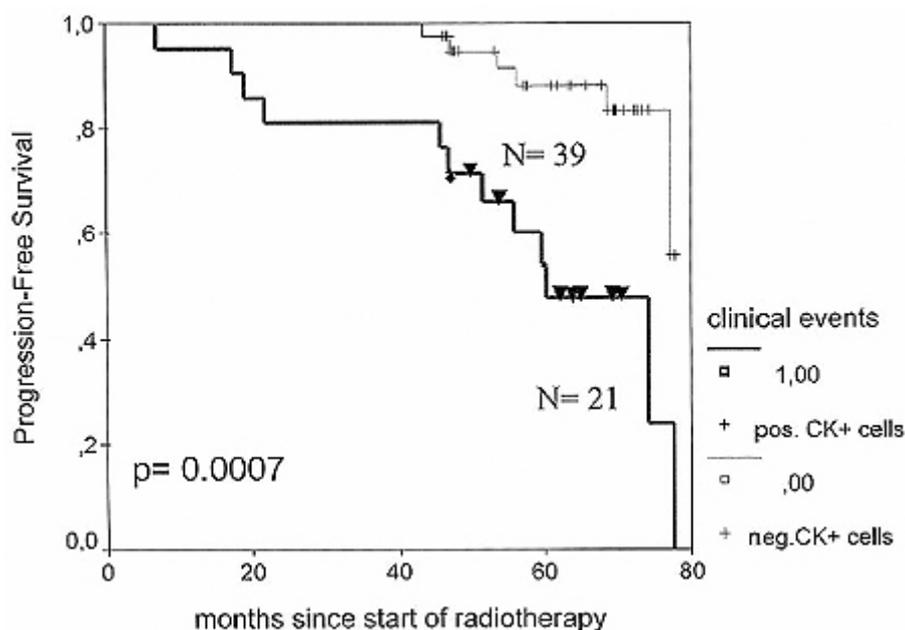


Figura 2. Supervivencia libre de progresión en los pacientes con células CQ+ y sin células CQ+ en MO.

Discusión

El papel de las células CQ+ en MO y SP no se investigó antes en pacientes con CP sometidos a radioterapia definitiva. Nuestros resultados se corresponden con los hallazgos en los pacientes con cáncer de mama en estadio pN0, en quienes la presencia de células CQ+ en MO luego del tratamiento se asoció con mal pronóstico.¹⁰

La presencia de células CQ+ en MO en el momento del diagnóstico se asocia con malos resultados en CPL tratado quirúrgicamente.¹¹ Weckermann y col. mostraron en un estudio reciente que la células CQ+ en MO podrían ser relevantes en el pronóstico y podrían incluso constituir un factor pronóstico independiente de la recidiva bioquímica.¹²

Nuestros resultados contrastan con esos hallazgos. Ellos indican que la presencia de células CQ+ en MO antes del tratamiento y especialmente en SP en el momento del diagnóstico, podrían representar un acontecimiento transitorio, erradicado por el propio sistema inmune del paciente o posiblemente por apoptosis.¹³

El *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel* (ASTRO) publicó lineamientos para la identificación de pacientes con recidiva bioquímica posterior a un tratamiento definitivo con radioterapia.¹⁴ Nosotros no hemos podido aplicar esos lineamientos a nuestro estudio debido a que no contábamos con los valores séricos de APE antes y durante el seguimiento de nuestros pacientes. Sin embargo, un incremento en los valores de APE señala la progresión de la enfermedad luego de una terapia con intención curativa, aunque esos hallazgos no distinguen el fracaso del tratamiento local del de la enfermedad a distancia.

Suponemos que la detección de micrometástasis en médula ósea más probablemente indica recidiva sistémica que fracaso local. De acuerdo con ello, recientemente iniciamos un nuevo seguimiento a largo plazo que fue aprobado por el comité de ética local para pacientes con CPL. Sólo series más extensas pueden confirmar nuestros hallazgos y la utilidad para los resultados de la detección de proteínas marcadoras epiteliales. Deberían realizarse intentos adicionales para identificar el papel de las micrometástasis. La caracterización exhaustiva de las células CQ+ podría identificar subgrupos de pacientes en quienes podría aplicarse terapia dirigida. De este modo, este conocimiento podría ser implementado en el tratamiento sistémico temprano de pacientes con células CQ+ en MO para aumentar su supervivencia a largo plazo. Existen algunas indicaciones de que la supervivencia específica al cáncer en pacientes con CP avanzado aumenta si se administra terapia de supresión androgénica (SA) temprana, incluso en pacientes asintomáticos.^{15,16} La SA resulta en cambios citológicos y en una reducción en la proporción de células tumorales que evolucionan hacia el estado latente y la apoptosis.¹⁷ Pantel y col. pudieron demostrar que mediante SA administrada a pacientes con cáncer de próstata en estadio C se erradicaron micrometástasis diseminadas en MO en la mayoría de los casos.¹⁸ La aplicación de una terapia de vacuna dendrítica por pulsaciones podría ser otro abordaje promisorio. Murphy y col. demostraron que células dendríticas autólogas con péptidos antigénicos de membrana específicos de próstata podrían ser administrados a los pacientes en forma segura y comunicaron un índice de respuesta del 30% en los pacientes con enfermedad metastásica refractaria a la terapia hormonal.¹⁹ Nuestro grupo está

investigando los efectos de la terapia de vacuna dendrítica en los pacientes con CP refractario a la terapia hormonal en un ensayo de fase I/II. Especialmente los pacientes con niveles séricos de APE < 100 ng/ml parecen responder a la inmunoterapia (Kvalheim G, comunicación personal). Hasta el momento, no se encontraron efectos adversos serios adjudicables a la vacuna. La familia de genes MAGE se expresa frecuentemente en las células positivas para citoqueratina, pero no en los tejidos normales excepto por el testículo y la placenta. Considerar el receptor MAGE como blanco del tratamiento podría ser un abordaje interesante. De todos modos, aún existen aspectos desconocidos en relación con las vacunas. Por ejemplo, la vacuna contra el cáncer debe demostrar una respuesta inmune antitumoral sostenida para que sea aplicable a los tumores en todas sus localizaciones.

Conclusión

En resumen, en nuestra limitada serie de pacientes con CPL en estadio pNOMO, se encontró asociación significativa entre la presencia de células CQ+ en MO luego del tratamiento y la supervivencia libre de progresión tumoral, en tanto que la presencia de células CQ+ en MO antes del tratamiento no se asoció con los resultados. Se detectaron células CQ+ en 16% de las MO después del tratamiento, a pesar de que había niveles séricos de APE < 10 ng/ml. El método de enriquecimiento inmunocitoquímico (ICC) de MO es un método estandarizado de gran sensibilidad, superior a los métodos radiológicos actuales como la centellografía o las imágenes por RMN. Sin embargo, nuestros resultados deben ser confirmados en una cohorte más grande de pacientes, antes de que puedan ser utilizados rutinariamente en la práctica médica. El autor no manifiesta conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fowler FJ, Jr., McNaughton Collins M et al. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *Jama* 2000; 283(24): 3217-22.
2. Scardino PT, Hanks GE. A comparison of prostate cancer treatments: are therapeutic implications justified? *Cancer J Sci Am* 1997; 3(2): 70-2.
3. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B et al. Dose response in prostate cancer with 8- 12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2): 427-35.
4. Schellhammer PF, El-Mahdi AM, Kuban DA et al. Prostate-specific antigen after radiation therapy. Prognosis by pretreatment level and post-treatment nadir. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2): 407-14.
5. Lange PH, Vessella RL. Mechanisms, hypotheses and questions regarding prostate cancer micrometastases to bone. *Cancer Metastasis Rev* 1998; 17(4): 331- 6.
6. Pantel K, Otte M. Occult micrometastasis: enrichment, identification and characterization of single disseminated tumour cells. *Semin Cancer Biol* 2001; 11(5): 327-37.
7. Naume B, Borgen E, Nesland JM et al. Increased sensitivity for detection of micrometastases in bone-marrow/peripheral-blood stem-cell products from breast- cancer patients by negative immunomagnetic separation. *Int J Cancer* 1998; 78(5): 556-60.
8. Borgen E, Beiske K, Trachsel S et al. Immunocytochemical detection of isolated epithelial cells in bone marrow: non-specific staining and contribution by plasma cells directly reactive to alkaline phosphatase. *J Pathol* 1998; 185(4): 427-34.
9. Borgen E, Naume B, Nesland JM et al. Use of automated microscopy for the detection of disseminated tumor cells in bone marrow samples. *Cytometry* 2001; 46(4): 215-21.
10. Funke I, Schraut W. Bone marrow metastases in breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343(8): 577; discussion 578.
11. Wood DP Jr, Banerjee M. Presence of circulating prostate cells in the bone marrow of patients undergoing radical prostatectomy is predictive of disease-free survival. *J Clin Oncol* 1997; 15(12): 3451-7.
12. Weckermann D, Muller P, Wawroschek F et al. Disseminated cytokeratin positive tumor cells in the bone marrow of patients with prostate cancer: detection and prognostic value. *J Urol* 2001; 166(2): 699-703.
13. Mehes G, Witt A, Kubista E et al. Circulating breast cancer cells are frequently apoptotic. *Am J Pathol* 2001; 159(1): 17-20.
14. ASTRO. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5): 1035-41.
15. Bolla M, De Reijke TM, Zurlo A et al. Adjuvant hormone therapy in locally advanced and localized prostate cancer: three EORTC trials. *Front Radiat Ther Oncol* 2002; 36: 81-6.
16. Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3): 617-27.
17. Pollack A, Joon DL, Wu CS et al. Quiescence in R3327-G rat prostate tumors after androgen ablation. *Cancer Res* 1997; 57(12): 2493-500.
18. Pantel K, Enzmann T, Kollermann J et al. Immunocytochemical monitoring of micrometastatic disease: reduction of prostate cancer cells in bone marrow by androgen deprivation. *Int J Cancer* 1997; 71(4): 521-5.
19. Murphy GP, Tjoa BA, Simmons SJ et al. Phase II prostate cancer vaccine trial: report of a study involving 37 patients with disease recurrence following primary treatment. *Prostate* 1999; 39(1): 54-9.

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.

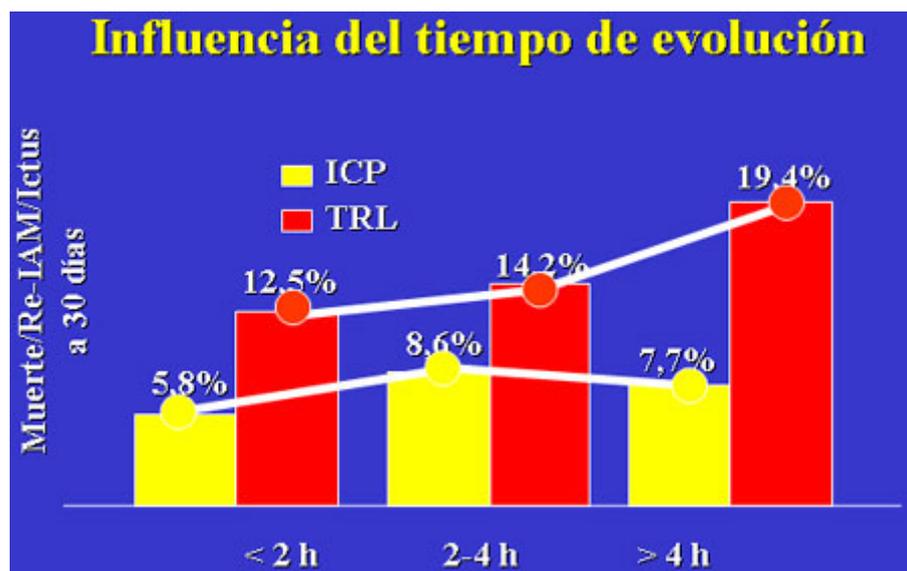
Sin embargo, a pesar de estos beneficios clínicos, la AP está subutilizada. Según los datos de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología, durante 2001 se realizaron en España 3 845 procedimientos intervencionistas en el contexto de IAM, de los cuales 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.

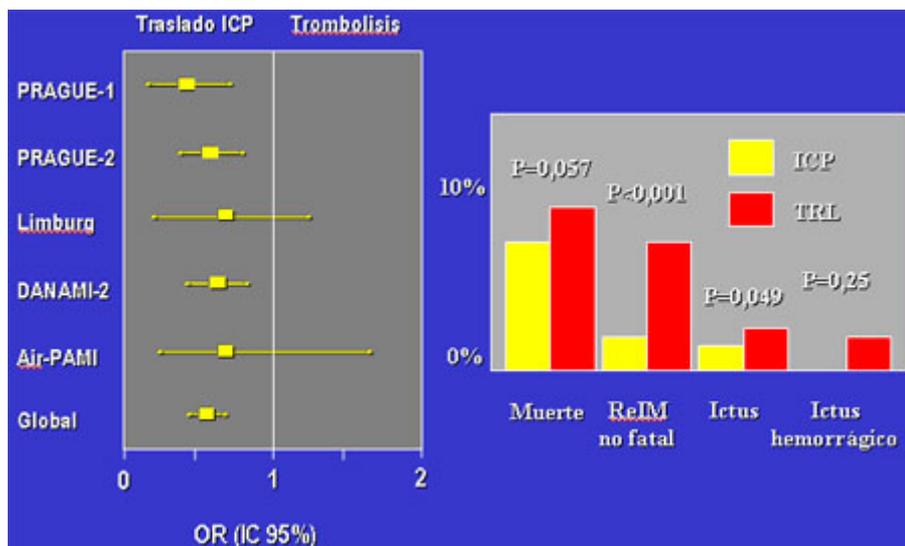
El estudio PRAGUE 2 se diseñó con algunas diferencias con respecto al PRAGUE 1 (figura 2). Básicamente, además de incluir mayor número de pacientes (n = 860), desaparece del diseño el grupo de trombólisis y traslado, y tanto el tiempo de evolución del IAM como la distancia del traslado son superiores 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 arritmico, 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.

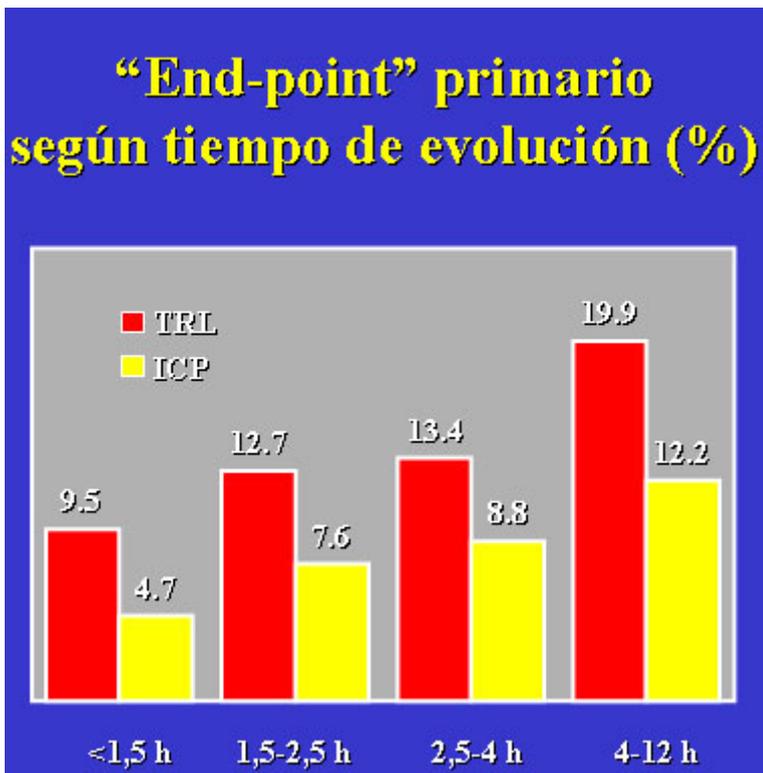
Un ejemplo de la importancia que tiene la coordinación entre los dos centros, el equipo de hemodinámica de alerta y el sistema de transporte son algunos datos del estudio DANAMI 2. En este estudio, como ya se comentó, los pacientes que ingresaron ya inicialmente en los centros con AP también fueron aleatorizados 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, reinfarcto 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. Eptifibatide 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.