

¿Necesitamos un estudio (TRIANA) aleatorizado sobre reperfusión en pacientes mayores de 75 años?

Sr. Editor:

El interesante editorial sobre las estrategias de reperfusión en el anciano con infarto agudo de miocardio (IAM)¹ plantea varios interrogantes que a continuación expongo. Agradecería conocer la opinión de los responsables del diseño del estudio TRIANA. Como señalan los autores del editorial, sólo un pequeño ensayo aleatorizado compara la fibrinólisis intravenosa (FIV) con la angioplastia primaria (AP) en pacientes > 75 años, con resultados favorables a esta última. Pero disponemos de múltiples ensayos clínicos y registros en los que el análisis del subgrupo ≥ 75 años muestra que la AP es superior a la FIV, ya que mejora la supervivencia y reduce el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV)². Con esta información y la de estudios realizados en la población general que demuestran la superioridad de la AP³, ¿necesitamos una confirmación en pacientes ≥ 75 años? La ausencia de ensayos aleatorizados en ≥ 75 años no es razón suficiente. La necesidad de un estudio vendría dada por la existencia de datos que apuntasen la posibilidad de un resultado diferente, respecto a la población general, en el subgrupo de pacientes mayores. ¿Existen estos datos? Sí, pero en contra de la FIV. No hay ensayos clínicos específicos sobre la eficacia de la FIV en el anciano, pero el metaanálisis de los grandes estudios⁴ muestra una reducción significativa de la mortalidad del 16%. Sin embargo, los datos de los registros dan resultados discordantes, a diferencia de la uniformidad existente entre ensayos y registros con la AP². Además, está claro que con la FIV el riesgo de hemorragia intracranial (HIC) es mayor en > 75 años⁵, y que con la AP este riesgo es menor. En el registro TRIANA⁶, la incidencia de ACV con FIV fue del 5,5%, la mayoría (4,1%) por HIC, cifra que probablemente no esté justificado aceptar. Las últimas guías americanas⁵ recomiendan no administrar FIV si el riesgo de HIC es ≥ 4%. Por otro lado, en el registro TRIANA 1, el éxito del procedimiento de AP es similar en mayores y menores de 75 años⁷. La AP abre el vaso ocluido en un porcentaje muy alto de pacientes con un riesgo mínimo de HIC. Además, todas las estrategias de reperfusión han demostrado su mayor beneficio absoluto en las poblaciones de más riesgo, como de hecho es la población anciana. Y la AP no es una excepción⁸. El talón de Aquiles de la AP es su disponibilidad y su realización sin retrasos por un equipo experimentado. ¿Tiene sentido un estudio aleatorizado en hospitales con programas activos de AP desde hace varios años, que cumplen claramente las recomendaciones respecto a volumen de pacientes? Creemos que no y, como mínimo, hay muchas dudas sobre su conveniencia, con problemas incluso éticos en IAM extensos con retraso > 3 h. Estaría más justificado un estudio de FIV frente a tratamiento conservador en centros sin posibilidad de AP, que son la mayoría.

Finalmente, dos consideraciones fundamentales sobre el diseño del estudio TRIANA. Para evitar sesgos importantes en la inclusión de los pacientes debería haber un registro de

todos los IAM ingresados en los centros participantes en el que, además, se recogiera la causa de los pacientes excluidos. Además, la reducción relativa de riesgo estimada del 40% para un error α de 0,05 y un poder del 80% facilita un tamaño muestral pequeño, pero pierde capacidad para demostrar beneficios clínicos importantes. El metaanálisis de los estudios con FIV⁴ muestra una reducción del riesgo del 16% y un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar 1 muerte de 30. En un estudio como el TRIANA, si estimamos una mortalidad con FIV del 25%, una reducción relativa del riesgo del 16% significaría un NNT de 25, con 40 muertes evitadas por cada 1.000 pacientes tratados (la FIV en la población general con IAM tratado dentro de las primeras 6 h evita 30 muertes). Este hallazgo tendría gran relevancia clínica, pero para poder demostrar esto se necesitaría incluir 1.800 pacientes en cada uno de los grupos. Que el estudio TRIANA no consiga demostrar diferencias estadísticamente significativas no excluye la presencia de diferencias clínicamente importantes (no tiene capacidad para demostrar NNT > 10).

Recientemente, se han comunicado los resultados del estudio SENIOR PAMI (Grines C. [comunicación personal] TCT 2005) que compara la AP y la FIV en pacientes ≥ 70 años, y se demuestran varios problemas. El estudio se interrumpe a los 5 años e incluye a 483 de los 530 pacientes previstos, con una frecuencia de complicaciones menor de la esperada en el grupo de la FIV (¿sesgos en la inclusión?). El número de pacientes se calculó para demostrar una diferencia absoluta en el objetivo principal (muerte o ictus incapacitante a los 30 días) del ¡10%! No hubo diferencias significativas en el objetivo principal (11,3 frente al 13%). Sin embargo, el objetivo secundario (muerte, ictus incapacitante o reinfarcto a los 30 días) fue favorable a la AP (11,6 frente al 18%; $p = 0,05$). La falta de poder estadístico para demostrar un beneficio clínicamente importante puede llevar a la conclusión de que la AP es similar a la FIV en el paciente anciano, cuando la lectura detenida de los datos comunicados es consistente con un beneficio de la AP en estos pacientes, de acuerdo con los conocimientos actualmente disponibles.

En resumen, ni mucho menos está claro que el estudio TRIANA sea necesario y es posible que su diseño sea inadecuado para conocer qué tratamiento de reperfusión es más apropiado en el anciano.

Jesús Berjón Reyero

Servicio de Cardiología. Hospital de Navarra.
Pamplona. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch X, Sanchis J. Tratamiento de reperfusión en pacientes de más de 75 años con infarto de miocardio. ¿Necesitamos un estudio controlado y aleatorizado? *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:333-7.
2. Mehta RH, Granger CB, Alexander KP, Bossone E, White HD, Sketch MH Jr. Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly: benefits and risks. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:471-8.

3. 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.
4. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1,000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-22.
5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:e82-292.
6. Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, Cequier A, Augé JM, Heras M. Tratamiento y evolución a corto plazo de los ancianos con infarto agudo de miocardio ingresados en hospitales con disponibilidad de angioplastia primaria. El Registro TRIANA (Tratamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:351-8.
7. Cequier A, Bueno H, Augé JM, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Heras M. Características y mortalidad del infarto agudo de miocardio tratado con intervencionismo coronario percutáneo primario en España. Resultados del Registro TRIANA 1 (Tratamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:341-50.
8. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ; PCAT Collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J*. 2003;145:47-57.

Respuesta

Sr. Editor:

Agradecemos los comentarios del Dr. Berjón acerca de la conveniencia de realizar un ensayo clínico para definir el mejor tratamiento de reperfusión en los ancianos, que él considera innecesario e inapropiado. Para ello, se basa, esencialmente, en los metaanálisis que sostienen que la angioplastia primaria (AP) es superior a la fibrinólisis en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM). Comenta el autor que la necesidad de un estudio vendría dada por la existencia de datos que apuntaran a la posibilidad de un resultado diferente en los ancianos frente a la población general, ya que el éxito de la AP es independiente de la edad. La realidad es que, aunque el éxito angiográfico es alto en todas las edades, las tasas de resolución del segmento ST y de perfusión miocárdica tras la AP disminuyen progresivamente con la edad y se asocian a un aumento proporcional de la mortalidad¹. Además, aunque algunos estudios indican que el beneficio de la AP frente a la fibrinólisis es superior en los pacientes de edad avanzada, otros estudios lo desmienten². Curiosamente, no menciona que la mayoría de los ensayos clínicos que compararon la AP y la fibrinólisis excluyeron a los pacientes de edad superior a 75 años o incluyeron proporciones muy pequeñas de ellos y que varios estudios observacionales señalan que el beneficio de la AP sobre la fibrinólisis no es tan evidente en la realidad como en los ensayos clínicos³. Afirma que, según el metaanálisis

del Fibrinolytic Therapy Trialists, la fibrinólisis reduce significativamente la mortalidad un 16% en pacientes mayores de 75 años. Sin embargo, un análisis posterior, centrado en los pacientes mayores de 75 años con los criterios actuales de elección, es decir, elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda e ingresados en las primeras 12 h, reveló una reducción absoluta de la mortalidad del 3,4% (del 29,4 al 26%; reducción relativa del riesgo [RRR], 15%; $p = 0,03$), lo que supone 34 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes, mayores de 75 años, tratados⁴. El Dr. Berjón critica la realización de un ensayo clínico que compara la AP frente a la fibrinólisis en ancianos, cuando el beneficio global mostrado por la AP frente a la fibrinólisis en el conjunto de toda la población es menor que el demostrado por la fibrinólisis en ese grupo de edad. Queda, pues, por dilucidar si está justificado seleccionar a la población anciana para el nuevo estudio. En este sentido, llama la atención que la primera autora del metaanálisis que el Dr. Berjón utiliza como argumento para defender que la AP es superior a la fibrinólisis en los subgrupos de más riesgo, incluidos los ancianos⁵, no esté tan convencida como él de esta afirmación. De hecho, ella ha sido la promotora del primer gran ensayo clínico que compara la AP y la fibrinólisis en pacientes de edad avanzada (SENIOR PAMI). En contra de las predicciones del Dr. Berjón, este estudio no ha sido capaz de demostrar que la AP es superior a la fibrinólisis en los pacientes mayores de 70 años con IAM de menos de 12 h de evolución. Así, la incidencia del objetivo primario (muerte o accidente cerebrovascular incapacitante a 30 días) fue del 11,3% con AP y del 13% con fibrinólisis ($p = 0,57$). Esta diferencia era mayor en los pacientes de 70 a 80 años de edad (del 7,7 frente al 12%; $p = 0,18$), pero en los pacientes mayores de 80 años, los de más riesgo, no se pudo constatar ningún beneficio de la AP sobre la fibrinólisis (C. Grines, comunicación personal, TCT, Washington, octubre de 2005).

El Dr. Berjón argumenta que la fibrinólisis presenta riesgo de accidente cerebrovascular (el 5,5% en TRIANA 2)⁶, pero omite, sin embargo, los resultados mucho más favorables de los últimos ensayos clínicos sobre fibrinólisis (p. ej., el 0,8% con tenecteplasa más heparina no fraccionada en ASSENT-3 PLUS)⁷. Por otro lado, al preguntarse si debe hacerse el ensayo clínico en centros que disponen de AP, no considera la importante información que el Registro TRIANA recogió en los centros españoles que disponen de AP: el 42% de los pacientes con una edad mayor o igual a 75 años, con IAM y elevación del segmento ST no recibió ningún tratamiento de reperfusión y, entre los que lo recibieron, el más empleado fue la fibrinólisis. Sólo 1 de cada 5 pacientes recibió tratamiento con AP⁶. Por tanto, aunque la información pusiera de manifiesto que la AP es superior a la fibrinólisis en los ancianos, esta indicación no se ha incorporado a la práctica clínica habitual española, lo que refuerza el interés por realizar este estudio.

Estamos de acuerdo con las consideraciones técnicas sobre el diseño de un ensayo clínico relativamente pequeño para comparar la fibrinólisis y la AP en ancianos, pero discrepamos sobre que la incapacidad de dar una respuesta definitiva a la pregunta reste utilidad al estudio. Los estudios que, aisladamente, no dan una respuesta definitiva son imprescindibles para obtener los resultados de los metaanálisis en los que se basa el Dr. Berjón. Nuestra postura es modesta. Reconocemos que es posible que un ensayo clínico no muy grande no pueda dar una respuesta definitiva a la pre-

gunta planteada, pero creemos que será de utilidad, junto con otros estudios, para ayudar a tomar decisiones clínicas en un tema complejo y controvertido como el de la reperfusión en el paciente anciano con IAM.

Héctor Bueno^a, Alfredo Bardají^b
y Angel Cequier^c

^aUnidad Coronaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. España.

^cUnidad de Cardiología Intervencionista. IDIBELL. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Luca G, Van 't Hof AWJ, Ottervanger JP, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, Dambrink JHE, et al. Ageing, impaired myocardial perfusion, and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J*. 2005;26:662-6.
2. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:412-9.
3. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the «real world»: one-year results from a nationwide French survey. *Circulation*. 1999;99:2639-44.
4. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet*. 2000;356:2028-30.
5. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ; PCAT collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J*. 2003; 145:47-57.
6. Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, Cequier A, Augé JM, Heras M. Características clínicas, tratamiento y evolución del infarto agudo de miocardio en ancianos tratados médicamente. Resultados del Registro TRIANA 2. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:351-8.
7. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:135-42.