

Editorial

Fármacos antiguos e intervención tardía. ¿Podemos mejorar mientras continúa la lucha por el uso universal de la intervención coronaria percutánea?

Old Drugs and Late Intervention – Can We Improve as the Struggle for Universal Primary Percutaneous Coronary Intervention Continues?

Andrew G.C. Sutton*

Cardiothoracic Division, The James Cook University Hospital, Middlesbrough, Reino Unido

Historia del artículo:

On-line el 23 de septiembre de 2011

En el artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Ruiz-Nodar et al¹ describen una serie de 50 pacientes tratados con intervención coronaria percutánea (ICP) de rescate (ICPr) tras la falta de respuesta a la administración de tratamiento fibrinolítico. En los 6 días siguientes a la intervención, se realizaron exploraciones de imagen con resonancia magnética cardíaca (RMC), con el objetivo de determinar el índice de miocardio rescatado (IMR). Esta medida permite determinar la capacidad de la ICPr de reducir al mínimo la cantidad de necrosis miocárdica real en el área de miocardio en riesgo tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).

Los autores llegan a la conclusión de que la cantidad de miocardio rescatado que se obtiene en esa cohorte de pacientes es muy pequeña. También plantean la hipótesis de que la razón de este beneficio «casi inexistente» está relacionada con el largo tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el restablecimiento de un flujo anterógrado efectivo en el vaso relacionado con el infarto.

Ese artículo constituye una contribución importante a la literatura sobre la ICPr y se debe felicitar a los autores por un estudio realizado con pulcritud y por el análisis posterior. Una de las conclusiones que cualquier lector podría extraer es que el estudio es demasiado pequeño para poder realizar una declaración categórica sobre la ausencia de beneficio al aplicar la ICPr en cuanto a miocardio rescatado. Dicho esto, la literatura disponible no muestra un efecto beneficioso uniforme de la ICPr en cuanto a variables de valoración clínicas duras, y los autores han llegado a una conclusión que no resultará extraña a muchos investigadores de este campo. Es posible que un test controlado y aleatorizado más amplio pudiera poner de relieve un beneficio sustancial en cuanto a miocardio rescatado u otro beneficio inequívoco, pero esto es sólo una conjetura. Una cuestión crucial que tener en cuenta es que resulta improbable que se realicen nuevos test controlados diseñados específicamente para investigar opciones aplicables a los pacientes en los que haya fracasado la fibrinólisis.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.04.014, Rev Esp Cardiol. 2011;64:965-71.

* Autor para correspondencia: Cardiothoracic Division, The James Cook University Hospital, Marton Road, Middlesbrough TS4 3BW, Reino Unido.

Correo electrónico: Andrew.Sutton@stees.nhs.uk

Full English text available from: www.revvespcardiol.org

Aunque la ICP primaria (ICPP) practicada en un centro de atención al infarto (CAI) establecido es el patrón de referencia en el tratamiento del IAMCEST, el tratamiento fibrinolítico se continúa utilizando ampliamente y su papel es objeto de controversia. Existen dos situaciones específicas de interés: a) pacientes que no disponen de un acceso rápido a la ICPP (que generalmente se acepta que es un tiempo > 2 h entre el primer contacto médico y la ICPP), y b) pacientes que acuden muy precozmente tras el inicio de los síntomas. Naturalmente, algunos pacientes corresponden a ambas categorías. Inevitablemente, cualquier debate sobre el papel del tratamiento fibrinolítico comporta un debate sobre la ICPr, puesto que es frecuente que el tratamiento fibrinolítico fracase.

En la primera situación, la falta de acceso rápido a la ICPP puede deberse a la geografía, la falta de medios de transporte adecuados, la insuficiente capacidad de los laboratorios de cateterismo o una capacitación insuficiente. Diversos investigadores han intentado compensar el retraso en la ICPP mediante la «facilitación», una estrategia en la que se inicia un tratamiento fibrinolítico, un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa o una combinación de ambos en el primer contacto médico, con posterior realización de una ICP en cuanto ello resulta posible en todos los casos, con independencia de los signos clínicos o electrocardiográficos de reperusión satisfactoria. Esta estrategia no ha sido avalada por la *European Society of Cardiology* (ESC)² ni el *American College of Cardiology/American Heart Association* tras una serie de test que han producido resultados divergentes, aunque en gran parte desalentadores. Concretamente, el test ASSENT-4 se interrumpió prematuramente después de que un análisis provisional mostrara que había habido más muertes en el grupo de tratamiento fibrinolítico combinado con ICP que en el grupo de ICPP estándar³. En el test FINESSE, la ICP precedida de abciximab y reteplasa y la ICP precedida de abciximab solo no fueron superiores al uso de abciximab en el momento de la ICPP en los pacientes que acudían en un plazo de 6 h tras el inicio de los síntomas y estaban en el laboratorio de cateterismo entre 1 y 4 h tras la aleatorización⁴.

Una opinión común es que los posibles beneficios de la «facilitación» se redujeron porque la intervención se realizó demasiado rápidamente, exponiendo al paciente a un aumento del riesgo de hemorragia en el momento de la intervención y antes de que pudiera alcanzarse el efecto beneficioso del componente farmacológico de la estrategia. Quienes han comentado esta cuestión señalan que, en el estudio ASSENT-4, un tratamiento

antitrombótico inadecuado y la dosis de carga de tienopiridina en el grupo de tratamiento fibrinolítico más ICP redujeron también el posible efecto beneficioso de esa estrategia. En un reciente reanálisis del estudio ASSENT-4, se ha demostrado una carga trombótica residual superior en el grupo de tratamiento fibrinolítico más ICP en comparación con el grupo de ICPP⁵.

En el segundo escenario, es decir, el de los pacientes que acuden muy precozmente, continúa habiendo interés por el papel del tratamiento fibrinolítico. Hay alguna evidencia del estudio CAPTIM⁶ que indica que la fibrinólisis muy temprana combinada con una ICP podría ser equivalente a la ICPP. En un análisis retrospectivo del test principal⁷, se observó una tendencia a la reducción de la mortalidad en los pacientes tratados con fibrinólisis en un plazo de 2 h tras el inicio de los síntomas, en comparación con la ICPP. Sin embargo, este resultado debe interpretarse en el contexto de los resultados del test principal. Se produjo una reducción del 24% en el riesgo relativo de incidencia de la variable de valoración primaria (combinación de muerte, reinfarto no mortal e ictus discapacitante en un plazo de 30 días) favorable al grupo de ICPP, en un test en el que se reclutó a dos terceras partes del número de pacientes previsto. Este resultado se observó a pesar de que en el 26% de los pacientes del grupo de tratamiento fibrinolítico se realizó una ICP, en el 33% se practicó una ICP urgente y en el 70% se realizó una ICP en un plazo de 30 días (de hecho, en el 85% de los pacientes del grupo de tratamiento fibrinolítico se realizó una angiografía coronaria antes de transcurridos 30 días, a pesar de que la angiografía sistemática tras la fibrinólisis no estaba autorizada en el protocolo).

La ESC recomienda actualmente el tratamiento fibrinolítico en cuanto sea posible para todos los pacientes en que no se pueda realizar una ICPP en las 2 h siguientes al primer contacto médico². A los pacientes con un infarto de miocardio grande y un riesgo de hemorragia bajo que acudan en las 2 h siguientes al inicio de los síntomas, debe administrarse un tratamiento fibrinolítico si la ICPP no puede realizarse en un plazo de 90 min tras el primer contacto médico.

Si el tratamiento inicial para el IAMCEST es el tratamiento fibrinolítico, es necesaria una estrategia para los pacientes en los que el tratamiento no da resultado. Una opción es la ICP. En cardiología intervencionista, la literatura sobre la ICP no es abundante. Las dos aportaciones más importantes son los test de Reino Unido MERLIN⁸ (*Middlesbrough Revascularisation to Limit Infarction*) y REACT⁹ (*Rescue Angioplasty versus Conservative Treatment or Repeat Thrombolytic*). El MERLIN es un estudio de comparación directa de la ICP con el tratamiento médico, en el que se reclutó a 307 pacientes de tres unidades coronarias regionales entre febrero de 1999 y junio de 2002. El estudio REACT comparó estas dos estrategias con una tercera estrategia de repetición de la fibrinólisis. En el REACT se reclutó a 427 pacientes en 35 centros, entre diciembre de 1999 y marzo de 2004; el test fue interrumpido prematuramente a causa de la reducción del reclutamiento.

Se han presentado los resultados iniciales del estudio MERLIN a 30 días y del estudio REACT a los 6 meses. Al comparar la ICP con el tratamiento conservador, ninguno de los dos test muestra un efecto beneficioso en cuanto a mortalidad, reducción de la incidencia de insuficiencia cardiaca ni mejora de la función del ventrículo izquierdo. El MERLIN pone de manifiesto una reducción de la incidencia de la variable de valoración secundaria, formada por la combinación de muerte/reinfarto/ictus/revascularización posterior/insuficiencia cardiaca. Ello se debe a una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de revascularizaciones posteriores, aunque numéricamente se observan también menos episodios de muerte por todas las causas, reinfarto e insuficiencia cardiaca. El estudio REACT pone de relieve una reducción significativa de la incidencia de la variable de valoración primaria (combinación de muerte, reinfarto, ictus o insuficiencia

cardiaca grave en un plazo de 6 meses) al comparar la ICP con la continuación del tratamiento médico. Se debe principalmente a una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de reinfarto en el grupo de ICP, aunque numéricamente hubo menos episodios de muerte por todas las causas y de insuficiencia cardiaca grave. En el REACT no se aprecia ventaja alguna con el empleo de la fibrinólisis repetida, y el test descarta de manera efectiva que esta sea una opción de tratamiento.

En ambos test hubo más ictus en el grupo de ICP que en el grupo de tratamiento conservador, pero esto se observa sobre todo en el MERLIN, en el que la tasa de ictus en el grupo de ICP fue de un alarmante 4,6%. Sorprendentemente, 6 de los 7 eventos fueron tromboembólicos, y no hemorrágicos. Ambos test ponen de manifiesto un aumento de las hemorragias y una mayor necesidad de transfusiones en los grupos tratados con ICP.

Los investigadores del MERLIN llegaron a la conclusión de que «los efectos beneficiosos de la angioplastia de rescate observados en este test son pequeños, y el efecto principal es una reducción de las necesidades de revascularización posterior... Este efecto beneficioso de la angioplastia de rescate se alcanza a costa de una mayor frecuencia de ictus y de más transfusiones, sin que haya una preservación temprana de la función sistólica del ventrículo izquierdo». Los investigadores del REACT fueron más positivos en su conclusión de que «debe considerarse una posible ICP de rescate, con traslado a un centro terciario en caso necesario, en los pacientes en los que la trombolisis para un infarto de miocardio con elevación del segmento ST no logra alcanzar una reperfusión».

No hubo una diferencia profunda entre los dos test en cuanto a los resultados clínicos iniciales. Cada uno de ellos muestra una reducción de la incidencia de una variable de valoración combinada que es favorable a la ICP en comparación con el tratamiento médico. En ambos test, un solo parámetro incluido en la variable de valoración combinada alcanza por sí solo significación estadística (una reducción significativa de los reinfartos en el REACT, una reducción significativa de la revascularización posterior en el MERLIN). Las diferencias observadas en los resultados clínicos pueden haberse visto influidas por diferencias en el diseño de los test y el tipo de pacientes incluidos. En comparación con el MERLIN, el REACT utilizó menos estroptoquinasa (el 57 frente al 96%), más stents en el grupo de ICP (el 69 frente al 50%) y más inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el grupo de ICP (el 43 frente al 3%), reclutó a un grupo de pacientes de menor edad (61 frente a 63 años) e incluyó a menos pacientes con infarto de miocardio de cara anterior (el 42 frente al 48%). A diferencia del test REACT, el MERLIN inició la ICP a los 60 min, en vez de a los 90 min, tras el inicio del tratamiento fibrinolítico. En el MERLIN se reclutó a los pacientes con mayor rapidez y en menos centros, lo cual indica menos selección de los pacientes, aunque en el REACT era inevitable un cierto grado de selección por la exigencia de que los pacientes fueran aptos para una repetición de la fibrinólisis.

En un metaanálisis de test de la ICP¹⁰ en el que estaban incluidos los estudios REACT y MERLIN, se llegó a la conclusión de que la ICP no confiere beneficio alguno respecto al tratamiento conservador en cuanto a la mortalidad, pero se asocia a reducciones significativas de la insuficiencia cardiaca y el reinfarto. Los autores recomendaron que estos efectos beneficiosos se interpretaran en el contexto de los posibles riesgos de la ICP. Los riesgos de la ICP incluyen hemorragia, ictus, falta de efecto beneficioso demostrable en los ancianos y probabilidad de que un fallo de la ICP comporte un riesgo adicional en comparación con el tratamiento médico (dicho resultado ha sido descrito por varios investigadores).

Se ha publicado un seguimiento a más largo plazo de ambos test. En el REACT hubo un efecto beneficioso en cuanto a la mortalidad tras una mediana de seguimiento de 4,4 años en el

grupo de ICPr, en comparación tanto con el grupo de tratamiento conservador como con el grupo de repetición del tratamiento fibrinolítico¹¹. El análisis de los pacientes del MERLIN a los 3 años no muestra beneficio alguno en cuanto a la mortalidad con la ICPr, y los eventos clínicos fueron muy poco frecuentes en ambos grupos de tratamiento tras el primer año¹².

La ESC recomienda actualmente la ICPr para los infartos grandes y evidencia de fracaso de la reperfusión si la ICP puede realizarse en un plazo de 12 h tras la aparición de los síntomas principales (recomendación de clase IIa, nivel de evidencia A)². Sin embargo, en muchas partes de Europa, y ciertamente en Reino Unido, la ICPr ha comportado una drástica reducción del uso del tratamiento fibrinolítico, por lo que se hace menos hincapié en el tratamiento de los casos de fracaso de la fibrinólisis. A pesar de la publicación del estudio MERLIN en 2004 y el REACT en 2005, la ICPr aumentó sólo un 5,6% en 2005 respecto al año anterior¹³, lo cual indica que los datos no persuadieron a los cardiólogos intervencionistas o que estos se centraron en el desarrollo de vías para utilizar la ICPr. La ICPr aumentó en un 35% en el mismo periodo y pasó a ser el modo de tratamiento predominante del IAMCEST en Inglaterra en el periodo que finaliza en marzo de 2010, con un aumento del 54% en el número de pacientes que reciben este tratamiento respecto al año anterior. El uso de la ICPr ha disminuido de año en año tras el máximo alcanzado en 2007, hasta llegar a una tasa de aproximadamente 32/millón.

La limitación clave de la ICPr, tal como señalan Ruiz-Nodar et al¹, es el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el tratamiento definitivo. En su artículo, la media de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la ICPr fue muy superior a 6 h. Se observaron plazos similares en el REACT (mediana, 414 min) y en el MERLIN (media, 327 min). Hay múltiples puntos en los que se produce el retraso: entre los primeros síntomas y la solicitud de asistencia médica; entre la presentación inicial y el comienzo del tratamiento fibrinolítico; entre el inicio de la fibrinólisis y la identificación de que ha fracasado; entre el diagnóstico del fracaso de la fibrinólisis y la llegada a un centro que disponga de capacidad para realizar ICP, y entre la llegada al centro con disponibilidad de ICP y la obtención de un flujo anterógrado normal del vaso relacionado con el infarto.

Parte del retraso podría prevenirse con medidas sencillas. Si partimos del supuesto de que los pacientes con IAMCEST que acuden a centros con disponibilidad de ICP reciben un tratamiento de ICPr en el tiempo oportuno, el tratamiento fibrinolítico deberá utilizarse principalmente en los pacientes en los que se retrasa el acceso a la ICPr (aceptando que el tratamiento fibrinolítico se considerará en ocasiones para los pacientes que rechazan la ICPr, en los que no se disponga de un acceso arterial, etc.). Estos pacientes podrían recibir una fibrinólisis prehospitalaria antes del ingreso en el CAI más próximo (no en el hospital más próximo) o recibir una fibrinólisis en el contexto hospitalario inmediatamente antes de ser trasladados al CAI más próximo. Esto permitiría al equipo de angioplastia experimentado considerar la posibilidad de una ICPr para ese paciente *tan pronto como se sospechara el diagnóstico de fracaso de la fibrinólisis*. El traslado de los pacientes a un CAI después de establecido el diagnóstico de fracaso de la fibrinólisis reduce el efecto beneficioso que puede aportar una política de ICPr. Además, los pacientes que no responden al tratamiento fibrinolítico y no necesitan una ICPr se encontrarían «en el lugar adecuado en el momento preciso» para que se les practicara una coronariografía con vistas a una revascularización entre 3 y 24 h después su administración, una estrategia que ha sido avalada también por la ESC.

Varios estudios han mostrado que el traslado de los pacientes que reciben un tratamiento fibrinolítico es seguro. Se ha evaluado una versión de la estrategia de «gotero y traslado» (*drip and ship*) en el estudio TRANSFER-AMI¹⁴. En ese test se estudió a

1.059 pacientes con IAMCEST que recibían tratamiento fibrinolítico en centros sin capacidad de ICP y se les asignó aleatoriamente el tratamiento estándar (incluida la ICPr o la angiografía tardía) o el traslado inmediato para una ICP en las 6 h siguientes al tratamiento fibrinolítico. Todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico, tenecteplasa y heparina o enoxaparina. Se recomendó el empleo concomitante de clopidogrel. Se produjo una reducción significativa del objetivo principal combinado (muerte, reinfarto, isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o agravamiento de la existente y *shock* cardiogénico en un plazo de 30 días) en el grupo de traslado inmediato. El estudio no diferenció a los pacientes del grupo de traslado inmediato que presentaban evidencia de reperfusión satisfactoria a su llegada al CAI (y no necesitaban una ICPr urgente) de los que fueron tratados con una ICP urgente por haberse observado el vaso del infarto ocluido, por lo que no se examinó la estrategia de «traslado y espera». En vez de ello, el estudio evaluó la hipótesis de que el traslado sistemático para una ICP en un plazo de 6 h tras el tratamiento fibrinolítico (una estrategia diferente de la ICP «facilitada» previa) pudiera ser superior a una estrategia de «observación y espera» en un centro sin capacidad de ICP.

El papel del tratamiento fibrinolítico muy temprano como puente para la ICP en pacientes con IAMCEST que no disponen de acceso a una ICPr inmediata está siendo evaluado también en el estudio STREAM (*Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction*)¹⁵. Este importante test está estudiando a 2.000 pacientes con IAMCEST que acuden en un plazo de 3 h tras el inicio de los síntomas y no disponen de acceso a la ICPr en menos de 60 min, a los que se asigna aleatoriamente un tratamiento fibrinolítico seguido rápidamente de un cateterismo (ICPr para el fracaso de la fibrinólisis; angiografía en 6-24 h para el éxito de la fibrinólisis) o una ICPr estándar. Las variables de eficacia combinadas a los 30 días incluyen muerte, *shock*, insuficiencia cardíaca y reinfarto. Las variables de seguridad combinadas a los 30 días incluyen el total de ictus. El seguimiento se extiende a 1 año e incluye la mortalidad por todas las causas. Un motivo de preocupación es que los pacientes del grupo de tratamiento fibrinolítico que son ingresados en hospitales que no disponen de ICP en el propio centro y no alcanzan una reperfusión se encontrarán en una situación desfavorable como consecuencia del retraso en practicar la ICPr en un centro que disponga de ICP. Sin embargo, estos pacientes difieren de los pacientes de comparación históricos considerados en la literatura de la ICPr en dos aspectos: a) presentación temprana y fibrinólisis, y b) fracaso de la fibrinólisis tratado de forma activa con traslado inmediato para la ICPr.

En conclusión, este estudio de Ruiz-Nodar et al¹ nos sirve de recordatorio respecto a que la fibrinólisis seguida de traslado para una ICP es una estrategia que frecuentemente se asocia a retrasos. El retraso se asocia a peor resultado clínico. El tratamiento fibrinolítico se continúa utilizando debido a que una proporción considerable de pacientes no pueden acceder a tiempo a una ICPr. Por el momento no ha habido resultados claros de los intentos de cubrir el tiempo transcurrido hasta la ICPr con el empleo de múltiples combinaciones de agentes farmacológicos y estrategias de intervención. Algunas estrategias (como las ya señaladas) podrían utilizarse para reducir el retraso, y se espera que los test actualmente en marcha definan vías preferidas para subgrupos específicos de pacientes. Una cuestión crucial es que cualquier estrategia que combine el inicio de un tratamiento farmacológico en un lugar y el traslado de los pacientes a otro se base en la comunicación y la colaboración entre las diversas partes involucradas. Ello incluye a los médicos de atención primaria, los médicos del servicio de urgencias, los médicos generales y los cardiólogos de los centros sin disponibilidad de cateterismo cardíaco, el personal de las ambulancias y otros prestadores de servicios de

transporte de emergencia, y los cardiólogos intervencionistas. Esta colaboración dentro de una «red» de prestadores de asistencia sanitaria es, naturalmente, de vital importancia para desarrollar y expandir un programa de ICPP eficaz y, por lo tanto, cumplir los objetivos de la iniciativa *Stent for Life* europea.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruiz-Nodar JM, Feliu E, Sánchez-Quiñones J, Valencia Martín J, García M, Pineda J, et al. Miocardio rescatado tras angioplastia coronaria de rescate: cuantificación mediante resonancia magnética cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:965-71.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute. *Eur Heart J.* 2008;29:2909-45.
- Assessment of the Safety, Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet.* 2006;367:569-78.
- Ellis SG, Tendera M, De Belder MA, Van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al.; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2205-17.
- Zalewski J, Bogaerts K, Desmet W, Sinnaeve P, Berger P, Grines C, et al. Intraluminal thrombus in facilitated versus primary percutaneous coronary intervention: an angiographic substudy of the ASSENT-4 PCI trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1867-73.
- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al.; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet.* 2002;360:825-9.
- Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al.; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation.* 2003;108:2851-6.
- Sutton AG, Campbell PG, Graham R, Price DJ, Gray JC, Grech ED, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction. The Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:287-96.
- Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al.; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2005;353:2758-68.
- Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:422-30.
- Carver A, Rafelt S, Gershlick AH, Fairbrother KL, Hughes S, Wilcox R; REACT Investigators. Longer-term follow-up of patients recruited to the REACT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:118-26.
- Kunadian B, Sutton AG, Vijayalakshmi K, Thornley AR, Gray JC, Grech ED, et al. Early invasive versus conservative treatment in patients with failed fibrinolysis – no late survival benefit: the final analysis of the Middlesbrough Early Revascularisation to Limit Infarction (MERLIN) randomized trial. *Am Heart J.* 2007;153:763-71.
- British Cardiovascular Intervention Society. Annual PCI Returns. Disponible en: http://www.bcis.org.uk/pages/page_box_contents.asp?pageid=697&navcatid=11
- Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al.; TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;360:2705-18.
- Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Bluhmki E; STREAM Steering Committee. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J.* 2010;160:30.e1-5.