

Puesta al día: Síndromes coronarios agudos (VII)

Limitaciones de los programas regionales de angioplastia coronaria primaria: ¿la estrategia farmacoinvasiva todavía es una alternativa?



Nicolas Danchin*, Nelson Dos Santos Teixeira y Etienne Puymirat

Département de Cardiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris y Faculté de Médecine, Université Paris-Descartes, París, Francia

Historia del artículo:

On-line el 28 de junio de 2014

Palabras clave:

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
Fibrinólisis
Intervención coronaria percutánea primaria
Estrategia farmacoinvasiva

RESUMEN

Todas las guías recomiendan la intervención coronaria percutánea primaria como estrategia por defecto para el tratamiento de reperfusión de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Estas recomendaciones se basan en ensayos aleatorizados en los que se ha comparado la intervención coronaria percutánea primaria con la fibrinólisis intravenosa sola. Sin embargo, desde la época en que se llevaron a cabo esos ensayos, se han realizado otros estudios que han puesto de manifiesto que usar la intervención coronaria percutánea de rescate en pacientes que no presentan signos de reperfusión después del tratamiento lítico y la angiografía coronaria sistemática en las primeras 24 h tras la administración de dicho tratamiento para todos los demás pacientes mejora los resultados del tratamiento fibrinolítico intravenoso. Esto ha llevado a proponer la estrategia farmacoinvasiva como alternativa a la intervención coronaria percutánea primaria. De hecho, no es infrecuente que las circunstancias concretas impidan la intervención coronaria percutánea primaria dentro de los límites temporales recomendados en las guías. En tales casos, el uso de una estrategia farmacoinvasiva puede ser una alternativa válida. Tanto el ensayo aleatorizado STREAM como la experiencia de la práctica clínica real, y en especial los resultados a largo plazo del registro FAST-MI, indican que la estrategia farmacoinvasiva, cuando se utiliza en una población adecuada, puede compararse favorablemente con la intervención coronaria percutánea primaria. Así pues, la puesta en práctica de un protocolo de estrategia farmacoinvasiva puede ser un complemento importante para compensar las posibles limitaciones de las redes de tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Weaknesses in Regional Primary Coronary Angioplasty Programs: Is There Still a Role for a Pharmaco-invasive Approach?

ABSTRACT

All guidelines recommend primary percutaneous coronary intervention as the default strategy for achieving reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction patients. These recommendations are based upon randomized trials which compared primary percutaneous coronary intervention with stand-alone intravenous fibrinolysis. Since the time these trials were performed, however, it has been shown in further trials that use of rescue percutaneous coronary intervention in patients without signs of reperfusion after lysis, and routine coronary angiography within 24 h of the administration of lysis for all other patients, substantially improved the results of intravenous fibrinolytic treatment. This has led to proposing the pharmaco-invasive strategy as an alternative to primary percutaneous coronary intervention. Actually, it is not uncommon that circumstances prevent performing primary percutaneous coronary intervention within the recommended time limits set by the guidelines. In such cases, using a pharmaco-invasive strategy may constitute a valid alternative. Both the STREAM randomized trial and real-world experience, in particular the long-term results from the FAST-MI registry, suggest that the pharmaco-invasive strategy, when used in an appropriate population, compares favorably with primary percutaneous coronary intervention. Therefore, implementing a pharmaco-invasive strategy protocol may be an important complement to compensate for potential weaknesses in ST-segment elevation myocardial infarction networks.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

ST-segment elevation myocardial infarction
Fibrinolysis
Primary percutaneous coronary intervention
Pharmaco-invasive strategy

* Autor para correspondencia: Département de Cardiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 París, Francia.
Correo electrónico: danchin.hegp@yahoo.fr (N. Danchin).

Sección patrocinada por AstraZeneca

Abreviaturas

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

ICP: intervención coronaria percutánea

INTRODUCCIÓN

Tras los primeros ensayos aleatorizados en los que se comparó la fibrinólisis intravenosa con la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), que fueron inequívocamente favorables al segundo de estos enfoques por lo que respecta a los resultados clínicos, el uso de la ICP primaria ha aumentado exponencialmente en la mayoría de los países donde se dispone de angiografía coronaria. En paralelo con este aumento, la mortalidad de los pacientes con IAMCEST ha presentado una constante disminución, y muchos autores han propuesto que hay relación causal directa entre estas tendencias opuestas, considerando que el uso creciente de la ICP primaria es el principal, si no el único, factor que impulsa la mejora de los resultados clínicos.

Sin embargo, es preciso reconocer que la aplicación de la ICP primaria en el plazo apropiado continúa siendo una tarea difícil y, en este contexto, es preciso plantear la cuestión de si se debe buscar otras estrategias alternativas para los pacientes con los que es probable que se produzca un retraso que supere lo recomendado en las guías. La posición que ocupa la estrategia farmacoinvasiva, que combina la fibrinólisis intravenosa seguida de una angiografía coronaria semiurgente con una posible ICP, puede abordarse mediante una serie de interrogantes:

- ¿La reducción de la mortalidad que se observa en los pacientes con IAMCEST es atribuible exclusivamente al uso creciente de la ICP primaria?
- ¿Realmente es importante el tiempo transcurrido hasta la aplicación del tratamiento?
- ¿La estrategia farmacoinvasiva es superior a la fibrinólisis convencional utilizada como único método de reperfusión? ¿Y qué resultados da en comparación con la ICP primaria en ensayos aleatorizados?
- ¿Qué resultados da la estrategia farmacoinvasiva en comparación con la ICP primaria en la práctica clínica real?
- ¿Existen situaciones específicas en las que la estrategia farmacoinvasiva sea una alternativa creíble a la ICP primaria o pueda ser superior a ella?

¿LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD QUE SE OBSERVA EN LOS PACIENTES CON IAMCEST ES ATRIBUIBLE EXCLUSIVAMENTE AL USO CRECIENTE DE LA ICP PRIMARIA?

Múltiples estudios han documentado una disminución uniforme de la mortalidad temprana entre los pacientes ingresados por un infarto agudo de miocardio en los últimos 20 años¹⁻³. Sin embargo, en las bases de datos administrativas de gran tamaño, no es posible diferenciar el IAMCEST del infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. En estudios específicos de pacientes con IAMCEST, se han observado tendencias similares, con un aumento simultáneo del uso de ICP primaria^{4,5}. En consecuencia, muchos autores han considerado que el aumento de la utilización de ICP primaria puede haber sido el principal factor impulsor de la reducción de la mortalidad.

No obstante, es probable que esta conclusión sea una manifiesta simplificación. Utilizando los estudios sobre infarto agudo de miocardio entre 1995 y 2010 en Francia, se analizó específicamente los factores relacionados con la notable reducción de la mortalidad a lo largo del tiempo (la mortalidad a 30 días fue del 13,7% en 1995 y el 4,4% en 2010)⁶. De hecho, el cuadro general del IAMCEST presentó una evolución considerable durante ese periodo (tabla). Las características iniciales de la población de pacientes con IAMCEST se modificaron, con una reducción progresiva de la edad y un descenso simultáneo de la comorbilidad asociada. La conducta de los pacientes cambió, con un intervalo entre el inicio de los síntomas y la primera llamada muy inferior en los estudios más recientes; por consiguiente, hubo más pacientes transportados por el servicio de emergencias médicas (*SAMU [Service d'Aide Médicale Urgente]*). Algunas decisiones gubernamentales llevaron al cierre de los hospitales más pequeños, con el consiguiente aumento en el número medio de pacientes con IAMCEST tratados por centro; la terapia de reperfusión aumentó del 49 al 75%, y ello estuvo en relación principalmente con un importante aumento en el uso de ICP primaria (del 12 al 61%), mientras que el tratamiento fibrinolítico se redujo (del 38 al 14%). Por último, se observaron también cambios importantes por lo que respecta a las medicaciones administradas en la fase inicial (aumento del uso de antiagregantes plaquetarios, cambios en la pauta de anticoagulantes, aumento de la prescripción de bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, aumento importante de la prescripción de estatinas). Así pues, los cambios de la terapia de reperfusión no fueron ni mucho menos los únicos cambios observados durante un periodo en que la mortalidad se redujo en un grado considerable. De por sí, el cambio observado en las características iniciales de los pacientes explicaba alrededor de una cuarta parte de la disminución de la mortalidad, según lo indicado por la estandarización de

Tabla

Cambios en las características basales de los pacientes, la organización de la asistencia y el tratamiento inicial de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en los estudios de Francia, 1995-2010

	1995	2010
<i>Edad (años)</i>	66 ± 14	63 ± 14,5
<i>Tiempo desde inicio hasta el aviso (min), mediana</i>	Obtenido en 2000: 120	74
<i>Uso de SME (%)</i>	Obtenido en 2000	
Como primera actuación	23	49
En cualquier momento	55	81,5
<i>Pacientes con IAMCEST por mes y por centro</i>	5,1 ± 3,6	8,7 ± 8,0
<i>Terapia de reperfusión (%)</i>		
ICP primaria	12	61
Fibrinólisis i.v.	38	14
<i>Antiagregantes plaquetarios (%)</i>	92,4	97,4
<i>Anticoagulantes (%)</i>		
Heparina no fraccionada	96,4	44,8
Heparina de bajo peso molecular	0	62,3
Fondaparinux	0	13,5
Bivalirudina	0	4,4
<i>Bloqueadores beta</i>	65,2	80,7
IECA	47,7	64,8
<i>Estatinas</i>	9,8	89,9

i.v.: intravenosa; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SEM: sistema de emergencias médicas.

Salvo otra indicación los datos expresan media ± desviación estándar.

las poblaciones de diferentes estudios en función de la puntuación de riesgo de la población de 2010 (figura 1). En los análisis multivariable, e incluso después de introducir un ajuste respecto al uso de terapia de reperfusión y su tipo, el riesgo de muerte a los 30 días continuó siendo inferior en 2010 que en 1995 (*odds ratio* [OR] = 0,39; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,29-0,53), lo cual indica que la mejora de los resultados era consecuencia de un cambio general que comportaba modificaciones en el riesgo intrínseco de la población y en todo el proceso de asistencia en la fase aguda.

LA IMPORTANCIA DEL TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO

El éxito de la reperfusión en el IAMCEST depende del momento en que se administra. Desde un punto de vista práctico, el tiempo hasta la reperfusión puede interpretarse como la suma del tiempo hasta el primer contacto médico y el tiempo entre el primer contacto médico y la aplicación de la terapia de reperfusión. El tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la primera llamada o contacto médico puede verse influido por las campañas de concienciación pública. En Francia, estas campañas en los medios de comunicación produjeron una notable disminución del tiempo hasta la primera llamada entre 2000 (mediana, 114 min) y 2010 (mediana, 74 min)⁶. El tiempo desde el contacto hasta la reperfusión se verá influido por la organización de la asistencia, tanto a escala regional (puesta en marcha de las redes de IAMCEST) como dentro de los hospitales que aplican la ICP. A este respecto, los datos de los registros indican que los objetivos de tiempos puerta-aguja de 30 min y puerta-balón de 90 min a menudo resultan difíciles de alcanzar. Concretamente, los tiempos puerta-balón en la práctica clínica a menudo son muy superiores a los de los ensayos controlados y aleatorizados, ya que el traslado de los pacientes para la ICP, los factores locales (condiciones atmosféricas, localización geográfica, personal de asistencia inicialmente encargado, etc.) o las malas estrategias de gestión pueden comportar retrasos considerables. Los datos del registro GRACE han puesto de manifiesto que el tiempo hasta la reperfusión no disminuyó entre 1999 y 2006⁷. Sin embargo, datos más recientes del registro CathPCI han indicado una mejora continua de los tiempos puerta-balón entre 2005 y 2009 (de 83 a 67 min)⁸.

La importancia del tiempo transcurrido hasta la administración de la terapia de reperfusión para los pacientes tratados con fibrinolíticos está fuera de toda duda, y las conclusiones del metanálisis publicado por Boersma et al⁹ en 1996 continúan siendo válidas: la reducción proporcional de la mortalidad fue del 44% entre los pacientes tratados en un plazo de 2 h tras el inicio de los

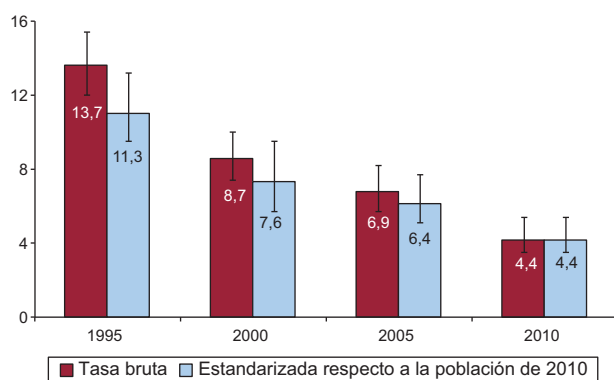


Figura 1. Evolución de la mortalidad a 30 días en los registros de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de Francia (1995-2010). Tasas de mortalidad brutas y estandarizadas por las características basales de la población de 2010 (es decir, indican la mortalidad que se habría previsto en los años previos si la población hubiera tenido el mismo perfil basal que la población de 2010).

síntomas, en comparación con el 20% de los tratados pasadas las primeras 2 h. En la población contemporánea del registro FAST-MI 2010, se continúa observando una intensa relación del aumento del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y la ICP primaria con la mortalidad a 30 días (figura 2).

Los retrasos son, pues, cruciales para determinar la mejor estrategia de reperfusión: la superioridad de la ICP primaria respecto a la fibrinólisis probablemente exista solo mientras el tiempo hasta la reperfusión no aumente en exceso por haber optado por la ICP en vez de por el abordaje más sencillo de la fibrinólisis intravenosa. Basándose en su revisión de la base de datos del *National Registry of Myocardial Infarction*, Pinto et al¹⁰ observaron que el equilibrio entre las dos técnicas de reperfusión variaba según el tiempo transcurrido tras el inicio de los síntomas, la localización del infarto de miocardio y la edad del paciente. La ICP primaria produjo mejores resultados que la fibrinólisis cuando el tiempo hasta la aplicación de la terapia de reperfusión (retraso asociado a la ICP) no superó, en promedio, los 114 min; sin embargo, el efecto beneficioso aportado por la ICP se perdía cuando el retraso asociado a la ICP era > 40 min para los pacientes de edad < 65 años con infarto de miocardio de cara anterior que acudían antes de 2 h tras el inicio de los síntomas, mientras que un retraso de la ICP de hasta 179 min aún producía unos resultados equivalentes con las dos técnicas de reperfusión en los pacientes de edad > 65 años con infarto de miocardio de cara no anterior atendidos pasadas más de 2 h del inicio de los síntomas. Más recientemente, un análisis de la mortalidad en pacientes con IAMCEST ingresados en hospitales sin medios de ICP, en el que se comparó la fibrinólisis en el centro con el traslado inmediato para una ICP primaria, mostró que la ventaja de supervivencia con la ICP primaria se perdía cuando el tiempo hasta la realización de la ICP primaria superaba los 120 min¹¹. Por consiguiente, en todas las directrices recientes, se considera al retraso un factor clave en el proceso de toma de decisiones¹².

Sin embargo, con la continua reducción de la mortalidad temprana de los pacientes con IAMCEST, se ha puesto en duda la importancia de reducir aún más el tiempo puerta-balón. De hecho, en el registro CathPCI, la mortalidad se mantuvo inalterada entre 2005 y 2009, a pesar de la disminución del 19% de los tiempos puerta-balón⁸. No obstante, en ese estudio no se tuvo en cuenta el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso. Al analizar los datos de los registros de Francia de 2000-2010¹³, se observó una intensa interacción entre el tiempo hasta la primera llamada, el aumento del tiempo desde la llamada hasta la ICP primaria y la mortalidad temprana: en los pacientes que llamaban en un tiempo ≤ 60 min tras el inicio de los síntomas, se observa un aumento de 2,67 veces en la mortalidad a 1 año para un tiempo llamada-ICP primaria > 120 min (IC95%, 1,43-4,97; p = 0,002), pero el efecto nocivo del retraso en la aplicación de la ICP primaria se reducía gradualmente al aumentar el tiempo desde el inicio de los

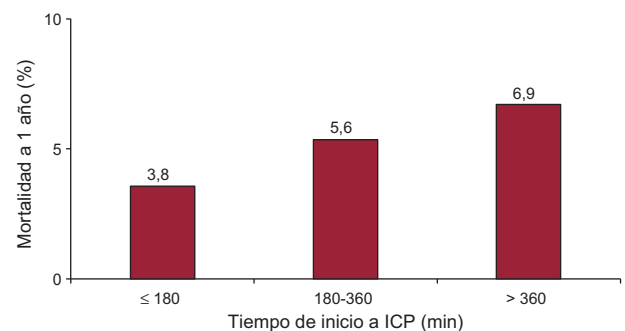


Figura 2. Mortalidad a 30 días de los pacientes tratados con intervención coronaria percutánea primaria según el tiempo total de isquemia (tiempo entre el inicio de los síntomas y la intervención coronaria percutánea). ICP: intervención coronaria percutánea.

síntomas hasta la primera llamada: razón de riesgos (HR) = 1,57 (IC95%, 0,56-4,37) para un tiempo entre inicio de los síntomas y llamada de 61-180 min; HR = 1,22 (IC95%, 0,55-2,57) para un tiempo hasta la llamada > 180 min. En otras palabras, cuando los pacientes eran atendidos precozmente, cualquier retraso en la aplicación de la ICP primaria comportaba un aumento notable de la mortalidad; en cambio, cuando los pacientes acudían de forma tardía, la rapidez de aplicación de la ICP tenía poca influencia en la mortalidad.

En resumen, el tiempo hasta la administración de la terapia de reperfusión continúa siendo un importante factor determinante de los resultados en los pacientes con IAMCEST, pero la repercusión de la aplicación temprana de la reperfusión después de establecido el diagnóstico inicial es mucho más importante cuando se atiende a los pacientes precozmente y pasa a serlo menos en los casos en que consultan más tarde.

¿LA ESTRATEGIA FARMACOINVASIVA ES SUPERIOR A LA FIBRINOLISIS CONVENCIONAL UTILIZADA COMO ÚNICO MÉTODO DE REPERFUSIÓN? ¿QUÉ RESULTADOS DA EN COMPARACIÓN CON LA ICP PRIMARIA EN ENSAYOS ALEATORIZADOS?

Los primeros ensayos en que compararon la ICP primaria con la fibrinólisis intravenosa utilizaron invariablemente el tratamiento fibrinolítico como única estrategia, es decir, fueron muy pocos los pacientes tratados con fibrinolíticos a los que posteriormente se realizó una angiografía coronaria, potencialmente combinada con una ICP. El ensayo DANAMI 2¹⁴ es un ejemplo típico a este respecto, por cuanto solo 15 de los 782 pacientes asignados aleatoriamente a fibrinólisis fueron tratados luego con una ICP de rescate (2%), mientras que al 16% se le realizó ICP en una fase más tardía de la hospitalización inicial. Además, la mayor parte de estos ensayos utilizaron fibrinólisis intrahospitalaria, y solo el ensayo CAPTIM comparó la lisis aplicada antes de llegar al hospital con la ICP primaria¹⁵. Sin embargo, más tarde varios ensayos han puesto de manifiesto que la fibrinólisis no debe usarse como tratamiento aislado, sino que se debe concebirla como una estrategia farmacoinvasiva, en la que un tratamiento fibrinolítico inicial permite un restablecimiento temprano del flujo sanguíneo coronario en un porcentaje sustancial de pacientes, y la ICP posterior se emplea para repermeabilizar la arteria relacionada con el infarto en caso de que la fibrinólisis haya fallado (angioplastia de rescate) o para mejorar los resultados iniciales y evitar que la arteria vuelva a ocluirse después.

El efecto beneficioso aportado por la ICP se ha documentado en el ensayo REACT¹⁶, en el que se evaluó la utilidad de la angiografía coronaria/ICP de urgencia para pacientes en los que no se había obtenido reperfusión en los 90 min posteriores a la administración del fibrinolítico. La supervivencia libre de eventos fue del 85%, en comparación con el 70% en los pacientes tratados de manera conservadora tras la lisis. Estos resultados confirmaron los del ensayo CAPTIM que, aun teniendo una potencia estadística insuficiente, apuntaban a que el tratamiento fibrinolítico prehospitalario y el traslado de los pacientes a centros con capacidad de realizar una ICP, un tercio de ellos sometidos a angioplastia de rescate, podría dar un resultado como mínimo igual de favorable que la ICP primaria hasta 5 años después del episodio inicial¹⁷.

Aparte de la ICP de rescate, el papel de la ICP sistemática en las 24 h siguientes a la fibrinólisis se ha investigado en varios ensayos, como el GRACIA-1¹⁸, el CAPITAL-AMI¹⁹, el SIAM-III²⁰ y el más amplio CARESS-in-AMI²¹. En todos los casos, la estrategia de uso sistemático de ICP tras el tratamiento fibrinolítico intravenoso produjo mejores resultados que el tratamiento conservador. En el más reciente de estos ensayos, se ha comparado una estrategia de ICP sistemática tras la lisis con una estrategia de tratamiento fibrinolítico seguido de ICP de rescate en caso de fallo de la

reperfusión: el ensayo CARESS-in-AMI²¹ demostró que una estrategia de ICP inmediata era mejor que la estrategia estándar de angioplastia solo para el rescate tras la fibrinólisis, con una reducción significativa y notable de la variable de valoración principal formada por muerte, reinfarto o isquemia refractaria a los 30 días (el 10,7 frente al 4,4%; $p = 0,005$). De igual modo, en el ensayo TRANSFER-AMI²² se estudió a 1.059 pacientes ingresados en hospitales sin disponibilidad de ICP < 12 h después del infarto agudo de miocardio que recibieron tratamiento fibrinolítico, y se los asignó aleatoriamente a traslado para angioplastia en un plazo de 6 h o una estrategia que limitaba la angiografía de urgencia a la angioplastia de rescate, asociada con una angiografía electiva tardía en los pacientes para los que no era necesaria la angioplastia de rescate. La estrategia farmacoinvasiva no mejoró la mortalidad a 30 días en comparación con la estrategia convencional (el 4,5 frente al 3,4%; $p = 0,39$), pero el objetivo combinado de muerte, reinfarto, isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca de nueva aparición o agravamiento de la existente o *shock* cardiogénico presentó una mejora definitiva en el grupo de tratamiento farmacoinvasivo (el 17,2 frente al 11,0%; riesgo relativo = 0,64; IC95%, 0,47-0,87; $p = 0,004$). Sin embargo, al cabo de 1 año, la tasa de mortalidad o reinfarto fue tan solo marginalmente inferior en el grupo de angiografía sistemática del ensayo²³. Por último, en el ensayo NORDISTEMI²⁴ se estudió a 266 pacientes que vivían en áreas rurales (tiempo de traslado hasta la ICP > 90 min) tratados con tenecteplasa, ácido acetilsalicílico, enoxaparina y clopidogrel, y se los aleatorizó a traslado inmediato para ICP sistemática o ingreso en el hospital local y solo traslado para ICP si había indicación de rescate o deterioro clínico. El objetivo principal de muerte, reinfarto, ictus o isquemia de nueva aparición a los 12 meses no mostró una reducción significativa con el método farmacoinvasivo (el 21 frente al 27%; HR = 0,72; IC95%, 0,44-1,18). Sin embargo, el objetivo combinado de muerte, reinfarto o ictus a los 12 meses fue significativamente inferior en el grupo de tratamiento farmacoinvasivo (el 6 frente al 16%; HR = 0,36; IC95%, 0,16-0,81; $p = 0,01$).

Un metanálisis de estos siete ensayos²⁵ puso de manifiesto una tendencia favorable en la mortalidad a 30 días (OR = 0,87; IC95%, 0,59-1,30) y el ictus (OR = 0,63; IC95%, 0,31-1,26), así como una reducción significativa de los reinfartos (OR = 0,55; IC95%, 0,36-0,82), sin que hubiera un exceso de hemorragias mayores (OR = 0,93; IC95%, 0,67-1,31). Los resultados a los 6 y los 12 meses fueron similares.

Teniendo en cuenta los resultados más favorables alcanzados con la estrategia farmacoinvasiva, en comparación con la fibrinólisis sola o la fibrinólisis con ICP de rescate en caso necesario, se hizo necesario reevaluar los resultados de los ensayos previos de comparación entre ICP primaria y fibrinólisis intravenosa²⁶.

Dos ensayos de gran tamaño, el ASSENT 4-PCI²⁷ y el FINESSE²⁸, investigaron el concepto de ICP facilitada (es decir, pacientes tratados con ICP primaria de urgencia, con previa administración de medicación lítica durante el traslado). El ensayo ASSENT-4 PCI puso de manifiesto un exceso de eventos tromboticos utilizando la ICP facilitada mediante fibrinólisis (es decir, al realizar la ICP inmediatamente después de aplicar el tratamiento fibrinolítico), lo cual indica que, cuando hay signos de reperfusión, podría ser recomendable esperar ≥ 3 h antes de llevar a cabo una ICP en los pacientes tratados con fibrinolíticos, teniendo en cuenta los conocidos efectos protromboticos de los fármacos fibrinolíticos y la mayor carga trombotica residual observada en la ICP facilitada mediante estos fármacos²⁹. En el ensayo FINESSE, la mortalidad a 1 año fue inferior, pero no significativamente, entre los pacientes en tratamiento combinado (mitad de dosis de reteplasa y abximab seguida de ICP semiurgente) en comparación con la ICP primaria, lo cual indica un posible papel de los antiagregantes plaquetarios potentes en este contexto³⁰. Sin embargo, ninguno de estos ensayos evaluó el concepto de una estrategia farmacoinvasiva

en que el tratamiento fibrinolítico fuese el primer y principal factor de la terapia de reperfusión.

El estudio WEST³¹ incluyó a 304 pacientes con IAMCEST en las primeras 6 h tras el inicio de los síntomas; se aleatorizó a los pacientes a uno de tres grupos de tratamiento: fibrinólisis sola, estrategia farmacoinvasiva o ICP primaria. No hubo diferencias en el objetivo principal del ensayo (la combinación de muerte, reinfarcto, isquemia refractaria, insuficiencia cardiaca congestiva, *shock* cardiogénico y arritmia ventricular grave), pero los casos de muerte o reinfarcto fueron más frecuentes en el grupo de fibrinólisis sola (13,0%) que en el de ICP primaria (4,0%), mientras que el grupo de tratamiento farmacoinvasivo no presentó una diferencia significativa respecto al de ICP primaria (6,7%), lo cual indica que la reperfusión farmacológica temprana con una ICP en el seguimiento (de rescate o sistemática) en las primeras 24 h produjo unos resultados que serían comparables a los de la ICP primaria.

Recientemente, el ensayo STREAM ha evaluado los resultados de la fibrinólisis seguida de angiografía coronaria temprana (3-24 h) en pacientes con IAMCEST que acudían en las primeras 3 h tras el inicio de los síntomas y a los que no se podía realizar la ICP primaria en menos de 1 h, en comparación con los pacientes cuya ICP primaria se realizó después de la primera hora (mediana de tiempo entre la aleatorización y la introducción de la vaina arterial, 77 min). De los 1.892 pacientes incluidos en el ensayo, el 12,4% de los del grupo de tratamiento farmacoinvasivo, en comparación con el 14,3% de los del grupo de ICP primaria, presentaron episodios del objetivo principal (muerte, reinfarcto, insuficiencia cardiaca congestiva o *shock* a los 30 días) (riesgo relativo = 0,86; IC95%, 0,68-1,09). La mortalidad por cualquier causa fue similar en los dos grupos de tratamiento (el 4,6 frente al 4,4%), pero la hemorragia intracraneal fue más común en el grupo de fibrinólisis (el 1,0 frente al 0,2%). Dado el exceso inicial de hemorragias intracraneales en los pacientes ancianos, se introdujo un cambio en el protocolo después de que haber aleatorizado a aproximadamente una cuarta parte de los pacientes y se redujo la dosis de tenecteplasa de los pacientes ancianos (≥ 75 años) a la mitad; la diferencia de hemorragia intracraneal entre los dos grupos dejó de ser significativa tras aplicar la modificación del protocolo (el 0,5 frente al 0,3%). Los resultados del ensayo a 1 año se han presentado en las sesiones científicas de 2013 de la *American Heart Association*; en ellos se observó una mortalidad cardiaca similar en ambos grupos de tratamiento.

En conjunto, se puede extraer dos conclusiones generales:

- Se debe dejar de considerar los resultados de estos ensayos aleatorizados de comparación de ICP primaria y fibrinólisis sola una referencia actualmente válida, dada la forma en que debe utilizarse el tratamiento fibrinolítico, pero también a causa de la mayor experiencia en ICP primaria de los operadores y los centros (incluido el entorno de tratamiento farmacológico en que se aplica).
- Una estrategia farmacoinvasiva como la que se utiliza hoy es probable que en un periodo de hasta 1 año dé resultados clínicos equivalentes a los de la ICP primaria, al menos cuando la ICP no puede llevarse a cabo en menos de 1 h tras el electrocardiograma de cualificación, en los pacientes atendidos al poco tiempo de iniciarse los síntomas.

¿QUÉ RESULTADOS DA LA ESTRATEGIA FARMACOINVASIVA EN COMPARACIÓN CON LA ICP PRIMARIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL?

La información disponible respecto a los resultados comparativos de la estrategia farmacoinvasiva y la ICP primaria, tal como se emplean en la práctica clínica real, es escasa. Probablemente los datos más completos sean los de los registros franceses, en especial el registro FAST-MI 2005³².

La organización francesa para la asistencia de los pacientes con IAMCEST se basa en gran parte en un amplio despliegue de una red

de ambulancias del servicio de emergencias médicas que cuentan con la presencia en ellas de médicos de urgencias (SAMU). El sistema SAMU se basa en un número de teléfono único de ámbito nacional. Hay un centro de recepción de llamadas médicas del SAMU en cada región administrativa (*département*) de Francia, que decide si envía o no una de las diversas unidades móviles de cuidados intensivos que pueden aplicar cuidados críticos *in situ* y durante el traslado. Según establece la legislación francesa, el equipo de cada unidad móvil de cuidados intensivos debe incluir un médico, generalmente un anestesiólogo o un médico de urgencias, una enfermera y un conductor que cuente con la formación de técnico de emergencias médicas. El tratamiento *in situ* por parte del equipo de la unidad móvil de cuidados intensivos y la notificación precisa del estado del paciente al centro médico «receptor» permiten el ingreso directo en el contexto más apropiado, y en particular el ingreso directo en el laboratorio de cateterismo. Los médicos de urgencias pueden aplicar también fibrinólisis intravenosa *in situ*. A pesar de esta organización, solo alrededor de la mitad de los pacientes con IAMCEST utilizan el SAMU directamente, y la mediana de tiempo entre la primera llamada y la ICP primaria (incluido un plazo medio de 20 min para que las unidades móviles de cuidados intensivos lleguen al lugar) continuaba siendo de 150 min en 2005. Esto explica por qué la fibrinólisis se sigue utilizando en Francia y suele aplicarse generalmente en un contexto prehospitalario.

Desde una perspectiva histórica, el concepto de una estrategia farmacoinvasiva ha ido precedido de evaluaciones repetidas de los resultados de la fibrinólisis prehospitalaria. En 2000, en Francia, el tratamiento fibrinolítico se administraba en la ambulancia a dos tercios de los pacientes, se trataba al 24% con ICP de rescate después de la lisis, y al 60% se le aplicaba una técnica de ICP durante el ingreso hospitalario inicial. En comparación con los pacientes tratados con ICP primaria, los tratados con fibrinólisis prehospitalaria mostraron una tendencia clara a la disminución de la mortalidad a 1 año (HR = 0,52; IC95%, 0,25-1,08; $p = 0,08$)^{33,34}. Los resultados satisfactorios de la fibrinólisis prehospitalaria cuando se emplea con la rapidez adecuada en ambulancias que cuentan con un médico se han confirmado con los datos del registro PREMIR³⁵ de Alemania, que muestran que la mortalidad intrahospitalaria no fue diferente que con la ICP primaria. Se han descrito resultados similares en el registro Wielkopolska de Polonia, en el que el tratamiento trombolítico con activador de plasminógeno tisular seguido de ICP en el 26% de los pacientes produjo unos resultados comparables a los de la ICP primaria < 4 h tras el inicio del dolor torácico³⁶.

Aunque en sentido estricto no se trate de una fibrinólisis «prehospitalaria», el tratamiento fibrinolítico intravenoso se ha utilizado en centros de atención primaria antes de trasladar a los pacientes a hospitales terciarios. Esta organización de la asistencia se ha utilizado en varias zonas de Estados Unidos para superar la dificultad que conllevan las largas distancias que separan a muchos pacientes de los centros de ICP con capacidad para intervenciones de urgencia durante las 24 h del día y los 7 días de la semana (24/7). Se han descrito resultados muy alentadores de una organización regional para prestar asistencia óptima a los pacientes con IAMCEST allí donde se produce el infarcto de miocardio. El sistema regional de asistencia de Minnesota³⁷ diseñó unos protocolos terapéuticos específicos para los pacientes con IAMCEST que acudían a hospitales alejados del centro principal de ICP; los pacientes que acudían a hospitales situados a menos de 85 km del centro terciario (zona 1) eran trasladados directamente al laboratorio de cateterismo de dicho centro; los pacientes que acudían a hospitales situados a 85-300 km del centro terciario (zona 2) recibían tenecteplasa a mitad de dosis en su traslado hacia el centro de ICP. El personal de los centros de atención primaria recibió una formación específica para el tratamiento de los pacientes con dolor torácico agudo, y los electrocardiogramas se enviaban por fax al centro de ICP antes del traslado. Si había

inclemencias meteorológicas o se prevenía otro tipo de retrasos, los pacientes de la zona 1 podían recibir también tenecteplasa a mitad de dosis, y los de la zona 2 recibieron medicación lítica a dosis plenas. La mortalidad a 30 días fue similar entre los pacientes que acudieron directamente al centro de asistencia terciaria (4,4%) y los de las zonas 1 (4,7%) y 2 (5,2%). Se ha descrito una experiencia similar con el protocolo de IAMCEST de la Clínica Mayo³⁸. Se organizó una red formada por un hospital terciario con capacidad para ICP 24/7 y los centros de atención primaria situados en un radio en el que el tiempo máximo de traslado no superaba los 90 min. La estrategia principal de reperfusión en los hospitales locales fue la fibrinólisis a dosis plenas para los pacientes que acudían en las primeras 3 h tras el inicio de los síntomas e ICP primaria para los que acudían pasadas las primeras 3 h. Para la ICP primaria, se obvió el paso por el servicio de urgencias del hospital terciario, con objeto de evitar pérdidas de tiempo. Un cardiólogo evaluó a los pacientes tratados con fibrinólisis a su llegada; a los que no presentaban signos de reperfusión se los trató de inmediato con ICP de rescate, y a todos los demás pacientes se les realizó sistemáticamente una angiografía coronaria al cabo de 24-48 h. La mortalidad intrahospitalaria fue del 6,6% de los pacientes ingresados directamente en el centro terciario, el 5,7% de los ingresados en centros regionales y tratados con ICP primaria y el 3,1% de los ingresados en centros regionales y tratados con fibrinólisis. Se ha puesto en marcha un proyecto similar en Carolina del Norte, que ha conducido a reducciones notables de los tiempos hasta la perfusión de los pacientes ingresados inicialmente en centros de atención primaria; sin embargo, a pesar de estas mejoras, no se observó reducción adicional de la mortalidad temprana en comparación con controles históricos³⁹.

A partir de la fibrinólisis prehospitalaria, la práctica clínica evolucionó hacia un enfoque farmacoinvasivo integrado. Tal vez el primer ejemplo descrito sea el de la experiencia de la ciudad de Haifa en Israel, que documentó unos resultados muy favorables con un uso amplio de la fibrinólisis intravenosa seguida de una política agresiva de ICP de rescate e intervención temprana⁴⁰. En ese registro, se realizó ICP de rescate a un 25% de los pacientes tratados con fibrinólisis, angiografía coronaria durante la misma hospitalización a un 92% e ICP al 79%. La mortalidad a 30 días fue del 4,7% y la mortalidad a 1 año, del 6,7%. Es de destacar que la mortalidad fue menor entre los pacientes tratados con fibrinólisis en los primeros 150 min tras el inicio de los síntomas y los tratados luego con ICP. De igual modo, en 2005, la práctica clínica habitual en Francia para los pacientes tratados con fibrinolíticos había evolucionado hacia una estrategia farmacoinvasiva integrada³². De los pacientes tratados con fibrinólisis intravenosa, al 96% se le realizó angiografía coronaria y al 84% se le aplicó una técnica de ICP (en las 24 h siguientes a la administración de líticos en el 57% de los casos). La mortalidad intrahospitalaria fue del 4,3% para la fibrinólisis y el 5,0% para la ICP primaria. Entre los pacientes tratados con fibrinólisis, la mortalidad a 30 días fue del 9,2% cuando no se empleó ICP y el 3,9% cuando después se practicó ICP. La supervivencia a 1 año fue del 94% con la fibrinólisis y del 92% con la ICP primaria ($p = 0,31$); tras aplicar una igualación por puntuaciones de propensión, la supervivencia a 1 año fue del 94 y el 93% respectivamente.

En conjunto, todos estos datos indican que, tal como se emplea en la práctica clínica habitual, es probable que una estrategia farmacoinvasiva produzca unos resultados comparables favorablemente a los de la ICP primaria.

¿EXISTEN SITUACIONES ESPECÍFICAS EN QUE LA ESTRATEGIA FARMACOINVASIVA SEA UNA ALTERNATIVA CREÍBLE A LA ICP PRIMARIA O PUEDA SER SUPERIOR A ELLA?

Hay pocas dudas respecto a que la ICP primaria, realizada dentro de los márgenes de tiempo recomendados, debe ser la estrategia

aplicada por defecto a los pacientes con IAMCEST, puesto que es la que ofrece la mayor probabilidad de repermeabilizar el vaso culpable sin elevar el riesgo de ictus hemorrágico. Sin embargo, la estrategia farmacoinvasiva puede ser una alternativa válida cuando se atiende a los pacientes poco después del inicio de los síntomas y cuando es probable que el tiempo hasta la ICP primaria supere los límites indicados por las guías. Ambas condiciones son necesarias para que la estrategia fibrinolítica tenga la máxima posibilidad de alcanzar unos resultados superiores. La menor demora tras el inicio de los síntomas aumentará la eficacia del tratamiento fibrinolítico y su capacidad de repermeabilizar la arteria culpable. Además, tal como se ha observado en el registro FAST-MI, las consecuencias de un mayor lapso entre primer contacto y balón están en relación inversa con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas: cuanto menor sea el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, mayor es la necesidad de reducir el tiempo hasta la ICP primaria. Así pues, es probable que la estrategia farmacoinvasiva sea un enfoque triunfador (si no hay contraindicaciones específicas) cuando los pacientes acuden en las primeras 2 h tras el inicio de los síntomas y cuando es probable que el tiempo entre el electrocardiograma de cualificación y la ICP primaria sea > 90 min. Estas consideraciones teóricas están respaldadas por un análisis reciente de los resultados del seguimiento de 5 años del ensayo FAST-MI 2005, en el que se comparó la estrategia farmacoinvasiva con la ICP primaria en pacientes en los que la llamada al servicio de emergencias se había producido en las primeras 12 h tras el inicio de los síntomas. La tasa de supervivencia bruta a 5 años fue del 88% con la estrategia basada en fibrinolíticos y del 83% con la ICP primaria, en comparación con el 59% de los pacientes que no recibieron tratamiento de reperfusión. Las razones de riesgos ajustadas por mortalidad a 5 años fueron las siguientes: HR = 0,73 (IC95%, 0,50-1,06) para la fibrinólisis frente a la ICP primaria; HR = 0,57 (IC95%, 0,36-0,88) para la fibrinólisis prehospitalaria frente a la ICP primaria, y HR = 0,63 (IC95%, 0,34-0,91) para la fibrinólisis frente a la ICP primaria realizada más de 90 min después del aviso para los pacientes que consultan con rapidez y han realizado el aviso en los primeros 180 min tras el inicio de los síntomas. Sin embargo, en las poblaciones igualadas respecto a las puntuaciones de propensión, las tasas de supervivencia no fueron significativamente diferentes para la fibrinólisis y la ICP primaria, ni en la población total (el 88% para la fibrinólisis, el 85% para la ICP primaria) ni en la población atendida rápidamente (el 87% para la fibrinólisis, el 85% para la ICP primaria después de 90 min tras el aviso)⁴¹. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo también fue (aunque poco) significativamente superior en los pacientes a los que se aplicó la estrategia farmacoinvasiva.

CONCLUSIONES

En resumen, a escala mundial, no es realista la puesta en marcha de una red densa de centros de IAMCEST con capacidad para ICP 24/7 y gran experiencia. En muchos lugares, el centro de ICP con experiencia está demasiado lejos para poder ofrecer la ICP primaria dentro de los límites de tiempo recomendados. En estas circunstancias, y sobre todo cuando los pacientes acuden de manera temprana tras el inicio de los síntomas, una estrategia farmacoinvasiva es una alternativa válida a la ICP primaria tardía. Desde un punto de vista de salud pública, una de las estrategias más rentables sería llevar a cabo campañas de información pública diseñadas para concienciar a la población sobre la importancia de un aviso rápido en los casos de dolor torácico persistente que pueden indicar un infarto de miocardio. Ante el aumento de la proporción de pacientes que consultan precozmente, la estrategia farmacoinvasiva podría ser una alternativa a la ICP primaria en un número de pacientes considerable.

CONFLICTO DE INTERESES

N. Danchin ha recibido de Boehringer-Ingelheim pagos por conferencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Botker HE, Sorensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344:e356.
- Movahed MR, John J, Hashemzadeh M, Jamal MM. Trends in the age adjusted mortality from acute ST segment elevation myocardial infarction in the United States (1988-2004) based on race, gender, infarct location and comorbidities. *Am J Cardiol*. 2009;104:1030-4.
- Masoudi FA, Foody JM, Havranek EP, Wang Y, Radford MJ, Allman RM, et al. Trends in acute myocardial infarction in 4 US states between 1992 and 2001: Clinical characteristics, quality of care, and outcomes. *Circulation*. 2006;114: 2806-14.
- Khera S, Kolte D, Palaniswamy C, Mujib M, Aronow WS, Singh T, et al. ST-elevation myocardial infarction in the elderly—temporal trends in incidence, utilization of percutaneous coronary intervention and outcomes in the United States. *Int J Cardiol*. 2013;168:3683-90.
- Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011;305:1677-84.
- Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308:998-1006.
- Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, Granger CB, Steg PG, Van de Werf F, et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: We are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J*. 2008;29:609-17.
- Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369:901-9.
- Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771-5.
- Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114:2019-25.
- Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124:2512-21.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
- Danchin N, Puymirat E, Simon T. Door-to-balloon time and mortality. *N Engl J Med*. 2014;370:179-80.
- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thyssen P, et al; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:733-42.
- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: A randomised study. *Lancet*. 2002;360:825-9.
- Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353:2758-68.
- Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*. 2009;30:1598-606.
- Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1045-53.
- Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:417-24.
- Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al; SIAM III Study Group. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:634-41.
- Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al; CARESS-in-AMI (Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008;371:559-68.
- 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.
- Bagai A, Cantor WJ, Tan M, Tong W, Lamy A, Fitchett D, et al. Clinical outcomes and cost implications of routine early PCI after fibrinolysis: one-year follow-up of the Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI) study. *Am Heart J*. 2013;165:630-7. e2.
- Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances: results of the NORDSTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:102-10.
- Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:2156-69.
- Danchin N, Armstrong PW. PCI at non-PCI centres: immediate or rescue? *Lancet*. 2008;371:534-6.
- Assessment of the Safety and 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 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy With Percutaneous Coronary Intervention) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1867-73.
- Ellis SG, Tendera M, De Belder MA, Van Boven AJ, Widimsky P, Andersen HR, et al; FINESSE Investigators. 1-year survival in a randomized trial of facilitated reperfusion: results from the FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:909-16.
- Armstrong PW; WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J*. 2006;27:1530-8.
- Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al; FAST-MI Investigators. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Circulation*. 2008;118:268-76.
- Danchin N, Durand E, Blanchard D. Pre-hospital thrombolysis in perspective. *Eur Heart J*. 2008;29:2835-42.
- Danchin N, Blanchard D, Steg PG, Sauval P, Hanania G, Goldstein P, et al; USIC 2000 Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation*. 2004;110:1909-15.
- Zeymer U, Arntz HR, Dirks B, Ellinger K, Genzwurker H, Nibbe L, et al; PREMIR-Investigators. Reperfusion rate and in-hospital mortality of patients with ST segment elevation myocardial infarction diagnosed already in the prehospital phase: results of the German Prehospital Myocardial Infarction Registry (PREMIR). *Resuscitation*. 2009;80:402-6.
- Grajek S, Lesiak M, Araszkiwicz A, Pyda M, Skorupski W, Grygier M, et al. Short- and long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with different therapeutic strategies. Results from Wielkopolska Regional 2002 Registry (WIRE Registry). *Kardiologia Pol*. 2008;66: 154-63.
- Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:721-8.
- Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, Haro LH, Bjerke CM, Lennon RJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: The Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation*. 2007;116:729-36.
- Jollis JG, Roettig ML, Aluko AO, Anstrom KJ, Applegate RJ, Babb JD, et al. Implementation of a statewide system for coronary reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007;298:2371-80.
- Jaffe R, Halon DA, Karkabi B, Goldstein J, Rubinshtein R, Flugelman MY, et al. Thrombolysis followed by early revascularization: an effective reperfusion strategy in real world patients with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2007;107:329-36.
- Danchin N, Puymirat E, Steg PG, Goldstein P, Schiele F, Belle L, et al. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. *Circulation*. 2014;129:1629-36.