

*Combinación farmacológica en el tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. Análisis de la literatura y experiencia en la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”*

Carlos Rodolfo Martínez Sánchez,\* Gustavo Rojas Velasco,\*\* Alexandra Arias Mendoza,\*\* Jesús Martínez Reding García\*\*\*

### Resumen

La evolución del tratamiento de reperfusión ha permitido mejorar el pronóstico y sobrevida del paciente con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. El beneficio de la terapia trombolítica se ha demostrado claramente desde los primeros estudios como el ISIS 2. Éste, también demostró que este beneficio es mayor cuando el trombolítico es combinado con aspirina. Otros estudios como el GUSTO I y el TIMI 14, los cuales han continuado con la búsqueda de la mejor estrategia de reperfusión, demostraron que la combinación farmacológica con fibrinolítico, antiplaquetario, antitrombínico es la que mejores resultados proporciona en cuanto a permeabilidad de la arteria epicárdica y reperfusión transmiciocárdica. Finalmente la reperfusión mecánica ha logrado mejorar los resultados obtenidos con el tratamiento farmacológico. Sin embargo, es probable que la angioplastia combinada con terapia fibrinolítica y antiplaquetaria sea una estrategia útil, disponible para el manejo del paciente con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. A la luz de los últimos estudios deberemos de ser muy cautos, con el conocimiento de la fisiopatología de estos síndromes pensamos que aún hay mucho por descubrir.

**Palabras clave:** Reperfusión. Combinación farmacológica. Angioplastia facilitada.

**Key words:** Reperfusion. Pharmacologic combination. Facilitated angioplasty.

### Summary

PHARMACOLOGIC COMBINATION IN THE TREATMENT OF THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST ELEVATION

The evolution of reperfusion treatment has permitted an improvement in the prognosis and survival of patients with Acute myocardial infarction with ST elevation. The benefit of thrombolytic therapy was demonstrated clearly starting with the first trials of ISIS 2. It was also demonstrated this benefit is greater when the thrombolytic is combined with aspirin. Other trials have arisen like GUSTO I and TIMI 14, which have continued with the search for the best strategy of reperfusion, demonstrating that the pharmacologic combination with fibrinolytic, antiplatelet and antithrombinics provides the best results regarding permeability of the epicardic artery and transmural reperfusion. Finally the mechanical reperfusion has managed to improve the results obtained with the pharmacologic treatment. Nevertheless it is probably that the Angioplasty with fibrinolytic and antiplatelet therapy is a useful treatment strategy, available for the patient with acute coronary syndrome with ST elevation. In light of the latest studies we must be very cautious, but based on the knowledge of the physiopathology of these syndromes, we think there is still much to discover. (Arch Cardiol Mex 2007; 77:23-30)

\* Jefe de Urgencias y Unidad Coronaria.

\*\* Adjunto Urgencias y Unidad Coronaria.

\*\*\* Jefe de Cardiología Adultos, piso 7.

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Correspondencia: Carlos Martínez Sánchez. Urgencias y Unidad Coronaria. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.). Teléfono y Fax: 5485-2219. marcar@cardiologia.org.mx

## Introducción

**L**a evolución del tratamiento de reperfusión en el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAM-CEST) es una de las medidas terapéuticas más importantes en el manejo de esta condición clínica, ya que con esto se logró disminuir significativamente la morbilidad en este grupo de pacientes. De tal forma que hoy día realizarla es la piedra angular y uno de los objetivos primarios del manejo del paciente con IAMCEST. El tratamiento de reperfusión en la actualidad se lleva a cabo básicamente por dos métodos, el primero y el más utilizado, es el farmacológico a través del tratamiento trombolítico (TT), el segundo y más reciente, además de que posiblemente sea el más efectivo, es el mecánico a través de la angioplastia directa o primaria (ACTP-P). El utilizar uno u otro depende básicamente de la disponibilidad del recurso y del tiempo de presentación del IAMCEST ya que esto determinará la estrategia de reperfusión a utilizar. Aparentemente ambos métodos son igualmente efectivos cuando el IAMCEST es de presentación temprana (menos de 3 horas), sobre todo dentro de la primera hora de presentación de los síntomas, por lo que dependerá de la disponibilidad de recursos del centro para poder realizar uno u otro método y esta decisión la marcan los tiempos de retraso de la institución para que el paciente sea llevado a la sala de hemodinámica sin que éste sea superior a 90 minutos, así mismo el tiempo puerta-aguja no debe ser superior a 30 minutos.<sup>1</sup>

El estudio multicéntrico ISIS-2<sup>2</sup> demostró claramente el beneficio del trombolítico como medida terapéutica, además de demostrar como este beneficio es mayor cuando el trombolítico es combinado con aspirina, lo que se explica con el conocimiento de su fisiopatología donde no sólo es importante la lisis del trombo, sino desactivar la acción de las plaquetas. Con esta medida terapéutica se mejoró en forma significativa la sobrevivencia de este grupo de pacientes.

Con el paso del tiempo se han realizado diferentes estudios multicéntricos tratando de definir la mejor estrategia de reperfusión. Uno de éstos que resultó muy importante, para establecer el concepto de combinación farmacológica fue el GUSTO I<sup>3</sup> ya que demostró, después de comparar diferentes esquemas de trombolíticos, que la utilización de heparina no fraccionada como medida antitrombótica es indispensable junto

con la utilización de aspirina y rtPA (alteplase) y que al disminuir la velocidad de infusión de este último a 90 minutos se mejoraron los resultados de reperfusión.

Recientemente el estudio TIMI 14<sup>4</sup> demostró mejores resultados con la inactivación plaquetaria más completa, actuando en sitios diferentes del bloqueo de ciclooxigenasa obtenido con el uso de la aspirina, con el objetivo de mejorar los resultados de reperfusión y por tanto lograr perfusión a nivel miocárdico, agregando un bloqueador de la glicoproteína IIb/IIIa, sin incrementar con esto el riesgo de sangrado. Además estableció que la reperfusión debe valorarse tanto a nivel del vaso epicárdico mediante métodos angiográficos, como a nivel transmucocárdico con la disminución en la elevación del segmento ST a más del 70%, los pacientes que presentaban resolución en el supradesnivel del segmento ST obtenían mejores resultados a diferencia de los que sólo presentaban permeabilidad de la arteria epicárdica. Este hallazgo es muy relevante ya que se establece la importancia de la reperfusión transmucocárdica (TMP).

Ross en su estudio PACT<sup>5</sup> demostró cómo se obtiene mejor flujo al momento de realizar la angioplastia cuando se utilizó media dosis de alteplase inmediatamente antes del procedimiento de intervencionismo coronario, con lo que estableció la utilidad no sólo de combinación farmacológica, sino que se trató de demostrar el beneficio de utilizar en forma conjunta los dos métodos de reperfusión aprovechando la rapidez de la reperfusión farmacológica y la efectividad de la reperfusión mecánica. En este escenario se encuentran también los resultados del estudio SPEED,<sup>6</sup> con la utilización de terapéutica farmacológica combinada con la ACTP programada, lo que se define como angioplastia facilitada, sin embargo al concluir el estudio no se logró demostrar fehacientemente la utilidad de la terapia combinada previo al intervencionismo coronario.

## Combinación farmacológica

Se determina esta modalidad de reperfusión, cuando utilizamos medicamentos con acción farmacológica lítica, antiplaquetaria "mixta" es decir con otro agente antiplaquetario además de la aspirina y con la utilización de cualquiera de las heparinas como medida antitrombótica, en la actualidad además del estudio SASTRE<sup>7</sup> existen el CLARITY<sup>8</sup> y recientemente publicados

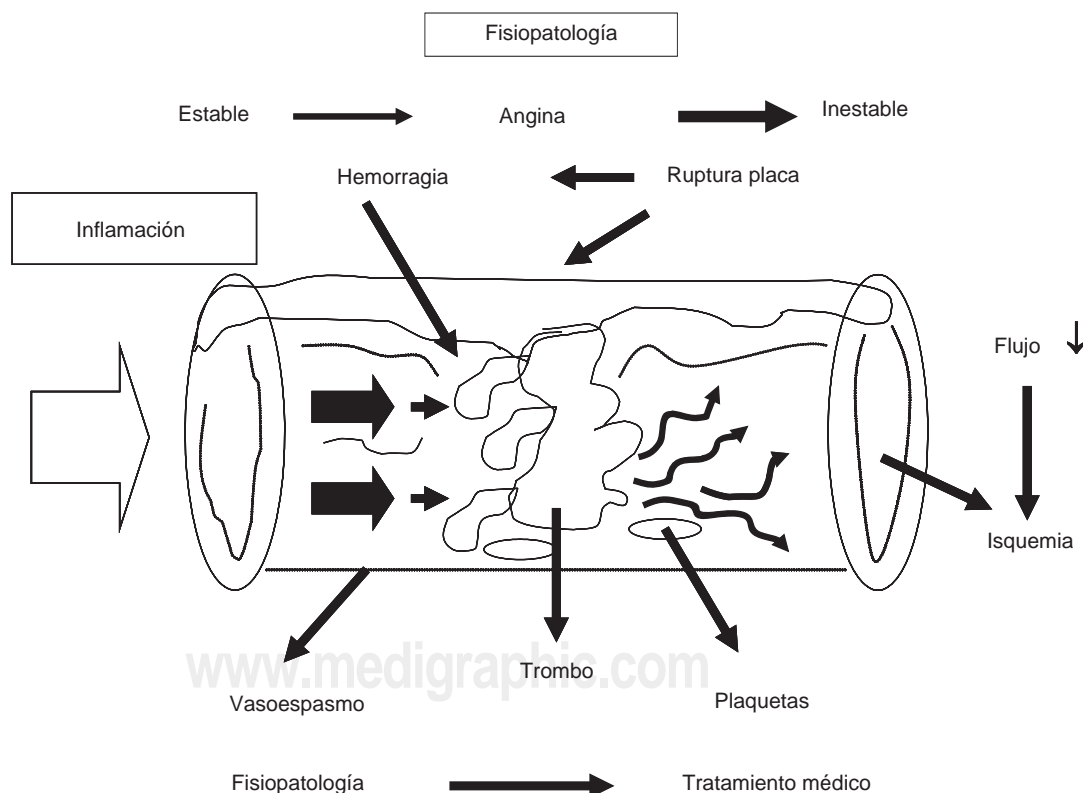
los resultados del EXTRACT-TIMI 25,<sup>9</sup> en donde se analizan las diferentes combinaciones farmacológicas.

En nuestro medio se realizó el estudio SASTRE,<sup>7</sup> donde se obtiene la experiencia de la terapia combinada y se compara con la estrategia convencional, tanto con la combinación farmacológica con TT convencional y ACTP, con y sin la administración de tirofiban antes de la realización del procedimiento intervencionista. En el estudio SASTRE se incluyeron pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, menos de 6 h de inicio de los síntomas los cuales se aleatorizaron en cuatro grupos diferentes, el primero, estrategia de perfusión combinada con media dosis de alteplase (50 mg) más tirofiban, el segundo, tirofiban más angioplastia coronaria con colocación de stent, los dos grupos restantes recibieron el tratamiento habitual con dosis completa del alteplase o angioplastia con colocación de stent. Se observó que con la combinación farmacológica mejoró tanto el flujo

epicárdico como el miocárdico (TIMI 3 – TMP 3), cuando se utilizó un inhibidor IIb/IIIa más alteplase (66% vs 47%) o IIb/IIA más angioplastia coronaria (73% vs 55%).

En el estudio CLARITY<sup>8</sup> además de la utilización de aspirina y heparina como se utiliza tradicionalmente se comparó con una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel asociado al TT antes del procedimiento intervencionista y también se demostró que en este último grupo se obtenía mejor flujo epicárdico TIMI III y menor frecuencia de eventos coronarios.

El estudio TIMI 25<sup>9</sup> básicamente compara dos tipos diferentes de tratamiento antitrombótico que es la asociación de heparina no fraccionada (HNF) y de heparina de bajo peso molecular (HBPM) que en este caso fue enoxaparina asociado al TT, con lo que se demostró a esta última combinación como la mejor. En relación a lo que se mencionó en el TIMI 25 donde se establece como la mejor terapia antitrombótica a la enoxaparina estamos parcialmente de acuerdo ya que se interrumpió la heparina no fracciona-

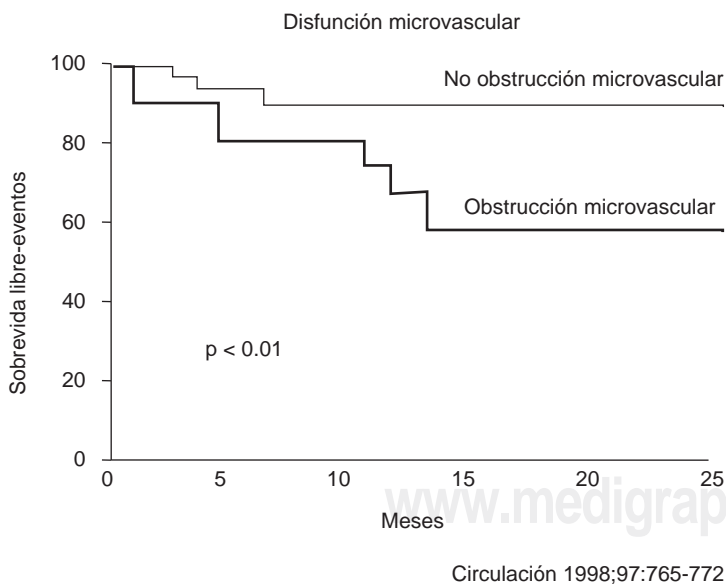


**Fig. 1.** Esquema que ejemplifica los principales eventos fisiopatológicos en el síndrome coronario agudo, culminando con la ruptura de la placa y la formación del trombo oclusivo a nivel del vaso epicárdico, donde juegan un papel importante fenómenos inflamatorios, vasoespasmo y la agregación plaquetaria.

da (HNF) a las 48 h, sin embargo, aceptamos que la HBPM es una molécula con mejor biodisponibilidad, ya que su vida media es más larga y en la situación de la fase aguda de reperfusión es útil para evitar la trombosis de novo que se produce por la activación del PAI-1 en los pacientes trombolizados.<sup>12</sup>

Es interesante que estos tres estudios demostraron que estas combinaciones farmacológicas fueron favorables, sin embargo la utilización de las combinaciones farmacológicas, no es universalmente aceptada, y es cuando a los esquemas habituales de TT se les agrega inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa en la que existe mayor controversia. En el estudio GUSTO V,<sup>10</sup> no se demostró diferencia en la mortalidad, pero sí disminuyeron los eventos isquémicos en el grupo de pacientes en los que se utilizó el bloqueo de las glicoproteínas.

Lo racional en el intento de la combinación farmacológica se basa en lo complejo de la fisiopatología y en el deseo de mejorar aún más la tasa de reperfusión TMP, ya que el concepto actual de reperfusión debe considerarse completo, con reperfusión a nivel epicárdico y transmiciárdico, cuando se obtiene este objetivo esto se relaciona con mejor sobrevida.



**Fig. 2.** Curva de sobrevida en pacientes con IAM con elevación del segmento ST, obsérvese cómo el pronóstico es peor cuando hay obstrucción microvascular a pesar de haber recuperado en ambos grupos flujo a nivel epicárdico, estas diferencias se mantienen en el seguimiento de los pacientes más de 2 años.

En el tratamiento de IAMCESST lo primordial es la apertura de la arteria responsable del infarto (ARI), sin embargo en la actualidad como podemos observar en las Figuras 1 y 2 es importante evitar tanto la obstrucción del flujo a nivel epicárdico como la obstrucción microvascular, observando que los pacientes que presentan un adecuado flujo epicárdico y miocárdico (TIMI 3- TMP3) la evolución es mejor que los pacientes con flujo epicárdico conservado (TIMI 3) pero sin perfusión transmiciárdica (TMP 0). Dentro de los diferentes mecanismos de obstrucción microvascular en los que podemos actuar son los que suceden en la fase temprana después de la oclusión de la ARI con la disminución de trombosis de novo (Heparinas) y en la desactivación plaquetaria para disminuir su microembolización (Antiagregantes plaquetarios).

Los eventos que suceden tardíamente a la oclusión de la ARI se relacionan con mayor frecuencia a fenómenos de no reflujo donde la reperfusión farmacológica es menos efectiva y se relacionan a grupos de neutrófilos, edema tisular, y liberación de radicales libres de O<sub>2</sub> (Fig. 3).

La decisión de la combinación farmacológica debe ser cautelosa. Los diferentes estudios mencionan que al agregar al TT, una adecuada combinación antitrombótica y aspirina es suficiente. Es muy importante para poder realizar las diferentes combinaciones de TERAPIA FARMACOLÓGICA, considerar y estratificar perfectamente el riesgo de sangrado, evitando ésta en los que tienen riesgo de sangrado de moderado a elevado. Los parámetros de mayor riesgo de sangrado son: talla, el sexo femenino y la edad mayor a 70 años.<sup>11,12</sup>

El esquema de combinación farmacológica descrito por Antman en el estudio TIMI 14<sup>4</sup> incluye media dosis de alteplase, ASA, heparina y abciximab, lo cual al incluir diferentes antiagregantes plaquetarios, fibrinolítico y antitrombótico, incrementa los riesgos de sangrado. En el estudio SASTRE incidimos, que la desactivación de la función plaquetaria como concepto de reperfusión es trascendente, a diferencia del TIMI 14 se utilizó tirofiban como bloqueador de glicoproteínas IIb/IIIa, sin tener mayor frecuencia de sangrado. La otra diferencia es que nosotros siempre utilizamos la combinación con alteplase y nunca con estreptoquinasa ya que desde el estudio TIMI 14 se demostró que con la combinación de estreptoquinasa y abciximab se tuvo mayor frecuencia de sangrado.

La combinación farmacológica la favorecemos en el grupo de pacientes en los que se programa la realización de estudio hemodinámico pronto, tanto en su variedad de angioplastia facilitada como en la angioplastia temprana posttrombolisis. La primera controvertida por los resultados del ASSENT 4<sup>13</sup> el que se tuvo que suspender ya que se demostró que tenía mayor morbilidad el grupo de pacientes en los que se utilizó trombolítico antes de la ACTP, sin embargo debemos mencionar que fue dosis total de trombolítico y sin la asociación de otro antiplaquetario, por lo que estaremos en espera de la conclusión de los resultados del estudio FINESSE.<sup>14</sup> La angioplastia temprana programada en las siguientes 48 h de la reperusión no necesariamente decidida por la presencia de isquemia, no ha sido aceptada en las últimas guías de tratamiento de IAMCEST.<sup>1</sup> Sin embargo, en los estudios GRACIA I y II<sup>15,16</sup> demostraron resultados favorables. Nosotros reportamos nuestra experiencia en 150 pacientes sin que tuviéramos incrementos en complicaciones.<sup>17</sup>

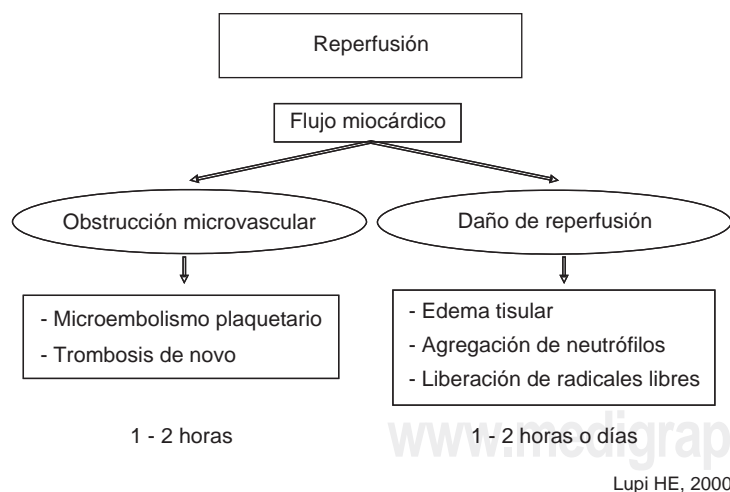
### Reperusión en el Instituto Nacional de Cardiología

En los últimos 24 meses se analizó cuáles son nuestros esquemas de reperusión y la frecuencia con que se utilizan los diferentes métodos. Observamos que la mayoría de nuestros enfer-

mos se reperunden por los métodos mecánicos, con una frecuencia similar los pacientes son llevados ACTP-primaria en relación ACTP-facilitada, la combinación farmacológica previa a la ACTP es aspirina, HNF y tirofiban.

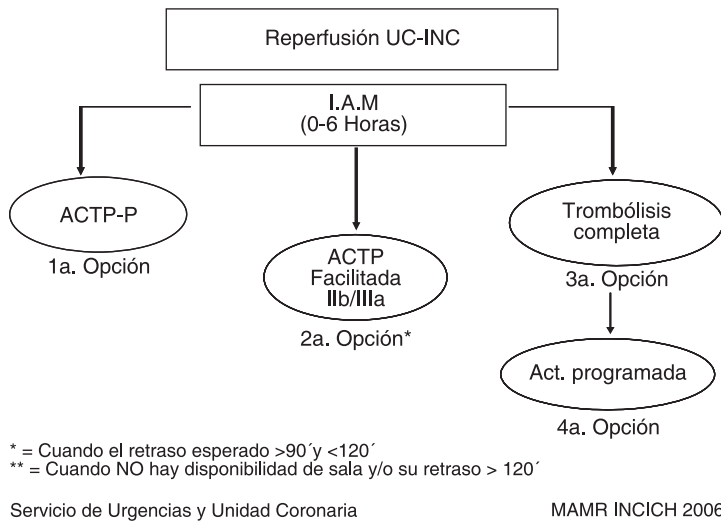
Como podemos observar en la *Figura 4* nosotros proponemos como estrategia de reperusión básicamente 4 opciones que dependen del tiempo de retraso de los síntomas con los que el paciente ingresa, de la disponibilidad de sala, así como del tiempo previsto para la realización de la ACTP-p. La opción I es cuando la disponibilidad de sala nos permita tener un tiempo puerta balón menor a 90 minutos, la opción II es la de ACTP-f cuando el tiempo puerta-balón se prevé que será mayor a 90 minutos pero menor a 120. La opción III es la trombólisis y se realiza cuando no hay sala de hemodinámica disponible y finalmente la opción IV es el estudio de angiografía temprana con miras de realizar angioplastia, dentro de las primeras 72 h después de haber realizado TT exitoso, en caso de que por algún motivo el TT fracase de inmediato se pasa a la sala de hemodinámica para realizar ACTP de rescate.

Dentro de la terapia de reperusión, el tiempo de retraso desde la presentación de los síntomas hasta el momento en que ingresa el paciente al primer contacto médico indican la estrategia de reperusión a utilizar, aquellos pacientes que ingresan en las tres primeras horas de haber iniciado los síntomas se debe de establecer la estrategia que mayor efectividad tenga de acuerdo a los recursos con los que cuente el hospital, considerando que lo importante es reperfundir, por el método que esté disponible con estrecho apego a las guías de reperusión (*Fig. 5*). En fechas recientes se ha propuesto la posibilidad de trasladar a los pacientes inmediatamente, en cuanto éstos llegan a un centro hospitalario donde no se dispone de la reperusión mecánica, nosotros no estamos de acuerdo con dicha estrategia y como podemos observar en la *Figura 6* lo que define dicha estrategia es el tiempo de retraso de los síntomas. Consideramos que probablemente se deba favorecer el traslado en los pacientes que tengan retrasos mayores a 3 h en donde la combinación farmacológica antiplaquetaria y antitrombótica es indispensable. Debe mencionarse la condición real del sistema de salud con el que se cuenta, donde es determinante la calidad de comunicación que exista en el sistema hospitalario y de traslado, donde se garantice el mínimo retraso y una buena atención durante éste.

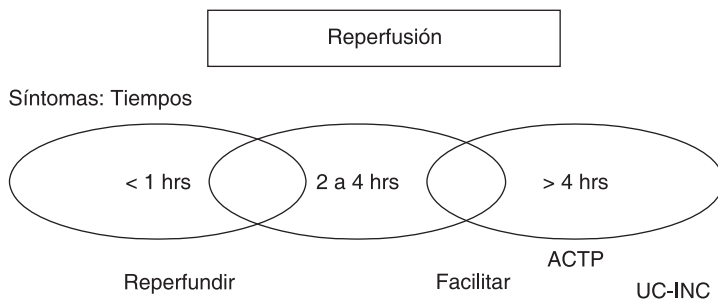


**Fig. 3.** Se observan los factores de reperusión tempranos y tardíos que influyen en el flujo transmiocárdico. Es probable que en las primeras horas con terapia farmacológica se puedan modificar las alteraciones microvasculares asociadas a obstrucción microvascular por embolismo plaquetario o trombosis *in situ*, a diferencia de las alteraciones de perfusión en una etapa tardía las cuales se asocian a daño por reperusión.

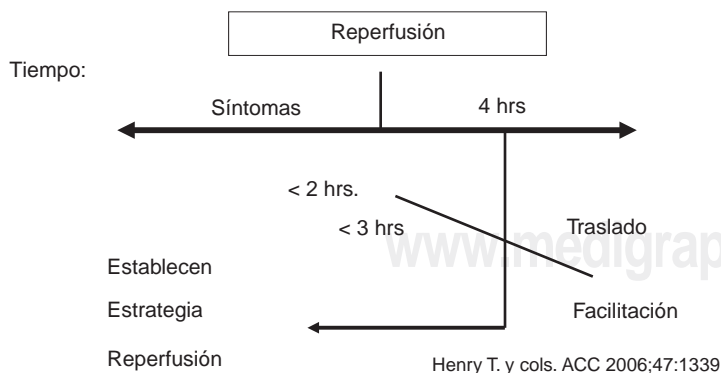




**Fig. 4.** Opciones de reperusión en el Instituto Nacional de Cardiología de acuerdo al tiempo de evolución del infarto y la disponibilidad de sala de hemodinamia al momento del ingreso del paciente.



**Fig. 5.** El tiempo de presentación de los síntomas define el método de reperusión lo cual está de la mano con los recursos con los que cuente el hospital (sala de hemodinamia).



**Fig. 6.** En los pacientes con un retraso mayor de 4 h e inestabilidad se puede favorecer su traslado a un centro con intervencionismo. Los de menor tiempo, utilizar lo disponible.

En el RENASICA II<sup>18</sup> se demostró claramente cómo en nuestro país la mayor parte de nuestros pacientes no recibieron terapia de reperusión, por lo que nosotros consideramos que en México la decisión de trasladar a un paciente que ingresa a un hospital dentro de la ventana terapéutica internacionalmente aceptada para reperfundir (6 horas), debe ser muy bien fundamentada en base de que la región donde se encuentran realmente se puede realizar como lo mencionan las normas internacionales y no los beneficios particulares del grupo médico, o bien que la condición hemodinámica por tener manifestaciones de disfunción ventricular así lo justifiquen.

Finalmente la decisión de la estrategia de reperusión dependerá en mucho de la certeza diagnóstica que se tenga en el servicio de primer contacto del enfermo que padezca de IAMCEST. Se deberán tomar los siguientes puntos para definir la estrategia de reperusión: edad, localización del IAMCEST, primer episodio subsecuente de evento coronario, la presencia de complicaciones o no, sean estas mecánicas o médicas, disponibilidad de sala y personal altamente calificado para realizar dicha intervención. Lo más importante la adecuada y buena valoración clínica, con un claro criterio y sentido clínico de la condición en la que se encuentra el enfermo.

### Tratamiento adjunto

Además del tratamiento farmacológico dirigido a la reperusión de la arteria epicárdica, el tratamiento farmacológico adjunto también es importante para tratar de mejorar el pronóstico del paciente con IAM CEST, dentro del arsenal de fármacos utilizados en este contexto terapéutico se encuentran los nitratos intravenosos los cuales condicionan vasodilatación coronaria directa, así como disminución de la precarga lo que disminuye la presión telediastólica del ventrículo izquierdo por tanto disminución del consumo de oxígeno, desafortunadamente los efectos hemodinámicos benéficos que resultan de la administración de nitratos intravenosos, no se reflejan en una disminución en la mortalidad del paciente con infarto, se considera una indicación con nivel de evidencia B. Los betabloqueadores son otro grupo farmacológico que ha demostrado reducción en el riesgo de mortalidad de hasta un 23%. El empleo de estos medicamentos ha demostrado ser seguro y de gran utilidad, principalmente en los pacientes con

hipertensión y taquicardia persistente, en los cuales la disminución de la frecuencia cardíaca condiciona una disminución en el consumo de oxígeno miocárdico, sin embargo deberán considerarse siempre las condiciones en las cuales el betabloqueador es claramente contraproducente como es el caso de los pacientes con hipotensión, bradicardia o bloqueo auriculoventricular, existe controversia del momento adecuado de iniciar estos fármacos, pero se acepta generalmente su uso después de las primeras 24 h del evento una vez que el paciente se encuentra estable, se considera una indicación con nivel de evidencia de A. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son fármacos de gran utilidad en el paciente con infarto, varios estudios han demostrado su disminución de la mortalidad con el uso de IECA en la fase aguda del IAM administrados por vía oral, los cuales se sugiere iniciar en las primeras 24 a 48 h. Los grupos con mayor beneficio son aquellos con infarto previo, fracción de expulsión baja o presencia de insuficiencia cardíaca en el evento agudo. El nivel de evidencia para estos fármacos es A. Los bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA II) se consideran como una alternativa en caso de intolerancia a los IECA, sin embargo no hay estudios tan extensos como los disponibles con IECA. Las estatinas son fármacos usados más frecuentemente en los IAM-CEST, donde varios estudios han demostrado su utilidad, probablemente relacionado a sus efectos pleiotrópicos como estabilización de la placa, disminución de la inflamación y trombosis y mejoría de la función endotelial, reducción de la actividad de los macrófagos en forma independiente de los niveles de lípidos. En diversos estudios se ha demostrado una disminución en

la mortalidad incluso beneficio extendido a 6 meses. El uso de estatinas se considera con un nivel de evidencia B.<sup>19</sup>

## Conclusiones

El tiempo de retraso para el ingreso en el centro de atención en definitiva define la estrategia de reperfusión. Es muy importante conocer los diferentes centros que cuenten con el recurso de reperfusión mecánica, así como los tiempos de traslado. La fisiopatología del SICA es multifactorial, se debe tener en cuenta la gran actividad biológica, por lo que de este conocimiento dependerá en mucho la decisión terapéutica.

La intención y objetivo actual de cualquier método de reperfusión es que éste sea lo más pronto y eficaz posible. El concepto de reperfusión completa debe predominar ya que sus resultados son claros, por lo que el objetivo actual de la reperfusión es el de tener una perfusión completa tanto a nivel transmiocárdica como en la circulación epicárdica, de ahí que nosotros justificamos desde el punto de vista farmacológico la combinación de diferentes fármacos con lo que pretendemos actuar en los diferentes puntos de su patobiología para obtener el objetivo terapéutico de la reperfusión actual.

Es de vital importancia para realizar cualquier combinación farmacológica el determinar perfectamente el riesgo de sangrado de cada individuo a ser tratado, por lo que estas normas deberán ser estrictamente individualizadas y nunca se deberán considerar como métodos rutinarios de reperfusión.

A la luz de los últimos estudios deberemos ser muy cautos, pero por el conocimiento de la fisiopatología de estos síndromes pensamos que la última palabra aún no está dicha.

## Referencias

1. GARCÍA-CASTILLO A, JERJES SC, MARTÍNEZ SC, LLAMAS EG, CARDONA E, BARRAGÁN R, ET AL: *Guías Clínicas para el Manejo del Infarto Agudo del Miocardio con elevación del segmento ST. Grupo de Trabajo Sociedad Mexicana de Cardiología y Asociación Nacional de Cardiólogos de México.* Arch Cardiol Mex 2006; 76(Supl 3): 12-120.
2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: *Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2.* Lancet 1988; II: 349-360.
3. *An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction.* The GUSTO Investigators. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
4. ANTMAN EM, GIUGLIANO RP, GIBSON CM, McCA-BE CH, COUSSEMENT P, KLIMAN NS, ET AL, for the TIMI 14 Investigators: *Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial.* Circulation 1999; 99: 2720-32.
5. ROSS AM, COYNE KS, REINER JS, GREENHOUSE SW, FINK C, FREY A, MOREYRA E, TRABOULSI M, RACINE

- N, RIBA AL, THOMPSON MA, ROHRBECK S, LUNDERGAN CF: *For the PACT Investigators a randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial*. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1954-1962.
6. HERRMANN HC, MOLITERNO DJ, OHMAN ME, ET AL: *Facilitation of early percutaneous coronary intervention after rateplase with or without abciximab in acute myocardial infarction. Results From the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial (SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial PCI Substudy)*. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1489-96.
  7. MARTÍNEZ-RIOS MA, ROSAS M, GONZALEZ H, PEÑADUQUE MA, MARTÍNEZ SÁNCHEZ C, GASPAS J, ET AL: *Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST-elevation acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 2004; 93: 280-7.
  8. SABATINE MS, CANNON CP, GIBSON CM, LÓPEZ-SENDON JL, MONTALESCOT G, THEROUX P, ET AL, for the CLARITY-TIMI 28 investigators: *Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation*. N Engl J Med 2005; 352: 1179-1189.
  9. ANTMAN EM, MORROW DA, MCCABE CH, MURPHY SA, RUDA M, SADOWSKI Z, BUDAJ A, LÓPEZ-SENDON JL, GUNERI S, JIANG F, WHITE HD, FOX KA, BRAUNWALD E, ExTRACT-TIMI 25 Investigators: *Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction*. N Engl J Med 2006; 354: 1477-1488.
  10. *Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial* The GUSTO V Investigators. The Lancet - Vol. 357, Issue 9272, 16 June 2001, Pages 1905-1914
  11. ANTMAN EM, VAN DER WERF F: *Pharmacoinvasive therapy. The future of treatment for ST-Elevation Myocardial Infarction*. Circulation 2004; 109: 2480-2486.
  12. JERJES SÁNCHEZ C, LÓPEZ M, VILLARREAL S, ET AL: *Terapia fibrinolítica en Infarto con elevación del ST y Tromboembolia Pulmonar*. México 2006: ISBN 970-91546-5-6.
  13. *Primary versus tecteplase –facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST – segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): Randomized trial* Investigators. Lancet 2006; 367: 569-576.
  14. ELLIS SG, ARMSTRONG P, BETRIU A, BRODIE B, HERRMANN H, MONTALESCOT G, NEUMANN FJ, SMITH JJ, TOPOL E: *Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events Investigators: Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial*. Am Heart J 2004; 147(4): E16-22.
  15. FERNANDEZ-AVILES F, ALONSO JJ, CASTRO-BEIRAS A, VAZQUEZ N, BLANCO J, ALONSO-BRIALES J, LOPEZ-MESA J, FERNANDEZ-VAZQUEZ F, CALVO I, MARTINEZ-ELBAL L, SAN ROMAN JA, RAMOS B; GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group: *Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomized controlled trial*. Lancet 2004; 364: 1045–53.
  16. FERNANDEZ-AVILES F, ALONSO JJ, PENA G, BLANCO J, ALONSO-BRIALES J, LOPEZ-MESA J, FERNANDEZ VAZQUEZ F, MOREU J, HERNANDEZ RA, CASTRO-BEIRAS A, GABRIEL R, GIBSON CM, SANCHEZ PL: *Primary angioplasty vs early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA 2 non-inferiority, randomized, controlled trial*. Eur Heart J 2007; 0: ehl461v1-12.
  17. VILLAFANA I, ARIAS A, MARTÍNEZ SÁNCHEZ C, GONZÁLEZ PH, LUPI E, JUÁREZ U, ET AL: *Resultados a 30 días en pacientes con IAM con elevación del segmento ST, que presentaron criterios de reperusión y que fueron llevados a intervencionismo en forma temprana. Libro de resúmenes trabajos orales y en cartel del XXIV Congreso Nacional de Cardiología, XX Congreso Interamericano de Cardiología*. Arch Cardiol Mex 2005; 75(Supl 4): S4-S5.
  18. GARCÍA-CASTILLO A, JERJES-SÁNCHEZ C, MARTÍNEZ BP, AZPIRI-LÓPEZ JR, AUTREY AC, MARTÍNEZ SÁNCHEZ C, ET AL: *Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos RENASICA II*. Arch Cardiol Mex 2005; 75(Supl 1): 6-32.
  19. MARTÍNEZ-SÁNCHEZ C, ARIAS MA, GONZÁLEZ PH, ROJAS-VELASCO G: *Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos*. México. Ed Intersistemas, 2007: 81-116.

www.medigraphic.com