

Revascularización miocárdica en el 2006

Jorge Palazuelos,* Carlos Macaya*

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el mundo, siendo la cardiopatía isquémica una de sus manifestaciones más relevantes. Desde hace tiempo, uno de los aspectos más debatidos es el manejo de los síndromes coronarios agudos (SCA). Desde el punto de vista del manejo de los pacientes se hace necesario distinguir entre aquellos pacientes que debutan con un SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) y aquellos que lo hacen con elevación del segmento ST (SCACEST). Las diversas actitudes que ha habido pueden resumirse en dos: 1) “abrir la arteria”, principalmente en pacientes con SCACEST, mediante una reperfusión farmacológica y/o mecánica, lo más precoz posible; 2) “mantener la arteria abierta”, en pacientes con SCASEST, fundamentalmente con medidas farmacológicas y con un intervencionismo precoz dentro de las primeras 24-48 horas (*Figura 1*). Lo que estas dos aproximaciones revelan en el fondo es la necesidad de lograr una reperfusión miocárdica lo más precoz posible, ya que la mortalidad de los pacientes con SCA, especialmente de los que se presentan con elevación del segmento ST, es mayor cuanto más tiempo pasa desde que se inician los síntomas y se reperfunde el tejido isquémico.¹ En las próximas líneas nos centraremos en diversos aspectos actualmente debatidos acerca del manejo óptimo de los pacientes con infarto con elevación del segmento ST.

El mejor conocimiento de la fisiopatología de la isquemia miocárdica ha originado una evolución en los objetivos iniciales del tratamiento del infarto: inicialmente se habló del tiempo puerta-aguja (como el tiempo que transcurre desde que llega a Urgencias hasta que es diagnosticado y se inicia el tratamiento) para con posterioridad acuñarse el término tiempo puerta-balón (como el tiempo que transcurre desde que llega a Urgencias hasta que se inicia el tratamiento percutáneo). En los comienzos se dis-

ponía de fibrinólisis pero no de angioplastía; cuando tiempo después la angioplastía surgió, la fibrinólisis continuó teniendo mejores resultados en estos primeros estudios, de ahí que se emplease como objetivo el tiempo puerta-aguja. Con la mejora de las técnicas de intervencionismo percutáneo se extendió la idea de la “arteria abierta”: cuanto antes lográsemos re establecer el flujo coronario mejor, de ahí que pasase a utilizarse el tiempo puerta-balón como marcador de calidad. En la actualidad hablamos más del tiempo síntoma-reperfusión, como aquel tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la correcta reperfusión miocárdica (no siempre presente pese a tener un buen flujo coronario). Sin embargo, en la actualidad, sabemos que eso no es suficiente. El año 2001 Stone et al² publicaron un trabajo, en él se mostró que por encima del éxito angiográfico era necesario lograr un flujo TIMI 3 al final del procedimiento, una normalización del segmento ST del ECG y una adecuada perfusión miocárdica: los pacientes con éxito angiográfico tenían seis veces más mortalidad que aquellos que tuvieron buena perfusión miocárdica. Estos datos, y los sabidos después, enfatizaban el papel de la perfusión miocárdica sin obviar los problemas con el flujo coronario: embolización distal, radicales libres, acúmulo local de leucocitos y células endoteliales, edema intersticial, etc. Para mejorar la reperfusión contamos intervenciones farmacológicas y mecánicas, que abordaremos más adelante.

No obstante lo dicho, durante muchos años ha persistido la controversia en establecer qué estrategia era mejor, la fibrinólisis (FNL) o el intervencionismo coronario percutáneo (ICP). Los defensores del manejo farmacológico de los SCASEST lo hacen resaltando diversos aspectos: amplia disponibilidad y aplicabilidad para gran número de pacientes; no necesita un operador con experiencia o una institución con gran-

* Laboratorio de Hemodinámica. Departamento de Cardiología. Instituto de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos.

Correspondencia: Jorge Palazuelos. Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos s/n 28040 Madrid, España.

des recursos; la posibilidad de aplicar este tratamiento en cualquier servicio de Urgencias o incluso prehospitalariamente y que, en ocasiones, evita la transferencia a otro centro (lo que ahorra tiempo). Los puntos débiles de esta estrategia son bien conocidos: frecuentemente logra unas tasas de reperfusión subóptimas, presentan episodios recurrentes de isquemia y reinfarto y el importante riesgo de hemorragias mayores, especialmente intracranial.

En lo referente al ICP han ido surgiendo diversos avances que han mejorado el rendimiento del abordaje percutáneo: la evolución de la angioplastía con balón al stent convencional y, más recientemente, a los stents fármaco-activos; el empleo de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. El entusiasmo por el intervencionismo coronario percutáneo (ICP), la angioplastía primaria en el caso de SCACEST, ha sido alimentada en gran parte por los resultados de varios estudios,³⁻⁵ que compararon ambas estrategias mostrando que la angioplastía primaria era más efectiva que la fibrinólisis: el ICP en el contexto del SCACEST obtenía un mayor beneficio clínico, disminuyendo la mortalidad (RR32%), la recurrencia de infartos (RR 52%) y con una menor tasa de accidentes cerebrovasculares (AVC) (RR66%) comparado con la fibrinólisis.

Pese a estos argumentos, sigue sin existir una opción claramente mejor que la otra en general, debiendo individualizarse la decisión terapéutica en función del cuadro clínico, el tiempo de evolución desde el inicio de los

síntomas, el riesgo del infarto, el lugar de presentación, los medios disponibles, los riesgos derivados del tratamiento trombolítico o de la posible derivación del paciente a un centro con angioplastía primaria y la experiencia del centro entre otros aspectos. Además, existe interés por otros aspectos más recientes como son el mejorar el flujo y la perfusión miocárdica (con el desarrollo de sistemas de protección distal), la aparición de la angioplastía facilitada (con fibrinolíticos, IIb/IIIa) y la reproducibilidad de los numerosos estudios publicados y su aplicación en el mundo real (prefiriéndose en ocasiones el uso de registros).

La forma de presentación es importante puesto que, con frecuencia, determina el intervalo de tratamiento, siendo peor la evolución cuanto más tiempo pase desde el inicio de los síntomas hasta la resolución de la isquemia. Así, por ejemplo, Keeley et al² en un metaanálisis de 23 estudios randomizados observan que tanto a corto (4-6 semanas) como a largo plazo (6-18 meses) la angioplastía primaria obtenía menores tasas de muerte, re-infarto, isquemia recurrente y AVC que la fibrinólisis. Por su parte, los estudios de Schömöig⁴ y Zijlstra,⁵ además de confirmar estos hallazgos estudiaron el curso clínico en función del tiempo de evolución en el que los pacientes recibían el tratamiento de reperfusión. Nuevamente mostraron que los mejores resultados, durante el ingreso y hasta los 30 días, se obtenían con el ICP. No obstante, tanto con ICP como con fibrinólisis, el beneficio era tanto mayor cuanto más precozmente se aplicaba el tratamiento, obteniendo los mayores beneficios en las 3 primeras horas de evolución. No obstante, no todos los grupos comparten esta visión. Así, el registro francés USIC 2000,⁶ en el 2004, puso de manifiesto que la FNL prehospitalaria tenía los mejores resultados de supervivencia al año, siendo equiparables las supervivencias obtenidas entre la FNL intrahospitalaria y la angioplastía primaria. Estos resultados animaron a varios grupos a iniciar estudios con el objeto de definir mejor estos tiempos. En este sentido, se diseñaron estrategias y comparaciones de diversa índole. Son varios los estudios diseñados para comparar el tratamiento trombolítico *in situ* (por ejemplo, en hospitales comarcales) frente al traslado al centro de referencia para realización de angioplastía primaria⁷⁻¹¹ Keeley et al³ en su meta-análisis obtienen una tasa de muerte, reinfarto y AVC del 8% con angioplastía primaria

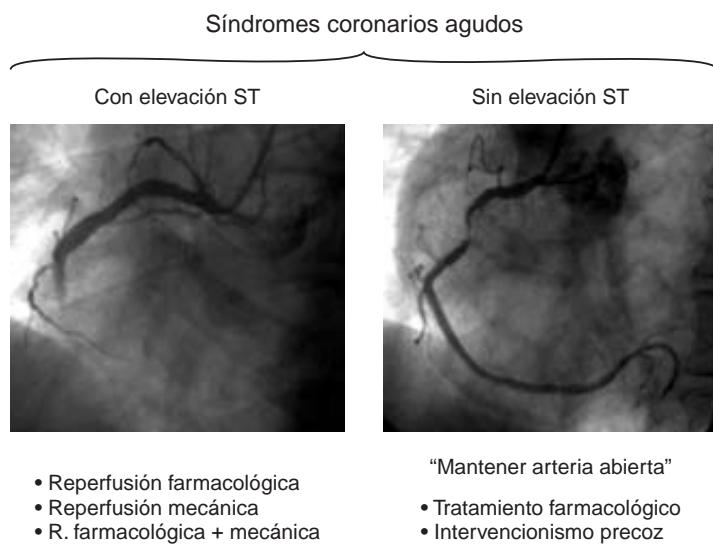


Fig. 1. Síndromes coronarios agudos.

frente al 15% en los tratados *in situ* ($p < 0.0001$). Estos resultados se confirman en los estudios DANAMI 1 y 2⁸ y PRAGUE 1 y 2.^{12,13} Sin embargo, en este último, se obtuvo un resultado en cierta medida no esperado: mientras que en la población total el ICP precoz obtuvo los mejores resultados frente al tratamiento fibrinolítico *in situ* cuando se analizaron subgrupos según el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio de la terapia de reperfusión, no se obtuvieron diferencias significativas entre el ICP y la FNL en los sujetos que recibieron tratamiento en las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas; por su parte, los que recibieron tratamiento con FNL *in situ* entre las 3 y las 12 horas de inicio de los síntomas tuvieron más del doble de mortalidad (15.3% frente a 6%, $p < 0.02$) que los que fueron enviados para ICP (*Figura 2*). Estos hallazgos llevaron a varios autores a preguntarse si realmente el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión era importante no sólo a corto plazo sino también a largo plazo. Así, Nallamothu y Bates¹⁴ llegaron a afirmar que por cada 10 minutos de retraso del ICP se reducía un 1% el beneficio de la ICP sobre la FNL. Por su parte, De Luca et al¹⁵ afirmaron que ese tiempo predecía la mortalidad un año después de haberse realizado la angioplastía primaria: el riesgo relativo de mortalidad aumentaba en su análisis un 7.5% por cada 30 minutos de retraso en el ICP.

Como ya se ha mencionado, el “tiempo puerta-balón” se relaciona con la mortalidad tanto precoz como tardía.¹⁶ El grupo que fue sometido a

reperfusión mediante ICP con un tiempo puerta-balón mayor de 3 horas presentó una mortalidad al año y a los 10 años superiores a los que tenían un tiempo menor de 1.5 horas: 15% y 30% frente al 5% y el 12% respectivamente ($p < 0.0001$). Estos hallazgos son más evidentes si se estudian grupos de pacientes de alto riesgo (mayores de 70 años, infartos anteriores, Killip 3 ó 4). Este mismo grupo recientemente ha publicado que, además de un corto tiempo puerta-balón (menor de 2 horas) el acudir precozmente a un servicio de Urgencias (idealmente en las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas) disminuye la mortalidad a corto y largo plazo.

Entre las modernas medidas farmacológicas destaca el uso de los inhibidores IIb/IIIa de las plaquetas. En el seno de un SCACEST el inhibidor a utilizar es el abciximab,¹⁷⁻²¹ que ha demostrado excelentes resultados. Este inhibidor se ha mostrado especialmente útil en los pacientes que son sometidos a ICP.²¹

Entre las técnicas mecánicas hay que destacar la extensión en la colocación de stents directos y el uso de dispositivos de protección distal. El uso de stents fármaco-activos en el IAM con elevación del ST ha sido muy discutido. Los recientes estudios TYPHOON²² y PASSION²³ (con stents de rapamicina y paclitaxel respectivamente) han demostrado que no aumentan la mortalidad, el re-infarto ni la trombosis del mismo comparados con los stents metálicos convencionales. De ellos, los stents de rapamicina han mostrado un mayor beneficio reduciendo el objetivo compuesto primario y la revascularización del vaso tratado.

Otra de las controversias actuales es el papel de la angioplastía facilitada. Todavía hoy no podemos decir que haya una estrategia de manejo del IAM con elevación del ST óptima. Conceptualmente ha habido varios cambios con el tiempo. En la actualidad se acepta la idea de que la ICP ofrece mejores resultados si se hace en un tiempo breve, obteniéndose similares resultados con la FNL iniciada en las 3 primeras horas del cuadro clínico. Pasado este tiempo, hasta ahora, la primacía de la ICP es clara. También comienza a haber más acuerdo en lo que se refiere a la aproximación combinada mediante reperfusión farmacológica y mecánica de numerosos pacientes. De hecho, en un estudio de Danerman et al la estrategia que obtuvo mejores resultados (flujo TIMI 3) fue la denominada “fármaco-invasiva”. Además no observaron diferencias, al estra-

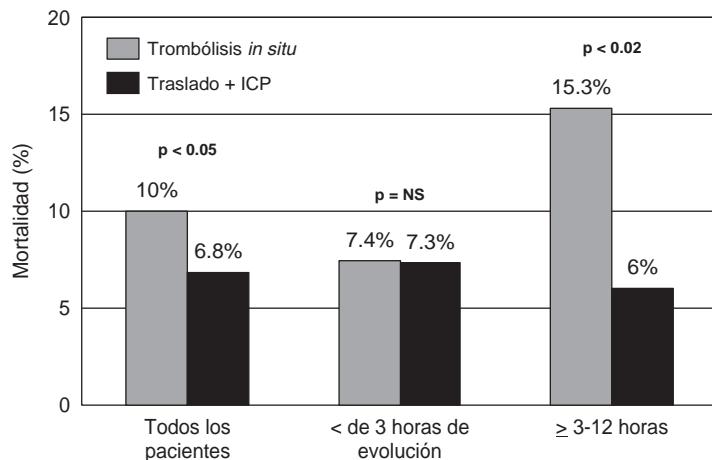


Fig. 2. Tratamiento trombolítico *in situ* (Hospitales Comarcals/Nvl 2) vs traslado + angioplastía primaria (Hospitales con ICP). Estudio PRAGUE - 2. Mortalidad 30 días en relación a inicio síntomas - randomización.

tificar en centros con ICP (que acogen el 40% de los infartos) y sin ICP (60% de los infartos): en los últimos la estrategia farmacológica seguida de ICP obtuvo similares resultados que la ICP primaria; en los centros sin ICP obtuvieron mejor flujo TIMI los sujetos tratados previamente con FNL (*Figura 3*). Esta misma estrategia ha sido la base de varios estudios recientes²⁴⁻²⁶ que han querido evaluar mejor esta opción y salir al paso de algunas limitaciones que presentaban los estudios previos.

El estudio ASSENT-4²⁴ valoraba la eficacia y seguridad de la FNL prehospitalaria durante el traslado a un centro con ICP para realizar intervencionismo precoz frente a la angioplastía primaria. Hubo de ser suspendido precozmente dado que en un análisis intermedio, cuando lle-

ván reclutados 2,500 pacientes, porque el objetivo combinado primario (muerte, shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca a los 90 días) era llamativamente mayor en los pacientes sometidos a FNL prehospitalaria durante su traslado que los asignados a ICP primaria. Este fracaso se ha atribuido principalmente a la presencia de un mayor estado protrombótico que aparece como consecuencia del tratamiento fibrinolítico; también aparecieron un mayor número de hemorragias, otros factores fueron el menor uso de inhibidores IIb/IIIa durante la ICP de los pacientes tratados con FNL, el escaso tiempo transcurrido desde la FNL al ICP (menor de 2 horas), lo que aumentó las complicaciones, y a que se inició el tratamiento fibrinolítico con mucho tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. Por estos motivos se diseñó el estudio WEST,²⁷ recientemente publicado. Incluyó 300 pacientes y los randomizó en tres brazos: FNL prehospitalaria y tratamiento médico, FNL hospitalaria e ICP en 24 horas y angioplastía primaria. La estrategia de FNL con ICP diferido un máximo de 24 horas mostró unos resultados similares al ICP primario, si bien hubo un 28% de pacientes de la estrategia combinada que precisaron ICP urgente por fallo de la FNL.

Un último aspecto a recordar hace referencia a la reproducibilidad y aplicabilidad en la práctica clínica diaria de las estrategias empleadas en los estudios clínicos. De especial importancia ya que, en el día a día se aprecian grandes diferencias en las poblaciones y en los recursos disponibles para el tratamiento del IAM con elevación del ST. Se observan generalmente diferencias en los resultados según el volumen de procedimientos de FNL y angioplastía primaria que se realicen al

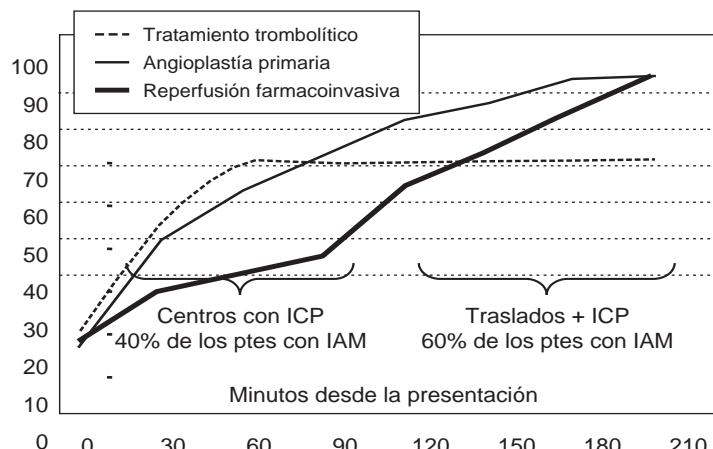


Fig. 3. Angioplastía “facilitada” o reperfusión “farmacoinvasiva”. Perfusion adecuada en la ARI (flujo TIMI 3) en relación al tiempo y a la estrategia de reperfusión. Danerman HL, Sobel BE. JACC 2003; 42: 646

Tabla I. Estrategias de reperfusión: indicaciones.

| Fibrinólisis preferida | Intervencionismo percutáneo preferido |
|----------------------------------|--|
| Desplazamiento prolongado | Shock cardiogénico |
| Hemodinámica no disponible | Inestabilidad hemodinámica |
| Dificultad en el acceso vascular | Riesgo de hemorragia |
| Puerta-balón > 90-150 minutos | Killip ≥ 2 |
| < 2 horas inicio de los síntomas | Puerta-balón < 90 minutos |
| Centro sin experiencia | Centro con experiencia en ICP |
| | Síntomas > 2-3 horas |
| | Edad > 75 años |
| | Fibrinólisis fallida (ACTP de rescate) |
| | Traslado hospitalario 90-150 minutos |
| | Infarto previo en otros territorios |

año: en centros con volumen alto (> 100) la mortalidad de 3.4% y 5.4% frente al 5.9% y 6.2% de centros con poco volumen (< 25).

En resumen, podría recapitularse la situación actual estableciendo una serie de principios generales (*Tabla I*). A la vista de numerosos estudios (Keeley) el ICP primario ha mostrado ser superior a la FNL extrahospitalaria si se realiza en un centro con experiencia y en los primeros 90 minutos desde el inicio de los síntomas, ya que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inflado

del balón se relaciona directamente con la mortalidad al año y a largo plazo. Estrategias de diagnóstico y tratamiento precoz^{27,28} en las que se logre reducir el tiempo hasta el inicio del tratamiento, bien del ICP bien de la FNL precoz y posteriormente remitir al paciente a un centro con intervencionismo. Los tiempos referidos así como las recomendaciones vienen recogidas en las Guías de Práctica Clínica de Intervencionismo Coronario Percutáneo de la Sociedad Europea de Cardiología del 2006.

Referencias

1. BOERSMA E, MAAS AC, DECKERS JW, SIMOOONS ML: *Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour*. Lancet 1996; 348 (9030): 771-5.
2. STONE GW, COX D, GARCIA E, BRODIE BR, MORICE MC, GRIFFIN J, MATTOS L, LANSKY AJ, O'NEILL: *Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials*. Circulation 2001; 104(6): 636-41.
3. KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL: *Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials*. Lancet 2003; 361: 13-20.
4. SCHÖMIG A, NDREPEPA G, MEHILLI J, SCHWAIGER M, SCHÜHLEN H, NEKOLLA S, ET AL: *Therapy-Dependent Influence of Time-to-Treatment Interval on Myocardial Salvage in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Coronary Artery Stenting or Thrombolysis*. Circulation 2003; 108: 1084-8.
5. ZIJLSTRA F, PATEL A, JONES M, GRINES CL, ELLIS S, GARCIA E, ET AL: *Clinical characteristics and outcome of patients with early (< 2 h), intermediate (2-4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction*. Eur Heart J. 2002; 23(7): 550-7.
6. DANCHIN N, BLANCHARD D, STEG PG, SAUVAL P, HANANIA G, GOLDSTEIN P, CAMBOU JP, GUERET P, VAUR L, BOUTALIB Y, GENES N, LABLANCHE JM; 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(14): 1909-15.
7. VERMEER F, OUDE OPHUIS AJ, VD BERG EJ, BRUNNINKHUIS LG, WERTER CJ, BOEHMER AG, LOUSBERG AH, DASSEN WR, BAR FW: *Prospective randomized comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study*. Heart 1999; 82(4): 426-31.
8. MADSEN JK, GRANDE P, SAUNAMAKI K, THAYSSSEN P, KASSIS E, ERIKSEN U, RASMUSSEN K, HAUNSO S, NIELSEN TT, HAGHFELT T, FRITZ-HANSEN P, HJELMS E, PAULSEN PK, ALSTRUP P, ARENDRUP H, NIEBUHR-JØRGENSEN U, ANDERSEN LI: *Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction*. Circulation 1997; 96(3): 748-55.
9. ANDERSEN HR, NIELSEN TT, RASMUSSEN K, THUESEN L, KELBAEK H, THAYSSSEN P, ABILDGAARD U, PEDERSEN F, MADSEN JK, GRANDE P, VILLADSEN AB, KRUSELL LR, HAGHFELT T, LOMHOLT P, HUSTED SE, VIGHOLT E, KJAERGARD HK, MORTENSEN LS; DANAMI-2 Investigators. *A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction*. N Engl J Med 2003; 349(8): 733-42.
10. GRINES CL, WESTERHAUSEN DR JR, GRINES LL, HANLON JT, LOGEMANN TL, NIEMELA M, WEAVER WD, GRAHAM M, BOURA J, O'NEILL WW, BALES-TRINI C; Air PAMI Study Group. *A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study*. J Am Coll Cardiol 2002; 39(11): 1713-9. (Air-PAMI).
11. BETRIU A, MASOTTI M: *Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis*. Am J Cardiol 2005; 95(1): 100-1.
12. WIDIMSKY P, GROCH L, ZELIZKO M, ASCHERMANN M, BEDNAR F, SURYAPRANATA H: *Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital*

- without a catheterization laboratory. The PRA-GUE study.* Eur Heart J 2000; 21(10): 823-31.
13. WIDIMSKY P, BUDESINSKY T, VORAC D, GROCH L, ZELIZKO M, ASCHERMANN M, BRANNY M, ST'ASEK J, FORMANEK P; 'PRAGUE' Study Group Investigators. *Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2.* Eur Heart J 2003; 24(1): 94-104.
 14. NALLAMOTHU BK, BATES ER: *Percutaneous coronary intervention vs fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything?* Am J Cardiol 2003; 92: 824-6.
 15. DE LUCA G, SURYAPRANATA H, OTTERVANGER JP, ANTMAN EM: *Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts.* Circulation 2004; 109(10): 1223-5.
 16. BRODIE BR, HANSEN C, STUCKEY TD, RICHTER S, VERSTEEG DS, GUPTA N, DOWNEY WE, PULSIPHER M: *Door-to-balloon time with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction impacts late cardiac mortality in high-risk patients and patients presenting early after the onset of symptoms.* J Am Coll Cardiol 2006; 47(2): 289-95.
 17. DE LUCA G, SURYAPRANATA H, STONE GW, ANTONIUCCI D, TCHENG JE, NEUMANN FJ, VAN DE WERF F, ANTMAN EM, TOPOL EJ: *Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials.* JAMA 2005; 293(14): 1759-65.
 18. MONTALESCOT G, BARRAGAN P, WITTENBERG O, ECOLAN P, ELHADAD S, VILLAIN P, ET AL: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction.* N Engl J Med 2001; 344(25): 1895-903.
 19. STONE GW, GRINES CL, COX DA, ET AL: *Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction.* N Engl J Med 2002; 346(13): 957-66.
 20. NEUMANN FJ, KASTRATI A, SCHMITT C, ET AL: *Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 2000; 35(4): 915-21.
 21. ANTONIUCCI D, RODRÍGUEZ A, HEMPEL A, ET AL: *A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 2003; 42(11): 1879-85. (ACE).
 22. SPAULDING C, HENRY P, TEIGER E, BEATT K, BRAMUCCI E, CARRIE D, ET AL: *Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. TYPHOON Investigators.* N Engl J Med 2006; 355: 1093-1104.
 23. LAARMAN GJ, SUTTORP MJ, DIRKSEN MT, VAN HEE-BEEK L, KIEMENEIJ F, SLAGBOOM T, ET AL: *Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention.* N Engl J Med 2006; 355(11): 1105-13.
 24. *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): randomized trial.* Lancet 2006; 367(9510): 569-78.
 25. *ADVANCE MI Investigators. Facilitated percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: results from the prematurely terminated ADDressing the Value of facilitated Angioplasty after Combination therapy or Eptifibatide monotherapy in acute Myocardial Infarction (ADVANCE MI) trial.* Am Heart J 2005; 150(3): 391.
 26. ELLIS SG, ARMSTRONG P, BETRIU A, BRODIE B, HERRMANN H, MONTALESCOT G, ET AL: *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. Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events Investigators.* Am Heart J 2004; 147(4): E16.
 27. 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(13): 1530-8.
 28. ORTOLANI P, MARZOCCHI A, MARROZZINI C, PALMERINI T, SAIA F, SERANTONI C, AQUILINA M, SILENZI S, BALDAZZI F, GROSSETO D, TAGLIERI N, COOKE RM, BACCHI-REGGANI ML, BRANZI A: *Clinical impact of direct referral to primary percutaneous coronary intervention following pre-hospital diagnosis of ST-elevation myocardial infarction.* Eur Heart J 2006; 27(13): 1550-7.