

En todos los pacientes que han recibido tratamiento trombolítico debe realizarse estrategia farmacoinvasiva en las primeras 24 horas

All Patients Treated with Thrombolytic Agents Should Undergo a Pharmacoinvasive Strategy in the First 24 Hours

Agonista

MARCELO O. BETTINOTTI^{MTSAC, 1}

El infarto con supradesnivel del segmento ST (IAMST) constituye una causa importante de muerte y hospitalización. El objetivo terapéutico en la fase aguda del IAMST es la rápida y permanente restauración del flujo sanguíneo epicárdico con la consiguiente mejoría de la perfusión tisular. (1) Numerosos estudios han demostrado la superioridad de la angioplastia primaria (AP) vs. la terapia fibrinolítica (TF), siempre y cuando esta pueda implementarse en un tiempo razonable. (1, 2) Sin embargo, la mayoría de los pacientes de nuestro país acuden primariamente a un centro sin un programa de hemodinamia. Con el objeto de obtener rápidamente reperusión, dichos centros optan por la administración temprana de TF. Su administración dentro de las primeras 3 horas de dolor resulta una estrategia favorable y probablemente equivalente a la AP. (3, 4) Incluso cuando se utilice el mejor de los trombolíticos disponibles en la actualidad (t-PA en pauta acelerada), la TF posee limitaciones. Aproximadamente un 20% de los pacientes no alcanzan una reperusión exitosa y mantenida. (5) Esta tasa aumenta aún más cuando se emplea un trombolítico de probada menor eficacia como la estreptoquinasa, como ocurre mayormente en nuestro medio.

Ciertamente, el manejo de la fase aguda del IAMST en centros de menor complejidad presenta un dilema terapéutico y demanda una serie de decisiones que deben tomarse en forma expeditiva con respecto al tipo de estrategia de reperusión y el eventual traslado a un centro con hemodinamia. Si bien la AP es superior a la TF, el beneficio de ambas terapéuticas se encuentra estrechamente ligado al tiempo de evolución de la isquemia que conduce a la necrosis miocárdica. En ese sentido, un metaanálisis de 23 ensayos aleatorizados que comparó las terapias de reperusión mecánica y farmacológica demostró que la presencia de un tiempo de traslado > 62 minutos elimina el beneficio de la AP. (6) Este fenómeno también se observó en el mundo real, en donde la presencia de una demora ≥ 120 minutos neutralizó el beneficio de la reperusión mecánica con respecto a la TF. (7) Por otra parte, existen algunos indicios de que el impacto clínico de la demora percutánea depende del grado de demora en la presentación del paciente. En pacientes con una presentación tardía

(tiempo dolor-centro ≥ 120 minutos), la superioridad de la AP se mantiene hasta una demora percutánea de 190 minutos, mientras que pacientes con una presentación más precoz toleran demoras menores (< 94 minutos). (7) Es probable que esto se deba a la resistencia a la fibrinólisis en trombos organizados asociados con infartos con un tiempo de evolución mayor.

La implementación de una estrategia *farmacoinvasiva* o de reperusión combinada (TF seguida de angioplastia) podría brindar lo mejor de cada mundo, alcanzando una reperusión rápida, optimizada y estabilizada mediante la angioplastia. Varios estudios evaluaron el papel de la angiografía ultraprecoz (< 2 horas) luego de la administración de TF. (1, 8) Esta estrategia denominada AP *facilitada* arrojó resultados poco alentadores debido a tasas mayores de sangrado y trombosis, esta última debido a la obtención de una antiagregación plaquetaria insuficiente. (8) Actualmente, el manejo farmacológico perioperatorio de la AP ha evolucionado sustancialmente, con el logro de niveles elevados de antiagregación plaquetaria y niveles bajos de sangrado. Conjuntamente, el uso adyuvante de tromboaspiración y el implante de *stents* más finos y menos trombogénicos ha permitido la realización del procedimiento luego de la TF de forma segura y eficaz.

Los resultados de ensayos clínicos aleatorizados más recientes que evaluaron el papel de una estrategia invasiva de rutina luego de TF se caracterizaron por ser de pequeño tamaño y utilizaron subrogantes como objetivos primarios. (9-13) Sin embargo, la mayoría demostró una mejora de los resultados clínicos con la implementación de cateterismo precoz en pacientes con riesgo de vida elevado. (9, 13)

En el estudio GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda), el cateterismo precoz (6-24 horas) luego de TF exitosa en pacientes estables fue comparado con una estrategia guiada por la detección de isquemia. (14) En este estudio, la estrategia invasiva arrojó una tasa anual menor de mortalidad, reinfarto o revascularización. (14) El estudio TRANSFER-AMI (Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute

Myocardial Infarction, $n = 1.059$) mostró una reducción significativa del objetivo combinado de muerte, reinfarto, isquemia o desarrollo de insuficiencia cardíaca al mes de seguimiento en comparación con una estrategia conservadora. (13) Estos hallazgos indican que pacientes con IAMST, hemodinámicamente estables, o con riesgo de vida elevado se benefician con una estrategia invasiva dentro de las 6-12 horas de la TF. Los beneficios residen en la reducción del reinfarto y la isquemia recurrente.

El estudio STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) aleatorizó 1.892 pacientes con IAMST con ≤ 3 horas de dolor y un tiempo estimado de demora para la realización de la AP > 60 minutos a dos estrategias de perfusión: *farmacoinvasiva* (TF seguida de angioplastia) vs. AP. (15) El objetivo primario ocurrió en el 12,4% en la estrategia *farmacoinvasiva* y en el 14,3% en el grupo AP ($p = 0,21$), observándose una tasa mayor de sangrado cerebral con la estrategia *farmacoinvasiva* (1,0% vs. 0,2%; $p = 0,04$). Durante el curso del estudio, se realizó una enmienda del protocolo, que consistió en la reducción de la dosis del agente fibrinolítico en pacientes añosos. Luego de la enmienda, la tasa de sangrado cerebral se redujo al 0,5%, similar a la del grupo AP. (15) La estrategia *farmacoinvasiva* presentó un grado de demora en el inicio de la terapia de perfusión sensiblemente menor que el grupo AP (mediana 100 vs. 178 minutos), permitiendo la realización de angioplastia de forma más tardía (mediana 600 vs. 170 minutos). Indudablemente, una de las ventajas de la estrategia *farmacoinvasiva* es que al ser iniciada en el centro primario facilita la logística, que le otorga al sistema de salud un tiempo adicional para organizar el traslado en un carácter no urgente para la realización del cateterismo y eventual angioplastia. Los hallazgos de este estudio sugieren que la estrategia *farmacoinvasiva* es factible y con una eficacia similar a la AP, aunque su seguridad depende del riesgo hemorrágico inherente del paciente.

En resumen, existen diversos escenarios terapéuticos que deben contemplarse en pacientes con IAMST. La AP resulta la primera opción terapéutica en pacientes que concurren a centros de alta complejidad o en pacientes que se presentan en centros de menor complejidad con una demora estimada de traslado < 120 minutos o con contraindicación de TF (p. ej., riesgo elevado de sangrado o compromiso hemodinámico).

Por otro lado, la implementación de una estrategia *farmacoinvasiva* parece especialmente atractiva en pacientes con presentación precoz (primeras 3 horas del inicio del dolor) a un centro de menor complejidad, riesgo de vida elevado y riesgo de sangrado bajo. Con presentaciones más tardías, la eficacia de la TF disminuye sensiblemente y es probable que su baja eficacia no justifique su administración debido al riesgo de sangrado, aconsejándose el transporte para la realización urgente de AP.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140. <http://doi.org/mn9>
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20. <http://doi.org/c7p2r9>
- Bainey KR, Senaratne MP. Is the outcomes of early ST-segment resolution after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction always favorable? *J Electrocardiol* 2005;38:354-60. <http://doi.org/c2cc4b>
- Dong J, Ndrepepa G, Schmitt C, Mehilli J, Schmieder S, Schwaiger M, et al. Early resolution of ST-segment elevation correlates with myocardial salvage assessed by Tc-99m sestamibi scintigraphy in patients with acute myocardial infarction after mechanical or thrombolytic reperfusion therapy. *Circulation* 2002;105:2946-9. <http://doi.org/c6r7pb>
- Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000;139:1046-53. <http://doi.org/d79wcj>
- Tarantini G, Ramondo A, Napodano M, Bilato C, Buja P, Isabella G, et al. Time delay-adjusted survival benefit of angioplasty over thrombolysis in acute myocardial infarction: influence of time from symptom onset. *Ital Heart J* 2004;5:844-50.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018549>
- Kiernan TJ, Ting HH, Gersh BJ. Facilitated percutaneous coronary intervention: current concepts, promises, and pitfalls. *Eur Heart J* 2007;28:1545-53. <http://doi.org/bhshdd>
- Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al. 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. <http://doi.org/fv574t>
- Bodi V, Rumiz E, Merlos P, Nunez J, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, et al. One-week and 6-month cardiovascular magnetic resonance outcome of the pharmacoinvasive strategy and primary angioplasty for the reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:111-20.
- Capodanno D, Dangas G. Facilitated/pharmaco-invasive approaches in STEMI. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:177-80. <http://doi.org/mpb>
- Welsh RC, Armstrong PW. Contemporary pharmacological reperfusion in ST elevation myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:340-6. <http://doi.org/mpc>
- Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-18. <http://doi.org/b3rtrg>
- 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. <http://doi.org/d42t34>
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87. <http://doi.org/mb9>

Antagonista

ALFREDO C. PIOMBO^{MTSAC, 1}

“En una época de engaño universal decir la verdad es un acto revolucionario.”

Frase atribuida a **GEORGE ORWELL**

¿QUÉ ES LA “FARMACOINVASIVIDAD”?

El tema que nos ocupa empieza con un problema: ¿a qué llamar tratamiento o estrategia farmacoinvasiva?

En principio, la lógica indica que nos estamos refiriendo al empleo de fármacos combinados con un tratamiento invasivo. En la práctica cardiológica se refiere específicamente al empleo de la angiografía coronaria habitualmente combinada con la revascularización percutánea mediante angioplastia (ATC) del vaso responsable de un infarto agudo de miocardio (IAM) luego del uso de drogas trombolíticas indicadas como tratamiento de perfusión de dicho evento.

En realidad, tanto una estrategia de ATC de rescate como de ATC facilitada son estrategias farmacoinvasivas. Pero en la práctica el término se ha restringido a la indicación *sistemática* de la angiografía/ATC *a posteriori* de un IAM que fue tratado con trombolíticos. Esto implica que en este esquema no se considera desde un punto de vista no invasivo si hubo o no perfusión o, dicho de otra manera, si la droga lítica fue eficaz o ineficaz.

Sancionada por el uso, admitamos a esta última como la definición del tema que nos ocupará en esta controversia.

¿QUÉ ES UN (RE)INFARTO?

Es notable lo ocurrido con el IAM a lo largo de los años. Pasó de ser una de las entidades nosológicas más sencillas de definir a transformarse en una de las más complejas. Así, hace ya más de una década surgió la “Primera Definición Universal del Infarto Agudo de Miocardio”, (1) que debió ser reemplazada posteriormente por una segunda (2) y recientemente por una tercera definición. (3) Si bien esto no se debe a una sola razón, claramente el surgimiento del dosaje de las troponinas para el diagnóstico de necrosis miocárdica, hasta entonces patrimonio de la creatincinasa (CK) y su fracción miocárdica (CK-MB), fue el detonante fundamental para la aparición de las nuevas “definiciones universales”.

La definición de reinfarto es tanto o más compleja, en especial cuando ocurre en las primeras horas luego de un IAM. Por eso, cada estudio adopta su propia definición y raramente encontramos una coincidencia plena entre ellos. Se ha llegado a recomendar el diagnóstico de reinfarto basado en el dosaje de troponinas cuando la evidencia al respecto es prácticamente nula. (2)

LOS ESTUDIOS DE ESTRATEGIA FARMACOINVASIVA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Nos ocuparemos aquí solamente de los estudios más importantes que analizaron la estrategia farmacoinvasiva haciendo abstracción de los que analizaron las técnicas invasivas de rescate y los que examinaron la así llamada “angioplastia facilitada”. Analizaremos los siguientes estudios que aleatorizaron al menos 500 pacientes, si bien sus diseños son distintos: GRACIA-1, CARESS-in-AMI y TRANSFER-AMI. (4-6) También comentaremos el metaanálisis de D’Souza y colaboradores. (7)

El estudio español GRACIA-1 (4) aleatorizó 500 pacientes con IAM con supradesnivel del ST (IAM-ST) tratados con activador tisular del plasminógeno a angiografía con eventual intervención percutánea dentro de las 24 horas de la trombólisis o a un esquema conservador guiado por isquemia. El punto final fue muerte, reinfarto o revascularización dentro de los 12 meses. Fueron revascularizados el 84% de los pacientes del grupo invasivo y el 20% del grupo conservador. El punto final ocurrió en el 9% del primer grupo *vs.* el 21% del segundo ($p < 0,001$). Sin embargo, si se excluye la indicación de nueva revascularización, la diferencia entre eventos duros deja de ser estadísticamente significativa. El tiempo medio entre la trombólisis y la ATC en el grupo invasivo fue de 16,7 horas.

El estudio internacional europeo CARESS-in-AMI (5) aleatorizó 600 pacientes con IAMST y características de riesgo alto tratados con reteplase a mitad de dosis y abciximab a un grupo de traslado inmediato a un centro para realización de angiografía y ATC o a un grupo de permanencia en el hospital de origen con traslado para intervención solo en el caso de necesidad clínica (ausencia de criterios no invasivos de perfusión, deterioro hemodinámico). El punto final fue muerte, reinfarto o isquemia refractaria a los 30 días. Se realizó angioplastia en el 85,6% del primer grupo y en el 30,3% del segundo. El tiempo medio entre la trombólisis y la ATC en el grupo invasivo fue de 135 minutos (2,2 horas). El punto final se dio en el 4,4% del grupo invasivo *vs.* el 10,7% del conservador ($p = 0,004$). Esta diferencia se debió exclusivamente a la recurrencia isquémica, mientras que no hubo diferencias en reinfarto o muerte. En los resultados observados luego de un año de seguimiento, el punto final primario dejó de tener diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,07$).

El estudio canadiense TRANSFER-AMI (6) aleatorizó 1.059 pacientes de riesgo alto con IAMST tratados con tenecteplase en centros sin capacidad de ATC a ser trasladados a otro centro para realización de angiografía/angioplastia dentro de las 6 horas de recibido el fibrinolítico o a tratamiento habitual con traslado en caso de

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Jefe de la Unidad Coronaria del Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich”. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

necesidad clínica (rescate); en este grupo se recomendó realizar una angiografía coronaria dentro de las 2 semanas de la aleatorización. El punto final fue muerte, reinfarto, isquemia recurrente, aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva o *shock* cardiogénico a los 30 días. El tiempo transcurrido entre el fibrinolítico y la ATC en el grupo invasivo fue de 3,9 horas. En total se realizó angioplastia en el 85% del grupo invasivo y en el 67% del conservador. El punto final se produjo en el 11% del primer grupo *vs.* el 17,2% del segundo ($p = 0,004$). Al analizar los eventos por separado, no se observaron diferencias significativas en muerte, reinfarto ni *shock* cardiogénico. La diferencia más significativa fue nuevamente la recurrencia de isquemia.

El metaanálisis de D'Souza

Autores de la ciudad inglesa de Manchester publicaron en 2011 un metaanálisis que comparó la angioplastia precoz de rutina *vs.* la angioplastia guiada por isquemia posttrombólisis en el IAMST. (7) Comprendió ocho estudios publicados entre 2000 y 2010, entre los que estaban incluidos los tres principales que ya hemos comentado, totalizando una población de 3.195 pacientes. El punto final combinado de reinfarto, muerte o isquemia recurrente a los 30 días se alcanzó en el 7,3% del primer grupo *vs.* el 13,5% del segundo ($p < 0,0001$), a expensas de disminución del reinfarto y la isquemia. La mortalidad y las hemorragias graves no fueron diferentes en su significación estadística. Es interesante destacar que los autores no hallaron una relación definida entre el momento de la angioplastia y la administración del fibrinolítico con la tasa de eventos registrados.

¿Cómo entender los resultados?

Dos hechos surgen con nitidez de los diversos estudios clínicos aleatorizados que hemos comentado. Primero: no se ha podido demostrar hasta el momento que la estrategia farmacoinvasiva prolongue la vida de los pacientes con IAMST. Segundo: se ha registrado que esta estrategia terapéutica tiene impacto favorable sobre el desarrollo de nuevos eventos isquémicos, tanto angina de pecho como reinfarto.

Algunos datos no demasiado difundidos de estos estudios ameritan de todos modos una breve revisión. El estudio CARESS-in-AMI parece poco útil, ya que el empleo sistemático de reteplase a mitad de dosis más abciximab no es práctica habitual en ningún medio. El empleo de clopidogrel, droga que reduce la mortalidad en el IAMST reciba o no tratamiento trombolítico, (8) fue distinto en los grupos comparados. En el CARESS fue del 57,1% en el grupo conservador *vs.* el 85,9% en el grupo invasivo ($p < 0,0001$). En el estudio TRANSFER-AMI las cifras fueron del 68,8% y del 88,5%, respectivamente ($p < 0,001$). Este sesgo de tratamiento favorece al grupo invasivo pudiendo mejorar sus resultados.

Las drogas trombolíticas empleadas en los distintos estudios fueron trombolíticos fibrinoespecíficos: alteplase, reteplase, tenecteplase. Lamentablemente,

esto los hace inaplicables en nuestro medio, donde la estreptoquinasa es prácticamente el único fibrinolítico utilizado en el IAM. (9)

EL PROBLEMA DEL REINFARTO

El reinfarto que se produce *a posteriori* de un IAMST tratado con fibrinolíticos es un evento poco frecuente. Su incidencia se ubica en alrededor del 3% al 4% a los 30 días y del 2% al 3% de allí a 6 meses. (10, 11) Lamentablemente, los predictores de reinfarto son escasos y de poco valor predictivo para su empleo en la práctica clínica. El más poderoso es probablemente la aparición de angina posinfarto, pero un 50% de los reinfartos se producen sin presentar factores predictivos. (10-12) Un hecho contundente es que un reinfarto es un evento que implica un mal pronóstico. Así, un análisis conjunto de las bases de datos GUSTO I y GUSTO III mostró que la mortalidad aumentaba del 3,5% en ausencia de reinfarto al 11,3% en su presencia (*odds ratio* 3,5; $p < 0,001$). (11) Por eso es difícil comprender cómo una intervención que reduce el reinfarto no impacta sobre la mortalidad. Un tamaño insuficiente de las muestras o problemas en la definición del reinfarto podrían explicar en parte este fenómeno. Si bien los estudios que hemos comentado pueden carecer aisladamente de poder estadístico para demostrar reducción de la mortalidad, también es cierto que tanto el CARESS como el TRANSFER incluyeron pacientes de riesgo alto con lo cual la muestra requerida se achica y que ni siquiera el metaanálisis que incluyó todos los estudios pudo demostrar dicho efecto de la intervención farmacoinvasiva.

CONCLUSIONES

La incertidumbre que existe respecto de este tema queda reflejada en las guías estadounidenses ACC/AHA de este año, que ubican a esta estrategia en la clase II (nivel de evidencia B) pese a tratarse de un país de postura ideológica altamente intervencionista en la cardiopatía isquémica. (13) Clase II significa "evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento/tratamiento".

Ante el interrogante que origina esta controversia, a saber: "¿En todos los pacientes que han recibido tratamiento trombolítico debe realizarse estrategia farmacoinvasiva en las primeras 24 horas?", la respuesta contundente en el momento actual del conocimiento debe ser **no**. Esto no implica que no haya pacientes que se beneficien con este esquema, sin olvidar nunca la ecuación costo-beneficio. Con seguridad los hay. El desafío para el futuro es identificarlos. A modo de ejemplo, el pequeño estudio noruego NORDISTEMI (14) incluyó pacientes que vivían en áreas rurales sin acceso local a laboratorios de hemodinamia con tiempos prolongados de traslado a centros de alta complejidad. Es posible que este tipo de pacientes, en especial los de riesgo alto, sean los más favorecidos con este esquema.

Recuerdo, para finalizar, una frase que cierta vez me dijera la persona que me enseñó a pensar en cardiología, el Dr. Carlos Bertolasi: “Nada es para todos”. Simple y contundente, y especialmente aplicable a estrategias complejas y costosas como la que hoy nos ocupa.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee: Myocardial Infarction Redefined A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69. <http://doi.org/dm4t3t>
2. Thygesen K, Alpert J White H, on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-95. <http://doi.org/fhnv5q>
3. Tygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction: Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-35. <http://doi.org/d42t34>
4. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al, on behalf of the 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045-53. <http://doi.org/d42t34>
5. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al, on behalf of the CARESS-in-AMI (Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators: Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559-68. <http://doi.org/dg8j7h>
6. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al, for the TRANSFER-AMI Trial Investigators: Routine Early Angioplasty after Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-18. <http://doi.org/b3rtrg>
7. D'Souza S, Mamas M, Fraser D, et al. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32:972-82. <http://doi.org/d4pktj>
8. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group: Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21. <http://doi.org/dkdfgd>
9. Blanco P, Gagliardi J, Higa C y cols., por los Investigadores del Área de Investigación SAC y el Consejo de Emergencias Cardiovasculares de la SAC: Infarto agudo de miocardio. Resultados de la Encuesta SAC 2005 en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:163-70.
10. Volpi A, de Vita C, Franzosi M, et al. Predictors of nonfatal reinfarction in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) Data Base. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:608-15. <http://doi.org/dj5g9n>
11. Hudson M, Granger C, Topol E, et al. Early reinfarction after fibrinolysis: experience from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator (alteplase) for occluded coronary arteries (GUSTO I) and global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) trials. *Circulation* 2001;104:1229-35. <http://doi.org/qjgq7s>
12. Piombo A, Gagliardi J, Ulmete E, et al. Prognostic value of clinical

variables for recurrent ischemic events after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1995;18:157-60. <http://doi.org/d6m3bf>

13. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362-e425. <http://doi.org/mpd>

14. Bøhmer 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 NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:102-10. <http://doi.org/cqwx7>

RÉPLICA DEL AGONISTA

Concuerdo con el antagonista, la presentación de un paciente con IAMST de riesgo alto en un centro rural representa el caso ideal para implementar una estrategia farmacoinvasiva.

En nuestro medio, existen dos opciones terapéuticas para este tipo de pacientes: 1) administración de TF de carácter subóptimo, como lo es la estreptoquinasa, sin posterior derivación a un centro de mayor complejidad, o 2) traslado para AP con una demora excesiva. La primera opción se asocia con una tasa baja de reperfusión y una tasa alta de reinfarto, mientras que la segunda se traduce en una tasa alta de reperfusión; sin embargo, su demora se traduce en un tamaño menor de miocardio salvado. En este escenario, el traslado para estudio hemodinámico luego de la administración de TF subóptima sería aún más útil que en los estudios de estrategia farmacoinvasiva mencionados, ya que es de esperar una mayor necesidad de AP de rescate y un riesgo mayor de reinfarto que en aquellos estudios.

Respecto del reinfarto, también coincido con que su definición ha ido modificándose a través del tiempo. Sin embargo, independientemente de su definición, su presentación muchas veces es devastadora, multiplicando el riesgo de muerte cardiovascular (en DANAMI 2, la mortalidad con reinfarto fue del 24,3% vs. el 6,5%; $p < 0,0001$).

Luego de la administración de trombolíticos no específicos como la estreptoquinasa, la tasa de reinfarto se encuentra en alrededor del 4% (con los específicos es mayor del 6-7% ya que generan más reperfusión), mientras que luego de la AP su tasa es cercana al 2%.

Dr. Marcelo O. Bettinotti^{MITSAC}

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Notablemente, coincidimos en esta controversia con el Dr Bettinotti en que **no** en todos los pacientes que han recibido tratamiento trombolítico debe realizarse estrategia farmacoinvasiva en las primeras 24 horas. Así lo afirma el colega al sostener que los pacientes con IAM y “**riesgo de vida elevado**” se benefician con

esta estrategia, y además solamente en lo que hace al reinfarto y la isquemia recurrente.

El citado ensayo STREAM es un interesante estudio pero que a mi juicio no califica para esta controversia, ya que no compara la estrategia farmacoinvasiva con un esquema basado solo en fibrinolíticos, sino con otro esquema invasivo (angioplastia primaria), además de ser aplicable solo a pacientes con menos de 3 horas del inicio de los síntomas y en medios donde se implemente la fibrinólisis prehospitalaria (inexistente en nuestro medio).

Ciertamente no comparto el pensamiento acerca de que la “baja eficacia” del tratamiento trombolítico después de las 3 horas del comienzo del dolor no justifica su utilización. Los trombolíticos han demostrado eficacia hasta las 12 horas del inicio del dolor, si bien sin duda su capacidad de salvar vidas disminuye con

el tiempo, como también sucede con la angioplastia primaria, aunque en menor grado. Por eso no coincido en el traslado sistemático de tales pacientes a menos que se esté seguro de que se realizará en los tiempos adecuados. Siempre es mejor un trombolítico precoz que una angioplastia tardía.

Para finalizar, creo que en el futuro cardiólogos clínicos e intervencionistas deberíamos trabajar en conjunto para saber si estrategias como la “farmacoinvasiva” son útiles apuntando a qué grupos de pacientes y en especial al medio en que nos desempeñamos, obviamente muy distinto al del que provienen muchos valiosos estudios clínicos aleatorizados.

No hay solo un “mundo real”, sino una enorme variedad de “mundos reales”.

Dr. Alfredo C. Piombo^{MTSAC}