

Síndromes isquémicos coronarios agudos con elevación del segmento ST ¿La estrategia farmacomecánica es el futuro del tratamiento universal?

Úrsulo Juárez Herrera*

Resumen

El objetivo del tratamiento médico del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST debe centrarse en ofrecer las medidas farmacológicas que garanticen reperfundir la arteria relacionada al infarto en un tiempo breve, para evitar el daño miocárdico que sucede posterior a las primeras horas de iniciados los síntomas. Se mencionan esquemas farmacológicos de perfusión que incluyen dosis menores de fibrinolíticos, combinación con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, junto con aspirina. El concepto actual de una estrategia farmacoinvasiva, contempla que los enfermos que reciben en forma inicial esta estrategia farmacológica, sean llevados de manera subsecuente a angiografía coronaria, y procedimientos coronarios intervencionistas y que finalmente a través de ésta se garantice que la reoclusión de la arteria involucrada, y el reinfarto se prevengan. Ambas estrategias de perfusión se complementan. Se debe hacer una cuidadosa evaluación en el riesgo de sangrado ya que la combinación farmacológica representa un mayor riesgo de hemorragias, sobre todo en enfermos de edad avanzada.

Palabras clave: Síndromes coronarios agudos. Estrategia fármaco-invasiva. Infarto agudo del miocardio.

Key words: Acute coronary syndromes. Pharmaco-mechanic strategy. Acute myocardial infarction.

Introducción

Los resultados de estudios experimentales tanto en modelos animales como en humanos apoyan fuertemente la noción en la que "el tiempo es músculo"; en efecto, se ha demos-

Summary

ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES.
PHARMACO-MECHANIC STRATEGY IS THE UNIVERSAL
TREATMENT FUTURE?

The main objective in the medical treatment of the ST elevation acute myocardial infarction, must have the intention to reperfuse the culprit involved artery. In order to reduce this time, the pharmaco-invasive strategy may offer rapid flow recanalization in the culprit artery and reduce the damage of the myocardium. The new pharmacologic combinations includes half dose of fibrinolytics, alone or in combination with IIb/IIIa inhibitors, this combination may offer advantages of the flow. This concept involves the that PCI (Percutaneous Coronary Interventions), can be done in a subsequent time. The risk of bleeding is increased with this strategy, and some evaluation or bleeding risk must be done in all patients, as in patients with 75 years and older. (Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 252-257)

trado que la interrupción del flujo coronario de 20 a 60 minutos puede resultar en daño miocárdico irreversible a través del fenómeno de frente de onda de necrosis que se inicia en el subendocardio y se extiende al subepicardio durante un pe-



* Adscrito al Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Profesor adjunto de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Universidad La Salle México D.F.

Correspondencia: Dr. Úrsulo Juárez Herrera. Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080. México, D.F). E-mail: ujuarez@mail.medinet.net.mx

riodo de 6 horas.¹ La mayor cantidad de necrosis del miocardio cardíaco ocurre en las 3 primeras horas, de tal forma que el tiempo para implementar una estrategia de reperfusión que brinde mayor beneficio y mayor posibilidad de rescatar músculo cardíaco será antes de este período de tiempo, una vez que se ha interrumpido el flujo coronario. Por lo tanto las implicaciones de una estrategia terapéutica farmacológica o mecánica marcan que deben ser iniciadas en esta la llamada *ventana terapéutica*.

Razones de la estrategia farmacomecánica

Basados en la hipótesis de la arteria-abierta, la *reperfusión* debe ser lo más rápido, completa y sostenida posible para lograr reducir la mortalidad en el infarto agudo del miocardio (IAM).² Se ha demostrado que cuando la fibrinólisis se administra dentro de los primeros 30 minutos del ingreso al Servicio de Urgencias, la permeabilidad lograda en la arteria responsable del infarto (ARI) es del 62%, y de 74 y 84% a los 45 y 90 minutos respectivamente después de su administración, mientras que con angioplastia coronaria transpercutánea (ACTP), aún teniendo un tiempo puerta-balón idóneo máximo de 120 minutos, la permeabilidad de la ARI a los 90 minutos es más alta de 93%, sin embargo existen períodos intermedios en los cuales la permeabilidad de la ARI con fibrinólisis supera a la ACTP. Por lo tanto aunque la permeabilidad final con ACTP es mayor, existe un tiempo antes de que sea realizada la ACTP en el cual la fibrinólisis reperfunde la ARI más rápidamente. Independientemente de los argumentos anteriores; el tratamiento de reperfusión en el IAM CESST, que puede aplicarse más rápidamente, es el farmacológico, tanto en un escenario intra y extrahospitalario, definitivamente es un tiempo de reperfusión más rápido que la ACTP-1^a. La estrategia farmacoinvasiva se inició en la década de los noventa, sin embargo esta estrategia fue abandonada porque los resultados de los procedimientos coronarios intervencionistas (PCI) posteriores a tratamiento fibrinolítico mostraron peor pronóstico y alta incidencia de eventos adversos, complicaciones relacionadas a los (PCI), como lo señalaron estudios como el TIMI IIA.³ Esto tuvo como resultado que por más de una década los clínicos se mantuvieran expectantes por los PCI realizados inmediatamente posterior a la fibrinólisis. Además el en-

foque y el diseño de los estudios que comparaban fibrinólisis vs. ACTP nacieron en un escenario de debate que hoy día ya no es válido, es decir, anteriormente el concepto que existía era de “uno u otro tratamiento”.

Sin embargo, ¿qué es lo que ha ocurrido en los últimos 15 años?

En primer lugar el tratamiento médico del IAM – CESST, ha tenido mejor definición en cuanto al abordaje farmacológico, desde el advenimiento de nuevos trombolíticos fibrinoespecíficos, el conocimiento de la fisiopatología aterotrombótica (ATT) se ha definido más claramente; mejor conocimiento y definición de los niveles terapéuticos de la heparina no fraccionada (HNF), para una dosificación más segura, y eficaz así como la combinación de estos nuevos fibrinolíticos con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) específicamente la enoxaparina, el advenimiento de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (IGIb/IIIa), que hoy día ocupan un lugar en el tratamiento de los SICA bajo definiciones y criterios basados en evidencias de beneficios. Estos medicamentos forman parte del “Cóctel” terapéutico de la conjunción de estrategias farmacológicamecánica en el IAM-E-ST, IAM-SESST, y en PCI electivos. Por otra parte los avances en los aspectos tecnológicos, en el desarrollo de catéteres y el advenimiento de los stents con medicamentos, aunado desde luego a una mejor depuración en las técnicas de intervencionismo sin duda han evolucionado toda vez que la experiencia acumulada representa un cenit en la “curva de aprendizaje” del intervencionismo, así como los implementos necesarios que se utilizan para prevenir y limitar fenómenos de microembolización distal durante la intervención coronaria. Por último la descripción de una estrecha relación entre la aterotrombosis e inflamación endotelial. Estos cambios son en realidad las principales razones por las cuales a inicios del año 1990, la fibrinólisis y los PCI eran vistos desde un punto de vista competitivo, mientras que para el año 2006 se consideran complementarios, al menos en el abordaje farmacoinvasivo, dando por resultado una integración en el objetivo central de la estrategia de reperfusión. La combinación de ellas, de inicio ofrecen un potencial sinergismo que a la postre ofrecen una estrategia combinada. Al elegir sólo la opción farmacológica desconoceremos las variables que son predictores angiográficos de complicaciones como reoclusión de la arteria relacionada al infarto (ARI), estos son: flujo TIMI

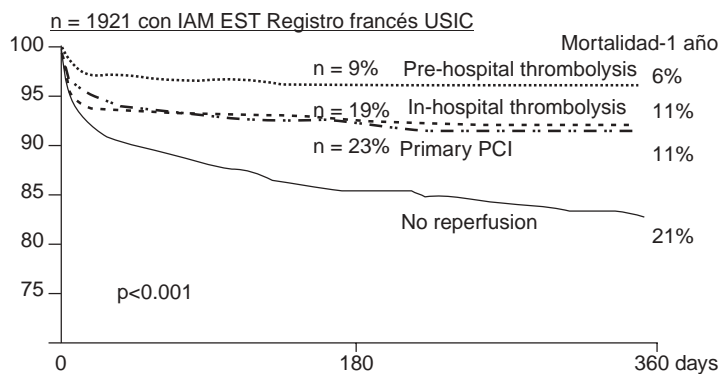


Fig. 1. Impacto de la trombosis prehospitalaria mortalidad a 1 año después del IAM con E-ST.

Se muestra que la fibrinólisis pre-hospitalaria administrada dentro de los primeros 90 minutos de iniciados los síntomas se asocia a una mortalidad baja menor que la administrada intrahospitalaria e incluso que la angioplastia primaria. Modificado de: Danchin N et al. *Circulation* 2004;110:1909-15.

en la ARI, circulación colateral, úlceras en la placa aterosclerosa rota, trombo, y porcentaje de estenosis residual.

Hechos que fundamentan y justifican la estrategia farmacomecánica.

No obstante los favorables resultados de la ACTP-1a sobre la fibrinólisis en el IAMCESST, y las ventajas que esta terapéutica ofrece, y que aunque existen centros con experiencia clínica y práctica para desarrollar ACTP-1a las 24 horas del día, hay serias dificultades logísticas, para que este procedimiento pueda posicionarse en un *mundo real* como un procedimiento rutinario. Desafortunadamente, *en el mundo real el beneficio de la ACTP-1a está limitado por el inevitable retraso de tiempo que implica su implementación*. Si consideramos los resultados de estudios clínicos recientes en los que la fibrinólisis, sobre todo en un escenario pre-hospitalario, y aplicada casi justo al inicio de los síntomas, mejora la sobrevida,^{4,6} en efecto se ha demostrado que el impacto que ha tenido la fibrinólisis pre-hospitalaria ha mostrado en registros con seguimiento a 1 año, menor mortalidad que la ACTP-primaria⁷ (Fig.1). Por otra parte el efecto del transporte de un enfermo a un centro especializado en PCI tiene impacto en la mortalidad a 30 días,⁸ el tiempo que implica el traslado ha sido corroborado en diferentes estudios. El tiempo promedio de algunos estudios que específicamente miden el tiempo de transporte es de 135 minutos *Tabla I*. De tal manera que la estrategia farmacoinvasi-

va ofrece la posibilidad de restaurar el flujo en la ARI antes de definir el destino final del enfermo, inicialmente es un método al alcance de la mayoría de los sistemas de salud y que es factible su implementación, y sobre todo si la restauración del flujo en la ARI es más completa con el PCI realizado subsecuentemente. Los estudios que sentaron las bases de esta estrategia son PACT, SPEED y TIMI 10B y 14; en dichos estudios se aplicaron fibrinolíticos previamente al PCI, la cual fue realizada en un tiempo no mayor a 120 min, las ventajas reportadas de dichos estudios son: En el estudio PACT duplicación del flujo TIMI 3 en el angiograma inicial, en el estudio SPEED reducción del re-infarto y necesidad de revascularización urgente, y en los estudios TIMI 10B-14 mostraron 54% de reducción en mortalidad y de recurrencia del infarto. Es de notarse que en ninguno de estos estudios se incrementó la prevalencia de sangrado mayor debido al PCI realizado inmediato a la fibrinólisis. El análisis de estos tres estudios ha sido reconocido por algunos autores como un potencial sinergismo de ambas estrategias.⁹

La estrategia farmacoinvasiva debe definir las siguientes interrogantes:

1. ¿Cuál es la composición del esquema farmacológico de reperusión más eficaz y que logra flujo TIMI-3 más rápidamente?

El esquema debe incluir y considerar los siguientes argumentos de cada componente:

a) Fibrinolítico

Por más de 2 décadas el fibrinolítico ha sido la piedra angular en el tratamiento del IAMCESST, y por lo tanto es el componente clave del "Cóctel" farmacológico, acompañado de su tratamiento antitrombótico adjunto para mantener y maximizar el beneficio y disolver el trombo oclusivo en la ARI. Hoy en día se conoce que los activadores del plasminógeno fibrino-específicos, como medicamentos de elección, más aún si consideramos la conveniencia de ser aplicados en "Bolo" en un escenario prehospitalario, éstos han mostrado reducir la mortalidad con el empleo de r-TPA y TNK, como lo mostraron los estudios GUSTO-III y ASSENT-2.

b) Aspirina

Se ha demostrado que la aspirina ejerce una potenciación en el beneficio asociado al fibrinolítico, este conocimiento fue definido por estudios pioneros como el GISSI-1 e ISIS-2.

c) Antitrombóticos

Se ha definido con mayor certeza la terapia antitrombótica al considerar, la dosis de la HNF, el bolo inicial (60 u/kg peso), ajustada y la infusión de mantenimiento (12 u/kg/h) a mantener un aPTT entre 65-85 seg. La asociación de fibrinolíticos y HBPM ha mostrado reducir la reoclusión en la ARI y el re-infarto, (estudio ASSENT 3), se esperan los resultados del estudio TIMI-25 que compara ambos tipos de heparinas en el tratamiento del IAM-CESST bajo terapia fibrinolítica.

d) Combinación de dosis reducidas de fibrinolítico e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa El efecto de esta combinación potencia la lisis del coágulo y previene la agregación plaquetaria, sin embargo los resultados de los estudios GUSTO-V y ASSENT-3 no mostraron beneficio en la mortalidad y sí resaltan el riesgo de hemorragia intracraneal en enfermos mayores de 75 años. Estos medicamentos reducen el re-infarto y la necesidad de revascularización urgente (NRVU) y mejoran la perfusión tisular estos hallazgos fueron reportados en el estudio SASTRE.¹⁰ Sin embargo, las evidencias de que éstos contribuyen a reducir la mortalidad es menos clara. De los IGPIIb/IIIa el abciximab es el más estudiado en la estrategia farmacoinvasiva, menos experiencia hay con tirofiban y eptifibatide. La administración del IGPIIb/IIIa parece ser de mayor beneficio en cuanto al pronóstico si éste se aplica antes y no junto al PCI.

e) Inhibidores del ADP (tienopiridinas)

La adición del clopidogrel en el tratamiento del IAMCESST ha sido recientemente evaluada en el estudio CLARITY, en el cual demostró que incrementa el grado de reperfusión en la ARI.

2. ¿Cuál es el esquema de reperfusión más "Seguro" para llevar a los enfermos a un PCI inmediato a un tratamiento fibrinolítico?

No existe a la actualidad un esquema que sea claramente superior a otro, sin embargo algunos estudios como el SPEED, PACT, TIMI 10B y 14, no mostraron mayores eventos adversos por la combinación de medicamentos al ser llevados a PCI.

3. ¿Es posible ampliar la ventana de tiempo, para mejorar la efectividad de la ACTP-1^a?

Para responder esta interrogante, es necesario referirnos a los tiempos registrados que se han medido bajo esta estrategia, y de los reportes

que se disponen en un meta-análisis de 6 estudios de ACTP-1^a realizada a un tiempo mayor o posterior a los 120 min de iniciados los síntomas, se incrementa un 7.5% la mortalidad a 1 año por cada 30 minutos de retraso.⁶ Sin embargo, en la estrategia farmacoinvasiva los estudios requieren definir de manera clara el pronóstico de aquéllos tratados inicialmente con fibrinólisis y aquéllos llevados a ACTP-1^a.

4. ¿Cuál es la mejor combinación en pacientes de edad avanzada?

Se debe considerar en primer lugar que menos del 10% de la población incluida en los estudios controlados es mayor de 75 años, esto obedece a varias razones; tradicionalmente se piensa que existe un beneficio limitado de la fibrinólisis en la edad avanzada, tan sólo el 40% de los pts mayores de 75 años tienen acceso a hospitales con práctica rutinaria de ACTP-1^a, además existe una inclinación natural de incluir a pacientes de bajo riesgo en los estudios aleatorios, ya que la mortalidad es 10 veces mayor en pacientes de edad avanzada que en los jóvenes. Por lo tanto la edad avanzada es un consistente marcador de mayor riesgo para mortalidad y complicaciones hemorrágicas, si se planea administrar IGPIIb/IIIa en combinación con fibrinolíticos. La recomendación en este grupo de edad avanzada es; si se usa un IGPIIb/IIIa ajustar la dosis de HNF por kg de peso y no utilizar el fibri-

Tabla 1. Tiempo transcurrido en realizar el traslado con medio de transporte pre-especificado a un centro especializado en intervencionismo coronario. Estudios controlados

Estudio	Minutos
• DANAMI-2	> 100
• PRAGUE-2	> 100
• NRMI	111 Promedio: ¡más de 135 minutos!
• US Medicare	143
• AIR-PAMI	174

Se muestra el tiempo en minutos que se requirió para llevar a cabo el transporte de un hospital de atención primaria a un centro especializado en intervencionismo coronario. Debe notarse que estos estudios fueron realizados en ciudades con vías de comunicación rápidas y con medios de transporte pre-especificados incluso transporte aéreo.

Modificado de: Pharmacoinvasive Therapy. The Future of Treatment for ST-Elevation Myocardial Infarction. Antman & Van de Werf *Circulation* 2004;109:2480-86

nolítico en caso de usar IGPIIb/IIIa. En este escenario es necesario evaluar el riesgo de sangrado de forma individual. Recientemente los reportes preliminares del estudio SENIOR-PAMI, muestran que la ACTP-1^a no es superior a la terapia fibrinolítica en el IAM con E-ST de mortalidad total en pacientes mayores de 75 años.

5. ¿La inclusión de los nuevos puntos finales secundarios como son el flujo TIMI perfusorio miocárdico, la resolución del ST en el electrocardiograma, y la cuantificación del flujo en la angiografía "TIMI Frame Count", aportarán suficiente poder para detectar una eficacia terapéutica con la estrategia fármaco-invasiva?

El flujo microvascular es el principal determinante del pronóstico en el IAMCSST, esta variable facilitará la evaluación de los nuevos dispositivos de intervención coronaria, como son filtros que previenen la embolización distal al momento del PCI y la evaluación de nuevas moléculas en el futuro del tratamiento adjunto.

Finalmente un reporte preliminar del ASSENT-4 PCI¹¹ (presentado en el Congreso Europeo de Cardiología 2005) que compara dosis completa de TNK + ACTP-1^a vs ACTP-1^a en más de 800 pacientes de cada grupo, muestra que el flujo TIMI-3 en la ARI es mayor en el grupo que recibió TNK vs el grupo de ACTP-1^a antes del PCI (43.6% vs 15.0%), sin embargo éstos son semejantes y mayores al 95% posterior al mismo en ambos grupos. Sin embargo, la mortalidad fue mayor en el grupo TNK+ACTP-1^a vs ACTP-1^a sola (6.0% vs 3.8%). En este estudio se pretendía incluir a un total de 4,000 pts, se detuvo prematuramente la inclusión por estos resultados preliminares, no obstante el análisis completo de este estudio está por definirse, pero probablemente la mayor mortalidad en el grupo que recibió dosis completa de TNK se deba mayor prevalencia de hemorragia intracraneal, lo que hace de manifiesto que se requiera de una mayor evaluación del beneficio clínico de los fibrinolíticos en pts llevados a PCI inmediata posterior a fibrinólisis, sobre todo en dosis completa. Los resultados de este estudio hacen necesario un método que evalúe la estratificación del riesgo de sangrado individual.

¿Cómo estratificar el riesgo de sangrado para una estrategia farmacoinvasiva?

En un escenario real, es difícil estimar el riesgo de sangrado con certeza, ya que en la mayoría de los casos, sólo se dispone de la escueta historia clínica y antecedentes que aporta el enfermo y sus familiares que le acompañan, los antecedentes de cirugías recientes, enfermedad vascular cerebral previa, antecedentes tromboticos y/o hemorrágicos, trombocitopatías aumentarán sin duda el riesgo de sangrado, así mismo el estado hemodinámico del enfermo al momento de su evaluación principalmente las cifras de presión arterial. Esta débil evaluación que puede hacerse en un Servicio de Urgencias hace difícil establecer que un enfermo tiene bajo, intermedio o alto riesgo de sangrado, sobre todo si no se dispone de la información más completa posible.

Las recomendaciones de algunos expertos en fibrinólisis sugieren el siguiente esquema, de acuerdo al riesgo de sangrado:¹²

Riesgo bajo:

Media dosis de fibrinolítico, IGPIIb/IIIa y dosis ajustada por kg de peso de HNF.

Riesgo intermedio:

Media dosis de fibrinolítico, sin IGPIIb/IIIa y dosis ajustada por kg de peso de HNF.

Riesgo alto:

Sin fibrinolítico, IGPIIb/IIIa, y dosis ajustada por kg de peso de HNF.

Estas recomendaciones son la fase inicial de la estrategia farmacoinvasiva, y deben ser aplicadas tan pronto como sea posible, la selección del régimen y posibles modificaciones están basadas en el riesgo individual de cada enfermo y enviados a una segunda fase que implica la intervención coronaria.

El futuro del tratamiento del IAMCESST debe entenderse hoy día en un concepto del *continuo cuidado del miocardio isquémico*. La reperfusión no es suficiente ni lo único. El proteger y preservar el miocardio es el siguiente objetivo en la evolución del tratamiento del IAMCESST. En el presente disponemos de los fibrinolíticos, los PCI y los antitrombóticos como elementos para la reperfusión, disponemos también de dispositivos que mantienen la reperfusión lograda con el balón intraaórtico de contrapulso y los filtros utilizados durante los PCI, el futuro que se avecina estará dirigido a la protección y preservación del miocardio isquémico a través de la terapia endovascular y modificaciones de la tempe-

ratura corporal como es la hipotermia, finalmente lo que parece más remoto es la regeneración celular miocárdica con angiogénesis como parte de este nuevo concepto del *continuo cuidado del miocardio isquémico*.

Conclusiones

1. La fibrinólisis prehospitalaria emerge como una estrategia promisoría que abate la mortalidad en el tratamiento del IAM-E-ST.
2. La estrategia farmacoinvasiva aporta evidencias que mejoran el flujo TIMI en la ARI a un tiempo menor del que implica realizar una ACTP-1^a. El mejor esquema terapéutico no se ha definido, pero en términos de mortalidad temprana a 30 días no ha sido superior a la ACTP-1^a.
3. Se requiere de una estratificación del riesgo de sangrado individual, para el diseño y selección de los componentes del esquema terapéutico en la estrategia farmacoinvasiva.

Referencias

1. REMIER KA, LOWE JE, RASMUSSEN M, JENINNGS R: *The wave front phenomenon of ischemic cell death. 1 Myocardial size vs duration of coronary occlusion in dogs*. Circulation 1977; 56: 786-794.
2. OHMAN EM, CALIFF RM, TOPOL EJ, CANDELA R, ABBOTTSMITH C, ELLIS S, SIGMON KN, KEREIAKES D, GEORGE B, STACK R: *Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction*. TAMI Study Group: Circulation 1990; 82: 781-791.
3. GIBBSON M, CANNON C, PIANA R, ET AL: *Angiographic predictors of reocclusion after thrombolysis: Results from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 4 Trial*. JACC 1995; 25: 582-589.
4. STEG G, BONNEFOY E, CHABAUD S, ET AL: *Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. Data from the CAPTIM randomized clinical trial*. Circulation 2003; 108: 2851-2856.
5. DE LUCA G, SURYAPRANATA H, ZIJLSTRA F: *Symptom onset to balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty*. JACC 2003; 42: 991-997.
6. BONNEFOY E, LAPOSTOLLE F, LEIZOROVICZ A, ET AL: *Primary PTCA vs Pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study*. Lancet 2002; 360: 825-829.
7. DANCHIN N, BLANCHARD D, STEG PG, SAUVAL P, HANANIA G, GOLDSTEIN P, CAMBOU JP, GUERET P, VAUR L, BOUTALBI 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: 1909-1915.
8. WIDIMSKY P, GROCH L, ZELÍZKO M, ET AL: *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 Prague study*. Eur Heart Journal 2000; 21: 823-31.
9. DAUERMAN H, SOBEL B, ET AL: *Synergistic treatment of ST elevation myocardial infarction with pharmacoinvasive recanalization*. JACC ; 42: 646-51.
10. MARTÍNEZ M, ROSAS M, GONZÁLEZ H, ET AL: *Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST elevation acute myocardial infarction*. SASTRE. Am J Cardiol 2004; 93: 280-287.
11. ASSENT-4-PCI: *Full dose of TNK plus primary PTCA vs primary PTCA in acute myocardial infarction*. (presentación oral en el Congreso Europeo de Cardiología. Estocolmo Suecia Agosto del 2005).
12. ANTMAN E, VAN DER WERF: *Pharmaco-invasive therapy. The future of treatment for ST elevation myocardial infarction*. Circulation 2004; 109: 2480-86.

