

## Estrategia fármaco-invasiva en el tratamiento de infarto agudo de miocardio con segmento ST elevado

Marco Antonio Martínez-Ríos<sup>a</sup> y Yigal Piña-Reyna<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Dirección General, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

<sup>b</sup> Departamento de Hemodinámica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

### PALABRAS CLAVE

Infarto agudo de miocardio;  
Reperfusión;  
Trombólisis;  
Intervención coronaria percutánea;  
Fármaco-invasión;  
México.

**Resumen** El objetivo fundamental en el tratamiento del infarto agudo de miocardio es la apertura de la oclusión coronaria con el restablecimiento del flujo lo más pronto posible. La reperfusión farmacológica (trombólisis) es exitosa en sólo 2 o 3 cuartas partes de los pacientes pero la caracterizan, a su favor, su disponibilidad elevada, facilidad de uso y costo económico bajo; por el contrario el intervencionismo coronario logra tasas de éxito consistentemente superiores pero la caracterizan, en su contra, una baja disponibilidad de salas de cateterismo y de personal calificado, además de un costo económico elevado. En años recientes se favoreció el intervencionismo coronario sobre el tratamiento farmacológico como el método ideal de reperfusión, sin considerar sus limitaciones. La búsqueda a toda costa de una reperfusión mecánica, a pesar de la disponibilidad de fármacos trombolíticos, consume tiempo en el traslado del paciente y puede, finalmente, resultar en una mayor perdida de músculo cardíaco. La estrategia fármaco-invasiva es la aceptación y adecuación de los sistemas de salud a una realidad en la que lo primordial es abrir la arteria coronaria lo más pronto posible por el método que este disponible (reperfusión universal). Si la trombólisis es el método utilizado, el cateterismo coronario sistemático en las siguientes horas debe ser la norma para asegurar y mantener la permeabilidad coronaria.

### KEYWORDS

Acute myocardial infarction;  
Reperfusion;  
Thrombolysis;  
Percutaneous coronary intervention;  
Pharmacoinvasive;

**Pharmacoinvasive strategy for ST-segment elevation myocardial infarction**

**Abstract** The fundamental objective in the treatment of acute myocardial infarction is the opening of the coronary arteries and the quickest possible reestablishment of flow. Pharmacological reperfusion (thrombolysis) is successful between only two and three fourths of patients, but it is characterized for being highly available as well as its easy use and low monetary cost. Conversely, coronary interventionism achieves consistently superior success rates, while it is characterized by low availability of catheterization rooms and qualified personnel, as well as its

\*Autor de correspondencia: Juan Badiano No.1 Col. Sección XVI, Del. Tlalpan CP 14080, México DF.  
Correo electrónico. [dirgral@cardiologia.org.mx](mailto:dirgral@cardiologia.org.mx) (M. A. Martínez-Ríos).

Mexico.

elevated financial burden. In recent years, coronary intervention has been favored over pharmacological treatment as the ideal reperfusion method without considering its limitations. The search at all cost for mechanical reperfusion, in spite of the availability of pharmacological thrombolytics, consumes time in the transportation of the patient and can result in greater loss of the cardiac muscle. The pharmacoinvasive strategy is the health systems acceptance and adequation to a reality where the priority is to open the coronary artery as quickly as possible through whichever method is available (universal reperfusion). If the thrombolysis is the method used, the systematic coronary angiography in the hours following should be the norm in order to ensure and maintain coronary permeability.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La consolidación de la intervención coronaria percutánea primaria (ICPP) como método de elección en la reperfusión del infarto agudo de miocardio (IAM) ocasionó una disminución en el uso de fibrinólisis (FL) y dio lugar a la búsqueda de revascularizar mecánicamente a la mayoría de los pacientes. Se propuso, entre otras estrategias, aumentar el número de salas de cateterismo y el traslado inmediato de pacientes que se presentaran en hospitales sin servicio de hemodinámica a centros con posibilidad de intervencionismo coronario urgente. Una idea diferente surgió hace más de 20 años en Francia bajo el concepto de “reperfusión universal” que tiene como objetivo ofrecer alguna de las opciones disponibles a la mayor cantidad de pacientes para disminuir el número de infartos no reperfundidos. Una de las estrategias evaluadas es la fibrinólisis seguida sistemáticamente de angiografía coronaria y angioplastia en los casos necesarios<sup>1</sup>. Las descripciones iniciales de esta estrategia fueron abandonadas en favor de la intervención coronaria percutánea primaria debido el escaso desarrollo tecnológico de los dispositivos intracoronarios y de los fármacos antitrombóticos<sup>2</sup>. A partir del año 2000 con el desarrollo de nuevos antiplaquetarios, anticoagulantes, fibrinolíticos, stents y dispositivos de aspiración la idea de combinar ambas estrategias fue retomada y siguió dos direcciones: 1) mejorar los resultados de la intervención coronaria percutánea primaria con la administración previa de fármacos antitrombóticos y/o fibrinólisis (facilitación) y 2) asegurar la permeabilidad después de la fibrinólisis al realizar de forma temprana y rutinaria angiografía coronaria e intervencionismo coronario en los casos justificados (fármaco-invasión).

## Definición

El significado contemporáneo del término se describe de forma inicial en el estudio FAST-MI<sup>3</sup>. Sin embargo, se explican con mayor amplitud sus alcances en una revisión de términos de las guías europeas para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAM-CESST) donde se define la estrategia fármaco-invasión (EFI) como la reperfusión farmacológica con un “respaldo invasivo”. A nivel operativo significa que cuando la fibrinólisis es fallida los pacientes son transportados a un hospital con sala de cateterismo para realizar intervención coronaria percutánea (ICP) de rescate y cuando es exitosa se realiza sistemáticamente coronariografía no urgente (3-24 horas) con el

objetivo de determinar la necesidad de intervencionismo coronario urgente ICP o cirugía de revascularización coronaria<sup>4</sup>.

## Resultados de la estrategia fármaco-invasiva

El papel de la intervención coronaria percutánea rutinario temprano después de la fibrinólisis fue reevaluado inicialmente en los estudios SIAM-III, GRACIA-1 y CAPITAL-AMI. En todos ellos la estrategia fármaco-invasiva (EFI) se asoció a mejores resultados que los obtenidos con el manejo conservador. Más recientemente el estudio CARESS-in-AMI demostró que la intervención coronaria percutánea inmediata en comparación con la estrategia de intervención coronaria percutánea de rescate ofreció mejores resultados clínicos en una población de pacientes con infarto agudo de miocardio y al menos una característica de alto riesgo<sup>5</sup>. En TRANSFER-AMI se evaluaron 1,030 pacientes con infarto agudo de miocardio de menos de 12 horas de evolución inicialmente tratados con fibrinólisis y después aleatorizados a una de las siguientes estrategias: 1) traslado a un centro con sala de cateterismo dentro de las 6 horas siguientes para intervención coronaria percutánea o 2) intervención coronaria percutánea de rescate en caso de fibrinólisis fallida o intervención coronaria percutánea electivo en aquellos con fibrinólisis exitosa. La mortalidad en el grupo de tratamiento estándar no fue diferente a la del grupo fármaco-invasivo (3.4% vs. 4.5%, respectivamente; p=0.39). Sin embargo, el punto compuesto de muerte, infarto miocárdico, isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca nueva o progresiva, y choque cardiogénico se asocio favorablemente a la estrategia fármaco-invasiva (11.0% vs. 17.2%, respectivamente; p=0.004)<sup>6</sup>.

De los estudios de publicación reciente merecen especial atención por su impacto en la práctica clínica.

## NORDISTEMI

Estudio noruego que incluyó 266 pacientes de áreas rurales con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y tiempos de traslados para intervención coronaria percutánea (ICP) >90 minutos. Después de recibir TNK, enoxaparina, aspirina y clopidogrel fueron aleatorizados a intervención temprana o al tratamiento conservador (intervención coronaria percutánea de rescate o coronariografía diferida, guiada por isquemia). El punto primario (compuesto de muerte, reinfarto, evento vascular cerebral o isquemia

recurrente a 12 meses) ocurrió en 21% de los pacientes del grupo invasivo temprano y en 27% en el grupo de tratamiento conservador (HR: 0.72, IC95%: 0.44-1.18, p=0.19). Retirando la isquemia recurrente del punto compuesto los resultados favorecieron a la estrategia fármaco-invasiva EFI (6% vs 16%, HR: 0.36, IC95%: 0.16-0.81, p=0.01). No hubo diferencias en la ocurrencia de complicaciones hemorrágicas ni en el tamaño del infarto. La mediana de tiempo entre la fibrinólisis y la coronariografía fue de 2.7 horas (137-189 minutos). Se concluyó que en pacientes con tiempos de traslado largos, la estrategia fármaco-invasiva a pesar de no mejorar el punto primario redujo significativamente la ocurrencia de muerte, reinfarto y evento vascular cerebral EVC a 12 meses<sup>7</sup>.

### GRACIA-3

El estudio GRACIA-1 exploró los beneficios de la estrategia fármaco-invasiva en la era de nuevos fármacos y dispositivos intracoronarios de finales de los noventas y en GRACIA-2 se demostró la no inferioridad de la fármaco-invasión en comparación con la intervención coronaria percutánea primaria ICPP. Recientemente el estudio GRACIA-3 investigó la eficacia y seguridad de la administración de tirofibán después de la fibrinólisis pero antes de la intervención coronaria percutánea con la intención de mejorar los resultados de la estrategia fármaco-invasiva. En los pacientes en quienes se requirió implante de stent se compararon los resultados de stent liberador de fármaco (SLF) con los del stent metálico desnudo (SMD). Reclutó 436 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST IAMCESST tratados inicialmente con TNK y enoxaparina, posteriormente se aleatorizaron a uno de estos grupos: 1) SMD sin tirofibán, 2) SMD con tirofibán, 3) SLF sin tirofibán y 4) SLF con tirofibán.

El inhibidor de las glicoproteína (IGP) IIb/IIIa se administró 2 horas después de la fibrinólisis y el cateterismo se realizó entre 3 y 12 horas después de la inclusión en el protocolo. Los objetivos primarios fueron la tasa de reestenosis binaria entre los 2 tipos de stent y el efecto del tirofibán en el flujo TIMI epicárdico y miocárdico, antes y después de la revascularización mecánica. A 12 meses de seguimiento la tasa de reestenosis fue similar entre el SLF y el SMD (10.1% vs 11.3% RR: 1.06 IC 95%: 0.74-1.52; p=0.89) y no se encontró ninguna asociación favorable entre el uso de tirofibán y la mejoría del flujo epicárdico o miocárdico pero si una ocurrencia más elevada de hemorragia mayor en los pacientes que recibieron tirofibán (6.1% vs 2.7%, hallazgo clínicamente relevante pero estadísticamente no significativo (RR: 2.22 IC95%: 0.86-5.73, p=0.14). Se concluyó que el uso de tirofibán no mejora la perfusión epicárdica ni miocárdica en la estrategia fármaco-invasiva y que el uso de SLF no se asoció a una menor tasa de reestenosis del segmento tratado<sup>8</sup>.

### Meta-análisis

Un primer meta-análisis de 7 estudios concluyó que en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCESST) en quienes no es posible ofrecer intervención coronaria percutánea primaria ICPP en la ventana de tiempo

óptima la intervención coronaria percutánea rutinaria y temprano después de una fibrinólisis exitosa se asocia a una reducción significativa, temprana y tardía, de eventos clínicos isquémicos sin un aumento significativo en la ocurrencia de eventos hemorrágicos<sup>9</sup>. D'Souza publicó un segundo meta-análisis que incluyó 8 estudios (n= 3,195) documentando gran variación en el uso de IGP IIb/IIIa. No se utilizaron en CAPITAL-AMI o en PRAGUE-I y se usaron en el 100% en CARESS-AMI; encontró que la estreptoquinasa se utilizó solamente en el estudio PRAGUE-I. El tiempo entre la fibrinólisis y la intervención coronaria percutánea varió de una mediana de 2.7 a menos de 24 horas. El compuesto de mortalidad, reinfarto, e isquemia a 30 días ocurrió en 7.3% de los pacientes del grupo de intervención coronaria percutánea temprana y en 13.5% de los pacientes con intervención coronaria percutánea guiada por isquemia después de la fibrinólisis (OR 0.47, IC 95%: 0.34-0.65, p<0.0001; Q=8.6, P=0.197; I<sup>2</sup>=30%).

La diferencia parece explicarse en su mayor parte por una reducción significativa en la tasa de reinfarto e isquemia, dado que la mortalidad no fue diferente entre los grupos. La ocurrencia de hemorragia mayor no fue diferente entre las estrategias. En 3 estudios se reportó seguimiento a 6 meses, con una menor ocurrencia del punto compuesto a favor del grupo con intervención coronaria percutánea temprana. Los autores concluyeron que cuando la intervención coronaria percutánea primaria no es una opción viable, la evidencia apoya la fibrinólisis seguida de forma temprana y rutinaria de intervención coronaria percutánea en las 24 horas siguientes a la trombolisis<sup>10</sup>.

### Experiencia de la clínica mayo (la fármaco-invasión como estrategia de salud)

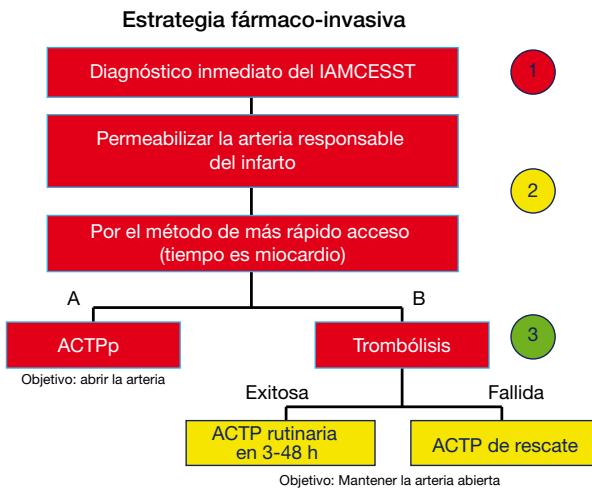
Con el objetivo de disminuir los retrasos para lograr la reperfusión del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y reorganizar la interacción entre un centro de tercer nivel y 28 centros hospitalarios regionales sin sala de cateterismo y con tiempos de traslado < 90 minutos se evaluó el protocolo de la Clínica Mayo para la atención del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. De 2004 a 2006 se incluyeron 494 pacientes. Las estrategias de reperfusión se dividieron en 3 grupos: 1) los pacientes que se presentaron directamente al centro de tercer nivel fueron llevados a intervención coronaria percutánea primaria, 2) los pacientes que se presentaron a centros regionales con síntomas por > 3 horas o con contraindicaciones para fibrinólisis eran trasladados vía aérea para intervención coronaria percutánea primaria y se llevaban directamente a sala de cateterismo para evitar la pérdida de tiempo en el departamento de urgencias y 3) los pacientes que se presentaron a centros regionales con dolor por <3 horas recibieron fibrinólisis y fueron trasladados inmediatamente después al centro de tercer nivel para intervención coronaria percutánea. A su llegada los pacientes eran evaluados por un cardiólogo y en caso de fibrinólisis fallida pasaban a intervención coronaria percutánea de rescate y en caso de fibrinólisis exitosa se realizaba coronariografía rutinaria en las siguientes 24-48 horas. La mortalidad hospitalaria fue del 6.6% en pacientes admitidos directamente al centro de

tercer nivel, del 5.7% en aquellos recibidos en centros regionales y trasladados para intervención coronaria percutánea primaria ICPP, y del 3.1% en los que fueron tratados inicialmente con fibrinólisis.

El TTI fue mucho más corto en el grupo de fibrinólisis con 103 minutos, aumentando de 188 minutos en el grupo de intervención coronaria percutánea primaria ICPP en tercer nivel a 278 minutos en el grupo trasladado para ICPP<sup>11</sup>.

### Mensajes (resumen) para llevar a casa

1. La estrategia fármaco-invasiva surge en respuesta a las observaciones de la vida real en donde un número significativo de pacientes no son reperfundidos y en otros la pérdida de tiempo en la búsqueda de la intervención coronaria percutánea primaria anula los beneficios de la reperfusión temprana sobre la microcirculación.
2. En el diseño y aplicación de una estrategia fármaco-invasiva se requiere que los sistemas de atención médica sean capaces de ofrecer de forma organizada angiografía electiva, fibrinólisis, intervención coronaria percutánea, intervención coronaria percutánea de rescate y cirugía de revascularización coronaria entre 3 a 48 horas después de una fibrinólisis exitosa.
3. No se debe confundir la “actitud” invasiva temprana de un médico en particular con una “estrategia” fármaco-invasiva, esta última requiere de la participación de los sistemas de salud en su conjunto.
4. La fibrinólisis nunca debe ser considerada como un tratamiento definitivo. En el contexto de la estrategia fármaco-invasiva su objetivo es restablecer el flujo coronario y el de la intervención coronaria percutánea es asegurar y mantener una arteria abierta por métodos mecánicos (fig.1).



**Figura 1** Propuesta general de los objetivos y pasos en la estrategia fármaco-invasiva.

### Conclusiones

Al igual que hace cinco décadas, lo más importante es entender que, independientemente de los avances farmacológicos y del desarrollo de nuevos dispositivos intracoronarios, en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCESST) el tiempo es músculo. La meta de todo sistema de salud debe ser disminuir el tiempo total de isquemia y no solo uno de sus componentes ofreciendo el método de reperfusión que esté disponible lo más pronto posible. La estrategia fármaco-invasiva (EFI) es una propuesta lógica para aumentar y mejorar la reperfusión en infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Sin embargo, el diseño que mejor se ajuste a una situación social, demográfica y geográfica particular es responsabilidad de los encargados de las políticas de salud (local, regional y nacional), reconociendo que el objetivo final es buscar la reperfusión universal.

### Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Juliard JM, Golmard JL, Ducrocq G, et al. Universal reperfusion therapy can be implemented: Lessons from 20 years of management of patients admitted within 6 hours of symptom onset with st-segment elevation acute myocardial infarction. Arch cardiovasc dis. 2009;102:259-267.
2. de Bono DP. What is the role of invasive intervention after coronary thrombolysis? Eur Heart J. 1991;12 Suppl G:43-46.
3. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, 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;118:268-276.
4. Tofield A. Pharmaco-invasive vs. Facilitated percutaneous coronary intervention strategies for ST-segment-elevation acute myocardial infarction patients in the new ESC guidelines. Eur Heart J. 2009;30:2817-2828.
5. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. 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;371:559-568.
6. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009;360:2705-2718.
7. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, et al. 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;55:102-110.
8. Sánchez PL, Gimeno F, Ancillo P, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: The

- GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:297-307.
9. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. Standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:2156-2169.
10. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, 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;32:972-982.
11. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation*. 2007;116:729-736.