



Artículo de Revisión

Infarto Agudo del Miocardio: conducta en el período prehospitalario

Edgardo Escobar^{1,2}, Carlos Akel.^{1,2}

1. International Telemedical Systems, ITMS, Chile.

2. Departamento de Medicina Campus Centro. Universidad de Chile

Recibido el 8 de noviembre 2019 / Aceptado el 15 de noviembre 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 218-224

El tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio con supradesnivel del segmento ST debe iniciarse en el escenario prehospitalario, en el sitio del primer contacto médico. El diagnóstico electrocardiográfico precoz debe ser realizado, idealmente, dentro de los primeros 10 min después de la consulta y confirmado por un especialista. A este respecto, la teletransmisión del electrocardiograma a un centro de llamados atendido por especialistas en horario 24/7 es un modelo muy eficiente, idealmente como parte

de una red de tratamiento. El control del dolor y la administración de agentes antiplaquetarios son imperativos y si la intervención coronaria percutánea (angioplastia primaria) no es factible dentro de las ventanas de tiempo universalmente recomendadas, se debiera realizar un tratamiento fibrinolítico, seguido por angioplastia diferida.

Palabras clave: Infarto agudo del miocardio, Manejo prehospitalario del IAM, Tele electrocardiografía.

Correspondencia:
Dr. Edgardo Escobar
e.escobar@itms.cl



AMI: Management in the pre-hospitalization period

Treatment of acute myocardial infarction should be initiated in the prehospital scenario at the site of first medical contact. Prompt electrocardiographic diagnosis should be performed ideally within 10min after consultation and diagnosis confirmed by a specialist. Teletransmission of the electrocardiogram to a call center staffed with specialists on a 24/7 basis is a very efficient model, ideally as part of a network of treatment. Pain control and administration

of antiplatelets agents are mandatory and if primary percutaneous intervention is not feasible within time limits universally recommended, prehospital fibrinolysis should be performed followed by deferred angioplasty.

Key words: Acute myocardial infarction. Prehospital management of STEMI, Tele electrocardiography.



La siguiente revisión es un resumen del procedimiento a seguir en el diagnóstico y tratamiento del infarto agudo del miocardio con supradesnivel del segmento ST (IAMCEST) en la fase prehospitalaria (PH), principalmente, dirigido a los médicos de atención primaria y no especialistas.

Los objetivos del tratamiento del IAMCEST son: aliviar los síntomas, disminuir el daño miocárdico y mejorar la sobrevida.

La disminución del daño miocárdico, y como consecuencia de la morbi-mortalidad, están directamente relacionadas a la duración de la isquemia y a la demora en restaurar el flujo miocárdico¹. Ya que la mayoría de los pacientes no llegan en primera instancia a un hospital capacitado para realizar angioplastia coronaria primaria (ACP) el periodo PH es crucial. El cuidado PH se entiende como el diagnóstico y tratamiento en el lugar del primer contacto médico (PCM), si no es en el hospital, y el traslado en ambulancia a este último. Esto implica la implementación de una red bien organizada del tratamiento del IAMCEST, lo que no es el caso en la mayoría de los países, incluido Chile.²

Intervalos de tiempo recomendados

Las guías de la American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)^{3,4}, recomiendan:

-Tiempo entre Sala de Emergencia a droga trombolítica: < 30min.

-Sala de Emergencia a balón para ACP: < 90min.

-Tiempo entre inicio de los síntomas a reperfusión: < 120min.

Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)⁵ son:

-Iniciar fibrinólisis en ≤ 10 min desde que se hace el diagnóstico.

-Tiempo entre diagnóstico a ACP ≤ 120 min.

-Tiempo entre fibrinólisis a angiografía 2 a 24 horas, si fibrinólisis es exitosa.

Hasta hace pocos años en USA solo el 50% de los pacientes transferidos para ACP estaban dentro de los 120 min recomendados entre PCM a balón⁶ y en Europa hasta un 35% de los pacientes con IAMCEST no reciben tratamiento de reperfusión⁷.

Cada minuto cuenta en el tratamiento del IAMCEST. La mortalidad aumenta 7.5% por cada 30 min de demora en realizar ACP o terapia trombolítica⁸.

Un estudio reciente con resonancia magnética en pacientes con IAMCEST con oclusión completa y TIMI 0 de un vaso y ausencia de flujo colateral confirmó que un intervalo > 120min causa un alto grado de necrosis trans-

mural⁹, lo que ratifica que el ideal es realizar una ACP dentro de los primeros 120min.

¿Cuáles son las demoras potenciales en iniciar el tratamiento del IAMCEST:

a) Tiempo entre inicio de los síntomas al PCM.

b) Transporte desde el PCM al hospital y evaluación en la sala de emergencia.

c) Llegada al hospital y diagnóstico electrocardiográfico (ECG).

d) Tiempo entre el ECG y reperfusión.

La causa c) es eliminada y la causa d) se acorta significativamente si se realiza un ECG prehospitalario (ECG-PH)³. Respecto al punto a) son de crucial importancia los programas de educación para la comunidad para acortar el intervalo entre la aparición de síntomas y la consulta y para los médicos, para que hagan un diagnóstico precoz.

Importancia del ECG –PH:

El ECG de 12 derivaciones está en el centro de la decisión para evaluar y tratar pacientes con dolor torácico³ y hay suficiente evidencia de que un ECG-PH acelera la ruta del paciente al tratamiento^{3,10}. De acuerdo a las guías del MINSAL¹¹, el ECG debe ser realizado precozmente, idealmente en los primeros 10 min de su llegada al PCM. A este respecto, la Telemedicina permite el diagnóstico del IAMCEST en el lugar del PCM, registrando un ECG de 12 derivaciones, transmitiéndolo a un centro especializado y recibiendo el informe en menos de 10 min. Ha sido demostrado que la realización de un ECG-PH es el factor más importante que facilita que el paciente reciba una reperfusión oportuna¹⁰. Esto permite eliminar la demora en la sala de emergencia enviando al paciente directamente al laboratorio de cateterismo para realizar una ACP¹²⁻¹⁴.

Las guías de la AHA/ACC, como también las europeas, recomiendan la realización de un ECG por el personal de emergencia en el sitio del PCM en pacientes con síntomas consistentes con IAMCEST. La Telemedicina permite la transmisión inalámbrica del ECG a un centro de llamadas y la interpretación por especialistas 24/7. Nuestra experiencia con Tele electrocardiografía ha demostrado que el sistema aumenta la cobertura, transmitiendo la señal desde lugares remotos, usando dispositivos pequeños, fáciles de operar y a bajo costo. El sistema es costo/efectivo, facilitando la toma de decisiones, y evitando el traslado innecesario de pacientes y permitiendo la iniciación inmediata del tratamiento. En nuestro centro se recibe un promedio de 60 000 ECG al mes, desde todo



el país y todos son almacenados en una base de datos¹⁵. El informe de casos con dolor torácico tienen la más alta prioridad y es enviado dentro de un máximo de 10 min como recomiendan las guías^{5,11}.

La discusión que sigue se basa en el diagnóstico clínico y electrocardiográfico. La medición de Troponina T e I, de alta sensibilidad, aunque con algunas limitaciones, contribuye al diagnóstico de IAMCEST¹⁶⁻¹⁸. Un solo valor de TnT I menor de 6 ng/ml y un cambio absoluto menor de 4ng/ml después de 45 a 120min tiene un valor predictivo negativo para IAMCST de 99.5%¹⁹.

Tratamiento inicial del IAMCST

A) Morfina es la droga de elección para control del dolor, 4-8mg IV cada 5 a 15min hasta un máximo de 10-15mg.

B) Oxígeno si la saturación arterial es <90%, o si la medición de la saturación no está disponible.

C) Nitratos. Nitroglicerina sublingual 0.4 a 0.5mg cada 5min por un total de 3 dosis, siempre que no haya infarto del ventrículo derecho y si la presión arterial es de 90mmHg o más.

D) Aspirina: 150-500mg5 o 162-3254, seguida por 81 a 100mg diarios. Según las guías del MINSAL11: 500mg de aspirina no recubierta, de preferencia masticada.

E) Tienopiridinas. Clopidogrel, dosis de carga de 300mg en pacientes < 75 años que reciben fibrinólisis o 600mg si se programa ACP, seguidos por 75mg/día, o Prasugrel, dosis de carga de 60mg si ACP no es posible, o Ticagrelor, dosis de carga 180mg.

F) En pacientes muy ansiosos se puede prescribir benzodiacepina.

MONA (Morfina, Oxígeno, Nitratos, Aspirina) ha estado bajo escrutinio por diferentes razones .

La Morfina retrasa la actividad de los inhibidores de los receptores plaquetarios P2Y12. Además, con su administración no hay diferencias en pronóstico intrahospitalario ni mortalidad a largo plazo, ni el flujo TIMI de la arteria culpable durante ACP²⁰⁻²². Lo anterior no significa que no deba administrarse para controlar el dolor.

Oxígeno: en 441 pacientes con IAMCEST la administración de 8 L/min (228 pacientes) se comparó con aire atmosférico (223 pacientes). El tamaño del infarto fue mayor (por enzimas), la tasa de reinfarto fue más alta, las arritmias fueron más frecuentes y el tamaño del infarto a 6 meses (por resonancia nuclear magnética) también fue mayor en el grupo que recibió oxígeno²³. Como se dijo, el oxígeno se debe administrar solo si hay desaturación o

si ésta no se puede medir.

Nitratos pueden producir hipotensión y bradicardia. Se recomiendan solo si hay insuficiencia cardiaca o hipertensión²⁴.

Aspirina no tiene objeciones.

En cuanto a tienopiridinas en el ámbito PH, un estudio observacional comparó Prasugrel (883 pacientes), Ticagrelor (491 pacientes) versus Clopidogrel (1532 pacientes) y no mostró diferencias en cuanto a reperusión (flujo TIMI 3 en la arteria culpable antes de la ACP). Efectos secundarios mayores fueron infrecuentes sin diferencias entre las 3 drogas²⁵. Un estudio más reciente de pretratamiento con inhibidores P2Y12 antes de ACP no mostró diferencias en reperusión pre ni post procedimiento ni en resultados clínicos a corto plazo²⁶.

Las guías canadienses, por otro lado, recomiendan que los inhibidores de los receptores P2 Y12 no se usen de rutina en adición a la aspirina en pacientes con IAMCEST transportados para ACP y que estas drogas deben ser administradas tan precozmente como sea posible antes de ACP, en la sala de emergencia o laboratorio de cateterismo²⁷. En nuestro medio probablemente lo más factible sea la administración de Clopidogrel.

Betabloqueadores(BB)

Serían útiles para reducir el tamaño del infarto y arritmias severas, pero deben ser administrados con precaución. Un estudio del registro NCDR-Action-GWTG incluyó 34661 pacientes con IAMCEST 45% de los cuales tenían al menos una variable de alto riesgo (>70 años de edad, duración de síntomas >12horas, presión arterial sistólica < 120mmHg, FC > 100/min). Con el uso precoz de BB el shock cardiogénico y la mortalidad aumentaron significativamente²⁸. En pacientes tratados con BB, por vía endovenosa, se observó mayor mortalidad en el corto plazo, fracción de eyección menor de 40% al alta y mayor riesgo de shock cardiogénico intrahospitalario²⁹. Por otro lado, en el estudio Metocard, CNIC³⁰ 270 pacientes con IAMCEST de cara anterior de < 6 horas de evolución, Killip <2, fueron randomizados a bolo de 3 a 5mg de Metoprolol o no, en el periodo de reperusión, seguidos por Metoprolol oral dentro de 24 horas. Se observó menor tamaño del infarto (RNM) y la combinación de muerte, reinfarto o arritmias malignas fueron menos frecuentes. Seis meses después del episodio agudo, la RNM en 202 de estos pacientes mostró mejor fracción de eyección, menor número de pacientes con fracción de



eyección $\leq 35\%$ y menor número de pacientes con indicación de desfibrilador implantable que los controles³¹.

Un estudio más reciente de 197 pacientes con IAMCEST, 100 recibieron Metoprolol IV, hasta 15 mg antes de ACP, y 97 controles. Todos recibieron Metoprolol oral después de 12 a 24 horas. A la semana los pacientes que recibieron Metoprolol IV tenían strain ventricular izquierdo (expresión de contractilidad) significativamente mejor que los controles. Aunque el strain mejoró a los 6 meses en ambos grupos hubo menos pacientes con peor función ventricular izquierda en el grupo con Metoprolol³².

En resumen, los BB estarían recomendados en pacientes con hipertensión arterial o si hay isquemia evolutiva, excluyendo pacientes con insuficiencia cardíaca, shock, bradicardia o bloqueo auriculoventricular. La dosis debería ser 5 mg de Metoprolol IV en bolo, controlar cada 5min e interrumpir si frecuencia cardíaca cae de 60/min o presión arterial cae bajo 100mmHg.

Fibrinólisis prehospitalaria

Es extremadamente importante tener siempre in mente que el objetivo final es la reperfusión ya sea con fibrinólisis PH o ACP.

En los pacientes en los cuales la ACP no es factible dentro de los intervalos de tiempo recomendados, como es al caso en muchos lugares de Chile, debe realizarse, de ser posible, fibrinólisis PH, como está bien descrito en las guías del MINSAL¹¹ y otras publicaciones que confirman la mayor efectividad de la fibrinólisis PH que en el hospital^{4,33-39}.

Aunque la trombolisis tiene un mayor riesgo de hemorragia³³ que la ACP, si es seguida por esta última, estrategia fármacoinvasiva, los resultados son similares a la ACP³⁹⁻⁴⁵.

Anticoagulantes. En pacientes con tratamiento fibrinolítico. La heparina no fraccionada es la que más se recomienda, basada en opinión de expertos pero sin estudios clínicos randomizados: bolo de 60U/kg seguida de infusión de 12 U/kg para alcanzar TTPA 1.5 a 2 veces el control –Mínimo de 48 horas hasta 8 días. Recordar el mayor riesgo de hemorragias.

La heparina de bajo peso molecular, Enoxaparina, bolo de 30mg IV y 1mg/kg subcutáneo cada 12 horas en pacientes menores de 75 años. En mayores de 75 años solo 0.75mg /kg subcutáneos sin bolo, ya que el riesgo de hemorragia es significativamente mayor intracraneana como en no cerebrales¹¹.

En conclusión, el tratamiento del IAMCEST debe ser iniciado en el sitio del PCM o sala de emergencia incluyendo fibrinólisis si es factible y no está contraindicada. Los sistemas nacionales de salud deben implementar protocolos para hacer esto posible, con punto de partida en el nivel de atención primaria. Idealmente esto debiera ser seguido por un traslado rápido en una ambulancia bien equipada capaz de transmitir ECG al hospital y continuar con el tratamiento como parte de una red. Un análisis de la organización de una red está más allá de este resumen, pero está absolutamente claro que sistemas bien organizados de cuidado PH son instrumentales al objetivo de salvar vidas y prevenir incapacidades innecesarias².

Referencias

- 1.- GERSCH BJ, STONE GW, WHITE HD, HOME DR Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction :is the slope of the curve the shape of the future JAMA 2005; 293: 979-86.
2. ESCOBAR E, BARBAGELATA A. Prehospital management of acute STEMI. Practical approaches and international strategies for early intervention. Cardiotext Publishing, LLC. ISBN:978-1-935395-66-9, 2015.
3. TING HH, KRUMHOLZ HM, BRADLEY EH et al .Implementation of prehospital ECGs into systems of care for acute coronary syndrome Circulation 2008; 118: 1066-1079.
- 4.- O'GARA P.T, KUSHNER FG, ASCHMEIN DD, et al 2013 ACC/AHA Guideline for the management of ST-elevation



- Myocardial infarction *Circulation* 2013; 127, e362/e425.
- 5.- IBÁÑEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation *Eur Heart J* 2018; 39:119-177.
 6. VORA N, HOLMES DN, ROKOS I. Fibrinolysis use among patients requiring interhospital transfer for ST-segment elevation myocardial infarction care: a report from the US National Cardiovascular Data Registry *JAMA* 2015; 175:207-215.
 7. TUBARO M, DANCHIN N, GOLDSTEIN P, et al. Tratamiento prehospitalario de los pacientes con IAMCEST. Una declaración del Working Group Acute Care de la European Society of Cardiology. *Rev. Esp Cardiol* 2012; 65: 60-70.
 8. DE LUCA G, SURYAPRANATA H, OTTERVANGER JP, et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction. Every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-1225.
 9. GREULICH S, MAYR A, GLOECKER S, et al. Time-dependent myocardial necrosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction without angiographic collateral flow visualized by cardiac magnetic resonance imaging: results from the multicenter STEMI-SCAR project. *J Am Heart Ass* 2019; 8:e012429. DOI:10.1161/JAHA.119.012429.
 10. QUINN T, JOHNSEN S, GALE CP, et al. Effects of prehospital 12-lead ECG on process of care and mortality, in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Heart* 2014; 100: 944-950.
 - 11.- [HTTP://WWW.MINSAL.CL](http://www.minsal.cl). Guía Clínica 2010. Infarto Agudo del Miocardio con supradesnivel del segmento ST. Minsal 2010.
 12. BAGAI A, JOLLIS JG, DAUERMAN HL, et al. Emergency Department Bypass for ST segment elevation Myocardial Infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram. *Circulation* 2013; 128: 352-359.
 13. ARCIDI JM, REESE KL, WILSON SH L. Reducing door to balloon time in a rural tertiary care hospital: impact of prehospital ECG transmission on STEMI care. *J.Am.Coll Cardiol*. 2016; 67: 622 (Abstract).
 14. CALDAROLA P, GULIZIA M, GABRIELLI D, et al. ANMCO/SIT Consensus document: telemedicine for cardiovascular emergency networks *Eur.Heart J* 2017; 19: D229-D243.
 15. ESCOBAR E, AKEL C Telemedicine: its importance in Cardiology practice. Experience in Chile. *Cardiovasc. Innovations and Applications* 2017;2:325-331.
 16. NEUMANN JT, TWERENBOLD R, OJEDA F, et al Application of high sensitivity troponin in suspected myocardial infarction *New Engl J Med* 2019;380:2529-2540.
 - 17.- MOCKEL M, GIANNITSIS E, MUELLER C, et al Rule-in of acute myocardial infarction: focus on troponin *Eur Heart J: acute cardiovascular care* 2017; 6:212-217.
 18. ALPERT J S, JAFFE AS. 1-H sensitivity troponin rule-out and rule in approach. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 633-635.
 19. PEACOCK W F, BAUMANN BM, BRUTON D, et al Efficacy of high sensitivity Troponin T identifying very low risk patients with possible acute coronary syndrome *JAMA Cardiology* 2018 ; 3:104-112.
 20. PARODI G, BELLANDI R, XANTHOPOULOU I et al Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e001593.
 21. HOBI EL, STIMPFI T, EBNER J, et al, Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized double-blind, placebo-controlled trial *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 630-635.
 22. VERCELLINO M, SÁNCHEZ FA, BOSAI V, et al. Observational monocentric registry “Cardio-STEMI SAN REMO”: effect of morphine administration in STEMI patients and its association with clinical in-hospital outcomes and long term mortality *Eur. Heart J* 2016; 37: 178-179.
 23. STUB D, SMITH K, BERNARD S, et al. Air versus oxygen in ST segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015; 131:2143-2150.
 - 24.-ISIS-4 (Fourth International study of infarct survival) Collaborative group-ISI-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral monitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
 25. DE BACKER O, RATCOVICH H, BIASCO L, et al. Prehospital administration of P2Y12 inhibitors and early coronary reperfusion in primary PCI: an observational comparative study *Thromb Haemost* 2015; 114:623- 631.
 26. VOS NS, AMOROSO G, VINCK MA et al. Prehospital Prasugrel versus Ticagrelor in real-world patients with ST-elevation myocardial infarction referred for primary PCI: procedural and 30 days outcomes *J Invasive Cardiol* 2018; 30:431-436.
 - 27.-WONG G C, WELSFORD M, AINSWORTH C, et al. 2019 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Inter-



- ventional Cardiology Guidelines on the acute management of ST-elevation myocardial infarction: focused update on regionalization and reperfusion. *Canadian J Cardiol* 2019; 35:107-132.
- 28.- KONTOS MC, DIERKENS DB, HO PM, et al. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute Betablocker therapy: results from the American College of Cardiology 'CCDR. *Am Heart J* 2011;161: 864-870.
- 29.- MOHAMMAD M, ANDELL P, KOUL S, et al. Intravenous betablocker therapy for ST-segment elevation myocardial infarction could be associated with higher short-term mortality: a swedish nationwide observational study. *Eur.Heart J* 2016;3: 176.
30. IBAÑEZ B, MACAYA C, SANCHEZ-BRUNETE V, et al Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction patients, undergoing primary percutaneous coronary intervention *Circulation* 2013; 128:1495-1503.
31. PIZARRO G ,FERNANDEZ-FRIERA L, FUSTER V et al Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction *J Am Coll Cardiol* ;2014; 63: 2356-2362
32. PODLESNIKAR T, PIZARRO G, FERNÁNDEZ-JIMENEZ R, MONTERO-CABEZAS JM, et al. Effect of early Metoprolol during ST segment elevation myocardial infarction on left ventricular strain *J Am Coll Cardiol, Imaging* 2019;12:1188-1198.
33. MCCAUL M, KREDO LA. Prehospital versus in-hospital thrombolysis for ST-elevation myocardial infarction. *Cochrane database of systematic reviews* 2014, Issue 9 Art.No.:CD-010191DOI:10.1002/14651858.CD010191.puc2.
34. BONNEFOY E, STEG PG,BOUTITIE F et al Comparison of primary angioplasty and prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM trial): a 5 year follow-up *Eur Heart J* 2009;30:1598-1606.
- 35.-MORRISON IJ, VERBEEK PR, MCDONALD AC et al Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a metanalysis. *JAMA* 2000; 283:86-92.
36. WESTERHOUT CM,BONNEFOY E,WELSH R,STEG PG, et al. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1 year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous intervention from CAPTIM and WEST Am. *Heart J* 2011;1761; 283-289.
37. ROULE V, ARDOUIN P, BLANCHART A et al Prehospital fibrinolysis versus primary percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Critical care* 2016; 20:359 DOI 10.1186/s13054-016-1530-z.
38. KHAN AA, WILLIAMS T, SAVAGE L, et al. Pre-hospital thrombolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: a regional Australian experience. *Med J Aust* 2016; 205: 121-125.
39. ARMSTRONG WP, GERSHLICK A ,GOLDSTEIN P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in STsegment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368:1379-1387.
40. SEPÚLVEDA P, CORBALÁN R. Reperusión fármaco-invasiva en el manejo del infarto agudo del miocardio en Chile: un llamado a la acción. *Rev Chil Cardiol* 2019; 38: 46-53.
41. MADAN M, HALVORSEN S, DI MARIO C, et al. Relation between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction. A patient-level analysis of the randomized early routinely invasive clinical trials *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 166-174.
42. GERSHLICK A, WESTERHOUT CM,ARMSTRONG PW, et al. Impact of pharmacoinvasive strategy when delays to primary PCI are prolonged *Heart* 2015; 101: 692-698.
43. DENKLAS AE, HATAR H, HENRY TD, et al. Reduced-dose fibrinolytic acceleration of ST-segment elevation myocardial infarction treatment coupled with urgent percutaneous coronary intervention compared to primary percutaneous coronary intervention alone. *J Am Coll Cardil Interv* 2008; 1:504-510
44. LARSON DM, DUVAL S, SHARKEY SW et al Safety and efficacy of pharmacoinvasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long distance transfers *Eur Heart J* 2012; 33:1232-1240
45. PU J, DING S, GE H, et al. Efficacy and safety with half dose alteplase versus primary angioplasty in ST-segment-elevation myocardial infarction *Circulation* 2017; 136:1462-1473.