



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

Infarto agudo del miocardio con elevación del ST: ¿Angioplastia primaria para todos, o todavía hay trombólisis para rato?

Acute myocardial infarction with ST elevation: primary PTCA for everyone, or will thrombolysis remain for long time?

Carlos García del Río, MD.^(1,2); Claudia Díaz Bossa, MD.⁽²⁾

Cartagena, Colombia

El tratamiento del infarto agudo del miocardio ha evolucionado de una actitud pasiva a otra cada vez más agresiva en las últimas dos décadas. Desde que se publicaron los primeros artículos que mostraron los beneficios de la reperfusión miocárdica temprana, existe una preocupación constante por encontrar mejores fármacos y técnicas que permitan abrir la arteria culpable con el mayor porcentaje de éxito, de una manera cada vez más veloz.

El advenimiento de la angioplastia primaria, permitió tener una alternativa mecánica que podía no sólo abrir el vaso culpable, sino evaluar rápidamente el flujo post-apertura y además precisar la anatomía coronaria en su totalidad. Sin embargo, inmediatamente aparecieron cuestionamientos con respecto a su dependencia de recursos tecnológicos complejos y la operabilidad por parte de intervencionistas expertos.

Recientemente, un meta-análisis que evaluó 23 estudios aleatorizados, reportó una superioridad de la angioplastia primaria sobre la trombólisis, en los puntos de muerte, reinfarto y accidente cerebro-vascular. Pese a ello, todavía seguía sin resolverse el problema de su aplicabilidad a gran escala. Para tratar de demostrar que podía recomendarse una estrategia intervencionista en todos los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST, se realizaron ensayos que compararon la trombólisis *in situ* vs. el traslado a hospitales con la posibilidad de realizar angioplastia primaria. Estos estudios lograron demostrar superioridad de la angioplastia primaria solamente en el punto de reinfarto, además un ensayo contra trombólisis pre-hospitalaria demostró ventaja de esta última.

En conclusión, a pesar de las frías cifras, no parece claro que pueda generalizarse una estrategia de angioplastia primaria para cada paciente con infarto agudo del miocardio con elevación del ST. Puede ser más inteligente crear algoritmos con base en la disponibilidad de laboratorios de hemodinamia competentes, riesgo inherente al infarto agudo del miocardio, al traslado y al inicio de los síntomas. En países en vía de desarrollo debería explorarse la posibilidad de trombólisis pre-hospitalaria.

PALABRAS CLAVE: infarto agudo del miocardio, trombólisis, angioplastia primaria, cardiopatía isquémica.

Treatment of acute myocardial infarction has evolved during the last two decades from a passive attitude to a more aggressive one. Since the publication of the first articles showing the benefits of an early myocardial reperfusion, there has been a constant concern in order to find better drugs and better techniques that may allow the opening of the implicated artery with the best percentage of success in an each time more rapid way.

Advent of primary PTCA allowed having a mechanical alternative that could not only open the implicated vessel, but permitted also a rapid evaluation of post-opening flow and a precise determination of the

(1) Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia.

(2) Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Carlos García del Río, MD. Hospital Bocagrande, Castillogrande, Calle 5a. Carrera 6a., teléfono: 6656424, Cartagena, Colombia. Correo electrónico: cargaries@yahoo.es

Recibido: 17/08/05. Aceptado: 16/11/05.

whole coronary anatomy. Nevertheless, immediately there were questionings in regard to the dependence of complex technological resources and the operability by expert interventionists.

Recently, a metanalysis that evaluated 23 aleatory studies reported a superiority of primary PTCA over thrombolysis, in regard to death, re-infarction and stroke. However its applicability on a large scale remained without being solved. In order to demonstrate that an interventionist strategy for all patients with acute myocardial infarction could be recommended, several assays comparing thrombolysis in situ versus the possibility of realizing primary PTCA in hospitals, were performed. These studies demonstrated PA superiority only in re-infarction. Besides, an assay versus pre-hospitalization thrombolysis demonstrated an advantage of this last one.

In conclusion, in spite of the cold ciphers, it is not clear that a strategy for each patient with acute myocardial infarction may be generalized. It may be more intelligent to create algorithms based on availability of competent homodynamic laboratories, inherent risks of acute myocardial infarction, inherent risk of transportation, and initiation of symptoms. In our countries, the possibility of pre-hospitalization thrombolysis should be explored.

KEY WORDS: acute myocardial infarction, thrombolysis, primary PTCA, ischemic cardiopathy.

(Rev. Col. Cardiol. 2005; 12: 151-156)

Hay suficiente evidencia para afirmar que la reperfusión con fármacos trombolíticos, disminuye la morbimortalidad y mejora la función ventricular, cuando se hace en las primeras doce horas de inicio del dolor, en pacientes con infarto del miocardio con elevación del ST (1). Igualmente, múltiples ensayos clínicos demuestran que la terapia trombolítica es un procedimiento seguro, el cual, si no hay contraindicación, puede hacerse en hospitales de primer nivel sin laboratorio de hemodinamia y en escenarios tan simples como una ambulancia, cuando se utilizan protocolos prehospitales (2). Toda esta evidencia, que la hace ideal para usarse en gran escala, llevó a que la terapia trombolítica se aceptara como la primera opción para el tratamiento del infarto agudo del miocardio (3).

Sin embargo, en los últimos años se han publicado varios ensayos que parecen demostrar que la angioplastia primaria podría estar disputándole el primer lugar a la trombólisis farmacológica. Recientemente se publicó un interesante meta-análisis de 23 estudios (4) que comparó ambas estrategias. Los resultados de este estudio demostraron que la angioplastia primaria era superior a la terapia trombolítica en mortalidad temprana (7% vs. 9%), reinfartos (3% vs. 7%) y accidente cerebral vascular (1% vs. 2%); estos datos se mantuvieron a largo plazo. Sólo el punto de sangrado favoreció a la fibrinólisis farmacológica. También varios estudios han demostrado que pacientes en *shock* se benefician del manejo agresivo con angioplastia primaria (5).

Por otro lado, trabajos de los últimos años comparan la reperfusión farmacológica hospitalaria vs. el traslado del paciente a otro hospital con recursos tecnológicos

apropiados, para realizarle angioplastia primaria. Los resultados de estos ensayos han sido diversos; no obstante, un meta-análisis demuestra superioridad de la angioplastia primaria, en el punto final compuesto de muerte, reinfarto y accidente cerebral vascular (6). Finalmente, también se han realizado ensayos que comparan trombólisis prehospitales vs. angioplastia primaria (7).

¿Son suficientes estos datos para decir que se justifica hacer angioplastia a todos los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST? A pesar de las frías cifras, no parece que la controversia esté resuelta.

Tiempo y logística

Desde los primeros estudios se demostró que cualquier método de reperfusión debía establecer un flujo normal en la arteria culpable, lo más rápidamente posible, para producir beneficios. Este concepto se definió en el estudio GUSTO, cuando se aclaró el beneficio de la hipótesis de la arteria abierta en los primeros 90 minutos (8). Se sabe también que los trombolíticos tienden a ser menos eficaces en la medida en que el trombo se consolida más, pero de igual forma se ha demostrado que, aunque este concepto es menos importante en los pacientes sometidos a angioplastia primaria, el retardo en abrir la arteria a través de este método, disminuye el beneficio (9).

Este concepto del tiempo ha llevado a la implementación de metas ideales como tiempo puerta-aguja (terapia trombolítica) de 30 minutos y tiempo puerta-

balón para angioplastia primaria de 90 minutos. Los datos actuales muestran que incluso en países desarrollados como Estados Unidos, la media es de 106 minutos, pero es mucho mayor en mujeres, ancianos (mayores de 65 años) y después de horas hábiles. El último registro norteamericano muestra que sólo el 39% de pacientes sometidos a angioplastia primaria alcanza el objetivo, mientras que los tiempos para fibrinólisis cada vez se acercan más al ideal (10).

Es importante anotar que sólo uno de cada cinco hospitales norteamericanos y uno de cada diez europeos, cuenta con laboratorio de hemodinamia. De otra parte, es importante recalcar que los resultados de la angioplastia primaria, dependen también de la experiencia y entrenamiento de los operadores. En varios estudios se apreció que los centros con bajos volúmenes de intervenciones, tenían peores resultados que los de mayor casuística (11). Así mismo, se observa que gran parte de estos servicios no realiza procedimientos nocturnos, lo cual lleva a retrasos importantes después de las horas hábiles (12).

Los factores que influyen en el retraso son variados y van desde el escaso conocimiento que tienen los pacientes de los síntomas del infarto agudo del miocardio y de los aspectos culturales y económicos, hasta los defectos en la organización de los sistemas de salud y la falta de protocolos de reperfusión con vía rápida para el manejo de los pacientes una vez llegan al hospital. Con relación a este último punto, es sorprendente saber que, a pesar de las campañas educativas, sólo el 50% de los pacientes norteamericanos utiliza la ambulancia para transportarse al hospital, y en Italia sólo el 29% se comunica con emergencias (13). Puede apreciarse claramente que la estrategia para acortar los tiempos, es compleja y depende en gran medida de la eficacia de cada sistema de salud pública y del grado de desarrollo socio-económico de los países.

De acuerdo con estos conceptos, si se quisieran mejorar los tiempos con cada paciente sometido a angioplastia primaria, tendrían que darse dos condiciones: implementar servicios capaces de realizar angioplastia primaria en cada hospital o, tal como se hace con trauma, organizar redes de hospitales con radios de acción predeterminados que permitan el acceso fácil y rápido de toda la población con infarto agudo del miocardio con elevación del ST. Pese a este planteamiento, una estrategia de tal magnitud requeriría un altísimo grado de desarrollo socio-económico.

Trombólisis prehospitalaria

El esfuerzo por reducir el tiempo, llevó a la implementación de la fibrinólisis prehospitalaria. Los datos actuales demuestran que esta terapia es segura y efectiva, ya que reduce de manera significativa los tiempos de reperfusión, en comparación con la terapia trombolítica intrahospitalaria (en promedio una hora), y lleva, en la mayoría de los estudios, a una disminución de los desenlaces adversos (2). La fibrinólisis prehospitalaria tiene máxima importancia en aquellos territorios donde las distancias casa-hospital son largas; por ejemplo, es ideal en zonas rurales. En la mayoría de estos estudios, las ambulancias contaban con personal médico o paramédico estrictamente calificado, que podía establecer el diagnóstico rápido del infarto agudo del miocardio con elevación del ST y el riesgo de fibrinólisis.

El estudio CAPTIM se diseñó para comparar la terapia trombolítica prehospitalaria y la angioplastia primaria. El equipo de investigaciones aleatorizó 840 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST, dentro de las seis primeras horas de dolor, a recibir terapia trombolítica o angioplastia primaria. En vista de que el estudio se detuvo de manera prematura debido a causas logísticas, no alcanzó a tener poder estadístico y, por ende, los resultados hasta ese momento no mostraron ventaja significativa para alguna de las dos estrategias. Sin embargo, el análisis de los pacientes tratados en las dos primeras horas, mostró una tendencia muy marcada hacia un mejor desenlace en los pacientes tratados con fibrinólisis farmacológica (2,2% vs. 5,8%) (14). Recientemente, se publicaron los resultados después de un año de terminado el estudio, y en éstos se observa una significativa disminución de la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con terapia trombolítica (15).

Transferencia de pacientes

La hipótesis de que la angioplastia primaria debería ser la terapia de elección para el manejo del infarto agudo del miocardio con elevación del ST, llevó al diseño de trabajos que comparaban la terapia trombolítica en el hospital receptor vs. la angioplastia primaria después de transferir el paciente a un servicio en donde podía realizarse el procedimiento. Hasta ahora, cinco estudios compararon las dos estrategias. En el estudio DANAMI, realizado en Dinamarca (16), se aleatorizaron 1.650 pacientes a una de las dos terapias. Los resultados favorecieron a la angioplastia primaria en el punto compuesto de muerte, reinfarto y accidente cerebral

vascular; se evidencia de manera clara que esta diferencia fue jalonada por el punto de reinfarcto, ya que las otras dos opciones fueron no significativas. Este estudio tiene algunas características que merecen resaltarse: en primer lugar, la transferencia se hacía sólo a pacientes que no fueran de alto riesgo; la ambulancia estaba equipada con un médico entrenado en reanimación cardiopulmonar y finalmente los pacientes eran trasladados directamente del hospital de referencia al laboratorio de hemodinamia del hospital receptor. Es fundamental anotar que la media del tiempo de despacho en el hospital referente fue de 50 minutos; la del tiempo de transferencia fue de 32 minutos y sólo de 26 minutos desde la llegada al hospital receptor hasta la primera insuflación del balón de angioplastia; es decir, una media de 108 minutos (menor de 120 minutos incluido el tiempo de transferencia).

El estudio PRAGUE 2 (17), que utilizó las mismas estrategias, no mostró ninguna diferencia significativa entre las dos opciones. Cuando se desglosó por tiempos, en el grupo menor de tres horas los resultados fueron casi idénticos (7,3% vs. 7,4%); sin embargo en los pacientes de más de tres horas hubo significancia a favor de la angioplastia primaria (6,8% vs. 10%). En este estudio nuevamente los tiempos de transferencia fueron muy bajos, casi idénticos a los del DANAMI; además, es fundamental precisar que el sistema de salud en la República Checa, está diseñado de tal manera que un paciente con infarto agudo del miocardio con elevación del ST tendrá un hospital con disponibilidad de hemodinamia a menos de 100 kilómetros.

El estudio AIRPAM, reclutó pacientes de alto riesgo, con la particularidad que éstos podían ser transferidos por helicóptero; este ensayo se detuvo antes de tiempo por razones logísticas. Los resultados finales revelaron una reducción en el punto final compuesto de 32% en el grupo de angioplastia primaria, la cual no alcanzó a ser significativo (18).

Los estudios restantes fueron el MAASTRICHT, el cual sólo fue diseñado para demostrar si era seguro transferir pacientes con infarto, y el PRAGUE que se diseñó para probar diferencias en la mortalidad pero se detuvo de forma prematura sin encontrar diferencias significativas. Con relación a la seguridad, cabe anotar que los desenlaces adversos durante la transferencia son realmente bajos puesto que la mortalidad fue de sólo 0,5% y se reportó solamente en uno de los estudios; el riesgo de arritmia fue de sólo 0,7% a 1,4% y las posibilidades de bloqueo avanzado llegaron al 2% (4).

Un reciente meta-análisis que involucró los cinco estudios descritos más el CAPTIM, demostró una reducción de 42% a favor de la angioplastia primaria en el punto final compuesto de muerte, reinfarcto y accidente cerebral vascular. Pese a ello, al desglosar los puntos, no hubo diferencia significativa en la mortalidad (6).

Cuando se revisan los registros que comparan terapia trombolítica vs. angioplastia primaria después de transferencia, se observa que tal como sucede en otras patologías, la realidad de la práctica clínica diaria es diferente a la de los ensayos clínicos. Por ejemplo, dos tercios de los pacientes tamizados en el DANAMI fueron excluidos por diferentes razones, y en los criterios de exclusión, figuraban aumento de creatinina mayor a 2,83 mg/dL, *bypass* previo y diabetes tratada con metformina, todos pacientes muy comunes en la realidad. Igualmente, no se transportaron pacientes con arritmias importantes, *shock* y falla cardíaca severa (presión arterial menor a 65 mm Hg). Tal vez, el punto más importante es el tiempo de transferencia, el cual fue extremadamente corto, si se observa que se transportaron pacientes con una distancia media de 50 Km. Lo más relevante es que el tiempo entre la llegada al hospital receptor y la insuflación del balón, fue de 26 minutos. Si esto se compara con la realidad de Estados Unidos en donde el tiempo promedio de transferencia es de 170 minutos y sólo el 5% recibe angioplastia en el tiempo ideal (menor a 90 minutos) (10), se deduce fácilmente la brecha que podría haber en países en vía de desarrollo.

El futuro

Las técnicas de reperfusión se han desarrollado en la última década, probablemente más desde el punto de vista intervencionista que desde el farmacológico. El advenimiento de *stents* medicados, mejores catéteres y mejores equipos de monitoreo ha ayudado a que la morbimortalidad disminuya. Por otro lado, la incorporación de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) y el clopidogrel, y el refinamiento de los trombolíticos han aportado también para que el mantenimiento de la arteria abierta sea más frecuente. Es probable que el futuro sea la combinación de los dos tratamientos, estrategia que ya se ha probado en algunos ensayos, si bien los resultados no han sido los esperados (19). El estudio PACT utilizó alteplase más angioplastia primaria y con ello se demostró una mejor conservación de la función ventricular (20).

A pesar de que estudios previos demostraron que la realización de la angioplastia primaria inmediatamente después de la trombólisis produjo aumento de los desen-

laces adversos, recientemente el concepto de trombólisis facilitada ha recobrado interés, presumiendo tal vez que el uso generalizado de *stents* medicados pueda evitar las complicaciones previamente vistas. En la actualidad, se lleva a cabo el estudio FINESSE, que compara la utilización de dosis reducidas de trombolíticos más IGPIIb/IIIa y posterior angioplastia primaria (21).

Finalmente, sería indicado reseñar dos estudios recientes, el CLARITY (22) y el COMMIT, los cuales utilizan clopidogrel en el manejo de pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST. En el CLARITY la adición de clopidogrel a la terapia con trombolíticos, produjo una reducción relativa del 36% del riesgo del punto final compuesto (muerte, reinfarto y accidente cerebral vascular). Estos resultados tienen mucha importancia, pues la tasa de reinfartos con la terapia trombolítica farmacológica, siempre ha sido uno de los puntos débiles cuando se compara con angioplastia primaria

Conclusiones y recomendaciones

Antes de establecer conclusiones y recomendaciones, hay que recalcar que independientemente de la estrategia que se elija, el paso principal en el manejo de un paciente con infarto agudo del miocardio con elevación del ST, es reperfundirlo y, además, hacerlo pronto. Desde este punto de vista el progreso que se ha hecho es extremadamente pobre. En la mayoría de los registros, entre el 20% y el 25% de los pacientes elegibles para perfusión, se dejan sin tratamiento (23). En nuestro país esta cifra no se conoce, pero no hay ninguna razón para pensar que sea menor; por el contrario, posiblemente es mucho mayor. Así pues, el primer mensaje para la comunidad médica sería pensar en perfusión rápida, cada vez que se tenga un paciente con infarto agudo del miocardio y ST elevado.

Con la evidencia revisada puede decirse que la terapia trombolítica farmacológica sigue vigente. La mayor ventaja es, sin duda, la posibilidad de realizarse en escenarios poco complejos, incluyendo la ambulancia, razón por la cual su utilización puede beneficiar a una amplia población. Esta característica la hace apropiada para países como el nuestro con zonas rurales extensas, en las cuales el traslado a hospitales con cierto nivel tecnológico sería extremadamente largo.

Independientemente del país en que se encuentren, no hay duda de que la fibrinólisis está totalmente indicada en aquellos pacientes que llegan en las primeras tres horas de dolor, en quienes no se ha encontrado superioridad de la angioplastia.

A pesar de los meta-análisis que favorecen la angioplastia primaria, aun después de transferir los pacientes a centros con capacidad de realizarla, es difícil pensar que estos resultados pueden reproducirse en el resto del mundo, incluso en los Estados Unidos de Norteamérica. La realidad de los países europeos, en donde se desarrollaron estos ensayos, dista mucho de ser la nuestra, en la cual la principal dificultad es el sistema de salud, cuya toma de decisiones descansa en una serie de cadenas burocráticas. La modificación de nuestros hospitales o la reorganización de los mismos, sería una estrategia bastante onerosa y, de hacerse, tampoco garantizaría el éxito. Hay que recordar que los tiempos de transferencia interhospitalaria en los ensayos publicados, han sido muy cortos, dos horas o menos incluido el tiempo de angioplastia, lo cual difícilmente podría alcanzarse en países como el nuestro, con sistemas de salud poco organizados y con un régimen cuya tramitología impide la simplificación de los procesos.

En algunas ciudades de Colombia con hospitales cercanos, podrían realizarse protocolos que incluyan todos los eslabones de la cadena, en los cuales se garantizase una transferencia rápida y tiempos cortos de puerta-balón en el hospital receptor. En estos casos, las decisiones deben basarse fundamentalmente en cuatro variables: riesgo de sangrado, riesgo inherente al infarto, tiempo de inicio de los síntomas y estimación del tiempo de traslado. Como todas las decisiones en medicina, la balanza riesgo-beneficio debe primar, pero la regla general es que para trasladar un paciente, el tiempo puerta-balón menos puerta-aguja debe ser siempre menor a 60 minutos.

Sin duda, en pacientes con alto riesgo, especialmente en los casos de *shock*, debe hacerse todo lo posible para realizar angioplastia primaria ya que la trombólisis tiene poco impacto. Lo mismo debe ocurrir en aquellos pacientes que llegan después de tres o cuatro horas de dolor, ya que la terapia intervencionista es menos dependiente del tiempo.

En zonas rurales o donde geográficamente las distancias a los hospitales son largas, es absolutamente imposible adoptar angioplastia primaria como primera elección y habría que pensar en implementar la trombólisis extrahospitalaria, sin olvidar que este procedimiento también amerita protocolos organizados.

Finalmente, nuestras sociedades científicas deben jugar un papel más protagónico en la educación de la población, a fin de que ésta reconozca los síntomas de

infarto y solicite ayuda médica en forma temprana, idealmente, a través de la activación de un sistema de emergencia que le permita ser transportado en ambulancias debidamente equipadas para manejar cualquier complicación. Con base en experiencias muy recientes (24), el diagnóstico en la ambulancia junto con el triaje apropiado, mejoró los desenlaces al permitir enviar al paciente directamente al hospital más cercano dotado con el recurso tecnológico necesario. Además, esta estrategia demostró ser costo-efectiva.

Agradecimientos

Al Profesor José López-Sendón, por la revisión del manuscrito y por sus comentarios.

Bibliografía

- Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
- Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2686-92.
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911.
- 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.
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK investigators: should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
- Dalby M, Bouzamando A, Lechat P, et al. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 1809-14.
- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-29.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
- Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941-2947.
- Gibson C, Michael MS. NRM and current treatment patterns for ST-elevation myocardial infarction. *Amer Heart J* 2004; 148 (5) (Suppl): p S29-S33.
- Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, et al. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty vs. thrombolytic therapy. *JAMA* 2000; 284: 3131-8.
- Sadeghi HM, Grines CL, Mehran R, et al. Magnitude and impact of after hours treatment delay in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction: the CADILLAC trial [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1A.
- Tavazzi L, Chiariello M, Scherillo M, et al. Federazione Italiana di Cardiologia (ANMCO/SIC) Documento di Consenso. Infarto miocardico acuto con ST elevato persistente: verso un appropriato percorso diagnostico-terapeutico nella comunità. *Ital Heart J* 2002; 3 (suppl): 1127-64.
- Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. *Circulation* 2003; 108: 2851-2856.
- Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1 year. *Circulation* 2004; 110: 1909-1915.
- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-4.
- Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
- Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the air primary angioplasty in myocardial infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1713-9.
- Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1886-9.
- Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator angioplasty compatibility trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954-62.
- Ellis SG, Armstrong P, Betriu A et al. FINESSE investigators; facilitated percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2004; 1472 e 16.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
- Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359: 373-7.
- Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005; 26 (8): 770-7.