



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

PROTOCOLO AUGE

**MANEJO DE
PACIENTES CON
INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO CON
ELEVACION DEL
SEGMENTO ST**

DOCUMENTO DE TRABAJO
23/12/2003

OBJETIVO

Reducir la morbimortalidad del Infarto Agudo del Miocardio (IAM), mediante la reperfusión coronaria precoz con Trombolisis en los casos que tienen indicación de ella y previniendo nuevos eventos coronarios en los pacientes sobrevivientes a un IAM y en aquellos sometidos a intervenciones terapéuticas para evitarlo (cirugía, angioplastía), incorporándolos a Programa de prevención secundaria.

ATENCIÓN CON GARANTIAS EXPLICITAS

Atención inmediata a pacientes que consulten en una Unidad de Emergencia Hospitalaria de cualquier hospital del país o en los hospitales tipo 4 (UEH – H4):

- Aplicación de Protocolo de Dolor Torácico (DT) no traumático, con toma inmediata de electrocardiograma, el que en los H3 y H4 será a través de telemedicina. Toma de muestras para marcadores de necrosis, de acuerdo a protocolo.
- En pacientes que resulten portadores de IAM con supradesnivel ST y cumplan con criterios de inclusión, **tratamiento con trombolítico (estreptoquinasa).**
- Posteriormente, traslado de los pacientes de riesgo intermedio y/o alto a hospitales de mayor complejidad para continuar su manejo.
- Todos los pacientes que sobrevivan a un IAM, así como los que hayan sido sometidos a intervenciones terapéuticas para tratarlo o evitarlo (cirugía o angioplastía), ingresarán a un **programa de prevención secundaria**, que incluye profilaxis farmacológica de nuevos eventos coronarios (manejo post IAM con hipolipemiente, Lovastatina), educación sobre hábitos de vida saludables, control adecuado de hipertensión arterial y diabetes en el nivel primario de atención y controles por especialista en el nivel secundario, según protocolo.

PROTOCOLO PARA MANEJO DE PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST

Comité elaborador:

Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, representada por Doctores:

Eugenio Marchant D.
Alejandro Martínez
Carlos Deck

Funcionario de FONASA

Pietro Cifuentes

Funcionarios del MINSAL

María Cristina Escobar
María Antonieta Martín
Miguel Araujo
Ghislaine Arcil

Colaboradores MINSAL

Patricia Frenz
Jeannette Casanueva
Gloria Ramírez
Ximena Aguilera
Ignacio Astorga

Colaborador externo

Dr. Horst Kandora

División de Rectoría y Regulación/Programa de Salud del Adulto
Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

INTRODUCCIÓN

Este protocolo aporta los algoritmos necesarios para detectar oportunamente y ofrecer a todos los pacientes portadores de Infarto Agudo del Miocardio (IAM) con supradesnivel ST, (Infarto Q) que no tengan contraindicaciones, tratamiento de reperfusión coronaria con estreptoquinasa en el primer Hospital de consulta, sea este Hospital tipo 1,2 ,3 o 4 (H1,H2,H3,H4). Con esto pretende acortar lo más posible el tiempo entre el comienzo de los síntomas y los inicios de reperfusión, ya que en la precocidad de este tratamiento radica significativamente su eficacia. Además permite tomar las decisiones adecuadas de tratamiento médico del IAM Q y no Q.

Por otra parte pretende disminuir la probabilidad de nuevos eventos coronarios en aquellos pacientes que hayan tenido un IAM o hayan sido intervenidos a través de cirugía de revascularización (By-pass) o angioplastia coronaria percutánea, ingresando a todo paciente de estas características a Programa de Prevención Secundaria que incluirá tratamiento con lovastatina.

Se parte de la base que previo a la aplicación de este protocolo, el paciente ha sido sometido a evaluación de acuerdo a "Protocolo de Dolor Torácico", que incluye en sus algoritmos ECG informado por telemedicina en Hospitales tipo 3 y 4, además de procesamiento de muestras para marcadores de necrosis (CK-total; CK-MB).

DEFINICIÓN

El Infarto Agudo del Miocardio (IAM) con elevación del segmento ST, forma parte del síndrome coronario agudo (SCA), término que agrupa a un amplio espectro de cuadros de dolor torácico de origen isquémico, los que según variables electrocardiográficas y enzimáticas se han clasificado en condiciones que van desde la angina inestable e IAM sin elevación del segmento ST, hasta el IAM con supradesnivel de este segmento (SDST) y la muerte súbitaⁱ.

La aparición de un SCA es secundaria a la erosión o rotura de una placa aterosclerótica, que determina la formación de un trombo intracoronario. La cantidad y duración del trombo, junto con la existencia de circulación colateral y la presencia de vasospasmo en el momento de la rotura desempeñan un papel fundamental en la presentación clínica de los diferentes SCA. La elevación del segmento ST, generalmente representa el desarrollo de un IAM con onda Q, que es el que se asocia a una trombosis más extensa y duradera. Se considera que hay ascenso del segmento ST, cuando se constata al menos en 2 derivaciones contiguas ascenso de más de 1mm. Además generalmente se considera la aparición de bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) como equivalente al ascenso del segmento ST, frente a la indicación de fibrinólisis^{ii, iii, iv}.

En estos casos la reperfusión coronaria precoz, limita la extensión del infarto, mejora la función ventricular residual y reduce la morbi-mortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad isquémica es la primera causa de muerte en Chile. En el año 2001 fue responsable de casi 1 de cada 10 muertes (7.812 defunciones) y de ellas 5.651 fueron por Infarto Agudo del Miocardio (IAM), manifestación clínica más trascendente de esta patología. (Fuente: DEIS-MINSAL: Defunciones por algunos grupos de causas específicas de muertes, según sexo y por Servicio de Salud, 2001)

En el área cardiovascular, específicamente en la enfermedad isquémica, se cuenta con medidas de intervención de efectividad probada, tanto en prevención específica, como en el manejo del IAM desde que se manifiestan los primeros síntomas. Es por ello que resulta de primordial importancia revisar y actualizar todos los aspectos clínicos fundamentales del paciente con IAM^{v, vi, vii, viii}.

En Chile, de los condicionantes de la salud asociados a cambios culturales y de estilo de vida sobre los que hay evidencia científica, los que tienen más directa y significativa implicancia en la salud cardiovascular, como el tabaquismo, obesidad y sedentarismo, muestran una alta prevalencia. Por otra parte, el cambio de la estructura poblacional, condicionado por la significativa disminución de la natalidad y mortalidad, hace que hoy día el país tenga una proporción importante de adultos mayores que dependen en su mayoría del sistema público de salud para la resolución de sus patologías (80,4% el año 2000) y es el grupo con mayor incidencia de Infarto Agudo del Miocardio (IAM).

Actualmente existe en nuestro país una gran inequidad en cuanto a la oportunidad de diagnóstico y tratamiento inicial recibido en esta entidad patológica, inequidad que se manifiesta según el área geográfica a la que pertenezca el paciente y acuda a su primera atención, como también según el seguro de salud al que pertenezca.

Ofreciendo a toda la población chilena la posibilidad de un diagnóstico precoz y manejo oportuno y eficaz en esta patología, independiente de su lugar de origen o sistema previsional, se pretende disminuir la mortalidad y discapacidad que ella produce.

Se comenzará este protocolo desde el momento en que se hizo el diagnóstico de IAM con supradesnivel de ST, pues frente a un paciente que llega a una Unidad de Emergencia Hospitalaria (UEH) con esta sintomatología, debe primero aplicársele el "Protocolo de Dolor Torácico" donde está especificado el diagnóstico diferencial con otros Síndromes Coronarios Agudos (SCA) y con otras patologías que producen dolor torácico.

COMPONENTES DEL PROTOCOLO

COMPONENTE DIAGNÓSTICO

Aplicar protocolo de dolor torácico. (Se adjunta)

1 COMPONENTE TERAPÉUTICO

Una vez establecido el diagnóstico de Infarto Agudo del Miocardio con supradesnivel ST (Infarto Q), el objetivo terapéutico primario debe ser restablecer el flujo coronario del vaso ocluido lo más rápidamente posible. Mientras se evalúa la factibilidad de instaurar terapia de reperfusión coronaria con trombolíticos, se deben seguir las siguientes medidas generales, para garantizar la estabilidad del paciente.

Tabla 1: Medidas generales ante el paciente con IAM con SDST (adaptadas deiii,iv)

1. Ubicar al paciente en lugar que cuente con desfibrilador, medios para RCP y personal entrenado. Estas condiciones deben mantenerse mínimo las primeras 24hrs.(*)
2. Monitorización ECG continua(*)
3. Monitorización incruenta de la presión arterial(*)
4. Vía venosa(*)
5. Reposo absoluto las primeras 12-24 horas en pacientes hemodinámicamente estables sin episodios de isquemia recurrente(*)
6. Régimen 0 las primeras 12 horas y líquido las 12 horas siguientes(**)
7. En ausencia de contraindicaciones administrar 500 mg. de AAS. Inicialmente no usar compuestos recubiertos (*).
8. Simultáneamente: oxigenoterapia 2 a 4 lts' por naricera 2 a 3h o mientras persista el dolor (**). Prolongar sólo si hay hipoxemia.
9. Nitroglicerina sublingual 0,6mg en ausencia de hipotensión (<= 90/60 mmHg), y opiáceos (cloruro de morfina 2 a 4 mg en dosis repetidas sin sobrepasar un total de 10-15mg) (*)
10. Simultáneamente: anamnesis. Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico.

11. Exploración física: frecuencia cardíaca, signos de hipoperfusión, shock o insuficiencia cardíaca.
12. Información al paciente(*)
13. En caso de ansiedad persistente, iniciar benzodiacepinas. Valorar el uso de antieméticos en caso necesario(**)
14. Betabloqueadores: (***)
 - Propranolol oral con incrementos progresivos cada 6-8h: comenzar con 5mg, luego 10mg hasta lograr una dosis de mantención de 20 mg cada 6-8h.
 - (*) = Recomendación Clase I (Consenso: es útil y efectivo)
 - (**) = Recomendación Clase IIa (el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia)
 - (***) = Los betabloqueadores se encuentran contraindicados en pacientes con bradicardia < de 60x', PA sistólica < 100mmHg y evidencia clínica de compromiso moderado a severo de función ventricular.

No está indicado el reposo prolongado en cama en pacientes estables (más de 24-36 hrs), ni el uso rutinario de lidocaína.

Al momento de sopesar riesgo/beneficio del uso de trombolíticos, donde sea que se vaya a aplicar, se debe tener en cuenta que la probabilidad de obstrucción trombótica de una arteria coronaria significativa, es más alta mientras persisten los síntomas y que la evidencia existente respecto al beneficio clínico de los fibrinolíticos, es muy superior mientras más precozmente se use.

La administración de trombolíticos como la estreptoquinasa en el paciente con IAM con supradesnivel ST permite salvar aproximadamente 30 vidas por cada mil pacientes tratados en el curso de las primeras 6 horas de evolución y 20 vidas por cada mil pacientes tratados entre la 7° y 12° horas de evolución, por lo que todo paciente con IAM con SDST que consulta en las primeras 12 horas, debe ser considerado candidato para fibrinólisisⁱⁱⁱ.

Dado la importancia de la precocidad^{ix,x,xi,xii,xiii} con que se realice la reperfusión, el trombolítico estará indicado utilizarlo en el primer hospital de consulta, sea este H1, H2, H3 o H4.

Las necesidades que requiere cubrir el lugar en que se efectuó la fibrinólisis, son las siguientes:

Ilustración 1. Necesidades para realizar fibrinólisis

- ECG transmisible, diagnosticado por experto o por médico capacitado
- Monitor-Desfibrilador
- Drogas básicas de reanimación cardiopulmonar
 - atropina, lidocaína, adrenalina, dopamina, amiodarona
- Médico y/o Enfermera Universitaria que le den vigilancia y monitorización las 24 hrs.

Se debe rápidamente evaluar las contraindicaciones existentes para el uso de trombolítico, para luego ver las recomendaciones existentes según tiempo de evolución, tipo de IAM., etc.

Ilustración 2: Contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de trombolíticos

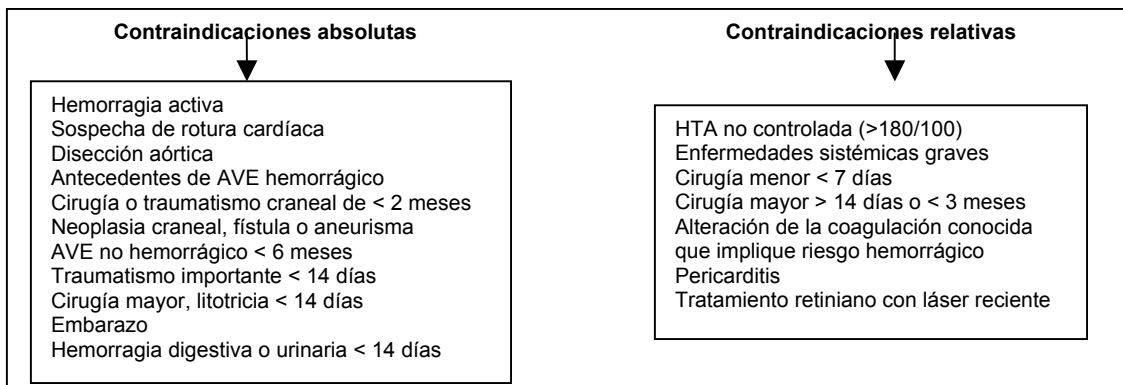


Ilustración 3. Fibrinólisis: Indicaciones (adaptado deiv)

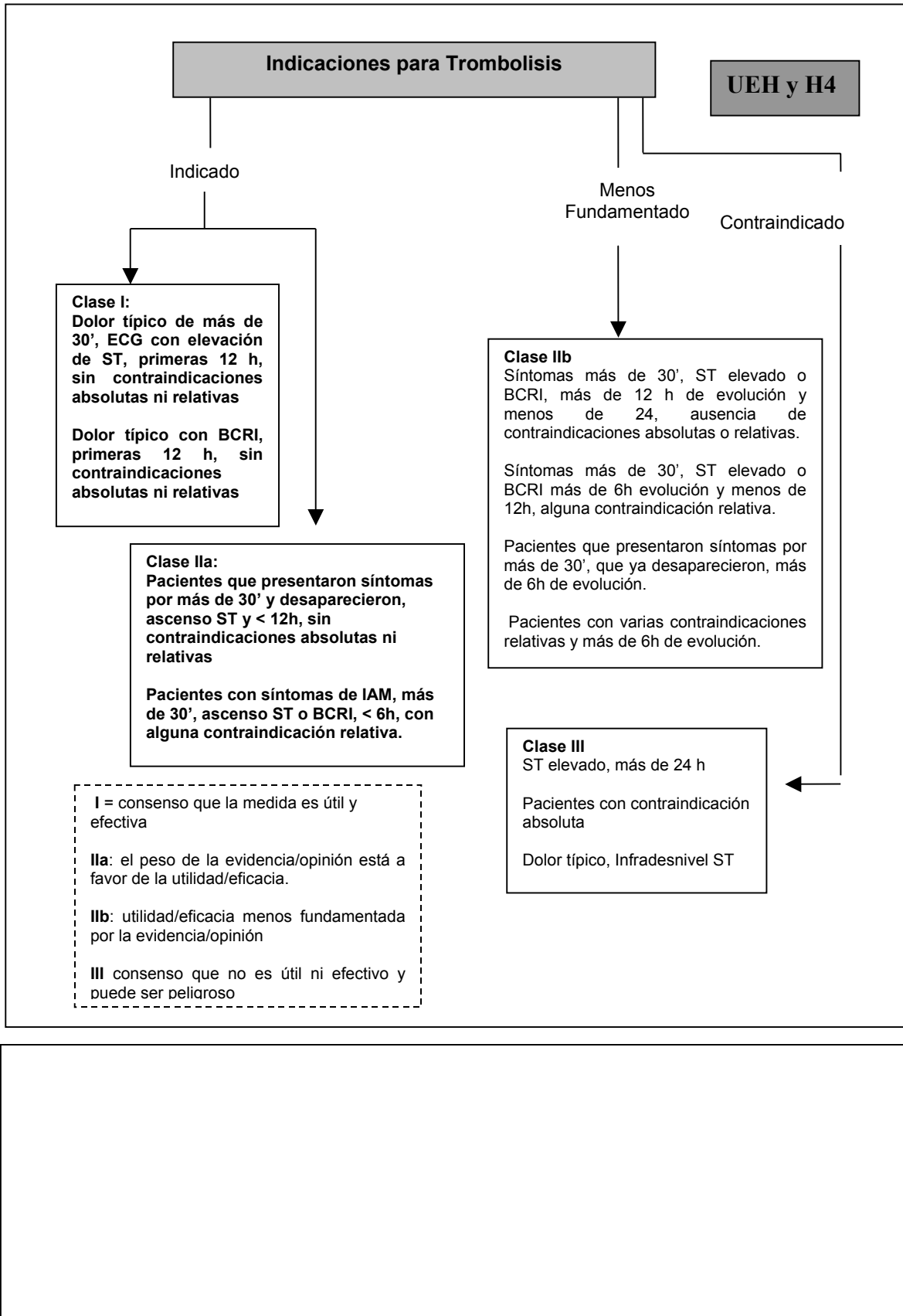
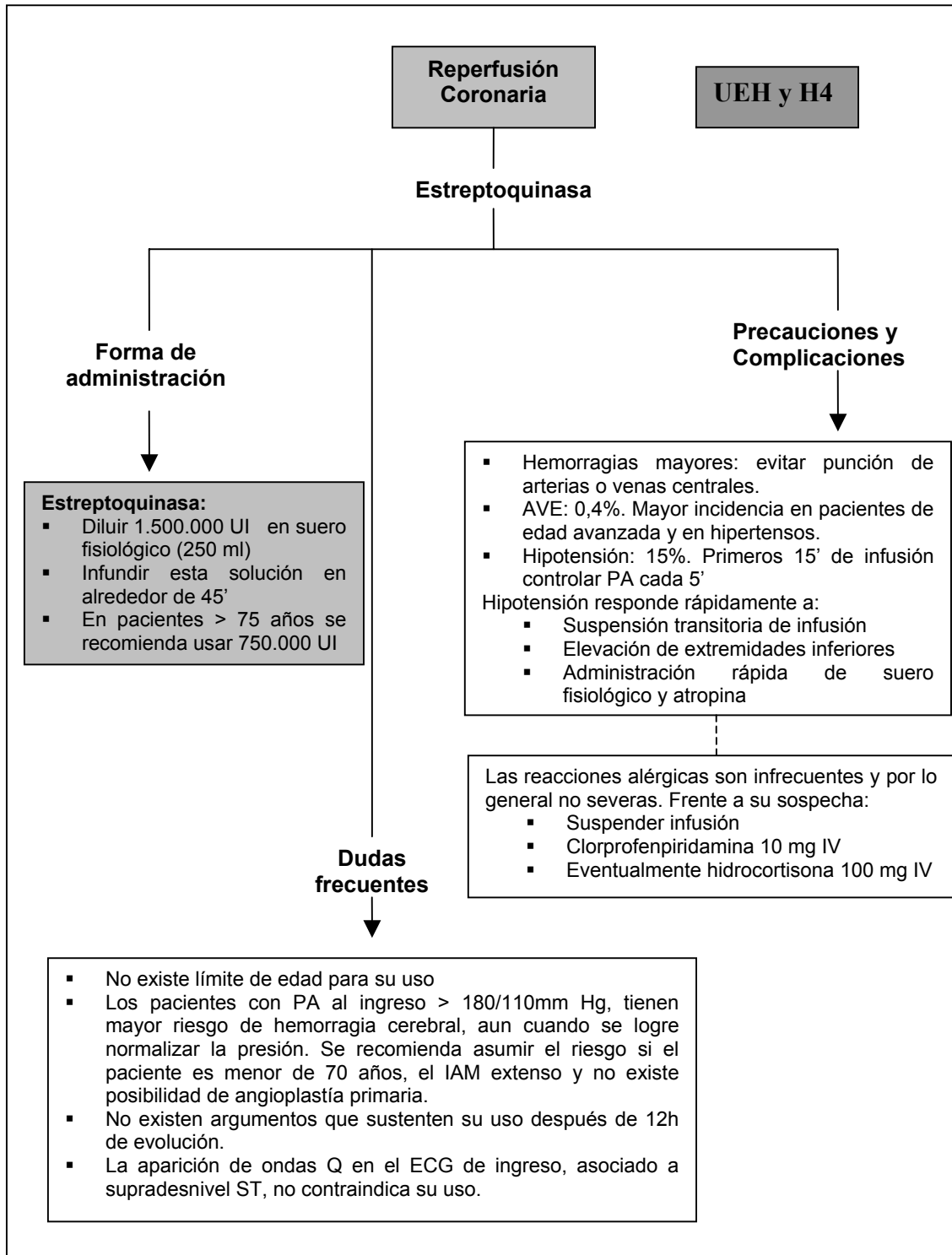


Ilustración 4. Estreptoquinasa: forma de administración, precauciones, complicaciones, dudas frecuentes



Signos de Reperusión Coronaria

- **Clínico:** Desaparición del dolor anginoso o disminución significativa (50%) de él (evaluar escala 1–10 cada 5')
 - **ECG :**
 - Regresión del supradesnivel ST en una proporción mayor al 50% dentro de 90 min.
 - Inversión onda T antes de 4 horas
- Enzimático:** peak de CPK antes de 12 horas

En caso de necesitar repetir la administración de trombolítico, se debe tener en cuenta que la estreptoquinasa, por su capacidad antigénica, no se debe repetir al menos en el período comprendido entre los 5 días y los 2 años de la primera administración^{xiv}.

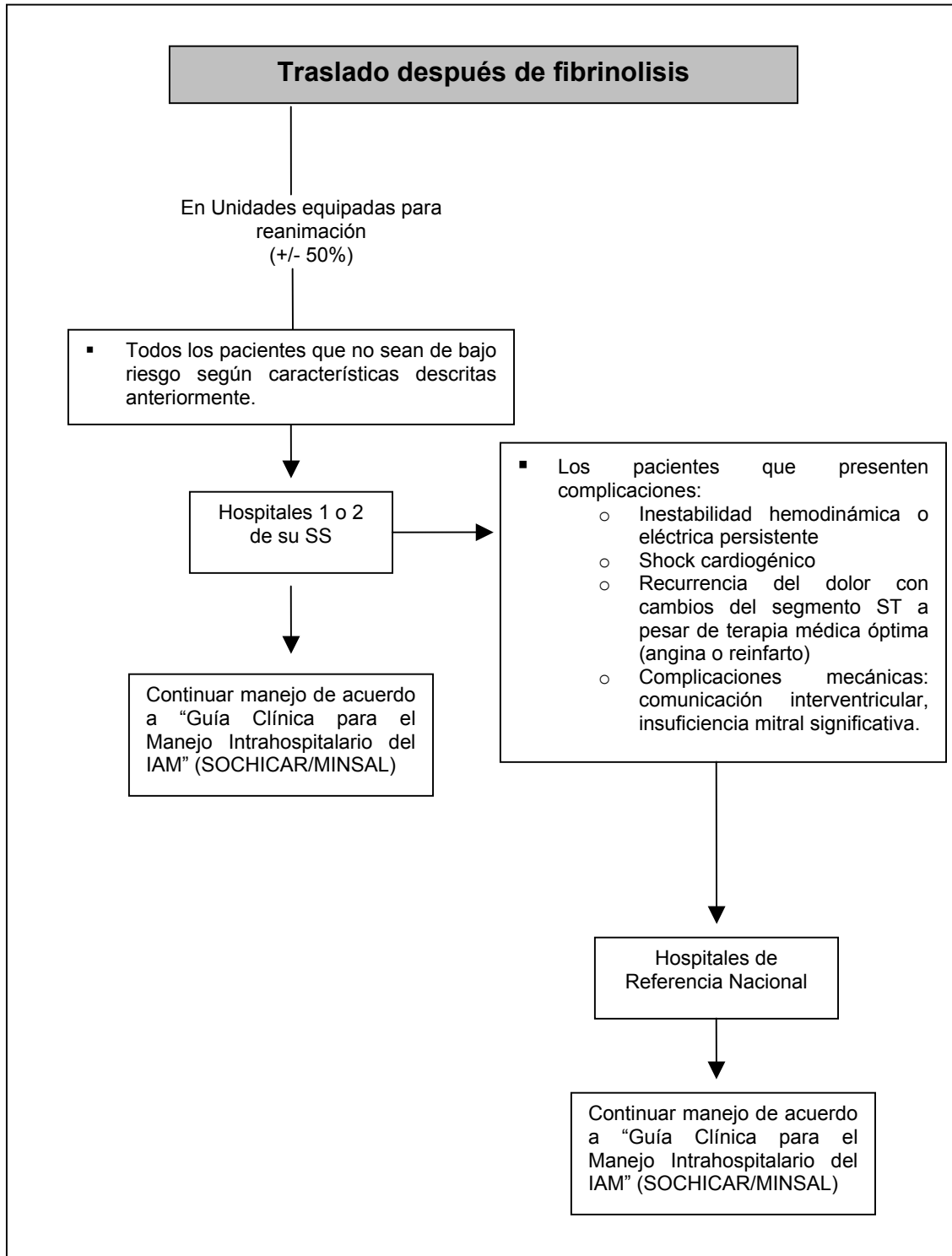
Una vez realizada la Trombolisis, podrán mantenerse en hospitales 3 y 4 aquellos pacientes de bajo riesgo, cuyas características se describen a continuación y que corresponden a alrededor de un 50% del total de pacientes con IAM:

Tabla 2: Pacientes de bajo riesgo

- Menores de 65 años
- Sin antecedentes de Diabetes mellitus, infarto miocárdico previo o insuficiencia cardíaca.
- Presión arterial sistólica > 100 mmHg
- Frecuencia cardíaca < 100 x minuto
- Killip I (sin insuficiencia cardíaca o shock. Aproximadamente el 25% es > I)
- Sin arritmias ventriculares graves: TV o FV
- Con signos de reperusión a los 90' de la infusión de Estreptoquinasa (alrededor del 60%)
- Sin dolor anginoso recurrente

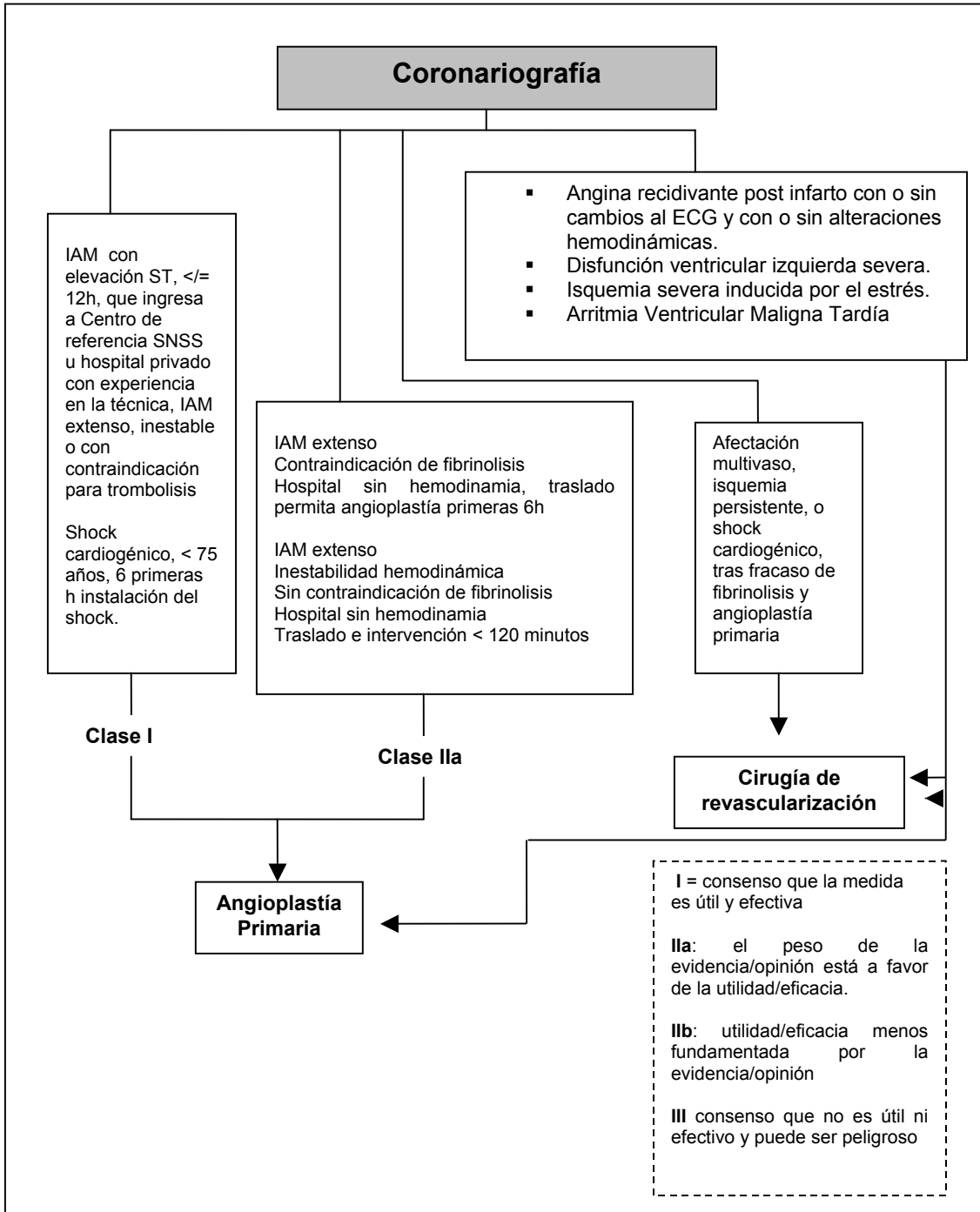
El resto de los pacientes deben ser trasladados a hospitales de mayor complejidad, de acuerdo a siguiente flujograma:

Ilustración 5: Traslado a Hospital de mayor Complejidad



Existen algunos casos, en que la indicación de reperfusión puede ser a través de Angioplastia primaria o cirugía de revascularización. Para ello se debe cumplir con los requisitos expuestos en la siguiente Ilustración y efectuarse previamente coronariografía.

Ilustración 6. Reperfusión coronaria a través de Angioplastia primaria o Cirugía de revascularización (adaptado de iv)



Nota:

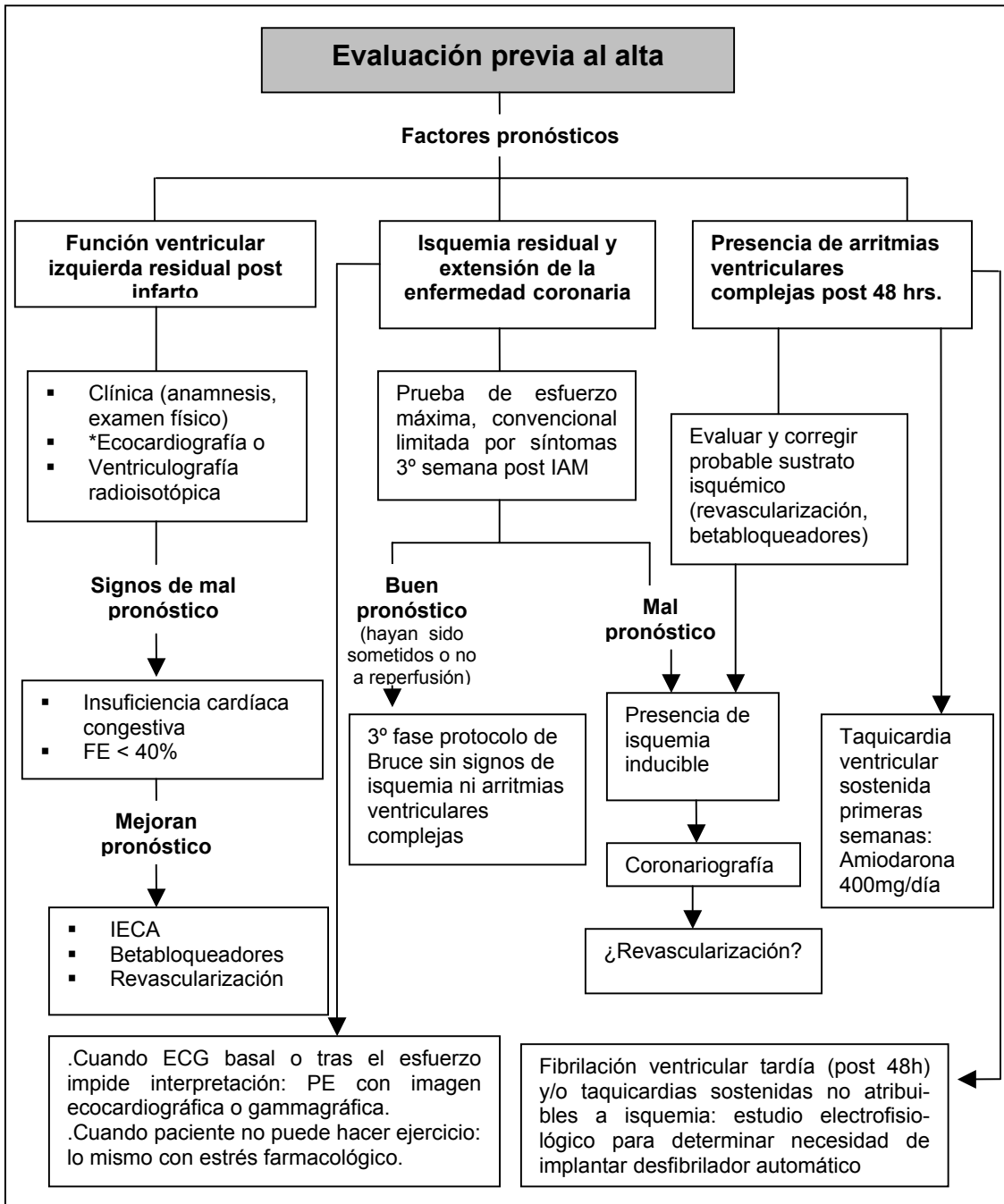
Los pacientes con IAM que no cumplan con los criterios de inclusión para terapias de reperfusión, serán hospitalizados y seguirán el mismo protocolo, desde su etapa post reperfusión.

2 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO (adaptado deⁱⁱⁱ)

El paciente que es dado de alta luego de un IAM, enfrenta un riesgo de mortalidad cardiovascular y reinfarto durante el primer año, de alrededor de 6 y 5% respectivamente. El riesgo de muerte guarda relación fundamentalmente con 3 factores pronósticos que deben ser analizados en estos pacientes:

- Isquemia residual y extensión de la enfermedad coronaria
- Función ventricular izquierda residual post infarto
- Presencia de arritmias ventriculares complejas post 48 hrs.

Ilustración 7. Estratificación de riesgo y conducta de acuerdo a resultado



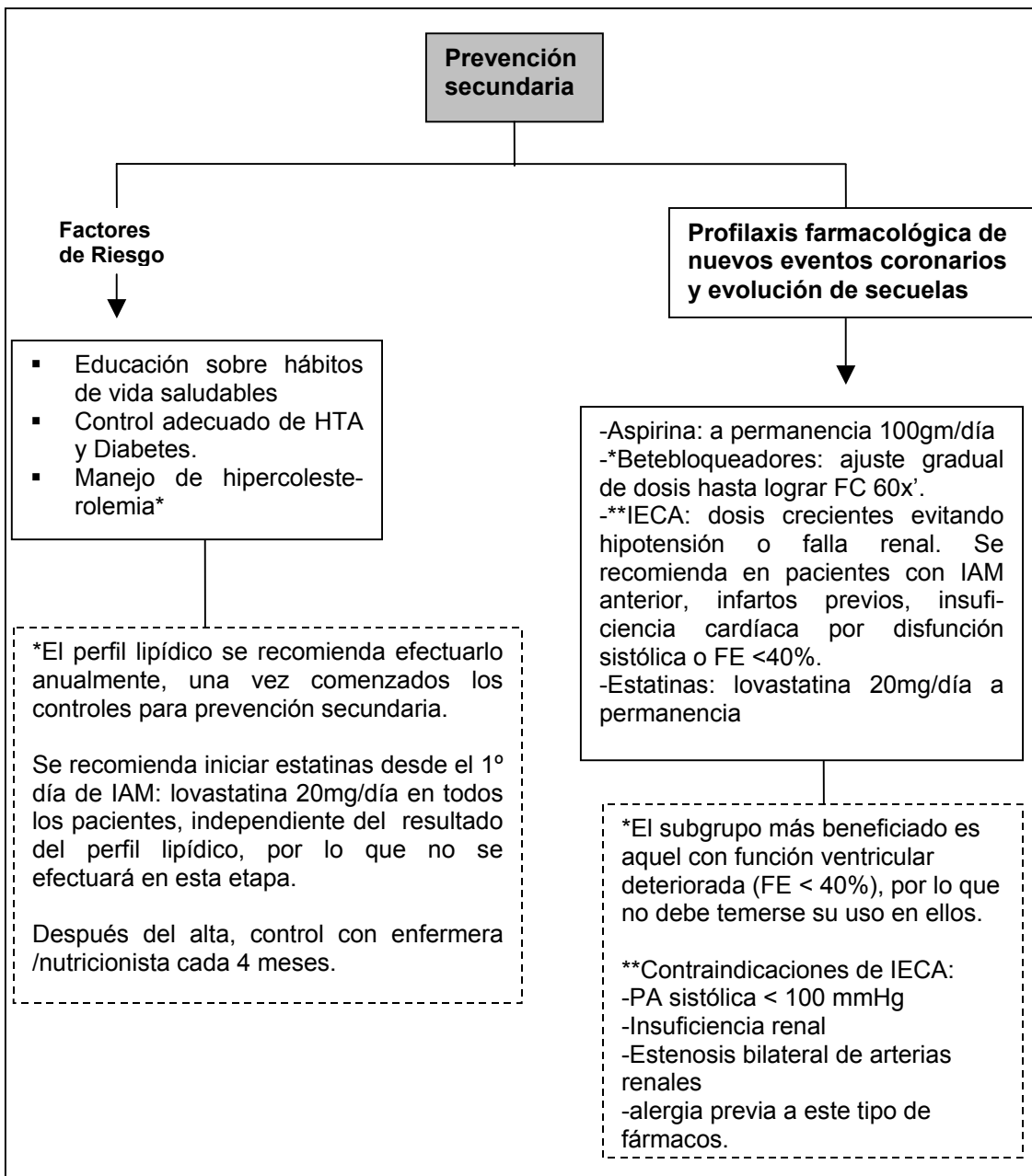
*La ecocardiografía es un método no invasivo de evaluación cardíaca, existente prácticamente en todos los Servicios de Salud del país. Se recomienda realizar a través de este método la evaluación de función ventricular izquierda residual post infarto, a los 3 o 5 días post IAM, cuando el paciente esté hospitalizado desde su inicio o haya sido trasladado a un hospital en que se disponga de esta técnica (todos, excepto los de bajo riesgo). En los pacientes de bajo riesgo, que acudirán desde otros lugares a realizársela, priorizar una hora para Ecocardiografía máximo en el transcurso de los primeros 30 días post IAM.

Se consideran de alto riesgo los pacientes que tienen Fracción de Eyección (FE) ventricular izquierda menor de 40% y buena FE cuando es > de 50%.

3 PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria debe comenzarse durante el período de convalecencia del paciente, período de gran motivación, y debe ir dirigida a interferir sobre los factores de riesgo de la enfermedad crónica que tiene el paciente (aterosclerosis) que lo han llevado finalmente al suceso agudo que es el IAM y sobre las secuelas que ha producido el SCA en el corazón.

Ilustración 8. Prevención secundaria



Para una eficaz prevención secundaria, es indispensable la coordinación entre APS y nivel secundario de atención. Este último debiera dar prioridad de control con especialista a los pacientes con isquemia residual y disfunción ventricular, que los condicionan a un más alto riesgo y, los pacientes estables, sin isquemia, ser controlados en APS, con Enfermera/nutricionista en PSCV, reforzadas por grupos territoriales (capacitación, control y recolección de registros para

monitorización) cada 4 meses, difiriendo el control con cardiólogo en el nivel secundario a lo estrictamente necesario (cada 6 meses).

4 IMPLEMENTACIÓN DEL PROTOCOLO

- Reunión con monitores, médicos y enfermeras, en Congreso Cardiología.
- Entrega de curso y material a cada uno de los monitores.
- Realización de cursos regionales por los monitores con evaluación.

5 EVALUACIÓN DE APLICACIÓN DEL PROTOCOLO

El protocolo será evaluado a través de uno o más de los indicadores de procesos y resultado que se detallan más adelante, cada 6 meses, sobre la totalidad de casos a los que resulta aplicable el protocolo cuyo motivo de consulta fue IAM con supradesnivel ST. Se adjuntará a este protocolo las hojas de registro utilizadas por Grupo GEMI (Registro del Infarto Agudo del Miocardio en Hospitales Chilenos).

Indicadores de proceso:

- Número de pacientes con registro completo de datos de acuerdo al protocolo, del total de casos que consultan por IAM en el servicio de urgencia. (GEMI)
- Tiempo promedio entre consulta por IAM con supradesnivel ST y aplicación de trombolisis.
- Promedio días de estada en pacientes hospitalizados con IAM con supradesnivel ST.

Indicadores de resultado:

- Número de casos de IAM con supradesnivel ST o BCRI sometidos a procedimientos de revascularización antes de las 2, 6 y 12 horas de iniciado el cuadro, del total de pacientes que consultaron en UEH por IAM con supradesnivel ST o BCRI.
- Número de casos con IAM en que se entregó al paciente el tratamiento farmacológico con Aspirina, del total de pacientes que consultaron en UEH por IAM.
- Número de casos con IAM que se encuentran en control para prevención secundaria sobre el total de casos con IAM diagnosticados.
- N° de defunciones por IAM con supradesnivel ST, del total de IAM con supradesnivel ST que consultaron en UEH.

6 ATENCIÓN CON GARANTÍAS EXPLÍCITAS

Atención inmediata a pacientes que consulten en una Unidad de Emergencia Hospitalaria de cualquier hospital del país o en los hospitales tipo 4 (UEH – H4):

- Aplicación de Protocolo de Dolor Torácico (DT) no traumático, con toma inmediata de electrocardiograma, el que en los H3 y H4 será a través de telemedicina. Toma de muestras para marcadores de necrosis, de acuerdo a protocolo.
- En pacientes que resulten portadores de IAM con supradesnivel ST y cumplan con criterios de inclusión, **tratamiento con trombolítico (estreptoquinasa).**
- Posteriormente, traslado de los pacientes de riesgo intermedio y/o alto a hospitales de mayor complejidad para continuar su manejo.
- Todos los pacientes que sobrevivan a un IAM, así como los que hayan sido sometidos a intervenciones terapéuticas para tratarlo o evitarlo (cirugía o angioplastía), ingresarán a un **programa de prevención secundaria**, que incluye profilaxis farmacológica de nuevos eventos coronarios (manejo post IAM con hipolipemiente, Lovastatina), educación sobre hábitos de vida saludables, control adecuado de hipertensión arterial y diabetes en el nivel primario de atención y controles por especialista en el nivel secundario, según protocolo.

GARANTÍA EXPLÍCITA DE ACCESO

A todo paciente que se presenta en la UEH con dolor torácico no traumático o síntomas de IAM, se le hará electrocardiograma y otros procedimientos diagnósticos. Si se confirma IAM con supradesnivel ST y cumple criterios de inclusión, recibirá tratamiento con trombolítico (estreptoquinasa).

Todos los pacientes sobrevivientes a un IAM y en los que se haya efectuado intervenciones terapéuticas para tratarlo o evitarlo (cirugía o angioplastía), ingresarán a un programa de prevención secundaria.

GARANTÍA EXPLÍCITA DE OPORTUNIDAD

Todo paciente que se presente en UEH-H4 y se confirme el diagnóstico de IAM con elevación de segmento ST y no tenga contraindicaciones, recibirá tratamiento con trombolítico (estreptoquinasa) hasta 12 horas de comenzados los síntomas.

GARANTÍA EXPLÍCITA DE CALIDAD

Al menos el 60% de los pacientes que se presentan en UEH-H4 con IAM con elevación del segmento ST y criterios de inclusión, reciben el tratamiento fibrinolítico dentro de 1 hora desde recepción en Admisión de Urgencia (SOME).

ANEXO 1

PROTOCOLO

Manejo de Pacientes con Dolor Torácico en Unidades de Emergencia Hospitalaria y Hospitales tipo 4

(abrir archivo adjunto)

BIBLIOGRAFIA

- ⁱ Kauffmann R. Utilidad de los bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa en Síndromes Coronarios Agudos. *Rev Chilena de Cardiol* Vol21 N°1 2002; 37-44
- ⁱⁱ Bayón F.J, Alegría E.E., Bosch G.X., Cabadés O.A., Iglesias G.I., Jiménez N.J., Malpartida de T. F., Sanz R.G., en nombre del grupo de trabajo ad hoc de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología. Unidades de dolor torácico. Organización y protocolo para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(2):143:54
- ⁱⁱⁱ Guarda E, Yovanovich J, Chamorro H, Prieto JC, Corvalán R. Pautas para el Manejo Intrahospitalario del Infarto Agudo del Miocardio. *Rev Chil Cardiol*. Vol 20 2001; N°1:52-66
- ^{iv} Arós F (coordinador), Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso JJ, Cabadés A, Coma-Canella I, García_Castrillo L., García E.,López de Sá E., Pabón P.,San José JM.,Vera A.,Worner F. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo del miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:919-56
- ^v ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *JACC* 1999;890:34:890-911
- ^{vi} Herlitz J, Blohm M, Hartford M, Hjalmarsson A, Holmberg S, Karlson BW. Delay time in suspected acute myocardial infarction and the importance of its modification. *Clin Cardiol*. 1989;12:370-374
- ^{vii} Koren G, Weiss AT, Hasin Y, et al. Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med*. 1985;313:1384-1389.
- ^{viii} Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J*. 1984;108:150-158.
- ^{ix} Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, et al. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction: the MITI Project Group. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:657-662.
- ^xKaragounis L, Ipsen SK, Jessop MR, et al. Impact of field-transmitted electrocardiography on time to in-hospital thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66:786-791.
- ^{xi} Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986;1:397-402.
- ^{xii} 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.
- ^{xiii} ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349-360.
- ^{xiv} The Task Force on the Management of the Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996; 17:43-63.