



Reperusión fármaco-invasiva en el manejo del infarto agudo de miocardio en Chile: Un llamado a la acción

*Pablo Sepúlveda, Ramón Corbalán.
División de Enfermedades Cardiovasculares.
Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Recibido el 28 de enero 2019 / Aceptado el 25 de marzo 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 46-53

En Chile, se han logrado avances importantes en el manejo del Infarto Agudo de Miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMCEST). Debido a la mejoría en el diagnóstico precoz y tratamiento, particularmente, con el incremento de la Angioplastía Primaria (APP), hoy están dadas las condiciones para seguir progresando por la vía de la combinación de estrategias de reperusión y la creación de Redes de Manejo del IAM. El siguiente artículo revisa la evidencia que justifica impulsar dicho avance y se esbozan posibles caminos para lograrlo.

Pharmaco-invasive reperfusion in acute myocardial infarction in Chile: a call for action.

In Chile, important advances have been made in the management of Acute Myocardial Infarction (MI) with ST segment elevation (STEMI). Due to the progress in early diagnosis and treatment, particularly with the increase in Primary Angioplasty (Primary PCI), nowadays there are conditions to improve early management through the combination of reperfusion strategies and the implementation of MI reperfusion networks. The present article reviews the evidence justifying the promotion of this strategy and outlines possible actions to achieve it.

Correspondencia:
Dr. Pablo Sepúlveda V.
Centro de Terapia Endovascular
Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile
psepulveda@med.puc.cl



En Chile, en los últimos 40 años, se han logrado avances importantes en el manejo del Infarto Agudo de Miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMCEST). La Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR), a través del registro del Grupo de Estudio Multicéntrico del Infarto de Miocardio (Registro GEMI), ha jugado un rol relevante en el estudio de los principales factores de riesgo, asociado al IAMCEST, en la descripción de las estrategias de reperusión, terapias farmacológicas, mortalidad intrahospitalaria y las complicaciones asociadas. Hemos sido testigos privilegiados de la transición desde la reperusión farmacológica mediante la Trombolisis (TL) a la reperusión por medio de Angioplastia Primaria (APP). En paralelo, la SOCHICAR ha trabajado en conjunto con el Ministerio de Salud (MINSAL) para desarrollar guías de tratamiento del IAMCEST, colaborando en su implementación y difusión. No obstante, observamos con preocupación cómo, a pesar de los avances logrados, todavía existen vacíos o brechas en el acceso a los cuidados óptimos a nivel país. Se han descrito distintas fases en la implementación de programas de tratamiento del IAMCEST (Tabla 1). Chile ha demostrado eficacia en el cumplimiento de la fase inicial, particularmente con la entrada en vigor de la Reforma de Salud el año 2005 (plan AUGE). Con lo anterior, se garantizó el diagnóstico del IAM y el acceso a la TL. Por lo tanto, creemos que están dadas las condiciones hoy para seguir progresando por la vía de la combinación de estrategias de reperusión y la creación de redes de manejo del IAM con el fin de mejorar aún más lo alcanzado hasta la fecha.

El siguiente artículo tiene por objetivo revisar los fundamentos que justifican impulsar dicho avance y entrega una propuesta que, esperamos, pueda ser considerada como marco referencial para continuar el trabajo en conjunto con la autoridad sanitaria.

Alternativas para la reperusión oportuna y exitosa: Combinación Trombolisis y Angioplastia

En el tratamiento del IAMCEST, la reperusión precoz

con APP o TL ha logrado disminuir la morbimortalidad en Chile y el mundo en las últimas décadas. Guías nacionales e internacionales recomiendan la reperusión, con cualquiera de ambos métodos, para pacientes que se presenten con menos de 12 horas de iniciados los síntomas del IAM, según disponibilidad¹⁻⁴.

La APP ha demostrado ser superior a la TL, sobre todo si ésta es realizada en centros con la infraestructura, personal y experiencia necesaria para asegurar buenos resultados y disminuir las complicaciones asociadas⁵⁻⁷. No obstante, los altos costos involucrados en la implementación y desarrollo de programas de intervencionismo cardiovascular hacen que la disponibilidad de centros con las capacidades antes mencionadas varíe entre los diferentes países e incluso entre regiones dentro de cada país⁸⁻¹⁰.

La TL - garantizada en el protocolo AUGE - es la estrategia más utilizada en el mundo, y constituye una alternativa por la que se puede optar en caso que un paciente no pueda ser tratado dentro de los primeros 60-90 minutos con APP. Una vez que los pacientes han sido tratados exitosamente con TL deben ser referidos dentro de las primeras 24 horas a un centro que cuente con hemodinamia para efectuar una Angioplastia Electiva (APE) con el objetivo de asegurar una permeabilidad coronaria estable en la arteria culpable del IAM¹¹⁻¹⁴. Para aquellos pacientes en los que no se ha logrado una terapia de reperusión oportuna - que en nuestro país alcanza hasta un 30%¹⁰ - o en aquellos casos en los que la TL no ha sido exitosa, persistiendo síntomas o evidencias electrocardiográficas de isquemia a los 90 minutos de terminada la administración del trombolítico, la mejor opción terapéutica es la Angioplastia de Rescate (APR)¹⁵. Esta estrategia ha demostrado mejorar la sobrevida a 6 meses y un año, en comparación a aquellos pacientes que fueron tratados en forma conservadora, manteniéndose sus mejores resultados incluso en seguimientos alejados a más de 5 años¹⁶. Experiencias en países desarrollados han demostrado que la TL precoz - dentro de las primeras 3 horas de iniciado el cuadro - efectuada con un trombolítico de tercera generación como el Tenecteplase (TNK), pue-

TABLA 1: Fases de desarrollo en los cuidados del IAMCEST a nivel nacional

Nivel	Objetivo	Estatus en Chile
Nivel 1	Disponibilidad inmediata de un trombolítico apropiado	+++
Nivel 2	Acceso a un sistema de ambulancias adecuado	+/-
Nivel 3	Implementación de Estrategia Fármaco-invasiva	+
Nivel 4	Angioplastia Primaria en todo el país	?

Adaptado de Mehta S., *Textbook of STEMI Interventions*. 2nd Ed. 2010. HMP Communications LLC.



de ser tan efectiva como la APP¹⁷⁻²⁰. La estrategia de combinar TL con derivación rutinaria inmediata a un centro de hemodinamia con la intención de realizar angioplastía precozmente – ya sea APR o APE –, es lo que se conoce como Estrategia Fármaco-invasiva (FI), la que ha demostrado tener impacto similar al de la APP en cuanto a reducción de morbimortalidad intrahospitalaria y alejada²¹⁻²⁶. Esta estrategia fue evaluada en el estudio STREAM que incluyó 1.892 pacientes que consultaron precozmente²⁷. Dicho estudio demostró que en aquellos pacientes que se presentan entre 1-3 horas de evolución a un centro sin capacidad de hemodinamia de urgencia, y sin posibilidad de derivación antes de 60 minutos, la TL con TNK resulta tan efectiva como la APP, en términos de reducir la mortalidad por cualquier causa, shock, falla cardíaca o reinfarcto, evaluados a 30 días (12,4% vs 14,3%, respectivamente; P=0,21). Este efecto beneficioso también se observó para los mayores de 75 años, grupo de mayor riesgo y particularmente susceptible a la hemorragia intracerebral (HIC) post TL. Al administrar solo el 50% de la dosis de TNK en estos pacientes, la HIC disminuye a la mitad (0,5% vs 1,0%) y no muestra diferencias significativas con el grupo sometido a la APP (0,3%; p=0,45). Por otra parte, en un análisis preespecificado del estudio STREAM se constató, además, una tendencia a la disminución de la efectividad de la APP con demoras asociadas al traslado y tiempos de activación de los laboratorios de hemodinamia. Se estima que con retrasos >55 minutos en efectuar la APP, el grupo de pacientes que recibe terapia FI tienen mejor pronóstico que los pacientes tratados con APP para el mismo objetivo compuesto antes mencionado (10,6% vs 10,3% {<55 minutos}; 13,9% vs 17,9% {>55-97 minutos}; 13,5 vs 16,2% {>97 minutos})²⁸. Resultados similares habían sido reportados previamente en el estudio FAST MI, realizado en Francia, y que evaluó TL precoz efectuada en ambulancias o al llegar a un centro asistencial versus APP, encontrándose que cuando la TL se iniciaba dentro de las primeras 2 horas de consulta sus resultados precoces y alejados eran superiores a la APP¹¹.

Situación Actual de la Reperusión en IAMCEST en Chile

De acuerdo con cifras del MINSAL, en un año en Chile ocurrieron 17.875 infartos al miocardio. De éstos, un total de 2.327 se trataron con APP y 1.629 se trataron con TL. Esto implica que sólo alrededor de un 20% de los pacientes con IAM reciben una estrategia de reperusión

en la fase aguda. Más aun, 5.993 pacientes son tratados con APE pasadas las primeras 24 a 48 horas de ocurrido el IAM, lo que implica que los pacientes no fueron tratados en las primeras horas y que la recanalización tardía de la arteria culpable del IAM no va a tener el mismo impacto en la recuperación, ni en disminuir el tamaño de este. La razón de tener una alta proporción de pacientes tratados con angioplastía electiva puede ser que los pacientes consulten después de las primeras 6 horas, o que el diagnóstico no se haga en forma oportuna, o que se haya optado por referir a los pacientes a una APE sin utilizar la TL. Por último, un total de 7.926 pacientes no reciben ninguna terapia de reperusión o recanalización coronaria y son los que tienen mayor mortalidad. Los datos del Registro GEMI han confirmado que la mortalidad intrahospitalaria en pacientes tratados a tiempo con APP en hospitales públicos es de un 5%, que la mortalidad en los tratados solo con TL es de un 8 a 10% y que en los no tratados es superior al 14%¹⁰.

Actualmente, la TL con estreptoquinasa (SK) o TNK se encuentra garantizada por la normativa y guías vigentes¹. Luego de la implementación de la Reforma de Salud y la entrada en vigor del plan AUGE, el diagnóstico y tratamiento del IAM ha mejorado sustancialmente. Esto ha permitido disminuir la mortalidad intrahospitalaria del IAM, de 12 a 8,6% para el periodo pre y post reforma²⁹. Se ha notado además un impacto positivo en las terapias de reperusión, aumentando la TL de 50 a 61% y la APP de 2,0 a 7,3% para el mismo período. Particularmente relevante ha sido el impacto en grupos de alto riesgo como pacientes de sexo femenino en los que la disminución de la mortalidad intrahospitalaria ha sido aún más marcada, de 18 a 8,3%¹⁰.

Necesidad de desarrollo de un programa de reperusión Fármaco-Invasivo: El Concepto de Redes de Reperusión

La evidencia presentada permite predecir que en nuestro país nos encontramos, actualmente, en las condiciones ideales para poder implementar una estrategia FI para el manejo del IAMCEST ya que: (a) se ha demostrado un aumento del diagnóstico oportuno del IAM y mejorías sostenidas en su manejo y tratamiento, particularmente con el incremento de la APP; (b) existen alternativas de tratamiento (TL y APP) que se encuentran actualmente garantizadas por ley; (c) existe un trombolítico de última generación (TNK) también garantizado y (d) han aumentado los centros terciarios con capacidad de ofrecer hemodinamia de urgencia para realizar APP y estudios



prioritarios, o semi-urgentes.

Tradicionalmente, la elección del mejor método de reperusión ha estado supeditada al tiempo de evolución del IAM y a la posibilidad de contacto oportuno (antes de 90 minutos) con un centro con capacidad de hemodinamia³⁰⁻³⁴. Sin embargo, en la práctica clínica habitual en nuestro medio, se producen demoras mayores a las teóricamente esperadas por distintos factores, como la falta de ambulancias adecuadas para el traslado, dependencia de traslado por el Servicio de Atención Médica de Urgencia (SAMU), congestión en horas críticas, demora en activar al personal especializado una vez que el paciente accede al centro terciario, etc.

Una alternativa potencialmente atractiva para mejorar la calidad y resultados del tratamiento del IAMCEST es el desarrollo de sistemas integrados de cuidados por medio de redes asistenciales, también llamadas “Redes de Reperusión”³⁵. Con esta aproximación, se busca optimizar los recursos técnicos y humanos tanto en aquellos centros secundarios sin capacidad de laboratorio de hemodinamia (denominados hospitales “spokes” {conexión}), como en los hospitales terciarios de alto volumen con capacidad APP (hospitales “hubs” {centrales}). Los factores que se consideran esenciales para la implementación de redes de reperusión se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2: Factores para organización de Redes de Reperusión

Número único de emergencia (regional)
Ambulancias equipadas con ECG de 12 derivaciones y médicos o personal paramédico entrenado en el soporte vital básico y avanzado
Acceso telefónico directo al laboratorio de hemodinamia
Protocolos para manejo estándar (diagnóstico, tratamiento, derivación)
Cardiólogo, Urgenciólogo o Intensivista como líder de la red local (un “champion”)
Involucramiento de autoridades de salud a nivel local y nacional
Campañas de Información Pública (televisión digital)
Reuniones regulares entre partes involucradas
Registro prospectivo de datos

(Adaptado de Huber, K et al 35).

Para poner en marcha estas redes “hub-spoke” (centro-periferia) se requiere de esfuerzos coordinados entre médicos generales, urgenciólogos y cardiólogos, en ambos puntos de la red. Existen experiencias de varios grupos organizados que han mostrado con éxito cómo este

tipo de aproximación integrada al manejo del IAM produce resultados alentadores en el corto plazo³⁶⁻³⁸. Una pieza clave en la articulación de estas redes es la estrategia de reperusión FI. El objetivo principal es minimizar los retardos en el sistema desde que se produce el primer contacto médico en adelante, sobre todo para aquellos centros en los que los tiempos de traslado se encuentran por sobre los recomendados en las guías terapéuticas, o para aquellos pacientes que se presenten precozmente una vez iniciado los síntomas de IAM.

Experiencia Inicial: De la teoría a la práctica

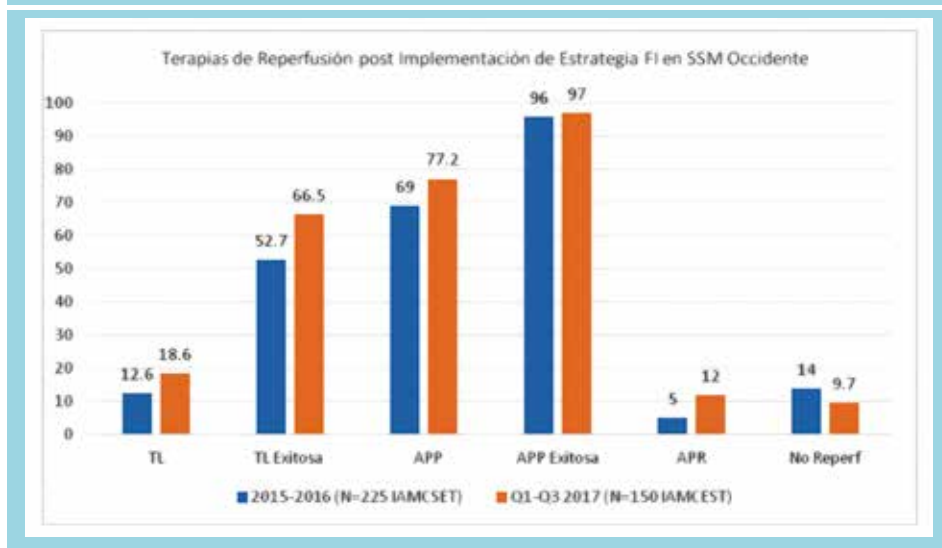
La estrategia FI está siendo implementada paulatinamente y con éxito en distintas regiones y servicios de salud del país. Uno de los primeros en adoptar esta modalidad fue el Servicio de Salud Metropolitano Occidente (SSM Occ). En el año 2017 se implementó un plan piloto para pacientes que consultaran con <3 horas de evolución de IAM³⁹. Se seleccionaron tres hospitales de nivel secundario, distantes con el centro de referencia entre 40-70 km. que, a pesar de ubicarse relativamente cerca, no siempre podían garantizar el traslado antes de 90 minutos para efectuar APP. En un análisis inicial, para la comparación con el período 2015-2016, con el inicio de la estrategia FI como rutina de tratamiento en el IAM en este grupo de pacientes, se observó un aumento en la TL y mayor éxito en la misma - asociada al uso principalmente de TNK (70% vs 91%) – aumento de la APP (5% vs 12%) y, lo más importante, una reducción de la no reperusión (14% vs 9,7%) (Figura 1).

Actualmente, el MINSAL se encuentra modificando las estrategias de reperusión del IAMCEST, para lo que se han publicado documentos orientados principalmente a los servicios de urgencia (Código IAM) y se espera pronto la actualización de las guías de manejo del IAM, incorporando la evidencia aquí resumida.

Propuesta: ¿Cómo seguir avanzando?

En primer lugar, debe efectuarse una campaña de educación a la población respecto de los síntomas de un IAM y sobre la importancia de consultar a la brevedad en caso de sospecha de los mismos. De esta manera se podría conseguir que los pacientes consulten dentro de las primeras 3 horas de iniciados los síntomas, que se llegue a un diagnóstico rápido y se tome la mejor decisión de estrategia de reperusión para cada paciente y así reducir más aún la morbimortalidad intrahospitalaria. Tan importante como educar a la población, es educar a los profesionales que participan en la atención de estos enfermos, sobre

Figura 1: Terapias de Reperusión post implementación de Estrategia Fármaco-Invasiva.



todo, considerando la alta rotación de médicos en los servicios de urgencia y/o centros primarios. En este punto, la SOCHICAR y el MINSAL deben seguir colaborando estrechamente como hasta ahora confeccionando Guías de tratamiento y organizando cursos de educación médica continua.

En segundo lugar, se debe implementar, tanto en los Centros de Atención Primaria como en hospitales secundarios, una estrategia de manejo y toma de decisiones rápidas. Una vez efectuado el diagnóstico electrocardiográfico de IAMCEST – con apoyo de telemedicina – se debe definir la mejor estrategia a utilizar, no solo en base al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, sino que, además, considerando la demora en el traslado a un centro con capacidad de angioplastia primaria. Este tiempo no debiera ser mayor a dos horas, de lo contrario, debe efectuarse inmediatamente trombolisis con TNK por vía endovenosa y trasladar al paciente al término de esta al centro equipado con angioplastia para evaluar reperusión. Esto es de particular relevancia en aquellos pacientes que se presenten con menos de 3 horas de evolución, período en que la estrategia FI es más exitosa.

La implementación de estos cambios en el manejo del IAM requiere establecer “redes de reperusión” entre los centros primarios o secundarios con servicios de hemodinamia para la optimización de los tiempos de tratamiento. Dentro de los múltiples factores descritos para la implementación de dichas redes, es clave, disponer de un sistema telefónico o digital centralizado para coordinar el

tratamiento y derivación de enfermos. De esta manera, se aseguraría que todo infarto que consulte en una determinada zona sea tratado bajo las mismas directrices.

Esta estrategia descrita, debiera ser seguida de una campaña de educación y prevención secundaria para pacientes y familiares con el fin de mejorar la adhesión al tratamiento, cambios de hábitos de vida y prevenir nuevos eventos cardiovasculares. En este punto, replicar experiencias exitosas de otros países (ej. Get With The Guidelines de la American Heart Association) basadas en seguimiento por enfermeras entrenadas pudiera ser una solución atractiva. Para ello, se deben comprometer recursos y horas específicas que dependan del MINSAL.

Finalmente, lo antes descrito debe ir acompañado de un exhaustivo registro – idealmente centralizado – que dé cuenta de la realidad del tratamiento del IAM a nivel país. Se obtendrían de esta manera cifras fidedignas, no sesgadas, ni parciales, que permitan optimizar aún más el manejo del IAM; además, permitiría desarrollar políticas públicas eficientes y oportunas. Este es uno de los desafíos más importantes que enfrenta actualmente la SOCHICAR, en el que se está trabajando activamente con el fin de mejorar sus bases de datos e integración de la información en línea.

Conclusión:

Los avances en el tratamiento de reperusión del IAMCEST han sido importantes y consistentes en el tiempo.



Sin embargo, ha llegado el momento de ir más allá de la reperusión farmacológica y propender a la reperusión fármaco-invasiva. La implementación de redes de reperusión eficientes y coordinadas será clave en lograr dicho avance. La SOCHICAR, mancomunadamente con la autoridad sanitaria, debe jugar un rol activo en la edu-

cación de la población general y profesionales dedicados al tratamiento del IAM. Así mismo, debe participar de la confección de guías de tratamiento y mejoras de los sistemas de registro con el fin de obtener información que permita una constante revisión y perfeccionamiento de la atención entregada.

Referencias

1. <http://www.minsal.cl>. Guía Clínica 2010 Infarto Agudo del Miocardio con Supradesnivel del Segmento ST. Minsal 2010.
2. O'GARA P, KUSHNER FG, ASCHEIM DD, CASEY DE JR, CHUNG MK, DE LEMOS JA, et al. 2013 ACC/AHA Guidelines for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:e78-e140.
3. IBANEZ B, JANES S, AGEWALL S, ANTUNES MJ, BUCIARELLI-DUCCI C, BUENO H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2018; 39: 119-177.
4. NEUMAN FJ, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, ALFONSO F, BANNING AP, BENEDETTO U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2018; 00: 1-96.
5. VAN DE WERF F. The history of coronary reperfusion. *European Heart Journal* 2014; 35: 2510-2515.
6. WEAVER WD, SIMES RJ, BETRIU A, GRINES CL, ZIJLSTRA F, GARCIA E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093-2098.
7. KEELEY EC, BOURA JA, GRINES CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.
8. HALVORSEN S, HUBERT K. The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2011; 105: 390-395.
9. KRISTENSEN S, LAUT KG, FAJADET J, KAIFOSZOVA Z, KALA P, DI MARIO C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *European Heart Journal* 2014; 35: 1957-1970.
10. BOLETÍN GEMI 2013. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
11. DANCHIN N, PUYMIRAT E, STEG PG, GOLDSTEIN P, SCHIELE F, BELLE L, et al. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 cohort. *Circulation* 2014; 129: 1629-1636.
12. FERNÁNDEZ-AVILÉS F, ALONSO JJ, CASTRO-BEIRAS A, VÁSQUEZ N, BLANCO J, ALONSO-BRIALES J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045-1053.



13. BORGIA F, GOODMAN SJ, HALVORSEN S, CANTOR WJ, PISCIONE F, LE MAY MR, 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.
14. BUCKLEY JW, NALLAMOTHU BK. Percutaneous coronary intervention after successful fibrinolytic therapy for ST elevation myocardial infarction. Better late than never. *J Am Coll Cardio* 2010; 55:111-113.
15. GERSHLICK AH, STEPHENS-LLOYD A, HUGHES S, ABRAMS K, STEVENS S, UREN N, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353: 2758-2768.
16. CARVER A, RAFELT S, GERSHLICK AH, FAIRBROTHER KL, HUGHES S, WILCOX R et al. Longer-term follow up of patients recruited to the REACT (Rescue Angioplasty Versus Conservative Treatment of Repeat Thrombolysis Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 118-126.
17. ARMSTRONG PW, WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006; 37: 1530-1538.
18. BONNEFOY E, STEG PG, BOUTITIE F, DUBIEN PY, LAPOSTOLLE F, RONCALLI J, 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.
19. WESTERHOUT CM, BONNEFOY E, WELSH R, STEG PG, BOUTITIE F, ARMSTRONG PW. 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 coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J* 2011; 161: 283-289.
20. MADAN M, HALVORSEN S, DI MARIO C, TAN M, WESTERHOUT CM, CANTOR CW, et al. Relationship 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.
21. ANTMAN EM, VAN DE WERF F. Pharmacoinvasive therapy: the future of treatment for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 2480-2486.
22. ARMSTRONG PW, BODEN WE. Reperfusion paradox in ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2011; 155:389–391.
23. KOUL S, ANDELL P, MARTINSSON A, GUSTAV SMITH J, VAN DER PALS J, SCHERSTÉN F, et al. Delay from first medical contact to primary PCI and all-cause mortality: a nationwide study of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e000486.
24. BAINEY K, ZHENG Y, BRASS B, TYRELL B, LEUNG R, WESTERHOUT C, et al. A real-world comparison of a pharmacoinvasive versus primary PCI strategy in STelevation myocardial infarction: STsegment recovery and clinical outcome. *European Heart Journal* 2018. 39 (suppl_1) Abstr 2723.
25. SINAEVE PR, VAN DE WERF F. Transporting STEMI patients for primary PCI: A long and winding road paved with good intentions? *Eur Heart J* 2016; 37:1041-1043.
26. CARILLO X, FERNANDEZ-NOFREIRAS E, RODRIGUEZ-LEOR O, OLIVERAS T, SERRA J, MAURI L, et al. Early ST elevation myocardial infarction in non-capable percutaneous coronary intervention centers: in situ fibrinolysis vs percutaneous coronary intervention transfer. *Eur Heart J* 2016; 37: 1034-1040.
27. ARMSTRONG PW, GERSHLICK A, GOLDSTEIN P, WILCOX R, DANAYS T, LAMBERT Y, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1379-1387.
28. GERSHLICK A, WESTERHOUT CM, ARMSTRONG PW, HUBEK K, HOLVORSEN S, STEG PG, et al. Impact of pharmacoinvasive strategy when delays to primary PCI are prolonged. *Heart* 2015; 101: 692-698.
29. NAZZAL C, CAMPOS P, CORBALÁN R, LANAS F, BARTOLUCCI J, SANHUEZA P, et al. Impacto del plan AUGE en el tratamiento de pacientes con infarto agudo al miocardio con suprasensible ST, en hospitales chilenos. *Re Méd Chile* 2008; 136: 1231-1239.
30. CZARNECKI A, WELSH RC, YAN RT, DEYOUNG JP, GALLLO R, ROSE B, et al. Reperfusion strategies and outcomes of ST-Segment elevation myocardial infarction patients in Canada: observations from the global registry of acute coronary events (GRACE) and the Canadian registry of acute coronary events (CANRACE). *Canadian Journal of Cardiology* 2012; 28: 40-47.
31. ARÓS F, HERAS M, VILA J, SANZ H, FERREIRA-GONZÁLEZ I, PERMANYER-MIRALDA GAJETÀ, et al. Reduction in 28 days and 6 months of acute myocardial infarction mortality from 1995 to 2005. Data from PRIANHO I, II and MASCARA registries. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 972-980.



32. ZEYMER U, ARNTZ HR, DIRKS B, ELLINGER K, GEN-ZWÜRKER H, NIBBE L, et al. Reperfusion rate and inhospital mortality of patients with ST segment elevation myocardial infarction diagnosed already in the prehospital phase: results of the German prehospital myocardial infarction registry (PREMIR). *Resuscitation* 2009; 80: 402-406.
33. BODEN WE, EAGLE K, GRANGER CB. Reperfusion strategies in acute ST-Segment elevation myocardial infarction. A comprehensive review of contemporary management options. *J Am Coll Cardio* 2007; 50: 917-929.
34. TARANTINI G, VAN DE WERF F, BILATO C, GERSCH B. Primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is it worth the wait? The risk-time relationship and the need to quantify the impact of delay. *Am Heart J* 2011;161: 247-53.
35. HUBER K, GERSH B, GOLDSTEIN P, GRANGER C, ARMSTRONG P. The organization, function, and outcomes of ST-elevation myocardial infarction networks worldwide: current state, unmet needs and future directions. *European Heart Journal* 2014; 35: 1526-1532.
36. HENRY TD, TATE UNGER B, SHSRKEY SW, LIPS DL, PEDERSEN WR, MADISON JD, et al. Design of a standardized system for transfer of patients with ST-segment elevation myocardial infarction for percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2005; 150: 373-384.
37. PAPAIONNOU GI, DADA MR, PATEL SB, LUNDBYE JB, ATHAR H, KAZI FA, et al. Improved outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction presenting to community hospitals and treated with facilitated percutaneous coronary intervention with antecedent bolus fibrinolytic and/or glycoprotein IIb/IIIa therapy. *Circulation* 2004; 110(17): 537.
38. TING HH., BELL MR, BRESNAHAN JF, HARO LH, LAMP MB, HAMMES L, et al. Mayo Clinic Fast Track protocol for ST-elevation myocardial infarction: process improvements to minimize delays in treatment (abstr). *J Am Coll Cardio* 2006; 47: Suppl A:268A.
39. SEPULVEDA P. AHA/SOCHICAR Project: Strategies in Pharmacologic Invasive Reperfusion. AHA/Chilean Society of Cardiology Joint Session. American Heart Association Scientific Sessions 2017, San Diego, USA.