

### RECOMENDACIÓN 3

#### BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

#### Guía de Práctica Clínica infarto agudo al miocardio con supradesnivel del segmento ST - 2018

##### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con infarto agudo al miocardio con supradesnivel del segmento ST (SDST) a las que se les indica tratamiento trombolítico, ¿se debe usar derivados de trombolíticos fibrino específico (tenecteplase /alteplase) en comparación a usar estreptoquinasa?

##### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas con infarto agudo al miocardio con supradesnivel del segmento ST (SDST) a las que se les indica tratamiento trombolítico.

**Intervención:** Derivados de trombolíticos fibrino específico (tenecteplase /alteplase).

**Comparación:** Estreptoquinasa.

**Desenlace (outcome):** Mortalidad, sangrado mayor.

##### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Acute coronary syndrome”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.<sup>1</sup>

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

<sup>1</sup> Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

## C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

### Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 3 revisiones sistemáticas [1-3] que incluyen 44 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados [4-47]. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>2</sup>, en el siguiente enlace: [Diferentes agentes fibrinolíticos para el infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	3 [1-3]
Estudios primarios	44 [4-47]

Además, se analizaron seis artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [5, 16, 18, 48-50]. También se revisaron las referencias citadas en estos artículos y se buscaron artículos que citaran a los artículos provistos. Sin embargo, 3 ensayos ya estaban considerados en la matriz de evidencia [5, 16, 18] y el resto se decidió excluir ya que uno evalúa angioplastía coronaria, uno compara contra placebo [49], uno [50] corresponde a una revisión no sistemática.

### Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que ocho ensayos aleatorizados [10, 11, 15, 18, 21, 33, 41, 47] compararon directamente estreptoquinasa con trombolíticos fibrino específicos. Una de las revisiones sistemáticas [3] utilizó la técnica de comparaciones múltiples mediante metanálisis en red (network meta-analysis), incluyendo 40 ensayos en la red, por lo que entrega un estimador de efecto más robusto que el que se puede obtener de las comparaciones directas. Sin embargo, esta revisión no entrega un estimador agregado del efecto de todos los trombolíticos fibrino específicos, sino un estimador para cada uno de ellos. Considerando que ocho de los nueve ensayos identificados utilizan alteplasa [10, 11, 15, 18, 21, 33, 41, 47], y que el ensayo restante [21] no difiere en su estimación, se utilizó la estimación del efecto para la comparación de estreptoquinasa versus alteplasa para confeccionar la tabla de resumen de resultados.

### Metanálisis

No aplica

<sup>2</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

**Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)**

DERIVADOS DE TROMBOLÍTICOS FIBRINO ESPECÍFICOS COMPARADO CON ESTREPTOQUINASA PARA INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO						
Pacientes	Personas con infarto agudo al miocardio con supradesnivel del segmento ST (SDST)					
Intervención	Derivados de trombolíticos fibrino específico (tenecteplase /alteplase)					
Comparación	Estreptoquinasa					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Estreptoquinasa	trombolíticos fibrino específico	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,95 (0,84 a 1,08) -- 39 ensayos ( 127.987 pacientes [3])	73 por 1000	69 por 1000	Diferencia: 4 menos (12 menos a 6 más)	⊕○○○ <sup>1,2,3</sup> Muy baja	Derivados de trombolíticos comparado con estreptoquinasa podría disminuir la mortalidad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Sangrado mayor	RR 0,83 (0,50 a 1,37) -- 39 ensayos ( 127.987 pacientes [3])	61 por 1000	51 por 1000	Diferencia: 10 menos por 1000 (31 menos a 23 más)	⊕○○○ <sup>1,2,3</sup> Muy baja	Derivados de trombolíticos comparado con estreptoquinasa podría disminuir el riesgo de sangrado mayor. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

\* El riesgo CON estreptoquinasa está basado en el riesgo del grupo control en el estudio de mayor peso [18] (7,3% en mortalidad y 6,1% en sangrado mayor) . El riesgo CON derivados de trombolíticos fibrino específico (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que aproximadamente la mitad de los ensayos no estaba clara la secuencia de aleatorización, el ocultamiento de ésta y no estaba claro si eran ciegos. Además, las pérdidas eran importantes en más de la mitad de los ensayos.

<sup>2</sup> Se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia ya que proviene de una estimación indirecta a través de un metanálisis en red (network metanálisis)

<sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

**Fecha de elaboración de la tabla:** Septiembre, 2018.

## Referencias

1. Dundar Y, Hill R, Dickson R, Walley T. Comparative efficacy of thrombolytics in acute myocardial infarction: a systematic review. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* 2003;96(2):103-13.
2. Guillermin A, Yan DJ, Perrier A, Marti C. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Archives of medical science : AMS.* 2016;12(6):1181-1187.
3. Jinatongthai P, Kongwatcharapong J, Foo CY, Phrommintikul A, Nathisuwon S, Thakkinstian A, Reid CM, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2017;390(10096):747-759.
4. AMI-SK. Simoons M, Krzemińska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U, Gosset F, Louer V, Bigonzi F, AMI-SK Investigator. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *European heart journal.* 2002;23(16):1282-90.
5. ASSENT 2. Van De Werf F, Adgey J, Ardissono D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, Fanebust R, Fox K, Granger C, Heikkilä J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlcdoch J, Moccetti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Sügrue D, Tendera M, Topol E, Toutouzas P, Vahanian A, Verheugt F, Wallentin L, White H. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet (London, England).* 1999;354(9180):716-22.
6. ASSENT 3. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001;358(9282):605-13.
7. Binbrek AS, Rao NS, Neimane D, Hatou E, Abdulali S, Sobel BE. Comparison of rapidity of coronary recanalization in men with tenecteplase versus alteplase in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology.* 2004;93(12):1465-8.
8. Bleich SD, Nichols TC, Schumacher RR, Cooke DH, Tate DA, Teichman SL. Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology.* 1990;66(20):1412-7.
9. Boehringer Ingelheim. Trial to Compare the Efficacy and Safety of a Single Bolus of TNK-tPA (Tenecteplase, Metalyse®) With Accelerated Infusion of Rt-PA (Alteplase, Actilyse®) in Asian Patients With Acute Myocardial Infarction. *clinicaltrials.gov.* 2001;
10. Central Illinois. Taylor GJ, Moses HW, Koester D, Colliver JA, Katholi RE, Dove JT, Woodruff RC, Mikell FL, Becker LC, Sheehan FH. A difference between front-loaded streptokinase and standard-dose recombinant tissue-type plasminogen activator in preserving left ventricular function after acute myocardial infarction (the Central Illinois Thrombolytic Therapy Study). *The American journal of cardiology.* 1993;72(14):1010-4.
11. Cherng WJ, Chiang CW, Kuo CT, Lee CP, Lee YS. A comparison between intravenous streptokinase and tissue plasminogen activator with early intravenous heparin in acute myocardial infarction. *American heart journal.* 1992;123(4 Pt 1):841-6.
12. ECSG 6. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, López Bescos L, Mueller E, Pfisterer M, Van de Werf F. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a

- randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *British heart journal.* 1992;67(2):122-8.
13. ECSG-tPA. Van de Werf F, Arnold AE. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *BMJ (Clinical research ed.).* 1988;297(6660):1374-9.
  14. ENTIRE-TIMI 23. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, Bigonzi F, Pisapia G, Gibson CM, Heidbuchel H, Braunwald E, Van de Werf F. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation.* 2002;105(14):1642-9.
  15. GISSI 2. GISSI 2 investigators. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet (London, England).* 1990;336(8707):65-71.
  16. GUSTO 3. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine.* 1997;337(16):1118-23.
  17. GUSTO 5. Topol EJ, GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9272):1905-14.
  18. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine.* 1993;329(10):673-82.
  19. I.S.A.M. Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (I.S.A.M.). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *The New England journal of medicine.* 1986;314(23):1465-71.
  20. IMPACT-AMI. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD, Anderson HV, Ellis SG, Cohen MD, Spriggs D, Miller M, Kereiakes D, Yakubov S, Kitt MM, Sigmon KN, Califf RM, Krucoff MW, Topol EJ. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *IMPACT-AMI Investigators. Circulation.* 1997;95(4):846-54.
  21. INJECT investigators. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet (London, England).* 1995;346(8971):329-36.
  22. INTEGRITI. Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, Gibson CM, Zeymer U, Van de Werf F, Baran KW, Hobbach HP, Woodlief LH, Hannan KL, Greenberg S, Miller J, Kitt MM, Strony J, McCabe CH, Braunwald E, Califf RM, INTEGRITI Investigators. Combination reperfusion therapy with eptifibatide and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic Trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;41(8):1251-60.
  23. INTRO AMI. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, Vrobel TR, Ellis SG, Neuhaus KL, Juran N, Ivanc TB, Ohman EM, Strony J, Kitt M, Topol EJ. Eptifibatide and low-dose tissue plasminogen

- activator in acute myocardial infarction: the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(3):377-86.
24. ISG investigators. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. *Lancet* (London, England). 1990;336(8707):71-5.
  25. ISIS 3 investigators. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* (London, England). 1992;339(8796):753-70.
  26. Janousek S, Lupínek Z, Toman J, Suchánek M, Chaloupka V, Breinek P, Penka M, Elbl L, Snízková J, Soucek R. [First results of a randomized study of intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarct--evaluation of the early period]. *Vnitřní lékařství*. 1988;34(12):1145-54.
  27. KAMIT. Grines CL, Nissen SE, Booth DC, Gurley JC, Chelliah N, Wolf R, Blankenship J, Branco MC, Bennett K, DeMaria AN. A prospective, randomized trial comparing combination half-dose tissue-type plasminogen activator and streptokinase with full-dose tissue-type plasminogen activator. Kentucky Acute Myocardial Infarction Trial (KAMIT) Group. *Circulation*. 1991;84(2):540-9.
  28. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB, Maynard C, Stadius M, Sheehan FH, Ritchie JL. The Western Washington Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction Randomized Trial. *Circulation*. 1988;77(2):345-52.
  29. LATE. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* (London, England). 1993;342(8874):759-66.
  30. Liang F, Wang LZ, Hu DY, Shi XB, Wei JP, Zhao H, Wang L, Jia SQ, Wang HY, Liu RH, Chen YD, Lu YL. [An angiographic trial to evaluate the efficacy and safety of tenecteplase in Chinese patients with acute myocardial infarction]. *中华心血管病杂志 (Chinese Journal of Cardiology)*. 2009;37(6):514-7.
  31. NHFACT investigators. Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours after onset of myocardial infarction. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. *Lancet* (London, England). 1988;1(8579):203-8.
  32. O'Rourke M, Baron D, Keogh A, Kelly R, Nelson G, Barnes C, Raftos J, Graham K, Hillman K, Newman H. Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circulation*. 1988;77(6):1311-5.
  33. PAIMS. Magnani B. Plasminogen Activator Italian Multicenter Study (PAIMS): comparison of intravenous recombinant single-chain human tissue-type plasminogen activator (rt-PA) with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;13(1):19-26.
  34. RAAMI. Carney RJ, Murphy GA, Brandt TR, Daley PJ, Pickering E, White HJ, McDonough TJ, Vermilyea SK, Teichman SL. Randomized angiographic trial of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) in myocardial infarction. RAAMI Study Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(1):17-23.
  35. RAPID 2 .Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, Chernoff R, Christie LG, Feldman RL, Seals AA, Weaver WD. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator)

- and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation*. 1996;94(5):891-8.
36. RAPID. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, Sen S, Limbourg P, Forycki F, Habib G, Feldman R, Hohnloser S, Seals A. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. RAPID Investigators. *Circulation*. 1995;91(11):2725-32.
  37. Ronner E, van Kesteren HA, Zijnen P, Altmann E, Molhoek PG, van der Wieken LR, Cuffie-Jackson CA, Neuhaus KL, Simoons ML. Safety and efficacy of eptifibatide vs placebo in patients receiving thrombolytic therapy with streptokinase for acute myocardial infarction; a phase II dose escalation, randomized, double-blind study. *European heart journal*. 2000;21(18):1530-6.
  38. SPEED investigators. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation*. 2000;101(24):2788-94.
  39. Sarullo FM, Pasquale PD, D'Alfonso G, Amerigo L, Cannizzaro S, Castello A. Safety and efficacy of thrombolysis with alteplase (50 mg) plus tirofiban versus alteplase (100 mg) alone in acute myocardial infarction: preliminary findings. *Italian heart journal : official journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2001;2(8):605-11.
  40. TAMI-3. Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ, Stump DC, Candela RJ, Abbottsmith CW, Aronson L, Pickel A, Boswick JM, Lee KL. A randomized controlled trial of intravenous tissue plasminogen activator and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989;79(2):281-6.
  41. TIMI 1. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76(1):142-54.
  42. TIMI 10B. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgey AA, Schweiger MJ, Sequeira RF, Grollier G, Giugliano RP, Frey M, Mueller HS, Steingart RM, Weaver WD, Van de Werf F, Braunwald E. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators*. *Circulation*. 1998;98(25):2805-14.
  43. TIMI 14. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation*. 1999;99(21):2720-32.
  44. TIMI-14- reteplase. Antman EM, Gibson CM, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Coussement P, Menown I, Nienaber CA, Rehders TC, Frey MJ, Van der Wieken R, Andresen D, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E. Combination reperfusion therapy with abciximab and reduced dose reteplase: results from TIMI 14. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. *European heart journal*. 2000;21(23):1944-53.
  45. Verstraete M, Bernard R, Bory M, Brower RW, Collen D, de Bono DP, Erbel R, Huhmann W, Lennane RJ, Lubsen J. Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Report from the

- European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. *Lancet* (London, England). 1985;1(8433):842-7.
- 46. White HD, Norris RM, Brown MA, Takayama M, Maslowski A, Bass NM, Ormiston JA, Whitlock T. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1987;317(14):850-5.
  - 47. White HD, Rivers JT, Maslowski AH, Ormiston JA, Takayama M, Hart HH, Sharpe DN, Whitlock RM, Norris RM. Effect of intravenous streptokinase as compared with that of tissue plasminogen activator on left ventricular function after first myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1989;320(13):817-21.
  - 48. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1379-87
  - 49. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1607-21
  - 50. 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. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994 Feb 5;343(8893):311-22