

Guía de práctica clínica Nacional

PARA LA REPERFUSIÓN DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO



Ministerio de Salud
Argentina

Guía de práctica clínica Nacional

**PARA LA REPERFUSIÓN
DEL INFARTO AGUDO
DE MIOCARDIO**

Autoridades

Presidente de la Nación
Dr. Alberto Ángel Fernández

Ministra de Salud de la Nación
Dra. Carla Vizzotti

Secretaria de Acceso a la Salud
Dra. Sandra Tirado

Subsecretario de Estrategias Sanitarias
Dr. Juan Manuel Castelli

**Directora Nacional de Abordaje Integral
de Enfermedades No Transmisibles**
Dra. María Graciela Abriata

Secretario de Calidad en Salud
Dr. Arnaldo Darío Medina

**Subsecretario de Calidad, Regulación y
Fiscalización**
Dr. Alejandro Salvador Costa

**Director Nacional de Calidad en Servicios
de Salud y Regulación Sanitaria**
Dr. Claudio Antonio Ortiz

**Director de Mejoramiento de la Calidad y
Seguridad del Paciente**
Dr. Mariano Fernández Lerena

Equipo elaborador

Coordinación General

María Alejandra Alcuaz
Andrés Rosende

Coordinación metodológica

Giselle Balaciano
Clelia Chaves
Verónica Sanguine

Expertos temáticos

Andrés Rosende
Sebastián García Zamora
Natalia Vensentini

Expertos en metodología de la investigación

Sebastián García Zamora
Brunilda Casetta

Potenciales usuarios

María Alejandra Alcuaz
Brunilda Casetta
Andrés Rosende
Sebastián García Zamora
María Florencia Bertarini

Colaboraciones temáticas

Natalia Carli
Yanina Castillo Costa
Adrián Charask
Jorge Cuenca
Heraldo D'Imperio
Gonzalo Rodríguez

Panel interdisciplinario de consenso

Se convocó a representantes de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Federación Argentina de Cardiología (FAC), Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas (CACI), Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG), Sociedad Argentina de Medicina (SAM), Sociedad Argentina de Emergencias (SAE), Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI), Federación Argentina de Enfermería (FAE), Hospital de Alta Complejidad "El Cruce - Néstor Kirchner" y Consejo Argentino de Residentes en Cardiología (CONAREC).

De esta manera, se conformó un panel interdisciplinario de consenso con diez miembros provenientes de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas e instituciones (por orden alfabético):

María Magdalena Buero - FAMFYG

Ana María Campos - FAE

Gustavo Cerezo - FAC

Luis Flores - SATI

Darío García - SAE

Diego Grinfeld - CACI

Rodrigo Sabio - SAM

Ricardo Aquiles Sarmiento - Htal. El Cruce

Alan Sigal - CONAREC

Carlos Tajer - SAC

Tanto los integrantes del panel como las asociaciones dieron su aval al documento.

Revisores externos

Pablo Lamelas

Daniel Piñeiro

Índice

Alcances y objetivos. (P. 6)

Introducción. (P. 6)

- Epidemiología e importancia sanitaria del problema. (P. 7)
- Redes formales para la atención del IAMCEST. (P. 9)
- Experiencias de implementación de Redes para la atención del IAMCEST. (P. 10)

Protocolo de tratamiento estandarizado basado en evidencias (P. 13)

Tabla de RECOMENDACIONES (P. 14)

Herramientas prácticas de implementación (P. 19)

- Manejo del dolor torácico agudo. (P. 19)
- Valoración previa a la Infusión de Fibrinolíticos. (P. 20)
- Valoración de la respuesta a fibrinolíticos. (P.22)
- Puntos claves para la implementación de una red formal de atención del IAMCEST. (P. 23)

ANEXOS

Anexo 1: Preguntas Clínicas, marco de traspaso de la evidencia a la recomendación (Marco GRADE EtD) y resumen de evidencia. (P. 27)

Anexo 2: Proceso Metodológico. (P. 55)

Anexo 3: Equipo elaborador, integrantes del panel y revisores externos. (P. 56)

Anexo 4: Búsqueda de evidencia y Tablas SoF. (P. 59)

Anexo 5: Abreviaturas y definiciones. (P. 69)

Referencias (P. 72)

Alcances y objetivos

Objetivo de la GPC

El objetivo de la presente GPC es abordar la atención de los pacientes con IAMCEST centrándose especialmente en las estrategias de reperfusión con el objetivo de aumentar el acceso oportuno de la población a los tratamientos basados en evidencias y, de esta forma, impactar en la reducción de las complicaciones y la mortalidad.

Población destinataria

Personas de cualquier sexo y género que consulten a un efector de salud por un cuadro de IAMCEST.

Usuarios potenciales

La presente GPC tiene un amplio alcance dado que se encuentra dirigido al equipo de salud de los servicios involucrados en la atención del IAM (médicos, enfermeros, auxiliares en emergencias médicas); estudiantes de grado de todas las carreras vinculadas a la salud; proveedores, administradores, financiadores y funcionarios de la salud pública.

Introducción

Las enfermedades no transmisibles (ENT) generan tres cuartas partes de la mortalidad a nivel mundial y las enfermedades cardiovasculares (ECV), constituyen su principal causa. En el año 2015 se estimó que, a nivel global, murieron producto de estas enfermedades 17,7 millones de personas y 7,4 millones de estas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria[1]. En base a los últimos datos de la Dirección de Estadística e Información en Salud (DEIS), durante el 2019 se produjeron 97.264 muertes relacionadas con enfermedades del sistema circulatorio, lo cual representa una tasa cruda de 216 muertes cada 100.000 habitantes, ocupando el primer lugar para ambos sexos [2].

El Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST (IAMCEST) se produce cuando la circulación de sangre a través de una arteria coronaria se interrumpe súbitamente como resultado de la oclusión del vaso, privando al tejido miocárdico irrigado por esa arteria del aporte de oxígeno necesario para mantener el metabolismo celular[3]. Es una patología prevalente (representa aproximadamente la mitad de los infartos diagnosticados), de elevada morbimortalidad y su tratamiento se basa en la restitución del flujo sanguíneo en la coronaria comprometida mediante la reperfusión precoz[4].

En casi la totalidad de los IAMCEST, la arteria coronaria comprometida se encuentra ocluida completamente debido al componente trombótico que asienta sobre una placa de ateroma, por lo que la terapia de reperfusión, ya sea fibrinólisis o angioplastia primaria (ATCp), debe ser implementada con la mayor urgencia posible, dado que cada minuto de demora significará mayor necrosis miocárdica, lo que impactará negativamente en la función ventricular y en la sobrevida libre de eventos[3].

Epidemiología e importancia sanitaria del problema

En Argentina, no existe un registro completo que permita conocer el número total de casos de IAMCEST, por falencias en los sistemas de información producto de la escasa informatización de clínicas y hospitales, y la fragmentación del sistema sanitario en tres subsectores (público, seguridad social y prepagos)[5]. Sin embargo, estimaciones basadas en diferentes estudios epidemiológicos, dan cuenta de aproximadamente 45.000 casos anuales (incidencia anual aproximada de 10 casos por 10.000 habitantes), con una mortalidad hospitalaria que ronda el 10% pero con una letalidad total (contando los casos de muerte súbita en la etapa prehospitalaria) que se acerca al 50%[6][7].

Un estudio epidemiológico realizado en la Ciudad de San Carlos de Bariloche[7], con el objeto de estimar la incidencia y letalidad del IAM con y sin elevación del segmento ST, registró durante un año a todas las hospitalizaciones por esta causa en centros públicos y privados, además de clasificar los eventos fatales extrahospitalarios con encuestas a familiares y testigos (autopsia verbal) según la metodología propuesta por la Organización Mundial de la Salud (-OMS- proyecto MONICA)[8]. Asimismo, se registraron aquellos IAM que fueron identificados en los consultorios médicos y que no habían sido detectados en la fase aguda. Los resultados mostraron una incidencia anual para todos los tipos de IAM de 128 casos cada 100.000 habitantes. La tasa anual estandarizada por edad (35 a 64 años) fue de 119 cada 100.000 habitantes y, de los casos hospitalizados, el 55,6% correspondieron a IAMCEST o BCRI nuevo. La mortalidad global resultó del 46,5% (9% para casos hospitalizados y 91% para la etapa prehospitalaria)[7].

La reperusión del IAMCEST ha demostrado ser efectiva y segura por más de 30 años, sin embargo, en muchos países del mundo, entre los que se encuentra la Argentina, un número importante de pacientes continúan sin recibir un tratamiento apropiado, hecho que afecta especialmente a las personas de menos recursos. Esto ha despertado el interés de un grupo de expertos que en junio del 2020 publicó un posicionamiento sobre recursos y estrategias para el manejo de esta patología en países de bajos y medianos ingresos[9]. Este comité propuso que, en los efectores sin servicio de hemodinamia y cuando se prevea un traslado mayor a 30 minutos o un retraso hasta la ATCp mayor a 60 minutos, se emplee terapia trombolítica como tratamiento inicial.

Esta estrategia es analizada por la presente GPC dada la disparidad de situaciones sanitarias que coexisten en Argentina y los distintos aspectos que demuestran la inequidad en la presentación y atención del IAMCEST. En primer lugar, podemos observar que las poblaciones con menores ingresos se infartan más jóvenes. La edad promedio de presentación en los registros locales ARGEN-IAM-ST y SCAR (organizados por las sociedades científicas y con elevada participación de centros privados y pacientes con cobertura de obra social o prepaga) fue de $61,2 \pm 11,9$ años y $61 \pm 12,3$ años respectivamente[10][11]. Como contrapartida, un estudio realizado por investigadores de la Red "El Cruce" para la Atención de los Síndromes Coronarios Agudos (sobre pacientes en su mayoría con cobertura pública exclusiva y de bajo nivel socioeconómico, atendidos en el sistema público de salud en 4 municipios del conurbano sur), reveló una edad promedio de presentación de $55,8 \pm 9,4$ años[12]. Estas diferencias también son notorias en cuanto al porcentaje de pacientes reperfundidos: 83,5% en el ARGEN-IAM ST, 70% en el registro SCAR y solo 60,7% en el conurbano bonaerense (antes de implementada la red formal de atención), pese a que casi el 90% de éstos consultaron dentro de la ventana de tiempo recomendada para la reperusión, poniéndose en evidencia las dificultades en el acceso al tratamiento en tiempo y forma. Incluso, el 75% de los pacientes consultó dentro de las 3 primeras hs. desde el inicio de los síntomas, donde la eficacia del fibrinolítico es máxima[13]. Otro estudio realizado en 6 hospitales públicos de Argentina mostró cifras similares, ya que casi el 42% de los pacientes no recibían tratamiento de reperusión[14]. Con respecto a los tiempos para la administración de fibrinolíticos,

también se observaron amplias diferencias: el tiempo puerta-aguja medido en el conurbano bonaerense fue de 75 minutos (RIC 40-194) mientras que en el ARGEN-IAM ST se registró un tiempo de 50 minutos (RIC 30-90) y en el SCAR de 55 minutos (RIC 29-90)[10][11][12].

De forma similar, el Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC) realizó su registro XVII sobre IAM, donde se incluyeron 705 individuos con IAMCEST. El 26% de los pacientes no recibió reperfusión, en línea con lo observado en los registros ARGEN-IAM-ST y SCAR. Aquí nuevamente se trató de registros organizados por sociedades científicas, con un sesgo hacia centros académicos y con voluntad de participar. Por tanto, la realidad del tratamiento del IAMCEST es probablemente peor a la reportada y más parecida a la que se observada en los estudios realizados sin el amparo de una sociedad científica[5][12]. Una posible explicación, podría ser la elección de la ATCp como estrategia preferencial de reperfusión, aún en ámbitos donde no es factible realizarla en los tiempos recomendados. De esta manera, son frecuentes las demoras en los traslados (muchas veces inherentes a las distancias recorridas) y que los pacientes arriben a los centros con capacidad de realizar una ATCp fuera de la "ventana terapéutica" para obtener beneficio. En este sentido, un relevamiento llevado a cabo por el Ministerio de Salud de la Nación sobre más de 680 hospitales públicos de 2° y 3° nivel de atención de todo el país demostró que 36 establecimientos contaban con servicio de hemodinamia, pero solo 5 funcionaban bajo el régimen 24x7. Pese a ello, la principal estrategia para el manejo de pacientes con IAMCEST, declarada por los hospitales encuestados, fue la derivación sistemática para ATCp (48,7%), observándose además menos del 50% de disponibilidad de fibrinolíticos entre aquellos efectores con potencialidad para utilizarlos.

En el mismo sentido, Calandrelli y col. realizaron un relevamiento de 8 hospitales rurales de la provincia de Río Negro[15], donde el centro más cercano a un hospital con Servicio de Hemodinamia se encontraba a 82 km, mientras que los 7 restantes se hallaban a más de 118 km. La mediana de tiempo para el traslado fue de 82 y 84 minutos para dos centros, mientras que los restantes hospitales tuvieron una demora de más de 135 minutos. Ninguna de estas ciudades tenía disponibilidad de cardiólogo en forma presencial, pero 5 hospitales tenían implementada la posibilidad de consulta remota, a través de telemedicina. A pesar de estas dificultades, solamente 2 centros contaban con fibrinolíticos. Peor aún, la mitad de las derivaciones se realizaron a ciudades donde no había posibilidad de realizar ATCp debido a limitaciones de cobertura.

Datos del ARGEN-IAM-ST muestran que la necesidad de derivación a otro centro para implementar un tratamiento de reperfusión es muy dispar entre las distintas provincias[11]. Así, la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) tiene la menor proporción de derivaciones (19%), mientras que las provincias de Río Negro (60%) y Entre Ríos (59%) presentan los mayores porcentajes. La provincia de Buenos Aires, en tanto, tiene una proporción de derivación del 44% y se encuentra por encima de la media nacional. Además, solo un 16% de los pacientes derivados habían recibido tratamiento fibrinolítico previo, e incluso recibieron una menor tasa de reperfusión por cualquier método - comparados con aquellos tratados en el centro de origen (80% vs. 86% respectivamente - OR 0,65 IC95% 0,50 a 0,84, p<0,001), siendo esto válido también para la ATCp (71% vs. 83% - OR 0,51 IC95% 0,39 a 0,67, p<0,001) [16]. Los pacientes con tratamiento fibrinolítico previo a la derivación tuvieron una mediana de tiempo inicio del dolor-aguja de 165 (RIC 90-262) minutos, mientras que la demora promedio para una ATCp fue de 350 minutos (RIC 235-650). Esto representa, en promedio, 185 minutos adicionales de isquemia miocárdica.[16].

En el año 2019 Candiello y col. presentaron los datos de 3.041 pacientes con IAMCEST que asistieron, en un período de 2 años, a 38 centros que participan de la iniciativa Stent-Save a Life[17]. La mediana de tiempo desde PCM hasta la ATCp fue de 117 minutos (RIC 77-185) pero cuando analizaron a los pacientes derivados desde centros sin hemodinamia, sola-

mente el 22% fue reperfundido dentro de los 120 minutos. Del mismo modo, en el Registro CONAREC XVII el tiempo puerta-balón fue de 80 minutos (RIC 56-130 minutos), mientras que el 42% de los participantes recibieron una ATCp en un tiempo mayor a 90 minutos. Y en el registro ARGEN-IAM-ST solamente 30% de los pacientes recibieron una ATCp dentro de los 90 minutos del ingreso a un centro con servicio de hemodinamia. En este registro los pacientes derivados tuvieron una demora mayor desde el inicio del dolor hasta el ingreso (200 minutos, RIC 195-420) y un tiempo puerta-balón más prolongado que quienes consultaron directamente a centros con hemodinamia (113,5 minutos, RIC 55-207), lo que permite inferir la ausencia de preactivación del centro receptor ante la inminente llegada del paciente.

En base a los datos expuestos podemos concluir que en nuestro país se prioriza la estrategia de reperfusión basada en la derivación sistemática para ATCp a pesar de las demoras. Esto provoca que el paciente incremente innecesariamente el tiempo total de isquemia miocárdica, aumentando el tamaño del infarto e impactando negativamente en su pronóstico. Incluso, una parte significativa de estos casos pierden la oportunidad de ser reperfundidos al arribar al centro receptor por fuera de la ventana temporal donde el tratamiento demostró beneficios.

Para lograr que los pacientes sean tratados en tiempo y forma, una multiplicidad de mecanismos y actores deben funcionar de manera coordinada. Estos mecanismos implican la identificación rápida del paciente con dolor precordial (*triage* en domicilio o en el primer centro de contacto) para que el diagnóstico se realice en forma precoz (ECG e interpretación por médico idóneo, in situ o a distancia) y para que el mejor tratamiento de reperfusión disponible se le administre con premura mediante personal entrenado. En los casos en que se decida derivar al paciente, un servicio de traslado con desfibrilador deberá estar disponible, así como una comunicación fluida entre el establecimiento que deriva y el centro receptor. A su vez se requiere educar a la población para la identificación de los síntomas y la consulta precoz, con el objetivo de reducir las demoras atribuibles al paciente.

Redes formales para la atención del IAMCEST

La mortalidad del IAMCEST está influenciada por múltiples factores: edad avanzada, presencia de insuficiencia cardíaca al momento del ingreso o su desarrollo durante la internación, existencia de comorbilidades como diabetes mellitus (DM) o insuficiencia renal, además del número de arterias coronarias afectadas y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Sin embargo, el tiempo de demora hasta la reperfusión (Figura 1) es una de las variables de mayor peso y sobre la cual impacta positivamente la organización del sistema de salud[18].

Fig. 1. Demoras en la atención del IAMCEST.



^fDeberían estar pre-activados y aguardar en la sala de hemodinamia el arribo del paciente.

^yEl tiempo que se debe evaluar es hasta el “cruce de la cuerda” en la arteria culpable del IAMCEST, y no el ingreso a sala de hemodinamia. En este punto interviene también la experiencia del médico operador y el resto del equipo tratante.

Las guías nacionales e internacionales de las principales sociedades científicas de cardiología[3][4][19] recomiendan la organización de redes formales para la atención del IAMCEST, entendiendo que el tratamiento óptimo de esta patología se basa en la utilización de conexiones entre hospitales con diferentes niveles de complejidad a través de un servicio eficiente y priorizado de telemedicina y ambulancias.

Experiencias en implementación de Redes para la atención del IAMCEST

Existen diferentes experiencias publicadas sobre redes para la atención del IAMCEST. En España se desarrolló un “Código Infarto” en zonas geográficas preestablecidas, que incluía la activación de un grupo de profesionales de guardia (cardiólogos clínicos e intervencionistas) que en conjunto con el servicio de traslados de emergencias optimizaron los tiempos para lograr la reperfusion temprana. Los resultados de esta intervención demostraron un incremento en el registro de IAM en un 32% y la utilización de ATCp en un 83%, asociado a un aumento de la reperfusion precoz a expensas de una reducción en los tiempos puerta-balón. Incluso, entre los pacientes de mayor riesgo se observó una disminución de la mortalidad hospitalaria[20].

A nivel local, el Hospital de Alta Complejidad “El Cruce - Néstor Kirchner” integra una red formal junto a 6 hospitales de baja y mediana complejidad de la zona sur del conurbano bonaerense. En el año 2011 incorporó un sistema de telemedicina y teleconsulta en las guardias de los hospitales de la red para la transmisión a distancia de ECG hacia la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital El Cruce, con cobertura de 24x7. Además, se implementó un algoritmo consensuado para el manejo de los pacientes con IAMCEST y se capacitó a los equipos de salud en el uso apropiado de fibrinolíticos (STK). Al cabo de 3 años, el conjunto de medidas implementadas se asoció con un incremento significativo de la proporción de pacientes reperfundidos desde el 60,7% al 78% (p=0,01) y una reducción significativa de los tiempos a cualquier estrategia de reperfusion de 30 minutos (p=0,04),

tanto en el tiempo puerta-aguja (la mediana pasó de 74 a 45 minutos) como en tiempo puerta-balón (la mediana pasó de 210 a 180 minutos). Además, se incrementó la proporción de pacientes en los que se empleó fibrinólisis dentro del tiempo puerta-aguja recomendado, pasando del 22% al 36,7%[12]. Sin embargo, los tiempos finales mostraron una diferencia de medianas de 135 minutos entre la fibrinólisis en el Hospital local y la derivación para ATCp, superando la diferencia de tiempo recomendada.

En CABA funciona una red de hospitales públicos para la atención del IAMCEST. García Escudero y col. evaluaron los tiempos para la ATCp en pacientes con IAMCEST derivados dentro de la ciudad[21]. La mediana de tiempo puerta-balón fue de 200 minutos, con una demora en la derivación de 160 minutos. Esto reafirma que, aún en presencia de una derivación entre hospitales del mismo sector (público) y en la misma ciudad donde las distancias son muy cortas, los retrasos hasta la reperfusión son extremadamente prolongados, hecho que muy probablemente neutralice el beneficio de la ATCp respecto de la fibrinólisis en el hospital de origen. Posteriormente, Piombo y col. desarrollaron un estudio prospectivo para evaluar la calidad de atención del IAMCEST dentro de 11 hospitales pertenecientes a esta misma red[22]. De ellos, 6 hospitales contaban con fibrinolíticos como única terapia de reperfusión y 5 con servicio de hemodinamia, además de fibrinolíticos. Durante el período del estudio se registraron un total de 145 pacientes con IAMCEST. De aquellos con indicación de reperfusión, el 33% recibió fibrinolíticos y al 61,6% se le realizó ATCp. La mediana de tiempo puerta-aguja fue de 47,5 minutos (RIC 30-85) mientras que la mediana de tiempo puerta-balón fue de 162 minutos (RIC 105-250). Analizando los datos de ATCp por tipo de centro, la mediana de tiempo puerta-balón fue de 120 minutos (RIC 83-120) para los pacientes que consultaron en centros con servicio de hemodinamia y de 200 minutos (RIC 160-300) para aquellos que fueron derivados desde hospitales que solo contaban con fibrinolíticos pero en los que se optó por la derivación para ATCp como estrategia de reperfusión. Es decir, que la diferencia entre el tiempo hasta la fibrinólisis en el hospital de origen y la ATCp con traslado a otro centro fue de 152,5 minutos.

Otro estudio con diseño antes-después, realizado en 6 hospitales públicos de CABA y 4 provincias de la Argentina, evaluó durante un período de 5 meses las características del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con IAMCEST y realizó un análisis cualitativo de las barreras para la reperfusión, para establecer un proceso de mejora. Posteriormente se implementaron intervenciones individualizadas y dirigidas a cada realidad local con el objetivo de mejorar los procesos de la red de atención. En la etapa inicial, el 41,9% de los pacientes no había recibido terapia de reperfusión y, entre aquellos reperfundidos, solo el 23,3% recibió fibrinolíticos. Luego de establecido el proceso de mejora, el porcentaje de pacientes no reperfundidos descendió al 32% ($p=0,041$) incrementándose casi al doble la proporción de aquellos tratados con fibrinolíticos (48,4%)[14].

Esta información demuestra las dificultades que presentan los sistemas de salud para sincronizar los esfuerzos entre los diferentes efectores y lograr tiempos apropiados a la reperfusión. En los casos de pacientes que ingresan a centros sin disponibilidad de hemodinamia y son derivados para ATCp se concentran las mayores deficiencias. Sin embargo, los tiempos también son excesivos para la fibrinólisis y, en muchos casos, ocurre lo mismo con la ATCp en pacientes que consultan directamente a centros con capacidad para realizarla. Además, en muchos lugares de nuestro país casi la mitad de los IAMCEST no reciben ningún tratamiento de reperfusión, constituyéndose en oportunidades perdidas y deteriorando la calidad de vida presente y futura de las personas que lo padecen.

A continuación, se listan las causas principales de los problemas en torno a la atención del IAMCEST en la Argentina:

- a) Nuestro país posee una gran extensión territorial y los centros de hemodinamia se localizan principalmente en grandes ciudades.
- b) Es probable que exista la convicción de que la ATCp es siempre el mejor tratamiento para el IAMCEST, independientemente de los tiempos de demora para efectuarla.
- c) La disponibilidad de tratamiento fibrinolítico es escasa y la gran mayoría de los médicos de emergencias no se encuentran capacitados en su uso.
- d) Las redes formales para la atención de esta patología no son la regla.
- e) Los sistemas de telemedicina para mejorar el diagnóstico y apoyar el proceso de toma de decisiones se encuentran subutilizados.
- f) La mayoría de los hospitales no posee un sistema de registro adecuado que permita el monitoreo de indicadores de proceso y resultado.

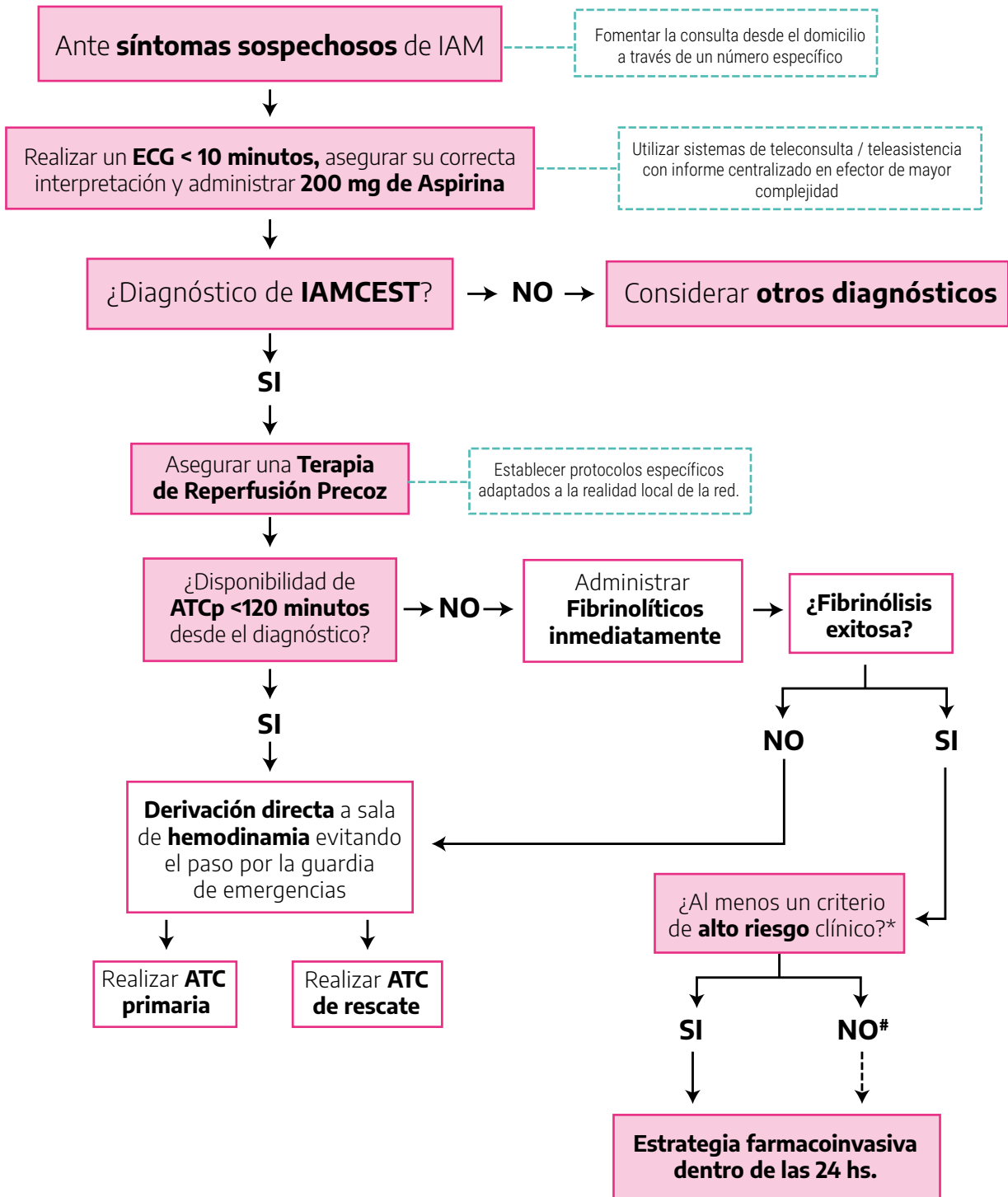
De acuerdo con el último Consenso Argentino[4] existen múltiples barreras que atentan contra la reperusión precoz de los pacientes con IAMCEST:

- **Tiempo al PCM:** para minimizarlo el paciente debe reconocer los síntomas del IAM y saber cómo llamar al servicio de urgencias. El sistema de emergencias debe facilitar esta comunicación, lo que se ha logrado en muchas regiones del mundo con un número telefónico único y personal entrenado.
- **Retraso entre el PCM y el diagnóstico:** es un índice de calidad asistencial y debe reducirse a menos de 10 minutos desde que el paciente ingresa a una institución o es asistido por un servicio de emergencias móviles. Esto requiere la disponibilidad de electrocardiógrafos en las ambulancias y un sistema de admisión prioritaria en las áreas de emergencias con facilidades para la detección y rápida atención de los cuadros sospechosos de IAM. Además, el registro, la interpretación y la teletransmisión de un ECG por parte de los sistemas de emergencias móviles antes del ingreso hospitalario pueden acelerar en gran medida el manejo hospitalario y aumentar la probabilidad de realizar una terapia de reperusión a tiempo[12].
- **Retraso entre el PCM y el tratamiento de reperusión:** este retraso refleja la eficiencia del sistema asistencial, es un indicador de calidad y un predictor de resultados clínicos. A menor tiempo, más probabilidades de éxito del tratamiento de reperusión, menor monto de necrosis miocárdica, mejor función ventricular y menores complicaciones y muerte.

Por todo lo señalado queda en evidencia que el énfasis debe estar puesto en el incremento al acceso a las estrategias de reperusión y en la disminución de los tiempos al mejor tratamiento disponible.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO ESTANDARIZADO BASADO EN EVIDENCIAS

A continuación, se resumen las principales recomendaciones de la presente Guía de práctica clínica (GPC) en formato de protocolo estandarizado, con el fin de facilitar la implementación en las redes de atención del IAMCEST.



*Killip y Kimball 3-4, PAS<90 mmHg, IAM anterior con compromiso ≥ 4 derivaciones contiguas, BCRI nuevo o presumiblemente nuevo, deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $\leq 35\%$) o derecho (excursión sistólica del anillo tricuspídeo [TAPSE] ≤ 10 mm).

En los pacientes reperfundidos exitosamente con fibrinolíticos, que no presenten ningún criterio de alto riesgo clínico y que no tengan fácil acceso a una sala de hemodinamia, el manejo conservador (revascularización guiada por isquemia) se considera una estrategia segura.

Tabla de Recomendaciones

Recomendación 1 (primordial): Se recomienda que a toda persona adulta que consulte a un efector de salud por dolor torácico agudo, se le realice un electrocardiograma de 12 derivaciones dentro de los primeros 10 minutos, con el fin de detectar precozmente signos compatibles con IAMCEST y poder instaurar una terapia de reperfusión precoz para reducir la mortalidad y morbilidad asociadas.

Comentario R1:

Resulta fundamental que los servicios de emergencia cuenten con electrocardiógrafo y protocolos de *triage* que prioricen la atención de pacientes que consultan por dolor precordial. Además, es imprescindible contar con personal entrenado en la lectura de ECG dentro de la institución o utilizar herramientas de telemedicina que posibiliten la asistencia remota inmediata con el fin de alcanzar el diagnóstico sin demoras y dar soporte a la toma de decisiones clínicas.

Recomendación 2 (primordial): Se recomienda que toda persona adulta que consulte al sistema de salud por dolor torácico compatible con un IAMCEST reciba 200 mg de Aspirina de forma inmediata, con el fin de disminuir la mortalidad y morbilidad asociadas.

Comentario R2:

La aspirina debe administrarse siempre, incluso cuando la persona consulte en forma tardía, ya que es una intervención que ha demostrado reducir consistentemente la mortalidad, incluso en pacientes que no reciben ninguna estrategia de reperfusión.

Recomendación 3: En personas con IAMCEST que se diagnostiquen dentro de las 12 horas de iniciados los síntomas se recomienda implementar una terapia de reperfusión precoz, con el fin de reducir la mortalidad total y las complicaciones.

Recomendación 4: En personas con IAMCEST que se diagnostiquen dentro de las 12 horas de iniciados los síntomas, se recomienda ATCp por sobre fibrinólisis cuando pueda garantizarse la intervención en un tiempo menor a 120 minutos desde el diagnóstico.

Recomendación 5: En personas con IAMCEST que se diagnostiquen dentro de las 12 horas de iniciados los síntomas se recomienda fibrinólisis inmediata por sobre ATCp cuando ésta última NO pueda garantizarse en un tiempo menor a 120 minutos desde el diagnóstico.

Comentario - R 3 a 5:

La mejor intervención para restituir el flujo coronario en un paciente con IAMCEST es la que puede implementarse con el menor retraso posible. De esta forma, será el tiempo de demora hasta la reperfusión lo que guíe la toma de decisiones clínicas en función de la estrategia a seguir.

Respecto del tratamiento con fibrinolíticos en forma aislada, la angioplastia primaria (ATCp) tiene la ventaja de alcanzar mayor tasa de reperfusión y presentar un riesgo menor de reinfarto y probablemente mortalidad cuando se realiza dentro de los 120 minutos del diagnóstico, a la vez que presenta una incidencia menor de ACV hemorrágico. Sin embargo, en muchas regiones de nuestro país es poco accesible y su implementación sistemática requiere grandes transformaciones (de infraestructura, equipamiento de alto costo, equipos altamente calificados) y un sistema de redes preestablecidas con preactivación de servicios regionales de hemodinamia disponibles las 24 hs. para garantizar la reperfusión precoz en forma equitativa.

Los fibrinolíticos han demostrado ser costo-efectivos, en comparación con no reperfundir, para reducir la mortalidad y los reinfartos. Asimismo, presentan la ventaja de su administración inmediata en centros de baja complejidad que cuenten con el insumo y personal entrenado, constituyendo de este modo una estrategia más fácil de implementar.

Además, el tratamiento fibrinolítico actual incluye a la ATC (de rescate, farmacoinvasiva en la mayoría de los casos), lo que relativiza los resultados provenientes de ECAs con más de 20 años de antigüedad.

Recomendación 6 (Consenso de Expertos): En personas con IAMCEST que consulten más allá de las 12 horas de iniciados los síntomas y presenten descompensación hemodinámica, se sugiere implementar una estrategia de reperfusión tardía:

- ATCp entre las 13 y 24 horas como opción preferencial o
- fibrinolíticos entre las 13 y 18 horas

Comentario - R6:

Más allá de las 12 horas. del comienzo del cuadro, no existen evidencias sólidas que sustenten un beneficio global de las estrategias de reperfusión. Sin embargo, el panel consideró que aquellos pacientes con descompensación hemodinámica (edema agudo de pulmón, shock cardiogénico o arritmia ventricular grave) o que presentan criterios de isquemia en curso (persistencia en el ECG de supradesnivel del segmento ST en complejos que aún conservan onda R), podrían obtener beneficios al implementar una terapia de reperfusión.

En estos casos, se prefiere la ATC por sobre el fibrinolítico debido a su mayor éxito en la reperfusión de la arteria responsable del evento en pacientes que se presentan tardíamente. Igualmente, el panel consideró que, si no se contara con este recurso, la administración de fibrinolíticos en pacientes que consultaron entre las 13 y las 18 hs. desde el comienzo de los síntomas podría ser beneficiosa, teniendo en cuenta que se asocia a una tendencia no significativa en la reducción de la mortalidad (RR 0,94 IC95% 0,83 a 1,08; p=0,39), por lo que se sugiere administrarlos [22].

Recomendación 7: En personas con IAMCEST diagnosticados por un servicio de emergencias móviles dentro de las 12 horas de iniciados los síntomas y que no puedan garantizar una ATCp en un tiempo menor a 120 minutos del diagnóstico, se recomienda fibrinólisis prehospitalaria inmediata con tenecteplase por personal entrenado y posterior derivación a centro con hemodinamia, con el objetivo de reducir la mortalidad y morbilidad asociadas al infarto en curso.

Recomendación 8: En personas con IAMCEST diagnosticadas dentro de las 12 horas de iniciados los síntomas por un servicio de emergencias móviles que no dispone de tenecteplase y no puede garantizar una ATCp en menos de 120 minutos, se recomienda su traslado al centro asistencial más próximo con capacidad de administrar tratamiento fibrinolítico, para reducir la mortalidad y morbilidad asociadas al infarto en curso.

Comentario - R 7 y 8:

En el contexto de un IAMCEST el restablecimiento del flujo coronario de la manera más rápida posible es la prioridad. La fibrinólisis prehospitalaria es una estrategia que ha mostrado ser efectiva en el marco de una red de atención preactivada que cuente con personal entrenado y posibilidad de ATC posterior a la infusión de fibrinolíticos en la mayoría de los pacientes.

El fármaco de elección para la fibrinólisis prehospitalaria es **tenecteplase**, debido a su ra-

pidez y sencillez en el uso (administración en bolo intravenoso). Si bien podría utilizarse estreptoquinasa para esta estrategia, las dificultades en su administración (infusión endovenosa en 30-60 minutos, riesgo de hipotensión arterial transitoria durante su infusión [ver debajo]) tornan no recomendable su uso. Por otra parte, se debe tener en cuenta que parte del beneficio obtenido con la estrategia de fibrinólisis prehospitalaria está conferido por la utilización suplementaria de la ATC en la mayoría de los casos por lo que, a los fines prácticos, se considera a esta intervención como sinónimo de estrategia farmacoinvasiva.

Recomendación 9: En personas con IAMCEST que no presenten criterios de reperfusión luego del tratamiento con fibrinolíticos, se recomienda la derivación inmediata para realizar ATC de rescate.

Recomendación 10: En personas con IAMCEST que no presenten criterios de reperfusión luego del tratamiento con fibrinolíticos, se recomienda NO administrar una nueva dosis del fármaco (fibrinólisis repetida), ya que aumenta el riesgo de sangrado, sin incrementar la probabilidad de reperfusión en la arteria responsable del evento.

Comentario - R 9 y 10:

Los mayores beneficios de la fibrinólisis como estrategia de reperfusión se alcanzan en el marco de una red de atención del IAMCEST que asegure el acceso a una ATC de rescate. Los pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica o eléctrica, o empeoramiento de los signos de isquemia a pesar del tratamiento fibrinolítico, requieren su derivación inmediata para ATC de rescate.

Recomendación 11: En personas con IAMCEST que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos y presentan algún criterio de alto riesgo clínico se recomienda su traslado sistemático a centros con capacidad de realizar ATC entre las 2 y las 24 horas posteriores a la administración del fibrinolítico, para disminuir el reinfarto y la mortalidad a mediano plazo.

Comentario - R11:

Se considera "alto riesgo clínico" la presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

- Estadios 3 y 4 de la clasificación de Killip y Kimbal (edema agudo de pulmón o shock cardiogénico)
- PAS < 90 mmHg,
- IAM anterior con compromiso mayor a 4 derivaciones contiguas,
- BCRI nuevo o presumiblemente nuevo,
- deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección menor a 35%) o derecho (excursión sistólica del anillo tricuspídeo [TAPSE] menor a 10 mm).

Recomendación 12: En personas con IAMCEST, sin criterios de alto riesgo clínico y que muestran reperfusión exitosa luego del tratamiento con fibrinolíticos, se sugiere el traslado a un centro con capacidad de realizar ATC entre las 2 y las 24 horas posteriores a la administración del fibrinolítico, con el objetivo de disminuir la recurrencia anginosa.

Comentario - R 12:

La evidencia muestra que los beneficios de la derivación sistemática para ATC en pacientes que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos se concentran fundamentalmente en aquellos con criterios de alto riesgo clínico. Debido a que en muchas regiones de nuestro país la ATC no se encuentra fácilmente disponible, se necesita priorizar su utilización en aquellos pacientes en los que se espera el mayor beneficio, sin que esta decisión implique un incremento en el riesgo de muerte o reinfarto a corto plazo entre los pacientes de bajo riesgo manejados de forma conservadora.

Recomendación 13 (primordial): Se recomienda que a todo paciente con IAMCEST se le realice un ecocardiograma para valorar el tamaño del infarto y la función ventricular antes de ser externado, a fin de establecer pronóstico, optimizar tratamiento farmacológico y programar el seguimiento ambulatorio.

Comentario R13:

El tamaño del IAM y la función ventricular son factores pronóstico independientes de mortalidad, con una relación inversa y prácticamente lineal, es decir, a mayor monto de necrosis miocárdica, menor función sistólica y mayor riesgo de complicaciones y mortalidad.

La FEy por ecocardiograma es el método más difundido para valorar la función ventricular y la mayoría de los ECA han empleado a la FEy en la estratificación de los pacientes post IAM. Actualmente se dispone de una amplia gama de fármacos (betabloqueantes, IECA, ARAII, antialdosterónicos) que mejoran el pronóstico y reducen la mortalidad de los pacientes con FEy deteriorada y por ello resulta fundamental valorarla en toda persona que ha padecido un IAMCEST, previo al egreso hospitalario.

Recomendación 14 (extrapolada GPC Nacional sobre Prevención Cardiovascular): En personas con antecedentes de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica sintomática, se recomienda tratamiento con aspirina 100 mg/día para reducir la ocurrencia de nuevos eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad.

Comentario R14:

Los pacientes que han padecido un IAMCEST se encuentran dentro del grupo de “personas con antecedentes de enfermedad coronaria”. El beneficio del tratamiento crónico con bajas dosis de AAS en esta población se concentra fundamentalmente en reducir el riesgo de un nuevo síndrome coronario agudo y la mortalidad.

Además, salvo contraindicaciones, todos los pacientes que cursaron internación por IAMCEST deberán recibir un segundo antiagregante asociado (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) por un período mínimo de 30 días, que debiera prolongarse hasta los 12 meses en aquellos pacientes con bajo riesgo de sangrado y, sobre todo, en los pacientes en los que se haya implantado un stent liberador de drogas (del inglés, DES - drug eluting stent).

Recomendación 15 (extrapolada GPC Nacional sobre Prevención Cardiovascular): En personas con enfermedad cardiovascular establecida se recomienda tratamiento con estatinas de alta intensidad (independientemente del valor de LDL), para reducir la ocurrencia de nuevos infartos de miocardio, accidente cerebrovascular, eventos cardiovasculares mayores en su conjunto y la mortalidad cardiovascular y total.

Comentario R15:

Las estatinas en pacientes que han padecido un IAMCEST demostraron disminuir significativamente la mortalidad y la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores (**ECVM:** IAM, ACV, requerimiento de nueva revascularización por cirugía o angioplastia) al compararse contra placebo, independientemente del empleo de otros tratamientos farmacológicos. Cuando se compara el empleo de dosis altas (Rosuvastatina 20 a 40 mg/día o Atorvastatina 40 a 80 mg/día) versus dosis bajas de estatinas, las primeras son superiores para reducir los ECVM y la muerte, debido a lo que debe enfatizarse su prescripción previa al egreso hospitalario y su utilización en forma crónica.

Recomendación 16 (extrapolada GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco): Se recomienda interrogar a toda persona que ha padecido un infarto sobre su consumo de tabaco diario u ocasional (cigarrillo, tabaco mascado, pipas de agua y otros), o el empleo de otras sustancias (ej. marihuana):

- registrarlo en la historia clínica en un lugar visible;
- brindar un consejo claro, fuerte y personalizado de al menos 3 a 5 minutos para dejar de fumar a toda persona que fuma, incluso a quien fuma un cigarrillo al día u ocasionalmente;
- ofrecer ayuda a quienes están listos para dejar, mediante intervenciones intensivas grupales o individuales, como así también líneas telefónicas con seguimiento;
- en el marco de un estilo de atención motivacional basado en la empatía, escucha reflexiva y uso de preguntas abiertas, haciendo foco en:
 - ayudar a la toma de conciencia de las consecuencias de fumar y su discordancia con el nivel de salud deseado,
 - evitar discutir ya que esto genera mayor resistencia y hace que la persona no se sienta comprendida,
 - fomentar la autoeficacia manifestando confianza en la posibilidad de éxito y
 - ofrecer fármacos efectivos para la cesación.

Ya que las personas que han sufrido un IAM se encuentran especialmente receptivas para recibir consejos y estas intervenciones del equipo de salud incrementan la tasa de cesación.

Comentario R16:

El consumo de tabaco produce daño endotelial directo y es un factor de riesgo coronario tanto independiente como multiplicador del efecto deletéreo de otros factores de riesgo. Incluso fumar solo 1 cigarrillo al día o fumar salteado se asocia a mayor riesgo de eventos cardio y cerebrovasculares.

Los pacientes tabaquistas que experimentan ECVM como un IAM se encuentran particularmente receptivos a abandonar su adicción, por lo que resulta crucial realizar una intervención específica para tal fin.

El empleo de fármacos para favorecer la cesación tabáquica (terapia de reemplazo nicotínico en cualquiera de sus formas, bupropión o vareniclina) es seguro incluso luego de un evento coronario agudo y dejar de fumar reduce la mortalidad luego de un IAM.

Herramientas prácticas de implementación

Manejo del dolor torácico agudo

El dolor torácico agudo es un motivo de consulta frecuente que impone un gran desafío diagnóstico dada la multiplicidad de causas que lo generan, especialmente cuando muchas de estas ponen en riesgo la vida del paciente (Tabla 1). Así, en el ámbito de la urgencia, suele ser prioritario descartar primero las entidades más graves: síndrome coronario agudo y síndrome aórtico agudo.

Si bien existen algunas características que aumentan la sospecha de que un dolor torácico sea de origen coronario, en ausencia de éstas, aún existe la posibilidad de que tenga este origen. A esta condición se la denomina “dolor torácico atípico” y ocurre más frecuentemente en mujeres, personas diabéticas y adultos mayores. Esto conlleva implicaciones prácticas: siempre se debe considerar la probabilidad pretest (o pre pruebas) de que la persona posea enfermedad coronaria obstructiva; a mayor edad, ante la presencia de factores de riesgo (HTA, DM, dislipemias, obesidad, estrés, entre las principales) o hábitos predisponentes (tabaquismo, sedentarismo, empleo de drogas ilícitas, entre otros) la posibilidad de que un dolor en la región torácica sea debido a una obstrucción coronaria aumenta.

Por lo tanto, siempre que exista la posibilidad de que el dolor tenga un origen coronario se debe realizar un ECG dentro de los primeros 10 minutos. Si no se evidencia un IAMCEST o un BCRI nuevo o presumiblemente nuevo, es posible que se requieran más estudios, como determinación de marcadores de injuria miocárdica (preferentemente troponinas) para arribar al diagnóstico definitivo. Otros estudios, como radiografías, ecocardiogramas o tomografías podrían ser de utilidad para confirmar o descartar algunas sospechas diagnósticas específicas y graves, como disección aórtica, tromboembolismo de pulmón o neumotórax. De esta manera, el ECG se convierte en la llave diagnóstica inicial que confirmará la presencia o no de un cuadro de IAMCEST y, por ende, la necesidad de implementar una terapia de reperfusión urgente.

Tabla 1: Causas de dolor torácico agudo diferentes a IAMCEST

Etiologías que ponen en riesgo la vida
<ul style="list-style-type: none">- Disección aórtica- Tromboembolismo de pulmón- Neumotórax hipertensivo- Úlcera gastroduodenal perforada- Rotura esofágica (con mediastinitis)
Patologías cardiovasculares
<ul style="list-style-type: none">- Coronario: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, angina inestable, angina vasoespástica- No coronario: miocarditis, valvulopatías, pericarditis, miocardiopatía hipertrófica
Dolor de origen No Cardiovascular
<ul style="list-style-type: none">- Pleural y pulmonar: neumonía, neumotórax normotensivo, pleuritis- Parietal: contusiones o fracturas costales, costocondritis, dolor muscular- Digestivo: patología esofágica, gástrica, pancreática o duodenal- Otras causas: ansiedad/estrés, herpes zoster, mediastinitis, hernia discal cervical o torácica

Valoración previa a la Infusión de Fibrinolíticos.

Ante la confirmación de un caso de IAMCEST de menos de 12 hs. de evolución, debe implementarse una estrategia de reperfusión precoz. Si en función del algoritmo utilizado en la red y el efector implicado en la atención, el método prioritario es la fibrinólisis, se deben repasar rápidamente las contraindicaciones absolutas y relativas (Tabla 2). Si el paciente presenta alguna contraindicación absoluta, la infusión del trombolítico no deberá efectuarse y habrá que proceder a la derivación inmediata para ATCp siempre y cuando ésta se estime realizar dentro de las 12 hs. de iniciados los síntomas. En cambio, en presencia de alguna contraindicación relativa, la decisión deberá ser consensuada con el hospital de mayor complejidad (el que cuenta con servicio de hemodinamia) y definir la estrategia de acuerdo con los recursos disponibles.

La gran **mayoría de los pacientes con IAMCEST no suelen presentar contraindicaciones para la reperfusión con fibrinolíticos**. En estos casos, se recomienda infundirlos inmediatamente (dentro de los 30 minutos) teniendo en cuenta las particularidades de cada preparación, expuestas en la Tabla 3.

Tabla 2 - Contraindicaciones para tratamiento fibrinolítico

Contraindicaciones absolutas
<ul style="list-style-type: none">- Antecedentes de ACV hemorrágico- Antecedentes de ACV de cualquier tipo en los últimos 6 meses*- Neoplasia intracraneana o malformaciones vasculares conocidas- Hemorragia digestiva en el último mes- Traumatismo mayor, cirugía o daño craneal en las últimas 3 semanas- Sospecha de disección aórtica- Cualquier trastorno de la coagulación importante y conocido- Punciones no compresibles en las últimas 24 horas (biopsia hepática, punción lumbar, entre otras)
Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none">- Accidente Isquémico transitorio en los últimos 6 meses- Terapia anticoagulante oral (con RIN >2,5)- Embarazo o dentro de la semana posparto- Hipertensión arterial severa y refractaria que no responde a drogas vasodilatadoras endovenosas (EV) (presión arterial sistólica > 180 mm Hg y/o diastólica > 110 mm Hg)- Enfermedad hepática avanzada- Endocarditis infecciosa activa- Úlcera péptica activa- Reanimación cardiopulmonar prolongada o traumática
<p>Si se considera utilizar estreptoquinasa, haber recibido esta droga entre 5 días y 1 año previo se considera una contraindicación relativa, al igual que padecer alergia conocida a este fármaco.</p>

*si los síntomas de ACV comenzaron dentro de las 4,5 hs, y se confirma su etiología isquémica, se puede administrar rTPA como tratamiento conjunto del IAM y del ACV. Esto debe realizarse en una institución de alta complejidad con personal entrenado en la reperfusión del ACV.

Tabla 3 - Clasificación de los Fibrinolíticos. Dosis y método de infusión

No fibrino-específicos

Estreptoquinasa (STK): 1.500.000 UI en 200 ml de D5% o SF 0,9% a pasar EV en 30-60 minutos.

Nota: es frecuente que los pacientes presenten hipotensión arterial, alrededor de los 10 -15 minutos de iniciada la infusión del fármaco. En estos casos, es necesario disminuir la velocidad de infusión o suspenderla por unos minutos, administrar cristaloides y reanudar la infusión del fibrinolítico cuando la PAS sea igual o mayor a 90 mmHg, para completar la dosis. Debido a esto, y con el objetivo de no superar los 60 minutos de infusión en el caso que el paciente se hipotense, se puede iniciar la infusión de manera que se administre en 30-45 minutos. Además, con el mismo objetivo de reducir el riesgo de hipotensión, disminuir o suspender la infusión de vasodilatadores (Nitroglicerina EV), si el paciente los estuviera recibiendo.

Fibrinoespecíficos

* **Alteplase (rTPA)** - forma acelerada:

- bolo de 15 mg
- luego una dosis de 0,75 mg/kg de peso en 30 minutos (no superar los 50 mg)
- finalmente, una infusión de 0,5 mg/kg de peso en 60 minutos (no superar los 35 mg)

El fármaco debe ser infundido en 90 minutos, sin superar la dosis de 100 mg totales (1 ampolla) independientemente del peso corporal real del paciente.

* **Tenecteplase (TNK):** bolo en 5-10 segundos, de acuerdo con el peso del paciente:

Peso (kg)	Dosis (mg)	Volumen solución reconstituida
<59,9 kg	30 mg	6 ml
60 a 69,9 kg	35 mg	7 ml
70 a 79,9 kg	40 mg	8 ml
80 a 89,9 kg	45 mg	9 ml
≥90 kg	50 mg	10 ml

- En ningún caso debería administrarse una dosis mayor a 50 mg.
- En personas de 75 años o más la dosis a administrar será la mitad de la que le correspondería por peso corporal.

NOTA: los pacientes tratados con fibrinolíticos fibrino-específicos deben recibir luego de la infusión del lítico, tratamientos con heparina:

- heparina sódica EV en infusión continua de acuerdo con el peso corporal y valores de KPTT (objetivo 1,5 a 2 veces el valor normal), o
- Enoxaparina con un bolo inicial endovenoso (30 mg) seguido de tratamiento subcutáneo de acuerdo con el peso corporal (1 mg/kg en menores de 75 años o 0,75 mg/kg en mayores, cada 12 hs.)

La anticoagulación debe prolongarse por al menos 48 hs., o el tiempo que dure la internación (máximo 8 días, en caso de que se prolongue más) o hasta que se realice una ATC a la arteria responsable del IAM.

D5%: dextrosa al 5%; SF: solución fisiológica (cloruro de sodio al 0,9%); EV: endovenoso

Aspectos prácticos del empleo de fibrinolíticos:

- Existe un riesgo de ACV hemorrágico luego del tratamiento con cualquier fibrinolítico, pero este es relativamente bajo, y se ve superado ampliamente por los beneficios de la intervención (en una proporción aproximada de 8-10 vidas salvadas por cada ACV hemorrágico ocasionado).
- El riesgo de ACV hemorrágico es menor con STK que con fibrinolíticos fibrino-específicos, probablemente debido a que esta droga no requiere de anticoagulación sistemática con heparina como adyuvante.
- Si se desea disminuir el riesgo de ACV hemorrágico debería diferirse la administración de un segundo antiagregante (clopidogrel o ticagrelor), ya que los mismos no han demostrado consistentemente disminuir la mortalidad en el IAMCEST (como sí lo hicieron los fibrinolíticos y la aspirina).
- En caso de infundir tratamiento fibrinolítico a un paciente mayor de 75 años debería optarse por TNK en mitad de dosis (de acuerdo con lo utilizado en STREAM) o STK.
- En pacientes con riesgo incrementado de ACV hemorrágico una cinecoronariografía precoz (luego de las 3 hs. del tratamiento fibrinolítico exitoso) podría ser de utilidad para acortar el tiempo de anticoagulación.

Valoración de la respuesta a fibrinolíticos

La forma más adecuada de valorar el éxito de la terapia fibrinolítica es la **evaluación del descenso del supradesnivel del segmento ST a los 90 minutos del inicio** de este **tratamiento, debiendo ser igual o mayor al 50%** para considerarlo exitoso. Aquí existen dos formas de contabilizar el descenso del segmento ST: sumar el supradesnivel de todas las derivaciones donde el mismo estaba presente inicialmente, o valorar únicamente la derivación donde el supradesnivel inicialmente fue mayor. Esto se fundamenta en que los ECA que estudiaron las estrategias de angioplastia de rescate emplearon como único criterio el descenso del supradesnivel del segmento ST, valorándolo entre los 60 y los 120 minutos de iniciado la infusión de fibrinolíticos[23].

En nuestro medio se encuentran ampliamente difundidos la utilización de los “criterios clínicos de reperfusión”, propuestos en 1997 por Pomés Iparraguirre y col., con el objetivo de identificar los pacientes que recibieron terapia fibrinolítica (STK o rTPA) y la misma fue exitosa[24]. Luego de realizar un modelo de regresión logística múltiple identificaron 3 parámetros clínicos:

- disminución de la sumatoria de la elevación del segmento ST en el ECG en al menos 50%.
- disminución del dolor experimentado por el paciente en al menos 5 puntos (en una escala del 1 al 10) si el síntoma inicial era descrito como igual o mayor a 5, o desaparición de este en el caso de que fuera manifestado como menor a este valor.
- elevación enzimática precoz, definida como un valor de creatininfosfoquinasa (CPK) 2 o más veces por sobre el límite superior normal del laboratorio, o el valor de la determinación inicial del paciente estudiado.

Todas estas valoraciones fueron realizadas a las 2 horas del inicio de la terapia fibrinolítica y consideraron como criterios clínicos de reperfusión la presencia de al menos 2 de los 3 criterios positivos. Estos hallazgos representaron un gran avance en aquel momento, debi-

do a que la factibilidad de realizar angiografías coronarias era mucho menor a la actual. Sin embargo, la capacidad de discriminación de estos criterios para identificar qué individuos lograron recanalizar la arteria involucrada en el IAM luego de la infusión de fibrinolíticos no es óptima.

Además, debe tenerse presente que el dolor es una sensación subjetiva, variable entre individuos (y potencialmente afectada por la coadministración de fármacos analgésicos), y que las determinaciones enzimáticas dependen de la celeridad con que las realice el laboratorio, pero siempre implicarán un tiempo adicional luego de la extracción de la muestra y en la mayoría de los casos, los valores de CPK demoran en elevarse, lo que lleva en muchas ocasiones a notar que el paciente no ha reperfundido cuando el tiempo para instrumentar una ATC de rescate se ha agotado.

En cambio, el ECG es un elemento práctico, objetivo, y que permite incluso la valoración a distancia a través de telemedicina. Por tanto, decidir la probabilidad de que la arteria se encuentre recanalizada en base al cambio en el segmento ST permitirá definir la estrategia a implementar en cada caso puntual de forma más rápida y precisa, impactando de forma beneficiosa en el funcionamiento de las redes de infarto, aumentando la proporción de pacientes efectivamente reperfundidos y disminuyendo el tiempo total de isquemia miocárdica.

Puntos claves para la implementación de una red formal de atención del IAMCEST

El objetivo de estas redes es proporcionar una atención médica óptima, reducir los retrasos y, por lo tanto, mejorar los resultados clínicos. Es indudable que en la práctica real los tiempos breves a la reperusión obtenidos en los ensayos clínicos son difíciles de reproducir, incluso en países de altos ingresos[25]. Los pasos generales en la elaboración de una Red de Infarto son:

- Definir el área geográfica de la red de forma clara, contando con al menos un hospital de tercer nivel que recibirá los casos más complejos. Este centro debe tener responsabilidad sobre la atención de todos los IAMCEST del área de referencia, en su zona de influencia.
- Delinear una estrategia inicial y predefinida de reperusión (fibrinólisis o ATCp) para cada centro de atención u hospital dentro de la red, sobre la base de las características geográficas, disponibilidad de transporte y capacidad de respuesta (insumos, infraestructura, personal entrenado).
- Acordar una política de “no rechazo” del centro con hemodinamia para pacientes con IAMCEST con indicación de angioplastia de rescate (o primaria), con atención “24 x 7”.*
- Establecer canales de comunicación directos (teléfonos, mensajería instantánea) entre los centros derivantes y el centro receptor para el intercambio fluido de información y la articulación en la atención de los pacientes con IAMCEST.
- Capacitar a los equipos de emergencias (prehospitalarios y hospitalarios) sobre la importancia de diagnosticar y tratar rápidamente un IAMCEST.
- Pautar estrategias para transmitir los ECG dudosos, con el fin de que sean evaluados por un experto, quien determinará si se trata de un IAMCEST.
- Capacitar a médicos y enfermeros de los servicios de emergencias en el uso de fibrinolíticos para el tratamiento del IAMCEST.

- Establecer protocolos de manejo para que los pacientes con IAMCEST derivados para ATC (de rescate o primaria) no sean evaluados en el servicio de urgencias, sino que ingresen directamente a la sala de hemodinamia donde se realizará el procedimiento, y así reducir las demoras.
- Asegurar que el equipo completo de hemodinamia se encuentre físicamente en el centro receptor y con el equipamiento preparado antes del arribo del paciente con IAMCEST derivado para ATC (primaria o de rescate).
- Establecer un área adecuadamente monitorizada y con personal entrenado para la atención de los pacientes con IAMCEST fibrinolizados y que estén esperando el transporte para ATC de rescate o farmacoinvasiva.
- Redactar protocolos escritos, actualizados y consensuados entre los centros que conforman la red de infarto para la atención integral de pacientes con IAMCEST, preferiblemente unificados.
- Redactar protocolos unificados entre los servicios de emergencias móviles, servicios de urgencias y unidades de cuidados críticos de la red para acordar las pautas de transporte con personal médico, de enfermería o paramédico entrenado.
- Registrar de forma precisa y detallada los tiempos de atención de los pacientes con IAMCEST de todos los hospitales de la red.
- Realizar regularmente auditorías internas y externas de los hospitales y sistemas de emergencias que atienden a pacientes con IAMCEST para alcanzar y mantener los objetivos de calidad en la reperfusión de esta patología.

* esto implica que el servicio de hemodinamia deberá estar disponible las 24 hs. del día, todos los días de la semana.

Aspectos adicionales para considerar en la elaboración de las redes de infarto:

- Cada red debe contar con, al menos, un hospital de referencia con capacidad de realizar ATC en contexto del IAM.
- Contar con canales de comunicación entre los centros, exclusivos para la discusión y atención de los pacientes con IAMCEST (sistemas de telemedicina).
- Es recomendable disponer de un sistema médico de urgencias con un número telefónico fácil de recordar, idealmente único para todo el país, así como personal técnico entrenado para orientar las consultas telefónicas con algoritmos preestablecidos y validados[12][18].
- Cuando un paciente con un IAMCEST es trasladado por un servicio de emergencias móviles a un centro sin hemodinamia la ambulancia debe permanecer en el lugar hasta que el equipo tratante defina la estrategia de reperfusión a implementar, dada la posibilidad de que exista la necesidad de traslado urgente hacia otro efector de mayor complejidad y con el fin de minimizar los retrasos entre traslados (lo que ha sido denominado: retrasos en el "door-in / door-out").
- Al menos una de las personas de la ambulancia que asiste a un paciente con sospecha de IAMCEST debe estar entrenado en técnicas de soporte vital avanzado.
- Los centros que realicen ATCp como estrategia principal de reperfusión deben estar capacitados y contar con un protocolo para administrar fibrinolíticos, ante cualquier circunstancia que impida que la ATCp no pueda llevarse a cabo en los tiempos recomendados.

- Todos los tiempos claves deben ser registrados con el objetivo de construir indicadores que permitan monitorear el funcionamiento de la red e implementar modificaciones en el marco de un plan de mejora continua.
- Cada red debe elaborar un plan escrito y suscrito por todos los efectores que la integran, que incluya un plan de implementación progresivo, fijando prioridades y plazos para lograr las modificaciones deseadas.

ANEXOS

ANEXO 1 – Preguntas Clínicas, marco de traspaso de la evidencia a la recomendación (Marco *GRADE EtD*) y resumen de evidencia.

1A - ¿Cuál es la mejor estrategia de reperfusión para los efectores sin hemodinamia*?

*a los fines de la pregunta se considera "efector sin hemodinamia" a todo aquel establecimiento del sistema de salud que pueda diagnosticar un IAMCEST y no tenga capacidad para realizar ATCp. Se excluye de esta definición a las ambulancias con capacidad de tratamiento fibrinolítico.

Tratamiento Fibrinolítico

- **POBLACIÓN:** Pacientes con IAMCEST que son diagnosticados en hospitales sin hemodinamia.
- **INTERVENCIÓN:** Fibrinólisis.
- **COMPARADOR:** Tratamiento conservador.
- **RESULTADO:** mortalidad global, mortalidad de causa cardiovascular, reinfarto, angina recurrente, revascularización en el seguimiento, ACV hemorrágico, sangrado mayor, sangrado menor, TREP, pREP.

a - Fibrinolíticos vs. placebo

Resumen de los hallazgos:

Los fibrinolíticos administrados dentro de las 12 horas del inicio de un IAMCEST, en comparación con placebo, reducen la mortalidad total a 35 días en términos absolutos en un 2,8% menos (de 3,3% menos a 2,2% menos; NNT=36, ALTA confianza), sin impacto en la ocurrencia de ACV isquémico y con un incremento del riesgo de sangrado mayor (0,7% más, de 0,5% a 1% más, NND=137) y ACV hemorrágico (0,3% más, de 0,2% a 0,6% más, NND=309) (MODERADA confianza). El beneficio de esta terapia es máximo dentro de la primera hora de iniciado el cuadro (NNT=25) y persiste hasta las 12 hs. observándose una progresiva disminución de su efectividad sobre la mortalidad total con la demora en la administración (NNT=45 para su administración entre las 7 y las 12 hs. de inicio del cuadro) (ALTA confianza).

Balance entre riesgo y beneficio:

El panel valoró positivamente el beneficio (disminución de la mortalidad) de la administración de fibrinolíticos en comparación con placebo por sobre el riesgo de administrarlos (sangrado mayor). Por otro lado, consideró que este balance se mantiene favorable si el fibrinolítico es administrado dentro de las primeras 12 horas de iniciado el IAMCEST.

Valoración de las preferencias de los pacientes:

El panel consideró que la administración de fibrinolíticos contra no recibir reperfusión en tiempo y forma sería aceptada por los pacientes y remarcó la importancia de una adecuada explicación que exponga la magnitud del beneficio esperado en función de los riesgos potenciales.

Costos:

El panel consideró que el impacto económico es favorable dado que el costo neto del tratamiento con fibrinolíticos sería sensiblemente menor a los costos derivados de no administrarlos (mayor mortalidad, complicaciones, discapacidad y días de internación)

Implementabilidad:

El panel alcanzó consenso en que la terapia con fibrinolíticos es fácil de implementar con pequeñas transformaciones del sistema de salud (entrenamiento del equipo de salud, armado de redes de atención, disponibilidad garantizada de fibrinolíticos en las guardias de emergencias).

Conclusiones del panel:

Considerando que el tratamiento del IAMCEST con fibrinolíticos posee un balance positivo entre beneficios y riesgos, con una diferencia neta a favor de casi 10 veces debido al gran impacto en reducción de la mortalidad (NNT=36) con respecto al riesgo de ACV hemorrágico (NND=309); que, en función de esto, el impacto en los costos para el sistema de salud serían favorables, que la mayoría de los pacientes aceptarían la intervención; y que esta intervención sería factible de implementar en el contexto local el panel decidió recomendar fuertemente a favor el uso de fibrinolíticos por sobre no reperfundir.

Resumen de evidencia - Fibrinolíticos vs. Placebo

Ante un IAMCEST, independientemente de la terapia de reperfusión que se planea implementar (fibrinolíticos o ATCp) e incluso cuando la persona se encuentre fuera del período de ventana para la reperfusión, se debe administrar de forma inmediata 160 a 325 mg de aspirina (AAS). Un metaanálisis (MA)[26] publicado en el año 2002 evaluó el impacto del tratamiento con aspirina dentro de las primeras 24 horas de un IAMCEST y con un seguimiento a 30 días; la mayoría de los participantes provenían del ECA conocido con el acrónimo ISIS-2[27], donde la dosis inicial de aspirina utilizada fue de 160 mg/día. De acuerdo con este MA el tratamiento con AAS redujo la mortalidad cardiovascular en 20% (RR 0,80 IC95% 0,73 a 0,87, $p < 0,0001$) y un NNT de 43 (IC95% 32 a 69) para salvar una vida. La reducción en la mortalidad total fue de la misma magnitud (ya que prácticamente la totalidad de las muertes dentro del mes de seguimiento fueron de origen vascular). Esta intervención también redujo el riesgo de reinfarto no fatal (RR 0,44 IC95% 0,34 a 0,56, $p < 0,0001$; NNT 79, IC95% 62 a 111) y de forma marginal pero significativa el ACV no fatal (RR 0,59 IC95% 0,38 a 0,91, $p = 0,019$; NNT 422 IC95% 231 a 2377). Estos beneficios fueron independientes del tratamiento fibrinolítico, aunque resultaron mayores cuando se asociaba al tratamiento de reperfusión con STK ya que los dos fármacos, en su conjunto, tuvieron un efecto superior a la suma de sus efectos en forma aislada, lo que sugiere interacción y potenciación del efecto.

Respecto al impacto del tratamiento fibrinolítico en pacientes con IAM, un MA del año 1994 conocido con la sigla FTT evaluó esto en diferentes escenarios clínicos[28]. Incluyó 9 ECA con un total de 29315 participantes en el grupo fibrinolítico y 29285 participantes en el grupo control, con un seguimiento a 35 días. Los fibrinolíticos utilizados fueron STK en 4 ECA, rTPA en 2, Urokinasa en 1, Anistreplase en 1, y en el ECA restante el tratamiento utilizado quedó a criterio de los investigadores. Como fortaleza adicional 6 de los 9 ECA fueron ciegos (con empleo de un grupo placebo) mientras que los restantes 3 estudios fueron "abiertos" (es decir que los investigadores y los participantes conocían a qué rama de tratamiento pertenecían). Al observar la mortalidad del grupo control se aprecia una tendencia hacia un

incremento de esta a lo largo del tiempo, en la medida que no recibieron ninguna intervención de reperusión: 13,2% en la primera hora, 11,4% entre las 2-3 hs., 13,1% entre las 4-6 hs. y 14,4% entre las 7-12 hs. El tratamiento fibrinolítico se asoció con una robusta reducción de la mortalidad cuando fue administrado dentro de las primeras 12 hs. de iniciados los síntomas, tendiendo a ser mayor su impacto cuando fue administrado más tempranamente. Así, de acuerdo con el tiempo entre inicio de los síntomas y la consulta, la reducción de la mortalidad total fue:

- entre 0-1 hora: RR 0,70 (IC95% 0,57 a 0,87, $p=0,001$); NNT 25 (IC95% 16-62).
- entre 2-3 horas: RR 0,73 (IC95% 0,66 a 0,81, $p<0,0001$); NNT 33 (IC95% 25-49).
- entre 4-6 horas: RR 0,80 (IC95% 0,72 a 0,88, $p<0,0001$); NNT 37 (IC95% 26-65).
- entre 7-12 horas: RR 0,85 (IC95% 0,77 a 0,95, $p=0,003$); NNT 47 (IC95% 28-135).
- Globalmente, dentro de las primeras 6 horas de iniciados los síntomas el RR fue de 0,76 (IC95% 0,71 a 0,81, $p<0,0001$), NNT 36 (IC95% 29 a 47).

Esto implica que se necesitaron tratar con fibrinolíticos solamente a 36 personas con IAM-CEST dentro de las 6 hs. de iniciados los síntomas para reducir una muerte (en el mejor de los casos se necesitarían tratar 29 personas y en el peor de los casos 47 para obtener este beneficio [reducción de mortalidad]).

- La reducción de mortalidad en los pacientes con IAMCEST dentro de las 12 hs. de inicio de los síntomas fue constante en los diferentes subgrupos analizados, no mostrando diferencias sustanciales entre sexos, presencia de diabetes o IAM previo. En cambio, se observó una tendencia hacia un mayor beneficio entre los pacientes más graves, como aquellos con PAS <100 mmHg (RR 0,82 IC95% 0,73 a 0,92, $p=0,001$; NNT 16 IC95% 10 a 40) o aquellos con BCRI nuevo o presumiblemente nuevo (RR 0,79 IC95% 0,67 a 0,94, $p=0,007$; NNT 20 IC95% 12 a 72).
- La administración de fibrinolíticos en pacientes que consultaron entre las 13 y las 24 hs. del comienzo de los síntomas se asoció a una tendencia no significativa en la reducción de la mortalidad (RR 0,94 IC95% 0,83 a 1,08, $p=0,39$).

Al evaluar el efecto del tratamiento de acuerdo con la edad de los pacientes, los fibrinolíticos redujeron la mortalidad en todos los subgrupos, aunque en aquellos de 76 años o más, con menor calidad de evidencia por imprecisión.

Respecto a los riesgos del tratamiento fibrinolítico, este se asoció con un pequeño incremento absoluto de la ocurrencia de ACV hemorrágico (RR 6,9 IC95% 4,1 a 11,7; NND 309 IC95% 251 a 402). Esto implica que cabría esperar un ACV hemorrágico cada 309 pacientes con IAMCEST tratados con fibrinolíticos (en el mejor de los escenarios esto ocurriría cada 402 pacientes tratados, y en el peor de los casos cada 251 pacientes que reciban el tratamiento). El tratamiento fibrinolítico también se asoció a un incremento en los sangrados mayores no cerebrales (RR 2,92 IC95% 2,36 a 3,6; NND 137 IC95% 115 a 169) sin incremento en el riesgo de ACV isquémicos o no clasificables (RR 1,1 IC95% 0,91 a 1,33, $p=0,32$; NND 1410 IC95% 475 para daño a 1461 para beneficio).

Es importante tener presente que **la reducción de la mortalidad total con el tratamiento fibrinolítico se produjo aun incluyendo en el análisis la mortalidad ocasionada por los ACV hemorrágicos y los sangrados mayores, lo cual implica que el balance riesgo-beneficio de la intervención es claramente favorable** a esta.

Respecto a la elección del trombolítico a administrar, los resultados del FTT[28] fueron consistentes entre todos los fármacos administrados. Tres ECA se propusieron comparar es-

pecíficamente estreptoquinasa con rTPA, el GISSI-2[29], ISIS-3[30] y el GUSTO-1[31]. Los dos primeros ECA utilizaron rTPA con una infusión estándar (en 3-4 hs.) mientras que el GUSTO-1 propuso una administración “acelerada” del fármaco en 90 minutos. Analizados globalmente (con un modelo de efectos fijos) el rTPA se asoció a una pequeña reducción de la mortalidad total: RR 0,92 (IC95% 0,86 a 0,98, p=0,009); el NNT para reducir una muerte por sobre STK fue 199 (IC95% 113 a 808), con heterogeneidad considerable (I²= 75%) (Fig. 1).

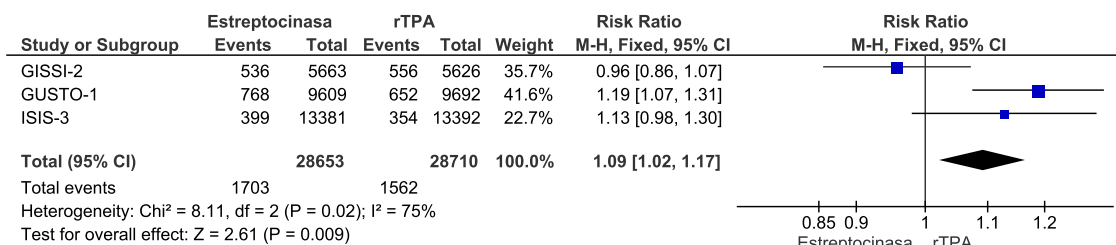


Fig. 1. Forest plot que muestra la ventaja del rTPA sobre la mortalidad en comparación con la estreptoquinasa (modelo de efectos fijos). (elaboración propia)

Sin embargo, la significación estadística se pierde al cambiar el modelo por uno de efectos aleatorios (debido a que este modelo le otorga un peso mayor a la heterogeneidad), lo cual sugiere que el beneficio del rTPA sobre la STK en términos de mortalidad, de existir, sería muy pequeño. (Fig. 2)

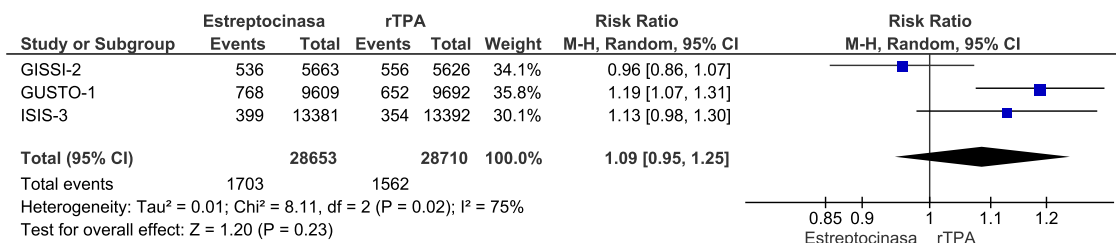


Fig. 2. Forest plot que muestra la ventaja del rTPA sobre la mortalidad en comparación con la estreptoquinasa (modelo de efectos aleatorios). (elaboración propia)

Al mismo tiempo el rTPA se asoció con un incremento en el riesgo de ACV hemorrágico: RR 1,77 (IC95% 1,4 a 2,3, p<0,0001); el NND por sobre STK fue de 406 (IC95% 284 a 714). (Fig. 3)

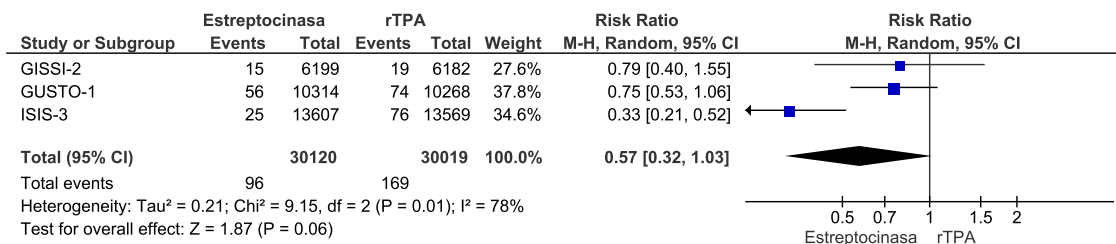


Fig. 3. Forest plot que muestra la ventaja de la estreptoquinasa sobre el ACV hemorrágico en comparación con el rTPA (modelo de efectos aleatorios) (elaboración propia)

Respecto del aumento del riesgo de ACV hemorrágico con rTPA, en un análisis de subgrupos preespecificados del estudio GUSTO-1 los pacientes menores de 75 años no sufrieron un incremento significativo de este desenlace (pero mostraron una tendencia en esta dirección: OR 1,24 IC95% 0,86 a 1,78); en cambio en los mayores de 75 años (n=3655) se observaron más ACV hemorrágicos (OR 1,71 IC95% 1,01 a 2,88).

Así, el beneficio potencial del rTPA sobre la STK se debe contrabalancear con su incremento en el riesgo de sangrado, además de considerar su mayor costo. Por tanto, resulta razonable utilizar el fibrinolítico disponible y con el cual el equipo tratante se encuentre más familiarizado. En el caso de optar por rTPA resulta más razonable emplear su infusión "acelerada" (como en GUSTO-1), mientras que cuando se deba tratar personas añosas (76 años o más) debería privilegiarse el empleo de STK. En estudios más recientes el fibrinolítico empleado ha sido el TNK el cual posee como importante ventaja su administración en bolo en un corto período de tiempo (5 segundos) lo cual permite un empleo sencillo inclusive en el ámbito prehospitalario (ver debajo).

Derivación sistemática para ATCp

- **POBLACIÓN:** Pacientes con IAMCEST que son diagnosticados en hospitales sin hemodinamia.
- **INTERVENCIÓN:** Derivación sistemática para realizar ATCp dentro de los 120 minutos.
- **COMPARADOR:** Fibrinólisis in situ.
- **RESULTADO:** mortalidad global, mortalidad de causa cardiovascular, reinfarto, angina recurrente, revascularización en el seguimiento, ACV hemorrágico, sangrado mayor, sangrado menor, TREP, pREP.

b - Fibrinolíticos hospitalarios vs. Derivación para ATCp

Resumen de los hallazgos:

Bajo las mismas condiciones y sin demoras significativas entre ambas intervenciones (mediana 36,5 minutos, RIC 27,3 - 47,8), la ATCp comparada con los fibrinolíticos muy probablemente reduce, a 35 días, la mortalidad total en términos absolutos en 2,1% (de 3% menos a 1% menos; MODERADA confianza), el riesgo de reinfarto no fatal en 4,3% (4,9% menos a 3,6% menos; MODERADA confianza) y ligeramente el de ACV hemorrágico en 1,1% (1,1% menos a 0,7% menos, MODERADA confianza). Existe incertidumbre sobre el riesgo de sangrado mayor entre las dos intervenciones (1,4% más, de 0,1% más a 3% más; MUY BAJA confianza).

Balance entre riesgo y beneficio:

El panel consideró que los beneficios clínicos de la ATCp realizada dentro de los 120 minutos desde el diagnóstico serían superiores a los del tratamiento fibrinolítico, pero que este beneficio se pierde si la realización del procedimiento excede los límites de tiempo mencionados.

Valoración de las preferencias de los pacientes:

El panel consideró que los pacientes preferirían un ATCp por sobre el tratamiento con fibri-

nolíticos, aunque probablemente, muchos prefieran recibir este último cuando el acceso a la ATCp no pueda realizarse en los tiempos recomendados.

Costos:

Para aquellos centros sin disponibilidad de hemodinamia, el panel consideró que los beneficios en favor de la derivación sistemática para ATCp por sobre la fibrinólisis inmediata justificaría los costos para el sistema de salud siempre que esta pueda realizarse dentro de los 120 minutos del diagnóstico y por personal experimentado.

Implementabilidad:

El panel mencionó la dificultad de implementar en muchos lugares de la Argentina un modelo de reperfusión del IAMCEST basado en la derivación sistemática para ATCp dentro de los 120 minutos, sin transformaciones profundas en el sistema de salud. Esto se debe a la gran extensión y variabilidad territorial, las demoras y deficiencias en los traslados, la fragmentación del sistema de salud y el déficit, en muchas regiones, de servicios de hemodinamia que trabajen con disponibilidad 24 hs. los 7 días de la semana y que cuenten con personal experimentado en realizar ATCp.

Conclusiones del panel:

El tratamiento del IAMCEST mediante derivación sistemática para ATCp dentro de los 120 minutos podría generar un impacto favorable en términos de mortalidad, reducción del reinfarto y ACV hemorrágico. Sin embargo, estos tiempos son difíciles de alcanzar para la mayoría de los efectores que no cuentan con hemodinamia y los beneficios potenciales se perderían, en detrimento de mayor mortalidad y complicaciones, con las demoras excesivas a la intervención, aumentando los costos para el sistema de salud en comparación con la reperfusión basada en fibrinolíticos. Además, la intervención planteada es difícil de implementar sin modificaciones profundas en el sistema de salud. Por estas razones, el panel decidió recomendar fuertemente a favor de la derivación para ATCp dentro de los 120 minutos por sobre el tratamiento con fibrinolíticos en el contexto hospitalario. En el caso de existir una demora superior a los 120 minutos, el panel decidió recomendar fuertemente a favor de la fibrinólisis por sobre la ATCp.

Resumen de evidencia - ATCp vs. Fibrinolíticos

La preferencia de la ATCp sobre el tratamiento fibrinolítico se sustenta en el MA publicado por Keeley y col. en el año 2003, donde se incluyeron 23 ECA, n=7739 pacientes y en el cual se comparó la eficacia de la ATCp versus los fibrinolíticos[32]. Los autores concluyeron que la ATCp era superior a la terapia fibrinolítica en la reducción de la mortalidad en aproximadamente un 28% (OR 0,7 IC95% 0,58 a 0,85), reduciendo también los reinfartos no fatales y el ACV hemorrágico.

La ATCp tiene algunas ventajas en pacientes que pueden acceder a ella en los tiempos recomendados, ya que permite conocer la anatomía coronaria, es un método más definitivo (alrededor de 1 de cada 3 pacientes fibrinolizados precisarán de una ATC de rescate por fracaso del fibrinolítico) y tiene un riesgo menor de sangrado a nivel de sistema nervioso central. Sin embargo, la superioridad en términos de reducción de la mortalidad es cuestionable, ya que el citado MA posee múltiples sesgos:

- la mayoría de los ECA incluidos fueron de pequeñas dimensiones (inclusive algunos estudios tenían menos de 45 participantes por rama de tratamiento) lo cual

incrementa notoriamente el riesgo de sesgos y por la falta de poder para detectar muchos de los eventos de interés. Así la mediana de participantes entre los estudios fue de 145 (RIC 105 a 437), mientras que la mediana de individuos incluidos en la rama ATCp fue de 73 (RIC 51 a 218).

- en sintonía con lo anterior, solamente 4 ECA tuvieron un tamaño muestral próximo o superior a los 1000 participantes, es decir similar al límite inferior de tamaño de los ECA incluidos en el FTT (tratamiento fibrinolítico contra placebo). Todos estos estudios fueron negativos para demostrar reducción de la mortalidad con ATCp respecto de los que recibieron fibrinolíticos.

- el mayor beneficio de la ATCp fue conferido por los ECA más pequeños, lo que sugiere un elevado riesgo de sesgo de publicación.

Para valorar estas debilidades se realizó un análisis de sensibilidad dividiendo a los ECA del MA de acuerdo con su riesgo de sesgos. Analizados globalmente, los 18 estudios de pequeñas dimensiones (n=3037) se asociaron a una reducción del 42% del riesgo de mortalidad con la ATCp. (Fig. 4)

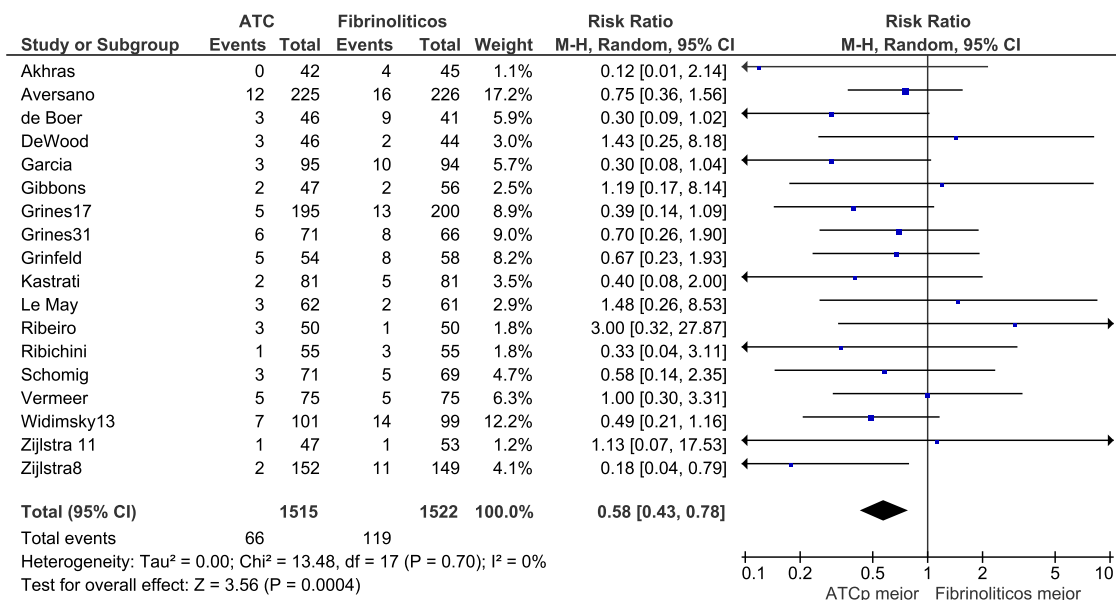


Fig. 4. Beneficios relativos de la ATCp sobre los fibrinolíticos en términos de mortalidad sobre el total de estudios incluidos.³²

En cambio, el análisis de los 4 ECA con bajo riesgo de sesgos, incluyó más pacientes que el análisis anterior (n=4407), no observándose asociación con una reducción de la mortalidad de forma **estadísticamente significativa** (RR 0,84 IC95% 0,66 a 1,06, p=0,14; NNT 91 IC95% 39 para beneficio a 273 para daño), sin heterogeneidad entre los ensayos considerados (I²=0%) (Fig. 5).

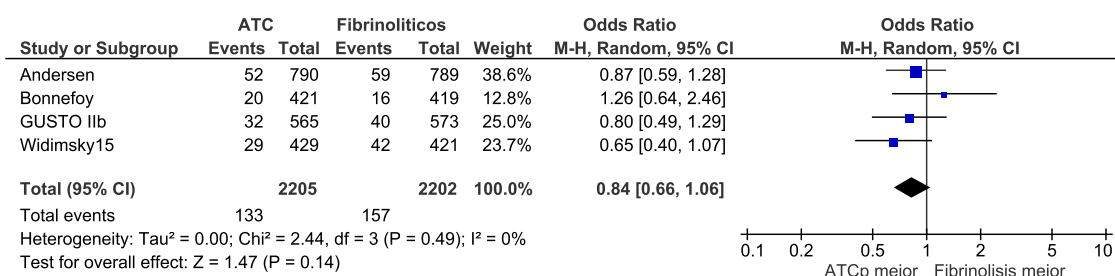


Fig. 5. Beneficios relativos de la ATCp sobre los fibrinolíticos en términos de mortalidad sobre los 4 estudios con menor riesgo de sesgo. (elaboración propia)

Si se calcula el tamaño óptimo de la información (TOI)[33] que debería tener un MA para encontrar una reducción de mortalidad de 28% con ATCp (según lo comunicado por Keeley), y tomando como base la mortalidad del grupo fibrinólisis de la mayoría de los ensayos (7,8%) se necesitarían 2060 participantes por rama de intervención para demostrar beneficio, hecho que no se corroboró en ninguno de los estudios.

Esta discrepancia en los hallazgos de ECA de pequeñas dimensiones metaanalizados, y los resultados de un estudio posterior con un tamaño muestral mayor no es nueva en cardiología, inclusive en lo que al tratamiento del IAMCEST respecta. En el año 1985 Salim Yusuf y col. metaanalizaron 20 estudios de pequeñas dimensiones, concluyendo que la fibrinólisis sistémica entre las 13 y 24 hs. se asociaba a disminución de la mortalidad[34]. En el año 1993 el mismo autor publicó el ECA conocido con el acrónimo EMERAS, concluyendo que la trombolisis tardía no se asociaba a beneficios clínicos[35].

Un punto crucial en el análisis de la mortalidad del grupo trombolisis en el MA de Keeley es el hecho de que en los estudios analizados aquellos participantes que no reperfundían con tratamiento fibrinolítico habitualmente no recibían ATC de rescate, lo cual contrasta con la práctica actual, donde todo paciente que no reperfunde luego del tratamiento lítico debe recibir una ATC de rescate, al igual que muchos de aquellos que, a pesar de haber reperfundido, se someten a una ATC posterior (ver sección correspondiente). Es decir, que actualmente ambas estrategias son intervenciones articuladas y parte del beneficio observado en el tratamiento fibrinolítico es imputable a la ATC suplementaria lo cual, indefectiblemente, reduce la brecha entre los beneficios de una u otra.

Otro punto crítico en el análisis de los resultados de Keeley es la diferencia de tiempo entre la fibrinólisis y la ATCp en los ensayos analizados. En estos estudios la diferencia temporal fue mínima (llegando inclusive a 7 y 10 minutos en dos ECA) lo cual resulta opuesto a lo que sucede en la realidad. Analizando pormenorizadamente este punto se observa que, de los 22 estudios incluidos en el MA, en 7 de ellos la diferencia entre ambos tratamientos fue menor a 30 minutos, en 11 estudios la diferencia de tiempo entre la ATCp y la fibrinólisis osciló entre 30 y 59 minutos, mientras que en los restantes 2 estudios el tiempo fue mayor (62 y 104 minutos). En dos estudios los autores no reportaron el tiempo promedio para cada terapéutica instituida. Globalmente la mediana de tiempo considerando todos los estudios fue de 36,5 minutos (RIC 27,3 a 47,8 minutos), siendo más breve los tiempos en los estudios pequeños (mediana 35 minutos, RIC 25 a 45) que en los de mayores dimensiones (mediana 42 minutos, RIC 37 a 51 minutos).

En cuanto a la reproductibilidad del MA de Keely, 2 estudios incluidos fueron solo presentados en congresos y no pudieron ser identificados en nuestra búsqueda de textos completos.

De esta forma, y con los datos disponibles hasta el presente, existe una duda razonable de que la ATCp reduzca la mortalidad respecto del tratamiento fibrinolítico contemporáneo y

bajo los tiempos observados en la práctica. En este contexto, y debido a que la mayoría de los pacientes con IAMCEST tienen su PCM en el ámbito prehospitalario o en centros sin hemodinamia “24x7” (es decir, disponibles para ATCp todo el tiempo), se llevó adelante el estudio STREAM, el cual se propuso comparar la estrategia de derivación sistemática para ATCp contra un tratamiento fibrinolítico inmediato en pacientes con síntomas de IAMCEST de menos de 3 hs. de evolución, los cuales no podían recibir una angioplastia dentro de los 60 minutos del PCM [36]. En este estudio ambos tratamientos obtuvieron resultados similares en todos los puntos finales analizados (ver debajo).

Respecto al reinfarto no fatal, analizamos este desenlace utilizando los mismos estudios incluidos para la valoración de mortalidad, a excepción del ECA PRAGUE2 (Widimsky 15) ya que en el mismo no se reportó este evento de forma aislada. Incluyendo los datos del estudio STREAM (donde 1 de cada 5 pacientes recibieron TNK en guardia de centros sin capacidad de ATCp) encontramos que la ATCp fue superior a la fibrinólisis en reducir el reinfarto no fatal (RR 0,52 IC95% 0,30 a 0,93, p=0,03; NNT 47 IC95% 32 a 87), pero con moderada heterogeneidad entre los estudios (I² 68%) (Fig. 6).

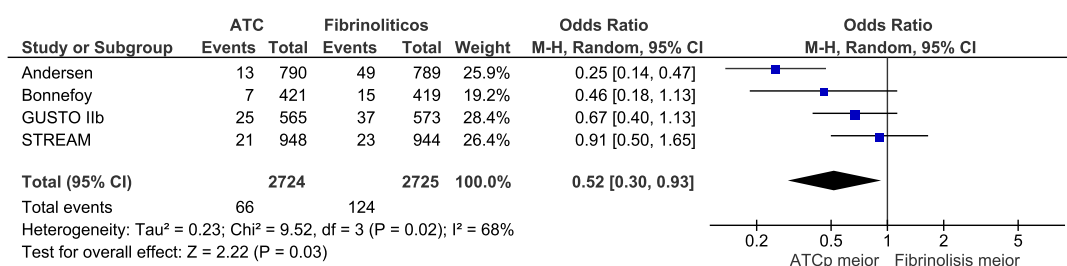


Fig. 6. Beneficios relativos de la ATCp sobre la estrategia basada en fibrinolíticos en términos de reinfarto no fatal. (elaboración propia)

Entre los 4 estudios analizados se encuentra el ECA DANAMI-2 que, si bien es el segundo en tamaño muestral, tuvo un riesgo de sesgos muy grande al valorar el desenlace reinfarto[37]. Así, los criterios para definir el evento fueron diferentes entre los grupos: se consideró como reinfarto cualquier incremento de CPK y CPK-MB en el grupo fibrinólisis, mientras que para el grupo ATCp este incremento debía ser mayor a 2 veces el valor normal o al valor previo. Además, el ensayo fue detenido prematuramente por beneficio (lo cual confiere un elevado riesgo de sobredimensionar el efecto de la intervención). Adicionalmente, los pacientes con fibrinólisis no exitosa fueron sometidos a una nueva fibrinólisis, estrategia sin evidencia de beneficios, y con riesgo de complicaciones. Cuando se excluye este estudio el beneficio de la ATCp sobre la fibrinólisis es más modesto para reducir este desenlace (RR 0,7 IC95% 0,49 a 1,01, p=0,06; NNT 88 IC95% 44 a 13847), al tiempo que disminuye significativamente la heterogeneidad entre los estudios (I² 0%). (Fig. 7)

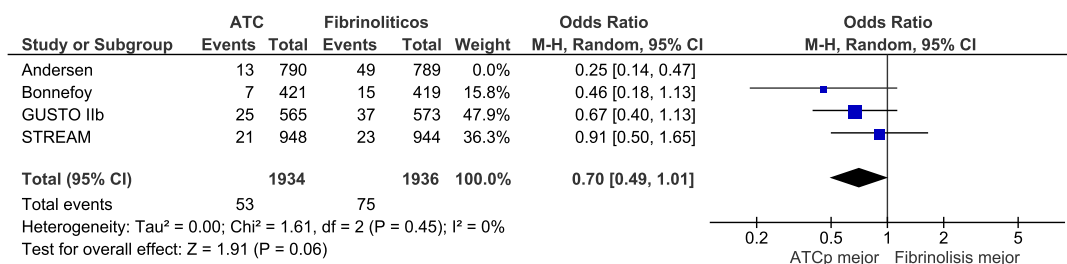


Fig. 7. Beneficios relativos de la ATCp sobre la estrategia basada en fibrinolíticos en términos de reinfarto no fatal al excluir el estudio DANAMI-2. (elaboración propia)

En resumen, las ventajas de la ATCp se concentran fundamentalmente en ser un tratamiento más definitivo, ya que 1 de cada 3 a 6 pacientes trombolizados requerirán una ATC de rescate, reduciendo el reinfarto no fatal, disminuyendo el riesgo de hemorragia cerebral (evento que en sí mismo es poco frecuente aún en pacientes que recibieron fibrinolíticos) y permitiendo conocer la anatomía coronaria.

Sin embargo, es menos claro el beneficio sobre la mortalidad cardiovascular respecto del tratamiento fibrinolítico, y lo que es más importante aún, es que, si existe beneficio, indudablemente desaparece en la medida en que se retrasa la implementación de una terapia de reperfusión.

Por tanto, siempre que no se pueda garantizar que la ATCp se haya concretado en menos de 120 minutos (tiempo PCM-balón) la fibrinólisis (con el fármaco disponible) debe ser la terapia de elección, ya que sus beneficios en términos de reducción de mortalidad son equiparables con la ATC, y una ATCp tardía conlleva mayor riesgo de muerte que una fibrinólisis precoz.

Pericia de los servicios de hemodinamia

A pesar de los beneficios señalados para la ATCp, debe considerarse que se trata de un procedimiento complejo que requiere de adecuado entrenamiento por parte de quienes realizarán esta práctica. Además del nivel de entrenamiento, resulta fundamental mantener la pericia de quienes realizan los procedimientos, como se ha señalado desde el inicio del desarrollo de la ATC, inclusive fuera del contexto de la emergencia[38]. Debido a ello, los resultados obtenidos en estudios de investigación o comunicados por grandes centros no son generalizables.

En el año 2000 se realizó un estudio en base al registro de IAMCEST de Estados Unidos con el objetivo de valorar la influencia del volumen de procedimientos realizados (ATC y fibrinolíticos) en los resultados obtenidos con cada uno[39]. Incluyeron 450 hospitales que realizaban ATCp y 516 hospitales que administraban fibrinolíticos, dividiéndolos en cuartiles de acuerdo con el número de intervenciones realizadas. Al analizar los resultados de la ATCp entre los centros del cuartil más alto y aquellos del cuartil más bajo encontraron una reducción del 28% de la mortalidad entre los primeros (RR 0,72 IC95% 0,6 a 0,87; $p < 0,001$). Esto se tradujo en 2 muertes menos cada 100 pacientes tratados en los hospitales con mayor volumen de ATCp comparados con los de menor volumen de procedimientos; esta diferencia fue independiente del año de ingreso y de la terapia farmacológica coadyuvante empleada. En cambio, no existieron diferencias en mortalidad con el uso de fibrinolíticos entre los cuartiles que contenían centros con mayor y menor volumen de administración de estos fármacos [39].

Otro estudio publicado ese mismo año encontró resultados muy similares: analizaron 62.299 pacientes con IAMCEST atendidos en 446 hospitales de Estados Unidos divididos en terciles de acuerdo con el volumen de procedimientos realizados[40]. La ATCp redujo la mortalidad comparada con la administración de fibrinolíticos en los hospitales con volumen intermedio o elevado de procedimientos anuales ($p < 0,001$); pero no en los centros con bajo volumen de ATCp (mortalidad de 6,2% comparado con 5,9% en el grupo fibrinólisis, $p = 0,58$). Los hospitales con alto volumen de ATCp (más de 48 procedimientos anuales) tuvieron una mortalidad en los procedimientos marcadamente menor que aquellos con menor volumen de procedimientos: 3,4% versus 4,5% en centros con volumen intermedio y 6,2% en centros con bajo volumen[40].

Estos hallazgos han sido replicados por múltiples autores de diferentes regiones y contextos. Así, un estudio que incluyó 6.124 pacientes con IAMCEST dentro de las 12 hs. de inicio

de los síntomas y sin descompensación hemodinámica, encontró que la mortalidad de los centros del cuartil con el volumen más bajo de procedimientos fue 31% superior; esta diferencia se mantuvo luego de ajustar por características basales de los participantes (OR 0,91 IC95% 0,83 a 0,99)[41]. Otro estudio analizó el registro de ATCp de Nueva York que incluyó 7.321 pacientes que recibieron ATCp por un IAMCEST[42]. Clasificaron como alto volumen de procedimientos a los centros que realizaban más de 50 ATCp por año y a los operadores que efectuaban más de 10 ATCp por año. Los pacientes que recibieron una ATCp en centros de alto volumen y con operadores de alto volumen tuvieron la menor mortalidad (3,2% versus 6,7%, $p=0,03$). Cuando analizaron por separado la influencia de los operadores de acuerdo con los sitios donde se desempeñaban encontraron que, en centros de bajo volumen la mortalidad de la ATCp realizada por operadores de alto volumen comparada con los de bajo volumen fue 4,8% versus 8,4% (OR 1,44 IC95% 0,68 a 3,03). Lo mismo fue observado en centros de alto volumen: mortalidad de 3,8% versus 6,5% con operadores con alto y bajo número de procedimientos, respectivamente (OR 0,58 IC95% 0,39 a 0,86)[42].

Un estudio japonés también evaluó el impacto del volumen de ATCp en los resultados del procedimiento[43]. La mortalidad cardiovascular fue de 7,1% comparado con 7,8% en los hospitales con alto y bajo volumen de procedimientos, respectivamente. Sin embargo, los pacientes que acudieron a los centros con mayor volumen de procedimientos, a pesar de tener un mayor número de arterias epicárdicas con lesiones significativas y peor flujo TIMI previo al procedimiento, lograron con mayor frecuencia un flujo TIMI 3 post procedimiento ($p=0,004$)[43]. Por su parte, un estudio alemán evaluó el impacto pronóstico de la atención de pacientes con IAMCEST en centros con hemodinamia que realizaban procedimientos sin restricciones horarias (disponibilidad 24/7), respecto de aquellos con horarios más reducidos[44]. Incluyeron 6350 pacientes, y observaron menor tasa de mortalidad (7,4% versus 9,9%, $p<0,001$) y de reinfarto no fatal (2,5 versus 6,4%, $p<0,0001$) en los centros que realizaban ATCp inmediata en los pacientes con IAMCEST. A su vez, un registro italiano que analizó una cohorte de 2558 pacientes con IAMCEST, sometidos a ATCp como estrategia de revascularización, encontró que el riesgo ajustado de mortalidad era inverso al volumen de procedimientos realizados por el centro ($r= -0,9$ siendo esto altamente significativo, $p<0,001$)[45].

En línea con estas evidencias, un registro de la Sociedad Europea de Cardiólogos Intervencionistas (*European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions*) publicado en el año 2010 analizó las estrategias de reperfusión del IAMCEST en 30 países de Europa[46]. Estos autores señalan que la logística para realizar una ATCp en el IAMCEST es más compleja que para efectuar una ATCp electiva, y que por ello el volumen de casos de los centros y los operadores influencia los resultados obtenidos con estos procedimientos. Si bien los autores declaran que su estudio no fue diseñado para establecer el número óptimo de casos de ATCp por año por hemodinamista, estimaron que este debería ser de al menos 50 a 100 casos por operador y por año[46]. Este mismo grupo de trabajo en su segunda publicación del año 2014 analizó las estrategias de reperfusión en 37 países de Europa[47]. Los autores concluyeron que la elección entre ATCp y fibrinólisis debería basarse, fundamentalmente, en el tiempo que requerirá cada uno, dado que esto condiciona sus resultados. Así, plantean que, si bien las guías recomiendan que el tiempo desde el PCM hasta la realización de la ATCp (balón) no exceda en ningún caso los 120 minutos, el objetivo real debería ser lograr tiempos más breves[47].

Trombolíticos y riesgo de ACV hemorrágico

El temor al ACV hemorrágico es una de las principales barreras para la utilización de fibrinolíticos y un estudio cualitativo que realizó el programa SUMAR encontró que “el temor al sangrado cerebral” fue una de las respuestas más frecuentes entre los médicos entrevistados.

El ACV hemorrágico es un evento poco frecuente pero grave, que puede ocurrir durante la evolución de un IAMCEST, aún en pacientes que no reciben ninguna terapia de reperfusión. Así en el MA FTT los pacientes del grupo control experimentaron un 0,1% de ACV hemorrágico en los 35 días de seguimiento post infarto; por otra parte, los pacientes de la rama fibrinolisis presentaron este evento de forma más frecuente (0,4%)[28]. En base a este MA el NND para que se produzca un ACV hemorrágico con el tratamiento fibrinolítico fue de 309 (IC95% 250 a 402). El fármaco más empleado en los estudios incluidos fue STK (5 de 9 ECA) seguido por rTPA (3 de 9 ECA); sin embargo, el régimen de infusión de este último fármaco fue en 3-4 hs. (actualmente y luego de los resultados del GUSTO-1[31], se recomienda el régimen acelerado en 90 minutos). Además, el único antiagregante utilizado en todos los ensayos fue aspirina y no se empleó heparina de forma rutinaria.

Unos meses antes de la publicación del MA FTT se conocieron los resultados del ECA denominado GUSTO-I el cual comparó cuatro regímenes de fibrinolíticos: STK más empleo de heparina sódica subcutánea, STK más empleo de heparina sódica endovenosa, rTPA con heparina sódica endovenosa, o la combinación de ambos agentes fibrinolíticos y heparina[31]. En este ensayo la infusión de rTPA se hizo de forma “acelerada” en 90 minutos. La tasa de ACV hemorrágico del grupo STK con heparina subcutánea fue similar a lo reportado por el FTT (0,49%), siendo algo mayor con heparina endovenosa (0,54%). Los autores analizaron también los dos grupos de tratamiento con STK de acuerdo con la edad de los participantes: en los individuos menores de 75 años (n=17.804) el riesgo de ACV hemorrágico fue de 0,42%, mientras que entre los mayores (n=2.353) fue de 1,23%. Con rTPA el riesgo de ACV hemorrágico fue mayor que con STK (0,72%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,03). Al dividir a los participantes en subgrupos de acuerdo con la edad, la tasa de ACV hemorrágico en menores de 75 años fue de 0,52% (sin diferencias respecto a los grupos de STK) mientras que entre los mayores fue de 2,08%, estadísticamente más frecuente que con STK (OR 1,71 IC95% 1,01 -2,88). Debido a que el punto final primario del estudio favoreció al grupo rTPA, este ECA sentó las bases del empleo de este fármaco con el régimen acelerado y la coadyuvancia de heparina en dosis de anticoagulación. En base a los datos del GUSTO-I, y tomando como referencia el grupo control del FTT, el NND para la ocurrencia de 1 ACV hemorrágico con rTPA en menores de 75 años es de aproximadamente 215 (IC95% 178 a 270) mientras que entre los mayores el NND es de 49 (IC95% 45 a 55).

Respecto del riesgo de ACV hemorrágico con TNK, en los estudios ASSENT-2[48] (que comparó este fármaco con rTPA) y ASSENT-3[49] (que evaluó diferentes esquemas de anticoagulación con distintas heparinas), la ocurrencia se situó en torno al 0,9%, sin diferencias respecto de rTPA en ASSENT-2 (p=1,0). En cuanto a estos hallazgos debe considerarse que: a) la tasa de ATC (urgentes y no urgentes) fue menor al 30%, lo cual generó que se mantenga la anticoagulación terapéutica por 48-72 hs.; b) hubo una tasa variable de empleo de inhibidores de la IIb/IIIa en los grupos (no utilizados actualmente de forma rutinaria). Por su parte el estudio STREAM comenzó utilizando la misma dosis de TNK que los estudios ASSENT, pero luego de incluir 20% de los participantes de la rama fibrinolíticos modificaron el protocolo, para disminuir a la mitad la dosis del fármaco en los mayores de 75 años[36]. Globalmente la tasa de ACV hemorrágico en el estudio fue de 0,95%, pero considerando los eventos luego de la enmienda del protocolo esta proporción disminuye 0,5%. Si bien puede resultar controvertido considerar solo los ACV hemorrágicos luego de la modificación del protocolo, los datos del registro francés publicados en 2020 con la utilización de TNK prehospitalario encontraron una tasa de ACV hemorrágico similar (0,4% [2 pacientes de 447 tratados])[50]. De forma interesante en este mismo registro la tasa de ACV hemorrágico del grupo ATCp fue similar, con un valor de 0,3%. Utilizando los datos de STREAM luego de la enmienda del protocolo y los del registro francés, el NND de TNK para generar un ACV hemorrágico es de 223 (IC95% 166 a 342).

Finalmente debe recordarse que, de acuerdo con el FTT (el MA que analizó con mayor profundidad los riesgos y beneficios de los fibrinolíticos), el beneficio neto de esta intervención en términos de mortalidad total supera en aproximadamente 10 veces los riesgos de ACV hemorrágico. En conclusión, podemos decir que existe un riesgo de ACV hemorrágico luego del tratamiento con cualquier fibrinolítico pero este es comparativamente bajo respecto de los beneficios de la intervención.

1B - ¿Cuál es la mejor estrategia de reperfusión para los pacientes con IAMCEST diagnosticados por un servicio de emergencias móviles*?

*a los fines de la pregunta se considera "servicio de emergencias móviles" a aquellos que cuenten con capacidad para administrar tratamiento fibrinolítico.

- POBLACIÓN: Pacientes con IAMCEST diagnosticados por servicios de emergencias móviles.
- INTERVENCIÓN: Fibrinólisis prehospitalaria.
- COMPARADOR: Derivación para ATCp.
- RESULTADO: mortalidad global, mortalidad de causa cardiovascular, reinfarto, angina recurrente, revascularización en el seguimiento, ACV hemorrágico, sangrado mayor, sangrado menor, TREP, pREP.

Fibrinólisis prehospitalaria vs. derivación para ATCp

Resumen de los hallazgos:

En pacientes con IAMCEST diagnosticados en el ámbito extrahospitalario, la derivación para ATCp dentro de los 60 minutos y la fibrinólisis prehospitalaria no poseen diferencias a 30 días en cuanto a la reducción de mortalidad total (0,1% más, de 1,5% menos a 2,6% más; ALTA confianza), la incidencia de reinfarto (0,2% menos, de 1,2% menos a 1,5% más), de insuficiencia cardíaca (1,6% más, de 0,6% menos a 4,6% más) y shock cardiogénico (1,6%, de 0,3% menos a 4,4% más; MODERADA confianza), en el marco de una estrategia basada en la atención en red que incluye la derivación sistemática para eventual ATC en el grupo que recibió fibrinolíticos (ATC de rescate, farmacoinvasiva). El riesgo de ACV hemorrágico y sangrado mayor es más bajo para la ATCp (0,3% menos, de 0,5% menos a 0,9% más y 1,8% menos, de 3,2% menos a 0,6% más, respectivamente; MODERADA confianza).

Balance entre riesgo y beneficio:

El panel consideró que la fibrinólisis prehospitalaria probablemente presente un buen balance entre beneficios y riesgos comparada con la derivación para ATCp en ámbitos donde ésta no pueda realizarse en menos de 120 minutos dado que, si bien podría aumentar ligeramente el riesgo de sangrado mayor, se incrementaría el número de pacientes que acceden a una terapia de reperfusión acortando además los tiempos en contextos donde las demoras a la ATCp son muy elevadas.

Valoración de las preferencias de los pacientes:

El panel consideró que la mayoría de los pacientes probablemente acepten la fibrinólisis prehospitalaria frente a la derivación para ATCp en contextos donde ésta última no pueda efectuarse dentro de los 120 minutos, dado que se trata de un procedimiento rápido, efectivo, que se aplica por venoclisis inmediatamente después de realizar el diagnóstico y con un buen perfil de seguridad. Sin embargo, consideró que algunos pacientes podrían mostrarse reticentes a recibir el fármaco debido a que, en nuestro país, no es habitual que una intervención de este tipo se aplique fuera del ámbito hospitalario.

Costos:

El panel consideró que el impacto económico de la fibrinólisis prehospitalaria sería favorable en comparación con la ausencia de reperfusión o una ATCp tardía. Sin embargo, el efecto de implementar esta estrategia en lugares con amplia disponibilidad de ATCp dentro de los 120 minutos no tendría ventajas sobre los costos.

Implementabilidad:

El panel consideró que la fibrinólisis prehospitalaria podría implementarse con algunas transformaciones en el sistema: disponibilidad de TNK (fibrinolítico utilizado para esta terapia por ser pasible de administrarse en bolo y que actualmente no se encuentra disponible en la Argentina), atención coordinada entre efectores en el contexto de redes formales para la atención del IAMCEST que permitan una ATC posterior, ambulancias equipadas para el traslado de pacientes con emergencias cardiovasculares y entrenamiento de los equipos de emergencias móviles. Sin embargo, con los recursos actuales, si se diagnosticara un IAMCEST en el ámbito extrahospitalario y no existiera la posibilidad de realizar una ATCp dentro de los 120 minutos sería razonable trasladar al paciente hacia el efector más cercano con capacidad de administrar tratamiento fibrinolítico inmediato.

Conclusiones del panel:

La fibrinólisis prehospitalaria en comparación con la derivación para ATCp no tendría diferencias en cuanto a los beneficios y los riesgos (en el marco de una estrategia basada en la atención en red que incluye la derivación sistemática para eventual ATC en el grupo que recibió fibrinolíticos), siendo el impacto en los costos mayor en la primera alternativa dado que debe adicionarse el costo del fibrinolítico y la atención de eventuales complicaciones de sangrado. Sin embargo, si la ATCp no pudiera realizarse dentro de los 120 minutos del diagnóstico, la fibrinólisis prehospitalaria permitiría implementar el tratamiento de reperfusión de manera inmediata (administración en bolo endovenoso de TNK), motivo por el cual el panel resolvió recomendar fuertemente a favor del tratamiento con TNK en caso de diagnóstico efectuado por servicios de emergencias móviles con capacidad de tratamiento fibrinolítico y que no tengan la posibilidad de garantizar una ATCp dentro de los 120 minutos. En el caso de que ninguna de estas opciones esté disponible el panel consideró apropiado trasladar al paciente hacia el efector más cercano con capacidad de administrar tratamiento fibrinolítico inmediato.

Resumen de evidencia - Fibrinólisis prehospitalaria vs. derivación para ATCp

En el año 2003 Dalby y col. realizaron un MA que se propuso valorar el manejo de los pacientes con IAMCEST evaluados por servicios de emergencias móviles, comparando la trombolisis prehospitalaria *"in situ"* con el traslado para ATCp[51]. Incluyeron 6 ECA con un total de 3750 participantes; 3 estudios reclutaron pacientes con menos de 6 hs. desde el inicio de los síntomas, mientras que los restantes estudios pusieron como límite temporal menos de 12 hs. Tres estudios fueron de pequeñas dimensiones ($n < 200$); en 2 estudios el fibrinolítico empleado fue STK, en 3 rTPA, mientras que, en el restante, el fármaco utilizado quedó a criterio de cada centro. En promedio los fibrinolíticos fueron administrados entre 10 y 23 minutos luego de la aleatorización, mientras que los tiempos promedios hasta la ATCp estuvieron, en su mayoría dentro de los 90 minutos (80, 82, 85, 90, 97 y 122 minutos respectivamente). El punto final primario del MA fue un combinado de muerte, reinfarto o ACV a 30 días, resultando favorable a ATCp (RR 0,58 IC95% 0,47 a 0,71); aquí nuevamente el beneficio fue conferido por el reinfarto y ACV, sin disminución en la mortalidad (RR 0,82 IC95% 0,65 a 1,03, $p=0,09$). Al tratarse de estudios abiertos (no ciegos) algunos puntos finales pudieron estar influenciados por la subjetividad del investigador. De hecho, tanto las definiciones de reinfarto como de ACV fueron diferentes entre los estudios y algunos de ellos, por ejemplo, consideraron déficit motores transitorios en la misma categoría que secuelas motoras y lingüísticas permanentes. Es por ello que valorar mortalidad total o cardiovascular resulta más objetivo, ya que es un punto final menos susceptible de sesgos por parte de los investigadores.

Posteriormente, el estudio STREAM se propuso comparar la estrategia de derivación sistemática para ATCp con un tratamiento fibrinolítico inmediato en pacientes con síntomas de IAMCEST de menos de 3 hs. de evolución que no podían recibir una ATCp dentro de los 60 minutos del PCM[36]. El fibrinolítico utilizado fue TNK, administrado en la ambulancia (81% de los casos) o en sala de emergencias. Se enrolaron 944 participantes en la rama TNK y 948 en la rama ATCp provenientes de 15 países, siendo hasta el momento el estudio de mayores dimensiones que comparó ATCp versus fibrinólisis. El punto final primario fue un combinado de mortalidad total, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarto a 30 días, no encontrando diferencias entre el grupo TNK y ATCp, y con una discreta tendencia en favor del primero (RR 0,86 IC95% 0,69 a 1,08, $p=0,21$; NNT 51 IC95% NNT 20 para beneficio a NND 90 para daño). Tampoco se encontraron diferencias en ninguno de los componentes individuales del punto final primario; así por ejemplo la mortalidad total a 30 días del grupo TNK fue 4,6% y la del grupo ATCp 4,4% ($p=0,88$) mientras que el desarrollo de shock cardiogénico fue de 4,4% en los pacientes del grupo TNK y 5,9% en el grupo ATCp ($p=0,13$). El análisis de los tiempos hasta la terapia de reperfusión mostró que los pacientes consultaron en promedio con 62 minutos de dolor, fueron randomizados en 30 minutos y a partir de allí recibieron TNK con un retraso promedio de 9 minutos, mientras que los individuos asignados a ATCp fueron trasladados e intervenidos (tiempo hasta el primer inflado del balón en la lesión culpable) en un lapso promedio de 86 minutos. Es decir, que ambos grupos recibieron tratamiento de reperfusión con tiempos próximos a los óptimos, reforzando el concepto de que, implementadas a tiempo, tanto la fibrinólisis como la ATCp tienen un beneficio similar en términos de reducción de la mortalidad.

Otro hallazgo del estudio STREAM que merece ser analizado es la mortalidad de ambos grupos; no solo fue similar entre ellos, sino que además fue significativamente menor a la comunicada en otros estudios y MA, tanto para fibrinólisis como para ATCp. Esto refuerza el concepto de que la mortalidad en el IAMCEST se vincula directamente con la celeridad en que la reperfusión es instaurada. Por otra parte, la tasa de ATC de rescate o urgente en STREAM fue del 36%, proporción superior a lo comunicado en estudios previos (alrededor del 20-25%). Si bien la subjetividad de los médicos tratantes en contexto de un ensayo clínico puede haber influenciado las decisiones, es muy probable que los buenos resultados

observados en la rama fibrinolisis se deba en parte a esta conducta. Resulta crucial, por tanto, un estricto monitoreo de los individuos fibrinolisados para valorar adecuadamente el éxito de la terapia instaurada, como así también para realizar una derivación para ATC de rescate sin demoras en los casos que lo requieran (ver apartado correspondiente). Incluso en situaciones donde el traslado requiere varias horas podría ser recomendable iniciar el mismo durante la infusión del fibrinolítico, o una vez finalizada esta, para minimizar el retraso en caso de que el tratamiento falle, especialmente en contexto de pacientes de alto riesgo (ver debajo).

Como se mencionó previamente, la ocurrencia de ACV hemorrágico en el estudio STREAM fue baja en ambos grupos. Los autores modificaron la dosis de TNK en pacientes añosos luego de la inclusión de aproximadamente un quinto de los participantes por observar una elevada tasa de sangrados en mayores de 75 años. Luego de este ajuste de dosis la tasa de ACV hemorrágico fue de 0,5% en el grupo TNK y de 0,3% en el grupo ATCp, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,45$).

Al considerar los ECA del MA de Dalby y col.[51] con bajo riesgo de sesgos (y un tamaño muestral al menos moderado), y agregando los resultados de STREAM[36] encontramos que la derivación sistemática para ATCp no redujo la mortalidad respecto a la fibrinolisis prehospitalaria (Fig. 8).

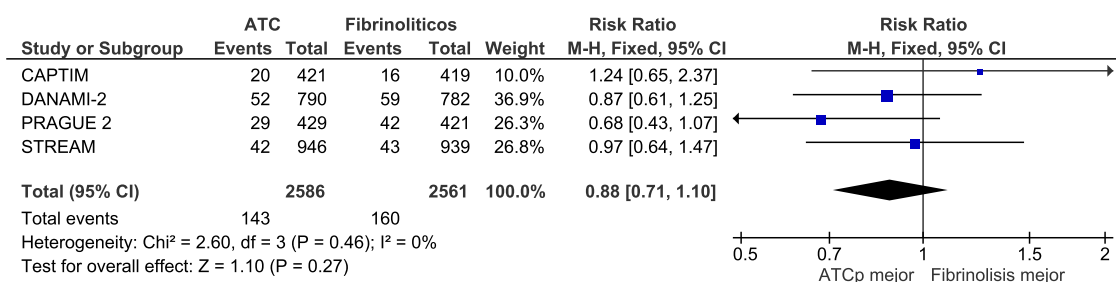


Fig. 8. Efecto de la derivación sistemática para ATCp sobre la mortalidad en comparación con una estrategia basada en fibrinolíticos iniciales. (elaboración propia)

El fibrinolítico ideal para ser administrado de forma prehospitalaria es el TNK, debido a su fácil y rápida administración en bolo durante 5 minutos; sin embargo, tanto STK como rTPA son alternativas razonables. En caso de que el personal del servicio de emergencias móviles no cuente con el entrenamiento o los recursos para iniciar una fibrinólisis prehospitalaria, y no sea factible garantizar un traslado hasta un centro con hemodinamia en menos de 120 minutos, se debe trasladar al paciente al centro asistencial más próximo para iniciar el tratamiento fibrinolítico lo más rápido posible. Allí se evaluará completar el tratamiento en el centro, o realizar el traslado durante la infusión del fármaco.

2 - ¿Cuál es la mejor estrategia para los pacientes sin criterios de reperfusión luego de la terapia con fibrinolíticos?

- **POBLACIÓN:** Pacientes con IAMCEST que no reperfundieron exitosamente con trombolíticos.
- **INTERVENCIÓN:** Derivación urgente a centro con hemodinamia para ATC de rescate.
- **COMPARADOR:** Permanencia en el centro tratante (fibrinólisis repetida o tratamiento conservador).
- **RESULTADO:** mortalidad global, mortalidad de causa cardiovascular, insuficiencia cardíaca, reinfarto, angina recurrente, revascularización en el seguimiento, ACV hemorrágico, sangrado mayor, sangrado menor.

Derivación para ATC de rescate vs. fibrinólisis repetida o tratamiento conservador

Resumen de los hallazgos:

En pacientes con IAMCEST que recibieron terapia con fibrinolíticos sin presentar criterios de reperfusión, la ATC de rescate comparada con la fibrinólisis repetida o el tratamiento conservador muy probablemente reduce, a mediano plazo, la mortalidad total (3.2% menos, de 5,6% menos a 0,5% más; MODERADA confianza), el desarrollo de insuficiencia cardíaca (4.8% menos, de 8,2% menos a 0% menos; ALTA confianza) y el reinfarto (4.5% menos, de 7% menos a 0,3% menos; ALTA confianza), así como también los eventos cardiovasculares serios considerados de manera conjunta (13% menos, de 19,8% menos a 3,1% menos; ALTA confianza).

La realización de ATC de rescate posterior al fracaso del tratamiento con fibrinolíticos muy probablemente incrementa el riesgo de sangrado menor (12.8% más, de 5,2% más a 27% más; MODERADA confianza) pero sin diferencias en el riesgo de sangrado mayor (2.1% menos, de 4,1% menos a 4,3% más; MODERADA confianza).

Balance entre riesgo y beneficio:

El panel manifestó que, en los pacientes sin criterios de reperfusión, los beneficios de la ATC de rescate por sobre la fibrinólisis repetida o el tratamiento conservador (fundamentalmente en cuanto a complicaciones como reinfarto e insuficiencia cardíaca) superan ampliamente a los riesgos (sangrado menor), por lo que en estas circunstancias considera a la ATC de rescate como la única alternativa terapéutica.

Valoración de las preferencias de los pacientes:

El panel consideró que la mayoría de los pacientes aceptarían la realización de ATC de rescate dada la gravedad del cuadro, puntualizando la necesidad de explicar claramente la posibilidad de evitar el desarrollo de complicaciones posteriores. Se puso de manifiesto, asimismo, que la práctica es habitual en nuestro medio y que no suelen presentarse dificultades en cuanto a la aceptación por parte de los pacientes.

Costos:

El panel consideró que, si bien la realización de ATC de rescate implicaría mayores costos en lo inmediato, el balance sería positivo con respecto a la fibrinólisis repetida o el tratamiento conservador en este grupo de pacientes, si se tiene en cuenta que los beneficios clínicos obtenidos implicarían menores costos a largo plazo.

Implementabilidad:

El panel consideró que la implementación de la estrategia de derivación urgente y realización de ATC de rescate ante el fracaso del tratamiento con fibrinolíticos sería posible, pero requiere de un trabajo en red entre diferentes efectores del sistema de salud, que incluso supere las limitaciones de cobertura teniendo en cuenta la gravedad del cuadro y la ausencia de tratamiento alternativo.

Conclusiones del panel:

La ATC de rescate en comparación con la fibrinólisis repetida o el tratamiento conservador disminuye la mortalidad, la posibilidad de reinfarcto y el desarrollo de insuficiencia cardíaca, sin aumentar considerablemente los riesgos. Se presume que esta estrategia sería aceptada por la mayoría de los pacientes y, si bien implica un incremento de costos vinculados al traslado y al procedimiento invasivo, el ahorro generado al evitar complicaciones graves justifica su empleo. Además, teniendo en cuenta que frente al fracaso del tratamiento fibrinolítico y dada la gravedad del cuadro, la ATC de rescate constituye la única opción terapéutica posible, el panel decidió recomendar fuertemente a favor de esta intervención.

Resumen de evidencia - ATC de rescate vs. fibrinólisis repetida o tratamiento conservador.

Existe consenso universal de que los pacientes con un IAMCEST a los que se les administra trombolíticos como terapia de reperfusión, y ésta resulta inefectiva, deben ser derivados para ATC de rescate. Un MA publicado en el año 2007 se propuso valorar el mejor tratamiento para pacientes que recibieron trombolíticos y no presentaron criterios de reperfusión, valorando una nueva administración de trombolíticos (fibrinólisis repetida) o la derivación para ATCp, comparados ambos con la no intervención[23]. Incluyeron 8 estudios con 1177 pacientes; 6 estudios compararon ATC de rescate contra no intervención (n=908) y 3 estudios evaluaron fibrinólisis repetida o no intervención. El seguimiento realizado en los estudios varió entre la duración de la internación y los 6 meses post alta. Comparado con la no intervención la ATC de rescate fue superior para prevenir reinfartos (RR 0,58 IC95% 0,35 a 0,97, p=0,04; NNT=25) e insuficiencia cardíaca (RR 0,73 IC95% 0,54 a 1, p=0,05; NNT=20) mostrando una tendencia no significativa hacia la reducción de la mortalidad (RR 0,69 IC95% 0,46 a 1,05, p=0,09; NNT=33) y con baja heterogeneidad para todas las comparaciones ($I^2=18\%$ en el caso de mortalidad). Solamente 2 de los 6 estudios valoraron la ocurrencia de ACV; si bien se observaron más casos en el grupo ATC de rescate que en el control, en términos absolutos estos casos fueron bajos (10 casos y 2 casos, respectivamente) lo cual limita la precisión de la observación. Sí se observó, un aumento de los sangrados menores en el grupo ATC de rescate (RR 4,58 IC95% 2,46 a 8,55, p<0,001).

Respecto de la fibrinólisis repetida, esta no fue diferente al tratamiento conservador para reducir la mortalidad (RR 0,68 IC95% 0,41 a 1,14, p=0,14) o el reinfarcto (RR 1,79 IC95% 0,92 a 3,48, p=0,09), y tampoco se asoció a un aumento consistente en los sangrados mayores (RR 1,54 IC95% 0,54 a 3,48, p=0,42).

En cuanto a la comparación directa entre ATC de rescate o fibrinólisis repetida, el ensayo

clínico conocido con el acrónimo REACT se propuso evaluarlo aleatorizando 142 pacientes a fibrinólisis repetida y 144 a ATC de rescate[52]. Este ECA también tuvo una tercera rama de tratamiento conservador (n=141). La ATC de rescate fue superior a la fibrinólisis repetida para la reducción del punto final combinado de mortalidad total, reinfarto, insuficiencia cardíaca o ACV (RR 0,49 IC95% 0,28 a 0,86, p<0,05) con una tendencia a reducción en la mortalidad cardiovascular (RR 0,53 IC95% 0,22 a 1,28). Por otra parte, la ATC de rescate no se asoció a aumento del sangrado mayor (RR 0,56 IC95% 0,16 a 1,97).

3A - ¿Cuál es la mejor estrategia para los pacientes con IAM-CEST que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos y TIE-NEN criterios de alto riesgo clínico?

- POBLACIÓN: Pacientes con IAMCEST que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos y presentan alto riesgo.
- INTERVENCIÓN: Derivación a centro con hemodinamia.
- COMPARADOR: Permanencia en el centro tratante.
- RESULTADO: mortalidad global, mortalidad de causa cardiovascular, insuficiencia cardíaca, reinfarto, angina recurrente, revascularización en el seguimiento, ACV hemorrágico, sangrado mayor, sangrado menor.

Derivación sistemática para ATC vs. permanencia en el centro tratante

Resumen de los hallazgos:

En pacientes con IAMCEST que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos y presentan al menos un criterio de alto riesgo clínico*, la derivación sistemática para realizar ATC en comparación con una estrategia conservadora muy probablemente reduciría de manera discreta la mortalidad a mediano plazo (1,3% menos, de 2,6% menos a 0,7% más; MODERADA confianza), sin impacto en la mortalidad a corto plazo (0,6% menos, de 1,7% menos a 1% más; MODERADA confianza). Adicionalmente, la ATC se asocia a reducción en la posibilidad de reinfarto tanto a corto plazo (1,9% menos, de 2,9% menos a 0,5% menos, NNT=52; ALTA confianza) como a mediano plazo (2,9% menos, de 4,3% menos a 0,7% menos, NNT=35; MODERADA confianza). A su vez, esta intervención parece no tener impacto sobre la ocurrencia de sangrado mayor (0,2% menos, de 1,7% menos a 2,1% más; MODERADA confianza).

*Killip y Kimbal 3-4, PAS<90 mmHg, IAM anterior con compromiso ≥ 4 derivaciones contiguas, BCRI nuevo o presumiblemente nuevo, deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $\leq 35\%$) o derecho (excursión sistólica del anillo tricuspídeo [TAPSE] ≤ 10 mm)

Balance entre riesgo y beneficio:

El panel valoró los beneficios de la derivación sistemática para ATC en los pacientes de alto riesgo que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos, en cuanto a la reducción del riesgo de reinfarto (tanto a corto como a mediano plazo) y la probable disminución en la mortalidad a largo plazo, considerando además que no habría diferencias en cuanto al riesgo de sangrado mayor.

Valoración de las preferencias de los pacientes:

El panel consideró que la mayoría de los pacientes informados probablemente aceptarían la derivación para ATC por sobre una estrategia conservadora.

Costos:

Aunque el panel reconoció el elevado impacto sobre los costos (principalmente en casos en los que se requieran traslados a sitios distantes), consideró que el beneficio clínico de aplicar la intervención probablemente justifique la utilización de los recursos que conlleva.

Implementabilidad:

El panel consideró que la implementación de la estrategia planteada sería posible, pero requiere importantes transformaciones en el sistema de salud (infraestructura, insumos, sistemas de traslado, entrenamiento del personal, etc.) para realizar el procedimiento de manera oportuna.

Conclusiones del panel:

Luego de la reperfusión exitosa con fibrinolíticos, en aquellos pacientes que presentan criterios de alto riesgo clínico, la derivación sistemática para ATC disminuye la posibilidad de reinfarto y podría disminuir la mortalidad a largo plazo, sin aumentar el riesgo de sangrado mayor y sin impacto sobre la mortalidad a corto plazo. Sin embargo, la implementación de esta estrategia precisaría importantes transformaciones en el sistema de salud por lo que el panel resolvió recomendar fuertemente a favor.

Resumen de evidencia - Derivación sistemática para ATC vs. Permanencia en el centro tratante ante criterios de alto riesgo.

El MA de D'Souza y col 2011, incluyó 8 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 3195 pacientes los cuales recibieron fibrinolíticos con reperfusión exitosa y fueron posteriormente aleatorizados a derivación sistemática para ATC o manejo guiado según signos de isquemia (tratamiento conservador)[53]. En el seguimiento a 30 días la derivación sistemática para ATC no redujo la mortalidad total (OR 0,87 - IC95% 0,6 a 1,24, $p < 0,05$) pero sí se asoció a un menor riesgo de reinfarto (OR 0,62 - IC95% 0,42 a 0,9, $p < 0,05$), sin que esta estrategia comprenda un riesgo incrementado de sangrado mayor (OR 0,96 - IC95% 0,65 a 1,44). Tres de estos ECA ($n=1392$) proporcionaron seguimiento a 6 meses, observando que los hallazgos se mantuvieron en el tiempo: la ATC rutinaria no redujo la mortalidad total (OR 0,73 - IC95% 0,47 a 1,15), pero sí disminuyó el riesgo de reinfarto (OR 0,56 - IC95% 0,35 a 0,89, $p < 0,05$).

Respecto de los pacientes incluidos en el MA, 3 de los ECA con mayor número de participantes ($n=992$; CAPITAL-AMI[54], CARESS-in-AMI[55] y TRANSFER-AMI[56]) incluyeron individuos con IAMCEST y criterios clínicos de alto riesgo, siendo las definiciones variables entre los mismos. Los restantes 5 ECA ($n=670$ participantes; PRAGUE[57], SIAM III[58], GRACIA-1[59], WEST[60] y NORDISTEMI[61]) enrolaron IAMCEST sin criterios adicionales; al evaluar los pacientes incluidos se observa que la proporción de IAM anteriores varió entre 37% y 43% y que la tasa de insuficiencia cardíaca o shock (clasificación de Killip y Kimball 2 a 4) osciló entre 1,2% y 21%. En la práctica, alrededor de la mitad de estos pacientes pertenecían al subgrupo de mayor riesgo para presentar eventos adversos o muerte en la evolución.

Respecto de los criterios para considerar de “alto riesgo” a pacientes fibrinolizados con éxito, no existe consenso unánime que los defina. De hecho, los distintos estudios han empleado diferentes factores para seleccionar a esta subpoblación[54][55][56]. Sin embargo, aquellos con mayor impacto pronóstico son:

- IAM anterior con elevación del segmento ST ≥ 2 mm en 4 o más derivaciones contiguas, o bloqueo completo de rama izquierda nuevo o presumiblemente nuevo.
- Presencia de edema agudo de pulmón o shock cardiogénico (Killip y Kimbal 3 o 4).
- Presión arterial sistólica < 90 mmHg o < 40 mmHg respecto de los valores habituales de la persona.
- Deterioro moderado a severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo (FEy $\leq 35\%$) o derecho (TAPSE ≤ 10 mm).

Estos criterios deberían ser evaluados a los 90 minutos del inicio de la infusión de fibrinolíticos. Sin embargo, los hallazgos electrocardiográficos o la presencia de shock cardiogénico deberían alertar sobre la necesidad urgente de derivación a un centro con hemodinamia desde el PCM, sin que esto suponga un retraso en la infusión de fibrinolíticos. De hecho, los datos obtenidos en el MA del FTT[28] mostraron que las reducciones en términos de mortalidad fueron aún mayores en los pacientes más graves. Así, si bien no analizaron la presencia de shock cardiogénico, entre aquellos con PAS menor a 100 mmHg la RRR fue 0,82 (IC95% 0,73 a 0,92; $p=0,001$) y el NNT para reducir una muerte fue de 16 (IC95% 10 a 40). De forma similar, al analizar el subgrupo de pacientes con BCRI la RRR con la administración de trombolíticos fue 0,79 (IC95% 0,67 a 0,94; $p=0,0066$) y el NNT para reducir una muerte fue 20 (IC95% 12 a 72).

3B - ¿Cuál es la mejor estrategia para los pacientes con IAM-CEST que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos y NO tienen criterios de alto riesgo clínico?

- POBLACIÓN: Pacientes con IAMCEST que reperfundieron exitosamente con trombolíticos y no presentan alto riesgo.
- INTERVENCIÓN: Derivación a centro con hemodinamia.
- COMPARADOR: Permanencia en el centro tratante
- RESULTADO: mortalidad global, mortalidad de causa cardiovascular, insuficiencia cardíaca, reinfarcto, angina recurrente, revascularización en el seguimiento, ACV hemorrágico, sangrado mayor, sangrado menor.

Derivación sistemática para ATC vs permanencia en el centro tratante

Resumen de los hallazgos:

En pacientes con IAMCEST que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos y no presentan alto riesgo clínico, la derivación sistemática para ATC muy probablemente no reduce la mortalidad a corto plazo (1,3% menos, de 2,9% menos a 1,3% más; MODERADA confianza).

Esta estrategia podría reducir el reinfarto no fatal a 30 días (1.8% menos, de 3,1% menos a 0,4% más; BAJA confianza) y muy probablemente reducir el riesgo de angina recurrente a 30 días (7.8% menos, de 10,2% menos a 1,6% menos; MODERADA confianza), sin incremento del riesgo de sangrado mayor. A su vez, podría reducir el riesgo de reinfarto a largo plazo (2,5% menos, de 4,3% menos a 1,2% más; BAJA confianza) y la mortalidad a largo plazo (2,4% menos, de 4% menos a 0,4% más; BAJA confianza). *

*La calidad de la evidencia ha sido juzgada como baja en la mayoría de los casos debido a evidencia indirecta (40% de la población analizada presentaba criterios de alto riesgo clínico), imprecisión y riesgo de sesgo de los estudios disponibles (diferentes definiciones de reinfarto en las distintas ramas de tratamiento).

Balance entre riesgo y beneficio:

El panel consideró que en pacientes con IAMCEST que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos y no presentan criterios de alto riesgo clínico, la derivación sistemática para ATC en comparación con el tratamiento conservador no posee impacto sobre la mortalidad o la posibilidad de reinfarto y el beneficio se concentra fundamentalmente en la disminución de la angina recurrente.

Valoración de las preferencias de los pacientes:

Se consideró que probablemente los pacientes sin criterios de alto riesgo que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos y no tengan un centro con hemodinamia fácilmente accesible preferirían no ser derivados sistemáticamente para recibir un tratamiento invasivo si se explica que su cuadro reviste buen pronóstico.

Costos:

Se expresó que la derivación sistemática para ATC en los pacientes sin criterios de alto riesgo que reperfundieron exitosamente implicaría un aumento sustancial en los costos, que podría no estar justificada por la incertidumbre en los efectos observados.

Implementabilidad:

El panel consideró que la implementación de la estrategia de derivación y realización sistemática de ATC en pacientes sin criterios de alto riesgo que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos requeriría importantes transformaciones en el sistema de salud (infraestructura, sistemas de traslado, entrenamiento del personal, entre otros).

Conclusiones del panel:

Dada la incertidumbre en torno a los beneficios de la derivación sistemática para ATC en pacientes sin criterios de alto riesgo que reperfundieron exitosamente con fibrinolíticos y a que esta estrategia implicaría mayores costos con una consecuente sobrecarga injustificada para el sistema de salud, el panel alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor. De esta manera, no se desestimará la práctica, pero tampoco se establecerá de manera prioritaria en la mayoría de las redes de atención del IAMCEST.

Resumen de evidencia - Derivación sistemática para ATC vs. Permanencia en el centro tratante en pacientes sin criterios de alto riesgo.

Como se mencionara previamente, el MA de D'Souza y col.[53] incluyó 8 ensayos clínicos aleatorizados: 3 de los ECA incluyeron exclusivamente individuos de alto riesgo (n=992; CAPITAL-AMI[54], CARESS-in-AMI[55] y TRANSFER-AMI[56]), mientras que los 5 restantes (n=670 participantes; PRAGUE[57], SIAM III[58], GRACIA-1[59], WEST[60] y NORDISTEMI[61]) enrolaron IAMCEST sin otros criterios adicionales. Al analizar estos ECA en su conjunto observamos que la derivación sistemática para ATC no se asoció a reducción en la mortalidad a 30 días (RR 0,76 IC95% 0,46 a 1,24, p=0,27). (Fig. 9)

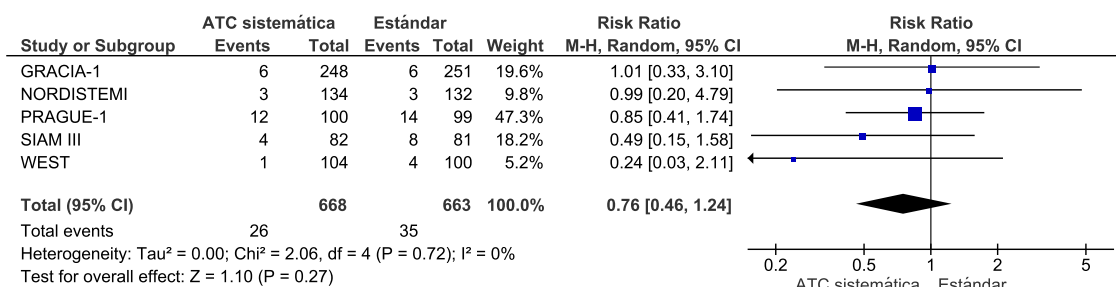


Fig. 9. Efecto de la estrategia de derivación sistemática para ATC sobre la mortalidad en comparación con una estrategia conservadora de revascularización guiada por isquemia. (elaboración propia)

La estrategia farmacoinvasiva tampoco se asoció a reducción en el reinfarcto a 30 días (RR 0,63 IC95% 0,36 a 1,09, p=0,1), si bien ambos análisis mostraron una tendencia no estadísticamente significativa, sin evidencia de heterogeneidad entre los estudios. (Fig. 10)

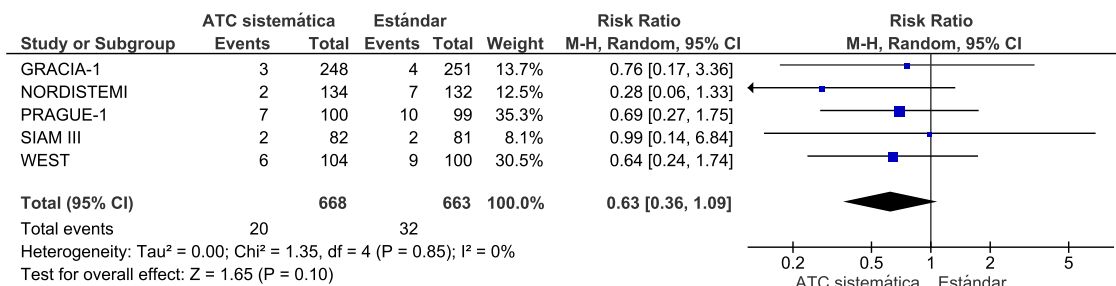


Fig. 10. Efecto de la estrategia de derivación sistemática para ATC sobre el reinfarcto en comparación con una estrategia conservadora de revascularización guiada por isquemia. (elaboración propia)

En cambio, el beneficio de la ATC farmacoinvasiva en estos pacientes se concentró en la reducción de la isquemia recurrente a 30 días (RR 0,33 IC95% 0,13 a 0,86; p=0,02), encontrando considerable heterogeneidad entre los estudios analizados (I²=62%). De hecho, este punto final fue evaluado en 4 de los 5 estudios incluidos en el presente análisis. (Fig. 11)

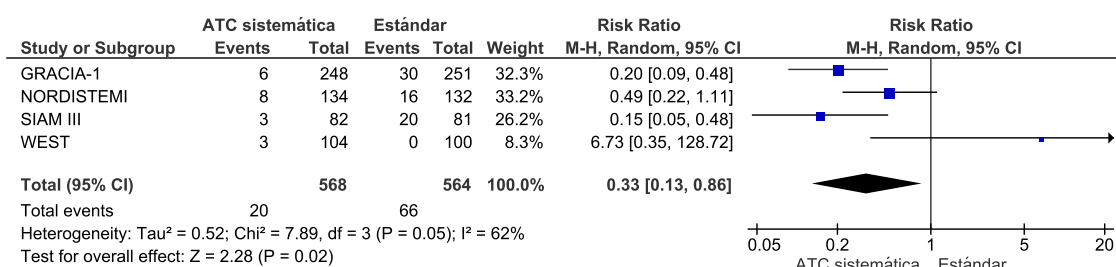


Fig. 11. Efecto de la estrategia de derivación sistemática para ATC sobre la isquemia recurrente en comparación con una estrategia conservadora de revascularización guiada por isquemia. (elaboración propia)

Esta heterogeneidad detectada no es sólo estadística, sino que desde el punto de vista clínico la definición de isquemia recurrente fue considerablemente diferente entre los estudios analizados. Así, por ejemplo, en el estudio GRACIA-1 la presencia de isquemia podía ser espontánea o inducida por una prueba de esfuerzo, mientras que en el estudio NORDISTEMI la presencia de dolor torácico debía ser “sospechoso” de un origen coronario, sin necesidad de una duración mínima o cambios electrocardiográficos; a su vez también se consideró como reischemia a la presencia de arritmias graves (taquicardia o fibrilación ventricular) más allá de las 12 hs. de la aleatorización. Por su parte, en el estudio SIAM III la angina debía durar al menos 15 minutos y estar acompañada de: cambios electrocardiográficos, edema agudo de pulmón o hipotensión. Finalmente, en el estudio WEST el dolor torácico debía durar al menos 10 minutos y acompañarse de cambios electrocardiográficos claros: desviación del segmento ST o inversión definida de la onda T.

Respecto a la seguridad de ambas intervenciones, ninguna se asoció a incremento en el riesgo de sangrados (RR 1,04 IC95% 0,51 a 2,13, p=0,91) sin heterogeneidad entre los estudios incluidos (I²=0%). (Fig. 12)

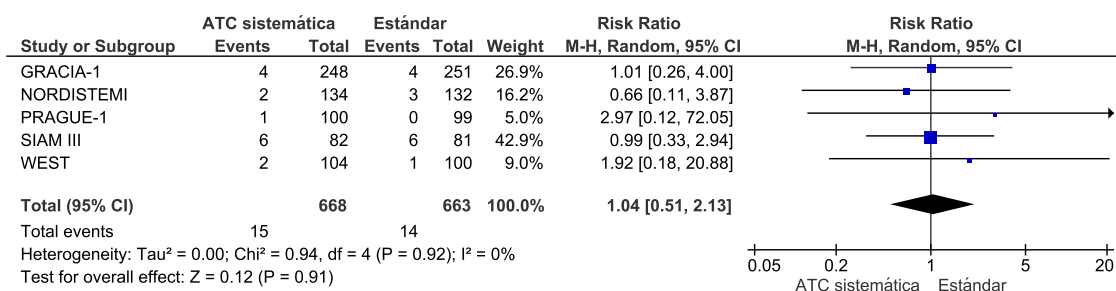


Fig. 12. Efecto de la estrategia de derivación sistemática para ATC sobre el sangrado en comparación con una estrategia conservadora de revascularización guiada por isquemia. (elaboración propia)

Tres de los 5 estudios proporcionaron seguimiento a mediano plazo; SIAM III lo hizo a 6 meses, mientras que GRACIA-1 y NORDISTEMI evaluaron los pacientes a 12 meses de la intervención inicial. La estrategia farmacoinvasiva mostró una tendencia no estadísticamente significativa hacia la disminución de la mortalidad alejada (RR 0,59 IC95% 0,32 a 1,07, p=0,08), sin evidencia de heterogeneidad. (Fig. 13)

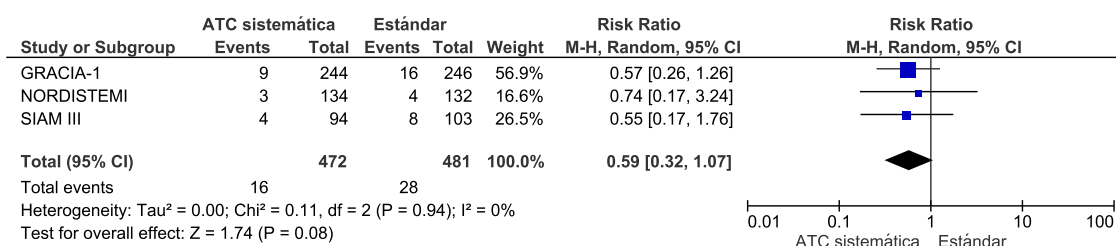


Fig. 13. Efecto de la estrategia de derivación sistemática para ATC sobre la mortalidad alejada en comparación con una estrategia conservadora de revascularización guiada por isquemia. (elaboración propia)

Lo mismo ocurrió con el riesgo de reinfarcto (RR 0,59 IC95% 0,3 a 1,19; p=0,28) observando mínima heterogeneidad (I²=21%). (Fig. 14)

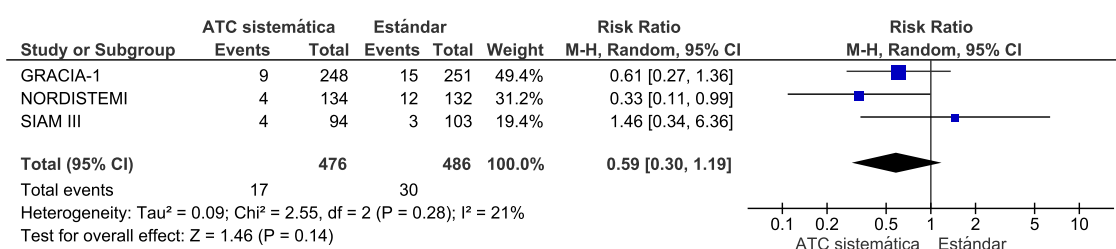


Fig. 14. Efecto de la estrategia de derivación sistemática para ATC sobre el reinfarcto alejado en comparación con una estrategia conservadora de revascularización guiada por isquemia. (elaboración propia)

Si bien se observa una tendencia no significativa hacia el beneficio con la estrategia farmacoinvasiva en el seguimiento alejado, especialmente en lo que a mortalidad respecta, se debe ser cauto al interpretar el resultado por tres motivos: por un lado, como se mencionara previamente, los estudios analizados no incluían exclusivamente población de bajo riesgo. Evaluando las características basales de la población al menos 40% de los participantes cumplían con algún criterio de alto riesgo clínico, lo cual podría sobreestimar los beneficios observados. En segundo lugar, el estudio GRACIA-1 tuvo una pérdida en el seguimiento de 9 individuos. Si bien esto parece un número bajo, supera la diferencia de eventos observada en ambas ramas de tratamiento, lo cual supone un elevado riesgo de sesgos. Finalmente, solo 3 de los 5 estudios incluidos en la valoración a corto plazo (30 días) realizaron un seguimiento más alejado, hecho que también relativiza la robustez de las observaciones.

Como ocurre con otras intervenciones, el mayor beneficio suele concentrarse en los subgrupos de mayor riesgo. Asimismo, y entendiendo que en la práctica no existe capacidad para que todos los pacientes fibrinolizados sean derivados para realizar una cinecoronariografía y eventual ATC, la decisión de derivar pacientes que no posean alto riesgo clínico debería acordarse con el centro receptor en vistas a un uso racional de los recursos. En caso de tener que optar sobre qué pacientes derivar, deberían priorizarse a aquellos individuos con mayor riesgo de eventos a corto plazo, considerando que la estrategia conservadora no conlleva un peor pronóstico en los pacientes de bajo riesgo.

4. Cuidados hospitalarios y recomendaciones de prevención secundaria

- POBLACIÓN: Pacientes con IAMCEST independientemente de que se hayan reperfundido o no.
- INTERVENCIÓN: valoración de la función ventricular y tratamiento de prevención secundaria previo al egreso hospitalario.
- COMPARADOR: no realizar valoración de la función ventricular ni tratamiento de prevención secundaria.
- RESULTADO: mortalidad global, mortalidad de causa cardiovascular, insuficiencia cardíaca, reinfarcto, angina recurrente, revascularización en el seguimiento, ACV hemorrágico, sangrado mayor, sangrado menor.

Resumen de evidencia - Cuidados durante y posteriores a la internación

Un MA de datos individuales evaluó el impacto de los IECA administrados en la fase aguda de un IAMCEST[62]. Incluyó 4 ECA con 98.496 participantes; los fármacos utilizados fueron captopril en 2 ensayos, enalapril en 1 ensayo mientras que el restante empleó lisinopril. En 3 de los ECA el inicio de los fármacos fue dentro de las primeras 24 hs. de los síntomas, mientras que el restante ensayo puso como límite temporal 36 hs. Globalmente los IECA se asociaron a una pequeña pero consistente reducción de la mortalidad total a 30 días (RR 0,94 IC95% 0,9 a 0,98, $p=0,0041$) con un NNT 210 (IC95% 125 a 662), sin evidencia de diferencias importantes entre todos los subgrupos analizados (sexo, edad, tiempo de los síntomas, antecedentes de HTA, DM o IAM, localización anterior del IAM y Killip y Kimbal 1 o mayor, entre los principales). Sin embargo, el beneficio neto de la intervención fue mayor en los pacientes de riesgo incrementado: así, por ejemplo, entre los pacientes con frecuencia cardíaca >100 latidos por minuto al ingreso ($n=11.130$) se observó un RR 0,87 (IC95% 0,8 a 0,96, $p=0,0037$), con un NNT 58 para reducir una muerte (IC95% 35 a 178). Resulta interesante señalar que el mayor beneficio de la intervención se observó dentro de la primera semana de tratamiento: en términos porcentuales se redujo un 40% la mortalidad el primer día, un 45% entre los días 2 a 7 y un 15% entre los días 8 y 30. En términos absolutos se salvaron 4 muertes cada 1000 pacientes tratados durante la primera semana.

Si bien la utilización de IECA se encuentra especialmente indicada en pacientes que presentan HTA durante las primeras horas de un IAMCEST, debe considerarse que estos beneficios no difirieron entre sujetos hipertensos y normotensos. Una excepción la constituyen los individuos con valores de PAS <100 mmHg; esto fue un criterio de exclusión en algunos de los ECA analizados y representa una subpoblación con particular riesgo de presentar efectos adversos, principalmente hipotensión y disfunción renal. En caso de indicarse los fármacos, deberá prestarse especial cuidado a la dosificación y titulación de estos.

Resumen de evidencia - Tratamiento con Aspirina

Una revisión sistemática (RS) y MA de datos individuales (ATT, *Antithrombotic Trialists Collaboration*) evaluó el impacto del empleo de bajas dosis de aspirina en prevención secundaria (81 a 325 mg/día) [63]. Incluyó 16 ECA con 170.000 participantes, un seguimiento de

43.000 personas/año y 3.306 eventos vasculares serios. La aspirina redujo la mortalidad cardiovascular (RR 0,87 IC95% 0,78 a 0,98; NNT=117 IC95% 62 a 953), los IAM no fatales (RR 0,69 IC95% 0,6 a 0,8; NNT=39) y los ACV isquémico (RR 0,81 IC95% 0,71 a 0,92; NNT=36). Si bien se asoció a un aumento de riesgo de sangrados mayores (considerados en general como requerimiento de internación y/o transfusiones), en términos absolutos este riesgo fue bajo: sangrado mayor extracraneal (RR 2,69 IC95% 1,25 a 5,76; NND=534) y ACV hemorrágicos (RR 1,67 IC95% 0,97 a 2,9; NND=531). El balance entre riesgos y beneficios resulta francamente favorable respecto del empleo de Aspirina a largo plazo luego de un IAMCEST.

Resumen de evidencia - Tratamiento con Estatinas

En 2010 un MA del grupo CTT (“Cholesterol Treatment Trialists”) analizó el empleo de estatinas en prevención secundaria, comparando el empleo de estatinas contra placebo, como así también las dosis altas contra las moderadas o bajas de estos fármacos[64]. Globalmente las estatinas fueron superiores al placebo para reducir eventos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, IAM, ACV, requerimiento de nueva revascularización por cirugía o ATC) con un RR de 0,80 (IC95% 0,78 a 0,82, $p < 0,0001$; NNT 36 IC95% 32 a 42). Al comparar las dosis altas contra las dosis moderadas o bajas de estatinas, las primeras fueron superiores para reducir los eventos cardiovasculares mayores RR 0,87 (IC95% 0,83 a 0,9, $p < 0,0001$; NNT 34 IC95% 27 a 46). El beneficio fue consistente entre todos los puntos finales analizados:

- eventos coronarios (IAM fatal y no fatal): RR 0,87 (IC95% 0,82 a 0,93, $p < 0,0001$), NNT 78 (IC95% 54 a 143)
- revascularización en el seguimiento (CRM o ATC): RR 0,82 (IC95% 0,78 a 0,86, $p < 0,0001$), NNT 40 (IC95% 32 a 54)
- ACV isquémico: RR 0,83 (IC95% 0,74 a 0,95, $p < 0,0046$), NNT 214 (IC95% 124 a 804)

El tratamiento con estatinas redujo consistentemente la mortalidad cardiovascular y total, tanto al compararse contra placebo como al utilizar dosis altas versus dosis moderadas o bajas. Globalmente, por cada reducción de 38,61 mg/dL de colesterol LDL (1 mmol/L) se redujo 14% la mortalidad cardiovascular (IC95% 10% a 18%, $p < 0,0001$) y 10% la mortalidad total (IC95% 7% a 13%, $p < 0,0001$), sin impacto en la mortalidad de causa no vascular.

Respecto a la seguridad de la intervención, el empleo de estatinas no se asoció a incremento en el riesgo de neoplasias de ningún tipo o localización (RR 1 IC95% 0,96 a 1,04, $p = 0,90$). Por otra parte, se observaron 4 ± 2 casos de rabdomiólisis por cada 10.000 pacientes tratados, encontrándose este efecto sobreestimado debido a que buena parte de estos casos fueron producidos por Simvastatina 80 mg (dosis que no se emplea actualmente).

Resumen de evidencia - Intervención antitabáquica

El tabaquismo es el principal factor de riesgo modificable vinculado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en todo el mundo[65]. En ocasiones existe la falsa creencia de que “un número reducido” de cigarrillos diarios o semanales no se asocia a peor pronóstico; sin embargo, fumar pocos cigarrillos por día o ser fumador ocasional también conlleva mayor tasa de EVCM. El MA de Hackshaw A y col.[66] con 141 estudios de cohortes exploró el rol de fumar un único cigarrillo al día, encontrando que esta práctica se asoció al desarrollo de mayor enfermedad coronaria tanto en hombres (RR 1,74 IC95% 1,5 a 2,03)

como en mujeres (RR 2,19 IC95% 1,84 a 2,61), de forma independiente de otros factores de riesgo. Lo mismo ocurrió con el desarrollo de ACV isquémico (RR 1,3 IC95% 1,11 a 1,53 en hombres y RR 1,46 IC95% 1,2 a 1,78 en mujeres), ajustado también por otros confundidores.

Otro concepto equívoco es que fumar marihuana resulta inocuo. El empleo del aceite extraído del cannabis está cobrando cada vez mayor relevancia para el tratamiento de diferentes dolencias. Si bien la información es aún de baja calidad, hay evidencia de que fumar marihuana, aún de forma recreativa, se asocia a aumento de eventos cardiovasculares mayores como IAM, ACV, insuficiencia cardíaca o enfermedad arterial periférica prematura[67][68] e incluso efectos pulmonares deletéreos, con mayor riesgo de EPOC y Cáncer de Pulmón[69].

El estilo motivacional de la atención aumenta tanto el número de intentos como el éxito de cesación. La consejería para el cambio de comportamiento puede incluir: la identificación de situaciones asociadas al fumar (momentos de espera, acto automático, ciertos horarios, tensión, relajación, etc.), y la planificación de estrategias sustitutivas o protectoras (ej. ambientes libres de humo, tomar agua, caminar, lavarse los dientes, cambiar la infusión que se consume, evitar situaciones de estrés o de exposición social al tabaco, etc.); valorar la dependencia física (cuánto fuma por día, tiempo entre levantarse y prender el primer cigarrillo, cuestionario de Fagerström); informar sobre los síntomas de la abstinencia y cómo manejarlos; proveer material complementario (manual de autoayuda, páginas web, aplicaciones de teléfonos); establecer una fecha concreta para dejar de fumar.

Dejar de fumar luego de un IAM se asocia a menor mortalidad en el seguimiento[70]. Los fármacos efectivos para la cesación comprenden a la nicotina de reemplazo en: parches, chicles, comprimidos dispersables y spray nasal; el bupropión (150 a 300 mg/día) y la vareniclina (1 a 2 mg/día). Su empleo, incluso durante la internación, en personas que han sufrido un IAM es seguro y deben utilizarse toda vez que el sujeto manifieste deseos de recibirlo o se detecten niveles elevados de adicción y dependencia[71][72].

El cigarrillo electrónico, por su parte, contiene nicotina, no es una estrategia efectiva para la cesación y está prohibido por la ANMAT (Disposición 3226/11 http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2011/Dispo_3226-11.pdf), que declara que estos artefactos no pueden ser considerados inofensivos. La elevada variabilidad actual en el dispositivo y en las sustancias que entrega el vapor inhalado como su potencial de daño, son inaceptables en cualquier producto destinado al tratamiento o a la recreación en el ser humano. No existen pruebas para afirmar que los cigarrillos electrónicos son efectivos para dejar de fumar, en comparación con los tratamientos actuales aprobados para abandonar el hábito. A su vez el uso continuado de nicotina a largo plazo posee efectos cardiovasculares (vasoconstricción, taquicardia, aumento de la PA, disfunción endotelial, aumento del consumo de oxígeno del miocardio) e induce alteración de los lípidos. (Ver GPC Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco).

Anexo 2 – Proceso Metodológico

La presente Guía se realizó siguiendo los estándares metodológicos del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica y del sistema GRADE. El equipo elaborador fue conformado por un grupo interdisciplinario de la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles (DNAI-ENT) que incluyó: expertos temáticos del Programa Nacional de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, expertos en metodología de la investigación y representantes de las profesiones a las que va dirigida la guía (potenciales usuarios), bajo la coordinación metodológica de integrantes del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica.

Una vez establecidos los alcances y objetivos, se elaboraron las preguntas clínicas (PC) relevantes, utilizando el esquema paciente/problema, intervención, comparación, *outcome*/ resultado o desenlace (PICO) y se ponderaron los desenlaces clínicos, seleccionando aquellos que quedaron puntuados como importantes y críticos. Resultaron seleccionados como críticos: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, reinfarto, ACV hemorrágico, sangrado mayor, insuficiencia cardíaca, TREP y pREP. Resultaron seleccionados como importantes (no críticos): revascularización y angina recurrente.

El panel de consenso se conformó con representación de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas y regiones del país quienes firmaron una declaración para la valoración de potenciales conflictos de intereses. Los integrantes del equipo elaborador y los diez integrantes del panel declararon no tener conflictos de intereses.

El equipo elaborador realizó la búsqueda sistemática, en forma independiente por dos expertos en metodología. Elaboró síntesis narrativas de evidencias de los documentos seleccionados para cada pregunta clínica y tablas con los resúmenes de los hallazgos, denominadas tablas SoF por su sigla en inglés de *summary of findings* (ver anexo 5 y 6).

Las recomendaciones se elaboraron como respuesta a las PC a partir del perfil de evidencia y tablas SoF conforme a un marco de Traspaso de la Evidencia a la Recomendación (del inglés "*Evidence to Decision*" -EtD-). En el marco implementado, cada intervención fue evaluada por el panel en relación con la calidad de la evidencia; el balance entre los beneficios y los riesgos; la aceptación de los pacientes, el impacto en los recursos y la factibilidad de implementación. El intercambio con el panel se realizó a través del envío de formularios para recabar sus opiniones sobre los 5 criterios GRADE para cada pregunta clínica. Finalmente, se consensuaron la fuerza y dirección de las recomendaciones en una reunión plenaria realizada el 11/09/2020 mediante la técnica de Grupo Nominal (ver anexo 5). El proceso se completó con la revisión externa de dos líderes de opinión de renombre.

Anexo 3 - Equipo elaborador, integrantes del panel y revisores externos.

Expertos temáticos

- **Andres Rosende.** Médico (UBA). Especialista Universitario en Cardiología. Maestría en Efectividad Clínica con Orientación en Investigación Clínica y Epidemiológica (UBA). Programa Nacional de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, Ministerio de Salud de la Nación.
- **Sebastián García Zamora.** Médico Universidad Nacional de Rosario (UNR). Especialista en Cardiología (UBA) y en Clínica Médica (UNR). Maestría en Efectividad Clínica con Orientación en Investigación Clínica y Epidemiológica (UBA).
- **Natalia Vensentini.** Médica (UBA). Cardióloga Universitaria (UBA-SAC). Postgrado en Estadística para Ciencias de la Salud (UBA).

Expertos en metodología de la investigación

- **Giselle Balaciano.** Licenciada en Nutrición. Magister en Efectividad Clínica. Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación.
- **Verónica Sanguine.** Médica (UBA). Especialista en tocoginecología. Maestranda en Efectividad Clínica. Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación.
- **Clelia Chavez.** Médica (UNC). Especialista en Pediatría y Terapia Intensiva Infantil. Maestranda en Efectividad Clínica (UBA). Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación.
- **Sebastián García Zamora. Médico (UBA).** Médico (UNR). Especialista en Cardiología (UBA) y en Clínica Médica (UNR). Maestría en Efectividad Clínica con Orientación en Investigación Clínica y Epidemiológica (UBA).
- **Brunilda Casetta.** Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Magíster en Efectividad Clínica (UBA). Maestría en Planificación y Evaluación de Políticas Públicas, Universidad Nacional de San Martín (UNSAM). Maestría en Educación Médica, Universidad Nacional de Tucumán (UNT) e Instituto Universitario CEMIC.

Potenciales usuarios

- **María Alejandra Alcuaz.** Médica (UBA) Especialista en Medicina Familiar (MSN) Especializando en Gestión en Salud (UNLA).
- **Brunilda Casetta.** Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Magíster en Efectividad Clínica (UBA). Maestría en Planificación y Evaluación de Políticas Públicas, Universidad Nacional de San Martín (UNSAM). Maestría en Educación Médica, Universidad Nacional de Tucumán (UNT) e Instituto Universitario CEMIC.
- **Andres Rosende.** Médico (UBA). Especialista Universitario en Cardiología. Maestría en Efectividad Clínica con Orientación en Investigación Clínica y Epidemiológica (UBA). Programa Nacional de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, Ministerio de Salud de la Nación.

- **Sebastián García Zamora.** Médico (UBA). Especialista en Cardiología (UBA) y Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario (UNR). Maestría en Efectividad Clínica con Orientación en Investigación Clínica y Epidemiológica (UBA).
- **María Florencia Bertarini.** Médica, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Especialista en Medicina Familiar (MSN).

Colaboraciones temáticas:

Natalia Carli, Yanina Castillo Costa, Adrián Charask, Jorge Cuenca, Heraldó D'Imperio y Gonzalo Rodríguez.

Panel interdisciplinario de consenso

Se convocó a representantes de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Federación Argentina de Cardiología (FAC), Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas (CACI), Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG), Sociedad Argentina de Medicina (SAM), Sociedad Argentina de Emergencias (SAE), Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI), Federación Argentina de Enfermería (FAE), Hospital de Alta Complejidad "El Cruce - Néstor Kirchner" y Consejo Argentino de Residentes en Cardiología (CONAREC). De esta manera, se conformó un panel interdisciplinario de consenso con diez miembros provenientes de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas e instituciones (por orden alfabético):

- **María Magdalena Buero – FAMFYG.** Médico (UBA). Especialista en Medicina Familiar y General.
- **Ana María Campos – FAE.** Lic. en Enfermería (UNLZ); Prof. en Educación Superior y Universitaria (UTN), Mg. en Administración y Gestión de Servicios de Salud (UFA), Dir. de Cursos de EKG Básica (UFA), Docente en Ciencias de la Salud (UNAJ), Miembro de la Federación Argentina de Enfermería (FAE)
- **Gustavo Cerezo – FAC.** Médico (UBA). Cardiólogo Universitario (USAL), Presidente Federación Argentina de Cardiología (2015).
- **Luis Flores – SATI.** Médico (UNLP) - Especialista Consultor en Cardiología (UBA - CMPBA DII). Secretario Científico del Comité de Patología Crítica Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.
- **Darío García – SAE.** Médico (UBA). Especialista en Emergentología. Director Comité Emergencias Cardiovasculares Sociedad Argentina de Emergencias. Staff Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce - Néstor Kirchner".
- **Diego Grinfeld – CACI.** Médico Especialista en Cardiología Clínica. Especialista en Cardioangiología Intervencionista y Hemodinamia. Presidente del Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas.
- **Rodrigo Sabio – SAM.** Médico (UBA) Especialista en medicina interna (UBA), especialista universitario en Cardiología. Director del Consejo de Medicina Vasculár de la Sociedad Argentina de Medicina y miembro de la comisión directiva.
- **Ricardo Aquiles Sarmiento - Htal.** El Cruce. Médico Especialista en Cardiología Clínica. Especialista en Cardioangiología Intervencionista y Hemodinamia. Jefe de Cardiología Intervencionista del Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce - Néstor Kirchner".
- **Alan Sigal – CONAREC.** Médico (CEMIC). Cardiólogo clínico (UBA - ICBA). Jefe de residentes ICBA 2020. Presidente del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología 2020.

- **Carlos Tajer – SAC. Médico (UBA).** Jefe de Cardiología del Hospital de Alta Complejidad en Red “El Cruce - Néstor Kirchner”. Director de la carrera de especialista en Cardiología (UNAJ). Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología (2014). Director del Consenso de infarto con elevación del segmento ST 2019-2020 (SAC).

Revisores externos

- **Pablo Lamelas.** Médico Cardiólogo Intervencionista del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Assistant Professor at Health Research Methods in McMaster University, Canada.
- **Daniel Piñeiro.** Médico. Profesor Titular de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Board of Trustees, American College of Cardiology. Consultor Proyecto HEARTS OMS/OPS. President- Elect, World Heart Federation.

ANEXO 4 – Búsqueda de evidencia y Tablas SoF

1. Estrategias de búsqueda

La metodología de elaboración de la presente GPC, siguió los lineamientos de la Guía para Adaptación de Guías de Práctica Clínica del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica [73].

Se realizó una búsqueda formal en espejo de RS y MA , utilizando las bases de datos Medline, LILACS, EMBASE y Google Scholar, así como los siguiente sitios web de interés: Trip Database, Epistemonikos, Proquest, National Guideline Clearinghouse, Centre for Evidence Based Medicine, Guías de Práctica Clínica en el Centro Nacional de Salud (España), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Guidelines International Network, International Network of Agencies for Health Technology Assessment, New Zeland Guidelines Group, National Institute for Clinical Excellence (Reino Unido), Institute for Clinical Systems Improvement, Agency for Healthcare Research and Quality.

La estrategia de búsqueda se construyó en función de términos MeSH y *entry terms* relacionados con el tema de interés, acorde a las preguntas clínicas previamente definidas. Los resultados fueron revisados de manera independiente por dos metodólogos, con el objeto de identificar los trabajos potencialmente relevantes. Posteriormente se buscaron estudios de fuentes primarias, con los mismos descriptores y estrategias. En una tercera instancia se procedió a revisar GPC nacionales e internacionales con tópicos acordes al presente documento, priorizando aquellas que hayan empleado GRADE para su desarrollo y tengan una calidad metodológica al menos aceptable de acuerdo con el instrumento AGREE. El lapso para la búsqueda de GPC fue el comprendido entre 2010 y 2020 inclusive. No se fijó un límite temporal para la búsqueda de estudios originales, RS y MA. El filtro de idioma utilizado para la búsqueda fue castellano e inglés.

Finalmente se procedió a revisar manualmente los estudios y guías seleccionadas, a fin de detectar estudios que pudieran haber sido pasados por alto en las etapas anteriores.

En base a fuentes primarias se elaboraron MA propios definiendo claramente los criterios de inclusión y exclusión de estudios primarios. Además, se realizaron análisis de sensibilidad sobre la evidencia hallada, para diversas estrategias planteadas en las preguntas de investigación.

Con la evidencia encontrada se construyeron las Tablas de Síntesis de Evidencia (SOF= Summary of findings). Posteriormente, se desarrollaron en conjunto con el Panel de expertos, los marcos de traspaso de la Evidencia a la Recomendación (Anexo 1).

Tablas de síntesis de evidencia (Tablas SoF - Summary of Findings)

Fibrinolíticos comparado con placebo en pacientes con IAMCEST sin acceso inmediato a hemodinamia (ATCp)

Paciente o población: pacientes con IAMCEST sin acceso inmediato a hemodinamia (ATCp)

Configuración: Pacientes con IAMCEST que consultan a hospitales sin hemodinamia

Intervención: fibrinolíticos

Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto esperado (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	Fibrinolíticos	Diferencia		
Mortalidad total evaluado con: IAMCEST que consulta dentro de las 12 hs de inicio de síntomas seguimiento: media 35 días Nº de participantes: 38132 (9 ECA) ^a	RR 0.78 (0.74 a 0.83)	12.8%	10.0% (9.5 a 10.6)	2.8% menos (3,3 menos a 2,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los fibrinolíticos administrados dentro de las 12 hs de iniciado un IAMCEST reducen la mortalidad total a 35 días
ACV hemorrágico seguimiento: media 35 días Nº de participantes : 58600 (9 ECA) ^a	RR 6.9 (4.1 a 11.7)	0.1%	0.4% (0.2 a 0.6)	0.3% más (0,2 más a 0,6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	Los fibrinolíticos administrados dentro de las 12 hs de iniciado un IAMCEST muy probablemente aumenten ligeramente el riesgo de ACV hemorrágico a 35 días
ACV isquémico o no clasificado seguimiento: media 35 días Nº de participantes : 58600 (9 ECA) ^a	RR 1.11 (0.91 a 1.33)	0.7%	0.8% (0.6 a 0.9)	0.1% más (0,1 menos a 0,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	Los fibrinolíticos administrados dentro de las 12 hs de iniciado un IAMCEST muy probablemente no aumenten el riesgo de ACV isquémico o no clasificado a 35 días
Sangrado mayor (no cerebral) evaluado con : sangrado que amenaza la vida o requiere transfusión seguimiento: media 35 días Nº de participantes : 58600 (9 ECA) ^a	RR 2.92 (2.40 a 3.60)	0.4%	1.1% (0.9 a 1.4)	0.7% más (0,5 más a 1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	Los fibrinolíticos administrados dentro de las 12 hs de iniciado un IAMCEST muy probablemente aumentan ligeramente el riesgo de sangrado mayor a 35 días

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

- Empleo variable de aspirina y heparina en los trabajos incluidos
- Los autores no obtuvieron los datos primarios de todos los ECA, con lo cual podrían haberse clasificado de forma equivocada la etiología de algunos ACV
- Definición variable de sangrado mayor en los distintos estudios realizados

Referencias

- Group, FTT, Collaborative. 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. The Lancet; 1994.

Fibrinolíticos y tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas comparado con placebo en pacientes con IAMCEST

Paciente o población: pacientes con IAMCEST

Configuración: Pacientes con IAMCEST que consultan a hospitales sin hemodinamia

Intervención: fibrinolíticos y tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas

Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto esperado (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	Fibrinolíticos	Diferencia		
Mortalidad total, consultas entre 0-1 hs seguimiento: media 35 días Nº de participantes: 2863 (9 ECA) ^a	RR 0.70 (0.57 a 0.87)	13.2%	9.3% (7.5 a 11.5)	4.0% menos (5,7 menos a 1,7 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los fibrinolíticos administrados dentro de la primera hora de inicio de un IAMCEST reducen la mortalidad total a 35 días
Mortalidad total, consultas entre 2-3 hs seguimiento: media 35 días Nº de participantes: 13495 (9 ECA) ^a	RR 0.73 (0.66 a 0.81)	11.4%	8.3% (7.5 a 9.3)	3.1% menos (3,9 menos a 2,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los fibrinolíticos administrados dentro de las 2-3 horas de inicio de un IAMCEST reducen la mortalidad total a 35 días
Mortalidad total, consultas entre 4-6 hs seguimiento: media 35 días Nº de participantes: 12466 (9 ECA) ^a	RR 0.80 (0.72 a 0.88)	13.1%	10.5% (9.4 a 11.5)	2.6% menos (3,7 menos a 1,6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los fibrinolíticos administrados dentro de las 4-6 horas de inicio de un IAMCEST reducen la mortalidad total a 35 días
Mortalidad total, consultas entre 7-12 hs seguimiento: media 35 días Nº de participantes: 9308 (9 ECA) ^a	RR 0.85 (0.77 a 0.95)	14.4%	12.2% (11.1 a 13.7)	2.2% menos (3,3 menos a 0,7 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los fibrinolíticos administrados dentro de las 7-12 horas de inicio de un IAMCEST reducen la mortalidad total a 35 días
Mortalidad total, consultas entre 13-24 hs seguimiento: media 35 días Nº de participantes: 6969 (9 ECA) ^a	RR 0.94 (0.83 a 1.08)	11.8%	11.1% (9.8 a 12.8)	0.7% menos (2 menos a 0,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Los fibrinolíticos administrados dentro de las 13 a 24 horas de inicio de un IAMCEST muy probablemente no reducen la mortalidad total a 35 días
Mortalidad total, consultas en las primeras 6 hs seguimiento: media 35 días Nº de participantes: 28824 (9 ECA) ^a	RR 0.76 (0.71 a 0.81)	12.3%	9.4% (8.8 a 10)	3.0% menos (3,6 menos a 2,3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los fibrinolíticos administrados dentro de las primeras 6 horas de inicio de un IAMCEST reducen la mortalidad total a 35 días

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. El intervalo de confianza atraviesa la unidad

Referencias

1. Group, FTT, Collaborative. 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. The Lancet; 1994.

Angioplastia primaria (ATCp) comparado con fibrinolíticos en pacientes con IAM agudo

Paciente o población: pacientes con IAM agudo

Configuración: Pacientes con IAMCEST que consultan a hospitales sin hemodinamia

Intervención: angioplastia primaria

Comparación: fibrinolíticos

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto esperado (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Fibrinolíticos	Angioplastia primaria	Diferencia		
Mortalidad total seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 7437 (22 ECA) ¹	OR 0.70 (0.58 a 0.85)	7.4%	5.3% (4.4 a 6.4)	2.1% menos (3 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{ab}	Sin demoras significativas entre ambas estrategias, la angioplastia primaria muy probablemente reduce la mortalidad total en el IAMCEST respecto al tratamiento fibrinolítico
Re infarto no fatal seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 6497 (20 ECA) ¹	OR 0.35 (0.27 a 0.45)	6.8%	2.5% (1.9 a 3.2)	4.3% menos (4,9 menos a 3,6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^c	La angioplastia primaria muy probablemente reduce el re infarto no fatal en el IAMCEST respecto al tratamiento fibrinolítico
ACV hemorrágico seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 3676 (10 ECA) ¹	OR 0.050 (0.006 a 0.350)	1.1%	0.1% (0 a 0.4)	1.1% menos (1,1 menos a 0,7 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^d	La angioplastia primaria muy probablemente reduce el ACV hemorrágico en el IAMCEST respecto al tratamiento fibrinolítico
Sangrado Mayor seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 4840 (10 ECA) ¹	RR 1.30 (1.02 a 1.65)	5.0%	6.4% (5.1 a 8)	1.4% más (0,1 más a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{d,e,f}	Hay incertidumbre respecto al riesgo de sangrado mayor en el IAMCEST entre ambas estrategias de tratamiento

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

- Los pacientes del grupo fibrinólisis que no reperfundían no eran sometidos sistemáticamente a ATC de rescate. La diferencia de tiempo entre las dos intervenciones fue muy breve: mediana 36,5 minutos (RIC 27,3 a 47,8 minutos). El mayor beneficio fue conferido por estudios de menor calidad.
- En un análisis de sensibilidad la reducción de la mortalidad en los ECA de menor calidad fue de 42% siendo esto altamente significativo, mientras que en los ECA de mayor calidad no se observa beneficio significativo en términos de mortalidad con la ATCp.
- Existieron diferentes definiciones del evento entre los estudios analizados, y en algunos ensayos se definió de manera distinta según la rama de tratamiento asignado
- No fue un evento evaluado en la mitad de los ECA incluidos en el meta-análisis
- Debido a que en muchos pacientes con fibrinólisis fallida no se realizó ATC de rescate el riesgo de sangrado del grupo fibrinolítico se encuentra subestimado
- Amplio intervalo de confianza, muy próximo al no efecto

Referencias

- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. The Lancet; 2003.

Angioplastia primaria (ATCp) comparado con fibrinólisis prehospitalaria* en IAMCEST atendidos por servicios de emergencias móviles

Paciente o población: IAMCEST atendidos por servicios de emergencias móviles

Configuración: Pacientes con IAMCEST que consultan a servicios de emergencias móviles u hospitales sin hemodinamia

Intervención: angioplastia primaria (ATCp)

Comparación: fibrinólisis prehospitalaria

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto esperado (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Fibrinólisis	Angioplastia primaria	Diferencia		
Mortalidad total seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 1885 (1 ECA) ^a	RR 1.03 (0.68 a 1.56)	4.6%	4.7% (3.1 a 7.1)	0.1% más (1,5 menos a 2,6 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La angioplastia primaria y los fibrinolíticos prehospitalarios reducen de forma equivalente la mortalidad en el IAMCEST
Shock cardiogénico seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 1883 (1 ECA) ^a	RR 1.36 (0.92 a 2.00)	4.4%	5.9% (4 a 8.7)	1.6% más (0,3 menos a 4,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	La angioplastia primaria y los fibrinolíticos prehospitalarios muy probablemente reducen de forma equivalente el shock cardiogénico en el IAMCEST
Insuficiencia cardíaca seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 1882 (1 ECA) ^a	RR 1.26 (0.90 a 1.76)	6.1%	7.6% (5.5 a 10.7)	1.6% más (0,6 menos a 4,6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	La angioplastia primaria y los fibrinolíticos prehospitalarios muy probablemente reducen de forma equivalente la insuficiencia cardíaca en el IAMCEST
Re infarto seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 1882 (1 ECA) ^a	RR 0.91 (0.51 a 1.63)	2.5%	2.2% (1.3 a 4)	0.2% menos (1,2 menos a 1,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	La angioplastia primaria y los fibrinolíticos prehospitalarios muy probablemente reducen de forma equivalente el re infarto en el IAMCEST
ACV hemorrágico seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 1505 (1 ECA) ^a	RR 0.49 (0.09 a 2.68)	0.5%	0.3% (0 a 1.4)	0.2% menos (0,5 menos a 0,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	La angioplastia primaria y la fibrinólisis prehospitalaria tienen un riesgo equivalente de ACV hemorrágico en el IAMCEST
Sangrado mayor seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 1883 (1 ECA) ^a	RR 0.73 (0.51 a 1.10)	6.5%	4.7% (3.3 a 7.1)	1.8% menos (3,2 menos a 0,6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	La angioplastia primaria muy probablemente reduce ligeramente el riesgo de sangrado mayor en el IAMCEST comparado con la fibrinólisis prehospitalaria

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

*La estrategia de fibrinólisis prehospitalaria incluye la derivación sistemática para realizar angioplastia.

a. Amplio intervalo de confianza que dificulta estimar con precisión el riesgo

Referencias

1. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Team, STREAM, Investigative. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med; 2013.

Derivación para angioplastia comparado con re fibrinólisis en pacientes fibrinolizados sin criterios de reperfusión

Paciente o población: pacientes fibrinolizados sin criterios de reperfusión

Configuración: Pacientes con IAMCEST que consultan a hospitales sin hemodinamia

Intervención: derivación para angioplastia

Comparación: re fibrinólisis

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto esperado (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Re fibrinólisis	Angioplastia de rescate	Diferencia		
Mortalidad cardiovascular seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 286 (1 ECA) ^a	OR 0.53 (0.22 a 1.28)	10.6%	5.9% (2.5 a 13.1)	4.7% menos (8 menos a 2,6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	La angioplastia de rescate muy probablemente reduce la mortalidad comparado con la re fibrinólisis en pacientes con IAMCEST fibrinolizados sin criterios de reperfusión
Eventos cardiovasculares combinados serios (mortalidad total, reinfarto, insuficiencia cardíaca o ACV) Nº de participantes: 286 (1 ECA) ^a	OR 0.49 (0.28 a 0.86)	31.0%	18.0% (11.2 a 27.9)	13.0% menos (19,8 menos a 3,1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La angioplastia de rescate reduce los eventos cardiovasculares combinados serios en pacientes con IAMCEST fibrinolizados sin criterios de reperfusión comparado con la re fibrinólisis
Sangrado mayor seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 286 (1 ECA) ^a	OR 0.56 (0.16 a 1.97)	4.9%	2.8% (0.8 a 9.3)	2.1% menos (4,1 menos a 4,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	La angioplastia de rescate muy probablemente reduce el riesgo de sangrado mayor en pacientes con IAMCEST fibrinolizados sin criterios de reperfusión comparado con la re fibrinólisis

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Amplio intervalo de confianza

Referencias

1. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R, Investigators, REACT, Trial. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med; 2005.

Derivación para angioplastia comparado con permanencia en el centro tratante en pacientes fibrinolizados sin criterios de reperfusión

Paciente o población: pacientes fibrinolizados sin criterios de reperfusión

Configuración: pacientes con IAMCEST que consultan a hospitales sin hemodinamia

Intervención: derivación para angioplastia

Comparación: permanencia en el centro tratante

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto esperado (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Tratamiento conservador	Angioplastia	Diferencia		
Mortalidad total seguimiento: rango 5 días a 6 meses Nº de participantes: 908 (6 ECA) ^a	RR 0.69 (0.46 a 1.05)	10.4%	7.1% (4.8 a 10.9)	3.2% menos (5,6 menos a 0,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	La angioplastia de rescate comparado con la no derivación de los pacientes ante una fibrinólisis fallida muy probablemente reduce la mortalidad en el IAMCEST
Insuficiencia cardíaca seguimiento: rango 5 días a 6 meses Nº de participantes: 851 (4 ECA) ^a	RR 0.73 (0.54 a 1.00)	17.8%	13.0% (9.6 a 17.8)	4.8% menos (8,2 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La angioplastia de rescate comparado con la no derivación de los pacientes ante una fibrinólisis fallida reduce el desarrollo de insuficiencia cardíaca en el IAMCEST
Reinfarto seguimiento: rango 5 días a 6 meses Nº de participantes: 700 (3 ECA) ^a	RR 0.58 (0.35 a 0.97)	10.7%	6.2% (3.8 a 10.4)	4.5% menos (7 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La angioplastia de rescate comparado con la no derivación de los pacientes ante una fibrinólisis fallida reduce la ocurrencia de reinfartos en el IAMCEST
Sangrado menor seguimiento: rango 5 días a 6 meses Nº de participantes: 620 (3 ECA) ^a	RR 4.58 (2.46 a 8.55)	3.6%	16.4% (8.8 a 30.6)	12.8% más (5,2 más a 27,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	La angioplastia de rescate comparado con la no derivación de los pacientes ante una fibrinólisis fallida muy probablemente aumenta el riesgo de sangrados menores en el IAMCEST

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. 2 de los 6 ECA reportaron una tendencia no significativa en la dirección opuesta. Estudios de pequeñas dimensiones

b. Definición de sangrado diferente en los ECA

Referencias

1. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, Kashani A, You JJ, Tu JV, Ko DT. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol; 2007.

Derivación sistemática para angioplastia comparado con revascularización guiada por isquemia en pacientes con fibrinólisis exitosa y alto riesgo clínico

Paciente o población: pacientes con fibrinólisis exitosa y alto riesgo clínico

Configuración: Pacientes con IAMCEST que consultan a hospitales sin hemodinamia

Intervención: derivación sistemática para angioplastia

Comparación: revascularización guiada por isquemia

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto esperado (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Revascularización por isquemia	Angioplastia sistemática	Diferencia		
Mortalidad total seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 3160 (8 ECA) ^a	OR 0.87 (0.60 a 1.24)	4.5%	3.9% (2.7 a 5.5)	0.6% menos (1,7 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	La derivación sistemática para angioplastia en pacientes con IAMCEST de alto riesgo clínico y fibrinólisis exitosa muy probablemente no reduce la mortalidad
Re infarto seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 3160 (8 ECA) ^a	OR 0.62 (0.42 a 0.90)	5.0%	3.2% (2.2 a 4.6)	1.9% menos (2,9 menos a 0,5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La derivación sistemática para angioplastia en pacientes con IAMCEST de alto riesgo clínico y fibrinólisis exitosa reduce el riesgo de re infarto precoz
Sangrado mayor seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 2961 (7 ECA) ^a	OR 0.96 (0.65 a 1.44)	5.0%	4.8% (3.3 a 7.1)	0.2% menos (1,7 menos a 2,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	La derivación sistemática para angioplastia en pacientes con IAMCEST de alto riesgo clínico y fibrinólisis exitosa muy probablemente no reduce el riesgo de sangrados mayores
Mortalidad alejada seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 1392 (3 ECA) ^a	OR 0.73 (0.47 a 1.15)	5.1%	3.8% (2.5 a 5.8)	1.3% menos (2,6 menos a 0,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	La derivación sistemática para angioplastia en pacientes con IAMCEST de alto riesgo clínico y fibrinólisis exitosa muy probablemente reduce ligeramente el riesgo de muerte en el seguimiento a mediano plazo
Re infarto en el seguimiento seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 1392 (3 ECA) ^a	OR 0.56 (0.35 a 0.89)	6.8%	4.0% (2.5 a 6.1)	2.9% menos (4,3 menos a 0,7 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	La derivación sistemática para angioplastia en pacientes con IAMCEST de alto riesgo clínico y fibrinólisis exitosa muy probablemente reduce el riesgo de re infarto en el seguimiento a mediano plazo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. Amplio intervalo de confianza que atraviesa la unidad

b. Empleo variable de inhibidores de la IIb/IIIa

c. Un número bajo de los ECA incluidos en el metaanálisis comunicó seguimiento a mediano plazo

Referencias

1. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. Eur Heart J. 2011.

Derivación sistemática para angioplastia comparado con revascularización guiada por isquemia para pacientes con fibrinólisis exitosa y sin criterios de alto riesgo clínico

Paciente o población: pacientes con fibrinólisis exitosa y sin criterios de alto riesgo clínico

Configuración: Pacientes con IAMCEST que consultan a hospitales sin hemodinamia

Intervención: derivación sistemática para angioplastia

Comparación: revascularización guiada por isquemia

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto esperado (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Revascularización por isquemia	Angioplastia sistemática	Diferencia		
Mortalidad seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 1331 (5 ECA) ^{a,a}	RR 0.76 (0.46 a 1.24)	5.3%	4.0% (2.4 a 6.5)	1.3% menos (2,9 menos a 1,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	La derivación sistemática de pacientes con IAMCEST para angioplastia luego de tratamiento fibrinolítico exitoso (criterios electrocardiográficos de reperusión) y sin criterios clínicos de alto riesgo muy probablemente no reduce la mortalidad total a 30 días
Re infarto seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 1331 (5 ECA) ^{a,a}	RR 0.63 (0.36 a 1.09)	4.8%	3.0% (1.7 a 5.3)	1.8% menos (3,1 menos a 0,4 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	La derivación sistemática de pacientes con IAMCEST para angioplastia luego de tratamiento fibrinolítico exitoso (criterios electrocardiográficos de reperusión) y sin criterios clínicos de alto riesgo podría no reducir el riesgo de re infarto a 30 días
Recurrencia anginosa seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 1132 (4 ECA) ^{a,a}	RR 0.33 (0.13 a 0.86)	11.7%	3.9% (1.5 a 10.1)	7.8% menos (10,2 menos a 1,6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	La derivación sistemática de pacientes con IAMCEST para angioplastia luego de tratamiento fibrinolítico exitoso (criterios electrocardiográficos de reperusión) y sin criterios clínicos de alto riesgo muy probablemente reduce el riesgo de re isquemia a 30 días
Re infarto alejado seguimiento: rango 6 meses a 12 meses Nº de participantes: 962 (3 ECA) ^{a,a}	RR 0.59 (0.30 a 1.19)	6.2%	3.6% (1.9 a 7.3)	2.5% menos (4,3 menos a 1,2 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d}	La derivación sistemática de pacientes con IAMCEST para angioplastia luego de tratamiento fibrinolítico exitoso (criterios electrocardiográficos de reperusión) y sin criterios clínicos de alto riesgo podría reducir el re infarto alejado
Sangrado mayor seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 1331 (5 ECA) ^{a,a}	RR 1.04 (0.51 a 2.13)	2.1%	2.2% (1.1 a 4.5)	0.1% más (1 menos a 2,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	La derivación sistemática de pacientes con IAMCEST para angioplastia luego de tratamiento fibrinolítico exitoso (criterios electrocardiográficos de reperusión) y sin criterios clínicos de alto riesgo muy probablemente no aumenta el riesgo de sangrado mayor a 30 días
Mortalidad alejada seguimiento: rango 6 meses a 12 meses Nº de participantes: 953 (3 ECA) ^{a,a}	RR 0.59 (0.32 a 1.07)	5.8%	3.4% (1.9 a 6.2)	2.4% menos (4 menos a 0,4 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,d,e}	La derivación sistemática de pacientes con IAMCEST para angioplastia luego de tratamiento fibrinolítico exitoso (criterios electrocardiográficos de reperusión) y sin criterios clínicos de alto riesgo muy probablemente no reduce la mortalidad alejada

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Meta-análisis propio en base a los ECA que incluyeron pacientes sin criterios de alto riesgo clínico (no exclusivamente)

b. Análisis realizado en base a estudios que incluyeron pacientes con IAMCEST en general, donde aproximadamente 40% de los pacientes incluidos tendrían criterios de alto riesgo clínico

c. No existió una definición uniforme de este punto final en los ECA incluidos

d. Pérdida de seguimiento en el GRACIA-1 (n=9) fue similar a la diferencia de eventos observados en el ECA en el seguimiento a 12 meses

e. Amplio intervalo de confianza que dificulta la estimación real del efecto

Referencias

1. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. Eur Heart J; 2011.

Aspirina comparado con no tratamiento en IAMCEST dentro de las 24 hs del inicio del cuadro

Paciente o población: IAMCEST dentro de las 24 hs del inicio del cuadro

Configuración: Pacientes con IAMCEST independientemente de la terapia de reperusión a realizar (o no reperusión en IAM evolucionados)

Intervención: aspirina

Comparación: no tratamiento

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto esperado (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Sin antiagregante	Aspirina	Diferencia		
Mortalidad total seguimiento: media 1 meses Nº de participantes: 19302 (15 ECA) ¹	RR 0.80 (0.73 a 0.87)	11.5%	9.2% (8.4 a 10)	2.3% menos (3,1 menos a 1,5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Aspirina administrada al momento del diagnóstico de un IAMCEST reduce la mortalidad total en el seguimiento a 30 días
Mortalidad Cardiovascular seguimiento: media 1 meses Nº de participantes: 19302 (15 ECA) ¹	RR 0.80 (0.73 a 0.87)	11.4%	9.2% (8.4 a 10)	2.3% menos (3,1 menos a 1,5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Aspirina administrada al momento del diagnóstico de un IAMCEST reduce la mortalidad cardiovascular en el seguimiento a 30 días
Reinfarto no fatal seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 19055 (15 ECA) ¹	RR 0.44 (0.35 a 0.56)	2.3%	1.0% (0.8 a 1.3)	1.3% menos (1,5 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Aspirina administrada al momento del diagnóstico de un IAMCEST reduce el reinfarto no fatal en el seguimiento a 30 días
ACV no fatal seguimiento: media 30 días Nº de participantes: 18591 (15 ECA) ¹	RR 0.59 (0.38 a 0.91)	0.6%	0.3% (0.2 a 0.5)	0.2% menos (0,4 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Aspirina administrada al momento del diagnóstico de un IAMCEST reduce el ACV no fatal en el seguimiento a 30 días

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Referencias

1. Collaboration, Antithrombotic, Trialists'. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ; 2002.

Estatinas en dosis altas comparado con estatinas en dosis moderadas/bajas o placebo en pacientes luego de un IAMCEST

Paciente o población: pacientes luego de un IAMCEST

Configuración: Pacientes con IAMCEST independientemente de la terapia de reperfusión a realizar (o no reperfusión en IAM evolucionados)

Intervención: estatinas en dosis altas

Comparación: estatinas en dosis moderadas/bajas o placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efecto absoluto esperado (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Estatinas en dosis moderadas/bajas o placebo	Estatinas en dosis altas	Diferencia		
Eventos vasculares mayores evaluado con: estatinas versus placebo seguimiento: media 4,8 años Nº de participantes: 129526 (21 ECA) 1,a	RR 0.78 (0.76 a 0.81)	13.8%	10.8% (10.5 a 11.2)	3.0% menos (3,3 menos a 2,6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El empleo de estatinas reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mayores luego de un IAMCEST comparado con la no utilización de estos fármacos
Eventos vasculares mayores evaluado con: estatinas dosis altas versus dosis moderadas/bajas seguimiento: media 5,1 años Nº de participantes: 39612 (5 ECA) 1,a	RR 0.78 (0.76 a 0.81)	22.3%	17.4% (17 a 18.1)	4.9% menos (5,4 menos a 4,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas en dosis altas reducen la incidencia de eventos cardiovasculares mayores luego de un IAMCEST comparado con las dosis moderadas/bajas del mismo fármaco

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. Eventos cardiovasculares mayores: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, necesidad de revascularización por cualquier método (cirugía o angioplastia) y accidente cerebrovascular de cualquier tipo

Referencias

1. Collaboration, Cholesterol, Treatment, Trialists', (CTT), C Baigent, L Blackwell, J Emberson, L E Holland, C Reith, N Bhalra, R Peto, E H Barnes, A Keech, J Simes, R Collins. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet; 2010.

Anexo 5 - abreviaturas y definiciones

Abreviaturas

AAS: Aspirina (ácido acetilsalicílico)

ACV: Accidente cerebro vascular

AIT: Accidente isquemico transitorio

ARAI: Antagonista de los receptores de angiotensina II ATC: Angioplastia transluminal coronaria

ATCp: Angioplastia primaria

BCRI: Bloqueo completo de rama izquierda

CPK: Creatininfosfoquinasa

CPK MB: Creatininfosfoquinasa miocárdica

DM: Diabetes mellitus

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECG: Electrocardiograma ECV: Enfermedades cardiovasculares

ECVM: Eventos cardiovasculares mayores

ENT: Enfermedades no transmisibles

EV: Endovenosa

FEy: Fracción de eyección

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

MA: Metaanálisis

NNT: Número necesario a tratar

NND: Número necesario para dañar

OR: *Odds ratio*

PC: Preguntas clínicas

PCM: Primer contacto médico

pREP: Proporción de pacientes reperfundidos

RIC: Rango intercuartiles

RR: Riesgo relativo

RS: Revisión sistemática

STK: Estreptoquinasa

TAPSE: Excursión sistólica del anillo tricuspídeo

TNK: Tenecteplase

TOI: Tamaño óptimo de la información

rTPA: Alteplase

TREP: Tiempo a la reperfusión

Definiciones

Angioplastia coronaria: es un procedimiento mínimamente invasivo mediante el cual se introducen catéteres a través de la arteria radial o femoral, de forma tal de acceder a las arterias coronarias con el fin de visualizarlas por radioscopia y dilatar las obstrucciones significativas a través de una guía ("cuerda"), un balón y un stent.

Angioplastia primaria: es la angioplastia que se realiza sobre una arteria ocluida en el contexto de un IAMCEST, con el fin de reperfundir el territorio afectado en pacientes que no han recibido tratamiento fibrinolítico previo.

Angioplastia de rescate: es la angioplastia urgente que se realiza luego de constatar el fracaso del tratamiento fibrinolítico y con el objetivo de reperfundir el territorio miocárdico comprometido por el IAMCEST.

Angioplastia farmacoinvasiva: consiste en realizar una angioplastia dentro de las 24 hs. de un tratamiento fibrinolítico exitoso en el contexto de un IAMCEST.

Clasificación de Killip y Kimball: se trata de una clasificación en 4 estadios (de A a D o también denominada de 1 a 4) que separa a los pacientes con IAMCEST según su compromiso hemodinámico. Así, un paciente en estadio A o 1 no presenta ninguna complicación hemodinámica; uno en estadio B o 2 presenta signos-sintomatología de insuficiencia cardíaca; el estadio C o 3 hace referencia al edema agudo de pulmón; mientras que el estadio D o 4, al shock cardiogénico (edema de pulmón más hipotensión arterial sostenida con requerimientos de inotrópicos). Esta clasificación tiene una relación directa y exponencial con el riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

Flujo TIMI: clasificación utilizada para valorar el flujo de una arteria coronaria epicárdica. El grado 3 (TIMI 3) se corresponde con un flujo normal y el grado 0 (TIMI 0) con ausencia total de flujo (arteria ocluida).

Recomendación primordial (*Motherhood statement*): Son aquellas que representan procedimientos necesarios y estándares del proceso de atención, para las que existe amplio consenso en la comunidad científica o bien no puede ser posible calificar la calidad de la evidencia, principalmente ante la imposibilidad de realizar estudios que evalúen la intervención (ejemplo: no es factible realizar un ensayo clínico para medir la utilidad de corregir las hipoglucemias porque implicaría dejar al grupo control sin recibir la intervención).

Reperfusión: es el procedimiento por el cual se restituye el flujo sanguíneo coronario de un IAMCEST.

Servicios de hemodinamia con disponibilidad 24x7: aquellos servicios de hemodinamia con capacidad de realizar ATC en contexto de IAMCEST (fundamentalmente primaria y de rescate) con disponibilidad para trabajar las 24 hs. del día, los 7 días de la semana.

Revascularización guiada por isquemia: es el procedimiento por el cual se mejora el flujo sanguíneo a través de una arteria coronaria permeable, pero con obstrucción significativa, la cual genera isquemia demostrada en un territorio miocárdico definido. En la mayoría de los casos esta revascularización puede realizarse mediante angioplastia. Sin embargo, dependiendo de la ubicación de las obstrucciones, el número de vasos comprometidos y otras variables, el paciente puede ser candidato a cirugía de revascularización miocárdica (*bypass* coronario).

Tiempo al Primer Contacto Médico (PCM): período transcurrido entre el inicio de los síntomas de la persona y la consulta con cualquier efector del sistema de salud.

Tiempo PCM-electrocardiograma (ECG): período transcurrido entre el PCM y el primer ECG.

Tiempo diagnóstico - aguja*: período transcurrido desde el primer ECG diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y el inicio de la infusión de fibrinolíticos.

Tiempo diagnóstico - balón*: período transcurrido desde el primer ECG diagnóstico de IAMCEST y el inflado del balón de la angioplastia transluminal coronaria (ATC) dentro de la arteria responsable del infarto.

Tiempo puerta - aguja**: período transcurrido desde el ingreso a la institución y el inicio en la infusión de fibrinolíticos.

Tiempo puerta - balón**: período transcurrido desde el ingreso a la institución y el inflado del balón de la ATC dentro de la arteria responsable del infarto.

Triage: sistema de selección y clasificación de pacientes en los servicios de urgencia, basado en sus necesidades terapéuticas y los recursos disponibles para atenderlo.

*Se considera primer ECG diagnóstico a aquel que permite definir claramente la presencia de un IAMCEST. Si este ECG se realiza en un efector de baja complejidad que luego deriva al paciente para tratamiento de reperfusión, se considerará la fecha y hora de dicho ECG a los efectos de estimar el tiempo total hasta la reperfusión.

**Estos tiempos pueden considerarse tanto para valorar el desempeño de la red en su conjunto como aquel de la institución que va a ofrecer la terapia de reperfusión.

Referencias

- [1] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736–88.
- [2] Estadísticas vitales. Información básica. Ministerio de Salud. Secretaría de Acceso a la Salud. Subsecretaría de Medicamentos e Información Estratégica. Dirección de Estadísticas e Información en Salud; 2019.
- [3] Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-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). *Eur Heart J* 2018;39:119–77.
- [4] Consenso de Infarto Agudo de Miocardio con elevación del Segmento ST. *Revista Argentina de Cardiología*. Vol 83 Supl 4 Octubre 2015 n.d.
- [5] Ferrante D, Tajer C. ¿Cuántos infartos hay en la Argentina? *Rev Argent Cardiol* 2007;75:161-2 n.d.
- [6] Caccavo A, Álvarez A, Bello F y col. Incidencia poblacional del infarto con elevación del ST o bloqueo de rama izquierda a lo largo de 11 años en una comunidad de la provincia de Buenos Aires. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:185-188 n.d.
- [7] Calandrelli M, Caminos M, Bocian J y col. Incidencia anual y letalidad del infarto agudo de miocardio en la Ciudad de San Carlos de Bariloche. Estudio REGIBAR. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:428-434. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v85.i5.10398> n.d.
- [8] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583–612.
- [9] Chandrashekhara Y, Alexander T, Mulasari A, Kumbhani DJ, Alam S, Alexanderson E, et al. Resource and Infrastructure-Appropriate Management of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Low- and Middle-Income Countries. *Circulation* 2020;141:2004–25.
- [10] García Aurelio M, Cohen Arazi H, Higa C y col. Infarto agudo de miocardio con supradesnivel persistente del segmento ST. Registro multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:275-284. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v82.i4.2169> n.d.
- [11] Gagliardi J, Charask A, Perna E y col. Encuesta nacional de infarto agudo de miocardio con elevación del ST en la República Argentina (ARGEN-IAM-ST). *Rev Argent Cardiol* 2016;84:548-557. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i6.9508> n.d.
- [12] Silberstein A, De Abreu M, Mariani J y col. Programa en red para la reperfusión del infarto con telemedicina. *Rev Argent Cardiol* 2015;83(3):187-193 n.d.
- [13] Reina Toral A. Role of Registries and Observational Studies in the Continuous Quality Improvement of Health Care. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:214–5.

- [14] Ferrante D, Spolidoro J, Caruso O y col. Mejora en la reperfusión del infarto de miocardio en Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2013;4:31-8 n.d.
- [15] Calandrelli M, Bocián JL, Saavedra ME, Bonifacio JP, Abriata D, Trevisán M. Calandrelli ME, Bocián JL, Saavedra ME y col. Encuesta sobre el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en hospitales de zonas rurales de Río Negro. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:138-141. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.17176>. *Revista Argentina de Cardiología* 2020;88:138-41. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.17176>.
- [16] Charask A, Castillo Costa Y, D'Imperio H y col. Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST trasladados a centros con hemodinamia. Encuesta Nacional de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del ST en la República Argentina (ARGEN-IAM-ST). *Rev Argent Cardiol* 2017;85:90-102. <http://dx.doi.org/107775/rac.es.v85.i2.10287> n.d.
- [17] Candiello A, Cigalini I, Zangroniz P y col. Iniciativa Stent-Save a life! Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2019;87:210-216. <doi.org/10.7775/rac.es.v87.i3.15158> n.d.
- [18] Huber K, Gersh BJ, Goldstein P, Granger CB, Armstrong PW. The organization, function, and outcomes of ST-elevation myocardial infarction networks worldwide: current state, unmet needs and future directions. *Eur Heart J* 2014;35:1526-32.
- [19] Wong GC, Welsford M, Ainsworth C, Abuzeid W, Fordyce CB, Greene J, et al. 2019 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Guidelines on the Acute Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Focused Update on Regionalization and Reperfusion. *Can J Cardiol* 2019;35:107-32.
- [20] Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Miralles S, Gunturiz C, et al. Changes in Acute Coronary Syndrome Treatment and Prognosis After Implementation of the Infarction Code in a Hospital With a Cardiac Catheterization Unit. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:754-9.
- [21] García-Escudero A, Riccitelli M, Gaito M y col. Demoras en la realización de la angioplastia primaria en los pacientes trasladados con infarto agudo de miocardio: un problema médico-asistencial. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:88-95 n.d.
- [22] Piombo A, Rolandi F, Fitz Maurice M y col. Registro de calidad de atención del infarto agudo de miocardio en los hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:132-138 n.d.
- [23] Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422-30.
- [24] Pomés Iparraguirre H, Conti C, Grancelli H, Ohman EM, Calandrelli M, Volman S, et al. Prognostic value of clinical markers of reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am Heart J* 1997;134:631-8.
- [25] Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-25.
- [26] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised

trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.

- [27] Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349–60.
- [28] 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;343:311–22.
- [29] 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* 1990;336:65–71.
- [30] 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* 1992;339:753–70.
- [31] GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673–82.
- [32] 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.
- [33] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1283–93.
- [34] Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985;6:556–85.
- [35] Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. *Lancet* 1993;342:767–72.
- [36] Armstrong PW, Gershlick AH, 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;368:1379–87.
- [37] Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733–42.
- [38] Jollis JG, Peterson ED, DeLong ER, Mark DB, Collins SR, Muhlbaier LH, et al. The relation between the volume of coronary angioplasty procedures at hospitals treating Medicare beneficiaries and short-term mortality. *N Engl J Med* 1994;331:1625–9.
- [39] Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1573–80.

- [40] Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, Canto JG, Frederick PD, Every NR, et al. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy. *JAMA* 2000;284:3131–8.
- [41] Every NR, Maynard C, Schulman K, Ritchie JL. The association between institutional primary angioplasty procedure volume and outcome in elderly Americans. *J Invasive Cardiol* 2000;12:303–8.
- [42] Srinivas VS, Hailpern SM, Koss E, Monrad ES, Alderman MH. Effect of physician volume on the relationship between hospital volume and mortality during primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:574–9.
- [43] Shiraishi J, Kohno Y, Sawada T, Arihara M, Hyogo M, Yagi T, et al. Effects of hospital volume of primary percutaneous coronary interventions on angiographic results and in-hospital outcomes for acute myocardial infarction. *Circ J* 2008;72:1041–6.
- [44] Bauer T, Hoffmann R, Jünger C, Koeth O, Zahn R, Gitt A, et al. Efficacy of a 24-h primary percutaneous coronary intervention service on outcome in patients with ST elevation myocardial infarction in clinical practice. *Clin Res Cardiol* 2009;98:171–8.
- [45] Navarese EP, De Servi S, Politi A, Martinoni A, Musumeci G, Boschetti E, et al. Impact of primary PCI volume on hospital mortality in STEMI patients: does time-to-presentation matter? *J Thromb Thrombolysis* 2011;32:223–31.
- [46] Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943–57.
- [47] Kristensen SD, 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. *Eur Heart J* 2014;35:1957–70.
- [48] Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716–22.
- [49] 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;358:605–13.
- [50] Danchin N, Popovic B, Puymirat E, Goldstein P, Belle L, Cayla G, et al. Five-year outcomes following timely primary percutaneous intervention, late primary percutaneous intervention, or a pharmaco-invasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction: the FAST-MI programme. *Eur Heart J* 2020;41:858–66.
- [51] Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108:1809–14.
- [52] Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758–68.
- [53] D’Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angio-

plasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32:972–82.

- [54] Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:417–24.
- [55] Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559–68.
- [56] Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705–18.
- [57] Widimský P, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, Bednár F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823–31.
- [58] Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:634–41.
- [59] Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045–53.
- [60] 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;27:1530–8.
- [61] Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDIS-TEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:102–10.
- [62] Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998;97:2202–12.
- [63] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
- [64] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.

- [65] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
- [66] Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang J-L, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018;360:j5855.
- [67] Ravi D, Ghasemiesfe M, Korenstein D, Cascino T, Keyhani S. Associations Between Marijuana Use and Cardiovascular Risk Factors and Outcomes: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2018;168:187–94.
- [68] Singh A, Saluja S, Kumar A, Agrawal S, Thind M, Nanda S, et al. Cardiovascular Complications of Marijuana and Related Substances: A Review. *Cardiol Ther* 2018;7:45–59.
- [69] Martinasek MP, McGrogan JB, Maysonet A. A Systematic Review of the Respiratory Effects of Inhalational Marijuana. *Respir Care* 2016;61:1543–51.
- [70] Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160:939–44.
- [71] Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I, et al. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2016;133:21–30.
- [72] Pagidipati NJ, Hellkamp A, Thomas L, Gulati M, Peterson ED, Wang TY. Use of Prescription Smoking Cessation Medications After Myocardial Infarction Among Older Patients in Community Practice. *JAMA Cardiol* 2017;2:1040–2.
- [73] Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica. Ministerio de Salud de la Nación Argentina ; 2019.

Argentina unida



Ministerio de Salud
Argentina