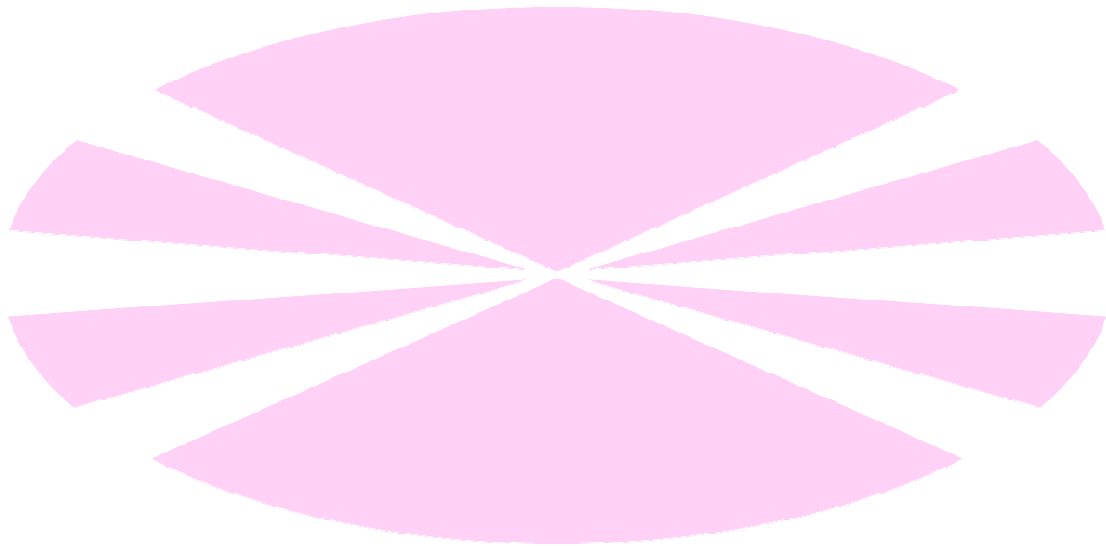
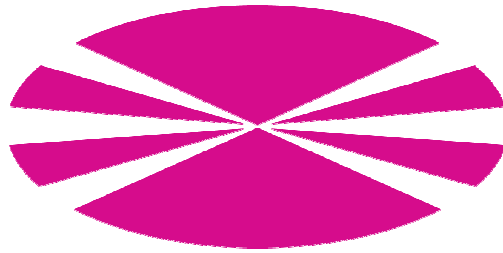


UNIVERSIDADE DA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



*ESTUDIO DE LA TRANSFERENCIA DIRECTA PARA
ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN PACIENTES CON
INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL
SEGMENTO ST: EFECTO EN LOS RETRASOS
TEMPORALES Y EN EL PRONÓSTICO*



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

*ESTUDIO DE LA TRANSFERENCIA DIRECTA PARA
ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN PACIENTES CON
INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL
SEGMENTO ST: EFECTO EN LOS RETRASOS
TEMPORALES Y EN EL PRONÓSTICO*

Rodrigo Estévez Loureiro

A Coruña, 23 de Agosto de 2012

D. ALFONSO CASTRO BEIRAS. Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe del Servicio de Cardiología y Área del Corazón del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña y Catedrático de Universidad del Departamento de Medicina y Director del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña y

D. JAVIER MUÑIZ GARCIA. Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Universidad del área de Medicina Preventiva y Salud Pública del Departamento de Ciencias de la Salud y Secretario del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña

Certifican

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:

ESTUDIO DE LA TRANSFERENCIA DIRECTA PARA ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST: EFECTO EN LOS RETRASOS TEMPORALES Y EN EL PRONÓSTICO

Que para optar al grado de Doctor presenta D. Rodrigo Estévez Loureiro, licenciado en Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa como Tesis Doctoral

A Coruña, 23 de Agosto de 2012

Fdo Alfonso Castro Beiras

Fdo Javier Muñiz García

Resultados parciales del presente trabajo han sido presentados en varias reuniones científicas y su resumen publicado. Asimismo, ha dado lugar a una publicación en una revista internacional:

1. Transferencia directa para angioplastia primaria: efectos en el retraso temporal hasta la reperfusión. Rodrigo Estévez Loureiro, Eduardo Barge Caballero, Raúl Franco Gutiérrez, Alejandro Rodríguez Vilela, Ramón Calviño Santos, José Manuel Vázquez Rodríguez, Nicolás Vázquez González, Alfonso Castro Beiras. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61 (Sup 3): 1-207 / pág. 152
2. Direct Transfer of ST-Elevation Myocardial Infarction Patients for Primary Percutaneous Coronary Intervention from Short and Long Transfer Distances. Rodrigo Estevez-Loureiro, Eduardo Barge-Caballero, Ramon Calviño-Santos, Raquel Marzoa-Rivas, Jose Manuel Vázquez-Rodríguez, Jorge Salgado-Fernandez, Guillermo Aldama-Lopez, Nicolás Vázquez-González, Alfonso Castro-Beiras. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53;A367-A402
3. La transferencia directa para angioplastia primaria reduce los retrasos temporales y mejora el pronóstico de los pacientes con infarto con elevación del ST. Rodrigo Estévez Loureiro, Eduardo Barge Caballero, Raúl Franco Gutiérrez, Juan Antonio Sieira Rodríguez-Moret, Ramón A. Calviño Santos, José Manuel Vázquez Rodríguez, Nicolás Vázquez González, Alfonso Castro Beiras. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62 Supl 3:1-226 / pág. 117
4. Direct transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for primary percutaneous coronary intervention from short and long transfer distances decreases temporal delays and improves short-term prognosis: the PROGALIAM Registry. Estévez-Loureiro R, Calviño-Santos R, Vázquez-Rodríguez JM, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Salgado-Fernández J, Aldama-López G, Barreiro-Díaz M, Varela-Portas J, Freire-Tellado M, Vázquez-González N, Castro-Beiras A. *EuroIntervention.* 2010;6:343-9.

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible este trabajo:

Al Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Maestros y amigos, todo lo que yo pueda hacer es también obra suya.

Al Dr. Alfonso Castro Beiras, Jefe de Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, co-director de este trabajo. Por su entusiasmo contagioso, su estímulo constante, su orientación y tutela y su profundo humanismo.

Al Dr. Javier Muñíz García, epidemiólogo, profesor y secretario del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña, co-director de este trabajo. Por su generosidad y constante apoyo para la realización de este proyecto.

Al Dr. Nicolás Vázquez González, cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Mi más sincero agradecimiento por haberme dado la oportunidad de dedicarme a una auténtica pasión, el intervencionismo coronario. Siempre he sentido su apoyo y su guía en este camino y es uno de los impulsores y visionarios del programa desarrollado en este trabajo.

A la Dra. Marisa Crespo Leiro, cardióloga del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, por su continuo estímulo para realizar trabajos de investigación, sus continuos ánimos incluso en los momentos de más dificultad y por su enorme cariño.

Al Dr. José Manuel Vázquez, cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, por su incansable dedicación a la docencia y por crear en mi el interés por el desarrollo de proyectos de investigación. Ha sido un gran apoyo y un inmejorable consejero.

Al Dr. Ramón Calviño cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, por el apoyo prestado en todo el

proceso de desarrollo de este proyecto, por sus ánimos y su constante deseo de hacerme mejorar.

Al Dr. Jorge Salgado, cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, por ser más que un compañero. Sin sus enseñanzas no sería capaz de haber dado lo máximo en el trabajo día a día y ha sido un apoyo personal constante en toda mi carrera profesional.

A los Dres. Xacobe Flores y Eduardo Barge, co-residentes y compañeros, por ser un ejemplo en todos los caminos que hemos recorrido juntos.

A los Dres. Pablo Piñón y Guillermo Aldama, cardiólogos intervencionistas del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, por sus consejos y enseñanzas en todos los momentos de mi formación.

Al todo el personal de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña por su apoyo, sin su colaboración ningún proyecto sería posible.

A los pacientes con Infarto Agudo de Miocardio y al personal sanitario que les atiende cada día.

A Bea, Nacho y Leti, por aceptarme como soy y ser mi apoyo y sostén ya por más de una década.

A Majo, Patri, María y Sabela, mis hermanas, mi refugio.

A mis padres, los que me dieron todo sin pedir nada a cambio, los que siempre me apoyaron. Ellos han sido ejemplo de humildad y trabajo. Esta tesis es el fruto de su esfuerzo.

**Estudio
de la
transferencia
directa para
angioplastia
primaria
en pacientes
con infarto
de miocardio
con elevación
del segmento ST:**



**Efecto en los retrasos
temporales
y en el pronóstico.**

Rodrigo Estévez Loureiro



Abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico.
ACA/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association.
ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutánea
ACV	Accidente cerebrovascular.
AP	Angioplastia Primaria
APSAC	Anistreplase
ARI	Arteria responsable del IAM
ATP	Adenosintrifosfato.
BIACP	Balón intra-aórtico de contrapulsación.
BRI	Bloqueo de rama izquierda.
CHUAC	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
ECG	Electrocardiograma.
FC	Frecuencia cardíaca
FE	Fracción de eyección.
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
FV	Fibrilación ventricular
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IAMEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
IC	Intervalo de confianza
NRMI	National Registry of Myocardial Infarction
NS	No significativo
OR	Odds ratio
PICI	Plan Integral de Cardiopatía Isquémica
RR	Riesgo relativo
rt-PA	Activador tisular del plasminógeno (recombinante)
SCA	Síndrome coronario agudo.
SEM	Servicios de Emergencias Médicas
SK	Estreptokinasa.
SU	Servicio de Urgencias
TAs	Tensión arterial sistólica
TD	Transferencia directa
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TNK	Tenecteplase
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
UC	Unidad de Coronarios.
UCI	Unidad de cuidados intensivos.
UI	Unidades Internacionales
VI	Ventrículo izquierdo.

Resumen

Este tese doctoral recolle o análisis de 1.194 pacientes con infarto de miocardio con elevación do segmento ST (IAMEST) tratados mediante angioplastia primaria (AP) dentro do programa galego de atención ó infarto de miocardio (PROGALIAM), dos cales 255 foron trasladados directamente ó laboratorio de hemodinámica tras establecer o diagnóstico de sospeita. O resto dos pacientes foron levados en primeira estancia a calquera dos departamentos de emerxencias dos hospitais que compoñen a nosa rede de infarto. A transferencia directa asociouse cunha redución significativa dos atrasos temporais implicados na AP, tanto no tempo contacto-balón como no tempo total de isquemia, observando una redución maior naqueles pacientes procedentes de hospitais non intervencionistas. Os pacientes que recibiron a transferencia directa tiveron menor mortalidade que os que foron atendidos nos departamentos de emerxencias dos hospitais máis próximos, tanto a 30 días, como a 6 meses e ó final do seguimento (que foi de 2,6 anos). Nunha análise de subgrupos observamos que houbo un efecto significativo e beneficioso da transferencia directa, en termos de pronóstico, en pacientes con infarto anterior e presentación precoz (<2 horas). Estes resultados levan-nos a concluír que se trata dunha estratexia segura e eficaz reducindo os atrasos temporais e que se asocia además a un mellor pronóstico.

.....

Esta tesis doctoral recoge el análisis de 1194 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) tratados mediante angioplastia primaria (AP) dentro del programa gallego de atención al infarto de miocardio (PROGALIAM), de los cuales 255 fueron trasladados directamente a la sala de hemodinámica tras establecer el diagnóstico de sospecha. El grupo restante fue derivado en primera estancia a alguno de los departamentos de urgencias de los hospitales que integran nuestra red de infarto. La transferencia directa se asoció con una reducción significativa de los retrasos temporales implicados en la realización de AP, tanto en el tiempo contacto-balón como en el tiempo total de isquemia, y sobre todo en los pacientes que provenían de hospitales no intervencionistas. Los pacientes que recibieron el traslado directo

experimentaron una menor mortalidad que aquellos que acudieron o fueron llevados al servicio de urgencias del hospital más cercano tanto a 30 días, como a 6 meses y al final del seguimiento (que fue de 2,6 años). En un análisis de subgrupos observamos que existía un efecto beneficioso y significativo, en cuanto al pronóstico, en aquellos pacientes con infarto anterior y presentación precoz (<2 horas). Estos resultados nos hacen concluir que es una estrategia segura y eficaz disminuyendo los retrasos temporales y que además que se asocia a un mejor pronóstico.

.....

This thesis shows the analysis of 1194 patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) treated by means of primary percutaneous coronary intervention (PPCI) within the Galician program of myocardial infarction (PROGALIAM). From that group 255 patients were transferred directly to the catheterization laboratory. The remaining group was derived in first stay at any of the emergency departments of hospitals that make up our STEMI network. Direct transfer was associated with a significant reduction of time delays involved in PPCI (both contact-to-balloon and total ischemic time intervals). The benefit was greater in those patients referred from non-interventional hospitals. Patients receiving direct transfer experienced lower mortality than those who came or were brought to the emergency room of the nearest hospital at 30-day, 6-month and at the end of follow-up (2.6 years). In a subgroup analysis we observe that there was a significant and beneficial effect, in terms of prognosis, in patients with anterior wall myocardial infarction and early presentation (<2 hours). These results allow us to conclude that direct transfer is as safe and effective strategy in reducing time delays associated with PPCI and that improves prognosis of patients with STEMI.

Tabla de contenido

Tabla de contenido	1
1. Introducción	5
2. Antecedentes y situación actual del problema	9
2.1 Fisiopatología del IAM	10
2.2 Pronóstico del paciente con IAMEST.....	17
2.3 Tratamiento de reperfusión en el IAMEST.....	20
2.3.1 Fármacos Fibrinolíticos.....	20
2.3.2 Intervencionismo percutáneo en el IAM.....	30
2.4 El efecto tiempo en la aplicación del tratamiento en el IAMEST.....	47
2.4.1 Efecto tiempo en la terapia de reperfusión. Fibrinólisis	48
2.4.2 Efecto tiempo en la terapia de reperfusión. Angioplastia primaria.....	52
2.5 Alternativas existentes para acercar la aplicación de la angioplastia primaria a los límites de tiempo recomendados en las guías	63
2.5.1 ECG prehospitalario.....	65
2.5.2 Proceso de triaje de pacientes y obtención de un ECG de forma rápida en el servicio de Urgencias	65
2.5.3 Proceso de activación del Laboratorio de Hemodinámica.....	66
2.5.4 By-pass del departamento de Urgencias	67
2.5.5 Políticas para el equipo de hemodinámica tras ser activados	67
2.5.6 Procesos para realizar la angioplastia primaria.....	67
2.5.7 Monitorización de datos y feed-back	67
2.5.8 Ambiente organizativo	68
2.6 Protocolo de manejo del IAMEST en Galicia. PROGALIAM.....	70
3. Objetivos	75
3.1 Objetivos:.....	76
4. Pacientes y Métodos	77
4.1 Diseño	78
4.2 Periodo de estudio.....	78
4.3 Ámbito	78
4.4 Población estudiada.....	79
4.5 Criterios de exclusión.....	80

4.6	Protocolo de tratamiento	81
4.7	Procedimiento de angioplastia coronaria	81
4.8	Variables resultado:.....	82
4.9	Definiciones de eventos y seguimiento.....	82
4.10	Análisis estadístico.....	83
4.11	Aspectos éticos.....	84
5.	Resultados	85
5.1	Característica basales de la cohorte de pacientes.....	86
5.2	Factores asociados a la transferencia directa	88
5.3	Intervalos temporales en la angioplastia primaria: cohorte global.....	93
5.4	Intervalos temporales en la angioplastia primaria: hospital intervencionista frente a hospitales no intervencionistas	94
5.5	Eventos clínicos: Análisis de mortalidad	97
5.5.1	Análisis de mortalidad en subgrupos de riesgo.....	105
6.	Discusión	113
6.1	Establecimiento de redes de tratamiento del IAMEST	114
6.1.1	Experiencias Europeas	115
6.1.2	Experiencias en Estados Unidos	118
6.1.3	Variabilidad en la aplicación de angioplastia primaria.....	121
6.1.4	Modelo en red de Galicia: PROGALIAM	123
6.2	Sistema de ambulancias de emergencias médicas (SEM-061) en el manejo del IAMEST.....	124
6.2.1	Porcentaje de utilización de SEM y factores asociados	125
6.2.2	Estrategia de transferencia directa a la sala de hemodinámica	128
6.3	Limitaciones del estudio	142
7.	Conclusiones	145
8.	Anexos	149
9.	Índice de Figuras	157
10.	Índice de tablas	161
11.	Bibliografía	163

1.Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en el mundo desarrollado (1). Entre ellas el infarto agudo de miocardio (IAM) resulta temible por su letalidad inmediata pero también por la morbilidad y la incapacidad física que provoca a largo plazo (2, 3). En el origen del IAM está la oclusión aguda de una arteria coronaria que provoca isquemia miocárdica que, al mantenerse en el tiempo, causa necrosis celular con la consiguiente pérdida irreversible de músculo cardíaco. El conocimiento de que la oclusión trombótica coronaria era la causa del cuadro situó la recuperación del flujo coronario como principal diana terapéutica.

En la segunda mitad de la década de los años 80, quedó establecido el papel beneficioso de los fármacos fibrinolíticos (capaces de destruir el trombo intravascular) en el tratamiento del IAM. Posteriormente, se comprobó que los pacientes beneficiados eran aquellos que se presentaban con elevación del segmento ST (IAMEST), o nuevo bloqueo de rama izquierda, en el electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG) (4). En estos pacientes es posible establecer el diagnóstico de un modo rápido, al observar las alteraciones en el ECG, y aplicar el tratamiento rápidamente.

La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) es otra opción para tratar la oclusión coronaria y reponer el flujo al miocardio distal. Su aplicación requiere personal entrenado y una tecnología que no está disponible en todos los hospitales. A lo largo de los últimos 20 años se han presentado los resultados de múltiples experiencias que compararon el tratamiento con fármacos fibrinolíticos frente a la realización de una angioplastia en la fase aguda en pacientes con IAMEST y la angioplastia es el tratamiento recomendado siempre que se pueda realizar por un equipo con experiencia sin que ello implique un retraso excesivo (5). A pesar de que la angioplastia primaria se ha mostrado superior a la fibrinólisis en cuanto a la reducción de eventos clínicos, es una estrategia de reperfusión que conlleva un gran consumo de recursos, es poco disponible y los retrasos hasta alcanzar la apertura de la arteria son mayores, incluso tan grandes que podrían hacer que se perdiera dicha ventaja del intervencionismo sobre la lisis farmacológica. Es por este motivo que todas las sociedades científicas y las autoridades sanitarias han abogado por crear redes de atención sanitaria que sean capaces de integrar a todos los protagonistas implicados en el manejo de esta patología para conseguir poder realizar el intervencionismo urgente en las ventanas de tiempo recomendadas por las guías de práctica clínica.

Derivado de las recomendaciones y el análisis del Plan Integral de Cardiopatía Isquémica (PICI) (6) y de la Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud (7), en el periodo en que se realizó este trabajo se puso en marcha un programa de asistencia al IAMEST llamado PROGALIAM (PROgrama GALlego de IAM) con la participación del Servicio Galego de Saude, médicos y directivos de hospitales intervencionistas y no intervencionistas, directivos y personal del Servicio de Urgencias Sanitarias 061 y sociedades científicas. El objetivo fue establecer las indicaciones y las vías clínicas para tratar a los pacientes con IAMEST en la Comunidad Autónoma de Galicia y el asegurar el traslado a un hospital intervencionista, de un modo rápido, cuando se considera indicado.

Dentro de las propias redes, la investigación clínica nos ha mostrado diversas estrategias que consiguen disminuir los retrasos inherentes al sistema y acercar los retrasos a los recomendados por las sociedades científicas. Entre ellas está la transferencia directa de pacientes con sospecha de infarto a las salas de hemodinámica sin parar previamente en ningún departamento de urgencias. Aunque inicialmente se preconizaba que los pacientes con sospecha de IAMEST fueran trasladados al departamento de urgencias más cercano donde pudiesen aplicar soporte vital avanzado, siguiendo el modelo de las redes de trauma americanas, a medida que la angioplastia primaria fue ganando enteros como estrategia de tratamiento preferida fueron apareciendo diversas comunicaciones en las que se propugnaba el traslado directo a las salas de hemodinámica. Las observaciones iniciales mostraron que esto disminuía los retrasos en la aplicación del tratamiento, pero también suscitaba varias dudas, como la atención que se le puede proporcionar a un paciente potencialmente grave en ambulancias manejadas por paramédicos o enfermeras (en caso de no disponer de un médico, que es lo más frecuente), las falsas activaciones que esto puede suscitar con la consiguiente quema de recursos y posibles complicaciones para el paciente, la posibilidad de efectuar esta estrategia en zonas rurales o que estén a mucha distancia de las salas de intervencionismo y el papel que tendrá esta actitud en el pronóstico a corto y largo plazo sobre los pacientes con IAMEST.

Por este motivo nos propusimos realizar este estudio, que consiste en investigar en profundidad algunos de estos aspectos: el papel que tiene el traslado directo de los pacientes con IAMEST a las salas de hemodinámica sin parar en punto intermedio en los retrasos temporales inherentes al procedimiento, su efecto en los pacientes

pertenecientes a otras áreas sanitarias pero que dependen de nuestro hospital para realizar el intervencionismo y la asociación que esto puede tener con la mortalidad de dichos pacientes. Surge esta idea en un momento ideal, puesto que el programa ya había echado a andar en el 2005, y ya se contaba con una adecuación importante al protocolo y, además, la información que de este estudio se desprende puede servir como retroalimentación para modificar o para centrar el interés en determinados aspectos que puedan mejorar el programa y con ello la asistencia a nuestros pacientes.

2. Antecedentes y situación actual del problema

2.1 Fisiopatología del IAM

El concepto moderno de infarto agudo de miocardio como entidad clínica, y su primera descripción completa, fue formulado por J. B. Herrick en dos comunicaciones ante la Association of American Physicians en 1912 y 1918 (8). Previamente se habían comunicado hallazgos autópsicos de necrosis miocárdica y se había reproducido esta lesión mediante la oclusión de arterias coronarias en animales de experimentación. Durante las cuatro primeras décadas del siglo XX los trabajos de Herrick tuvieron una gran influencia y los términos de trombosis coronaria e infarto agudo de miocardio se utilizaron como sinónimos. Sin embargo, a partir de la década de 1940 esta relación se puso en entredicho al comunicarse casos de IAM sin trombosis asociada y otros de trombosis sin IAM. En la década de los años 70 la discusión llegó a su máximo apogeo cuando William Roberts, del National Institute of Health, sugirió en 1972 que la trombosis coronaria podría ser la consecuencia y no la causa del IAM. Las hipótesis enfrentadas de la trombosis coronaria como consecuencia o causa del infarto agudo de miocardio se fundamentaban en hallazgos anatomopatológicos, pero los criterios histológicos no eran muy fiables para establecer la antigüedad del trombo, y la lisis espontánea del trombo intracoronario era una posibilidad real.

Cuando DeWood y cols. en 1980 describieron la prevalencia de la oclusión coronaria, observada mediante angiografía, en las primeras horas del IAM, el papel de la trombosis coronaria como causa del IAM quedó bien establecido (9). Al final de la década de 1980, los procesos subyacentes en la formación y evolución de las placas arterioscleróticas coronarias, y en la génesis de los síndromes coronarios agudos (SCA), incluyendo la angina inestable, el IAM sin elevación del segmento ST y el IAM con elevación de ST, eran conocidos en profundidad(10, 11). Desde entonces se avanzó en el conocimiento de los mecanismos más íntimos, de la interacción celular, la importancia de factores inflamatorios, citoquinas y otra gran cantidad de moléculas y moduladores (12).

En resumen, lo que ocurre es que inicialmente el endotelio arterial resulta dañado por estímulos físicos o químicos del tipo de los factores de riesgo cardiovascular, citoquinas proinflamatorias o productos bacterianos, por ejemplo. Como consecuencia de esta agresión, el endotelio expresa moléculas de adhesión que facilitan la fijación de leucocitos. Los leucocitos fijados migran a intima arterial atravesando el endotelio

como resultado de la acción quimiotáctica de citoquinas que están reguladas por señales asociadas con los factores de riesgo cardiovascular. Una vez en el espacio subendotelial, los leucocitos, principalmente monocitos y linfocitos T, se comunican con las células endoteliales y las células musculares lisas de la capa media arterial, mediante señales químicas a través de prostanoïdes, leucotrienos, histamina, citoquinas inflamatorias y el complemento. Una de las primeras consecuencias de esta situación inflamatoria en la placa aterosclerótica inicial es la migración de células musculares lisas de la túnica media a la íntima arterial. Las células musculares lisas proliferan, elaboran una compleja y rica matriz extracelular y secretan metaloproteinasas, igual que lo hacen las células endoteliales y los monocitos, en respuesta a estímulos hemodinámicos, inflamatorios u oxidativos. Esa matriz es rica en proteoglicanos que fijan las lipoproteínas haciéndolas susceptibles a la oxidación lo que mantiene la respuesta inflamatoria local. Además de proliferación celular en la placa aterosclerótica se producen fenómenos de muerte celular y apoptosis, los macrófagos cargados de lipoproteínas fagocitadas mueren y se producen depósitos extracelulares lipídicos que al confluïr originan un núcleo necrótico rico en lípidos (13). Ese “core” lipídico y la cápsula que lo separa de la luz arterial son elementos importantes en la patogénesis de los síndromes coronarios agudos. Podemos ver un resumen de esta patogénesis en la siguiente figura:

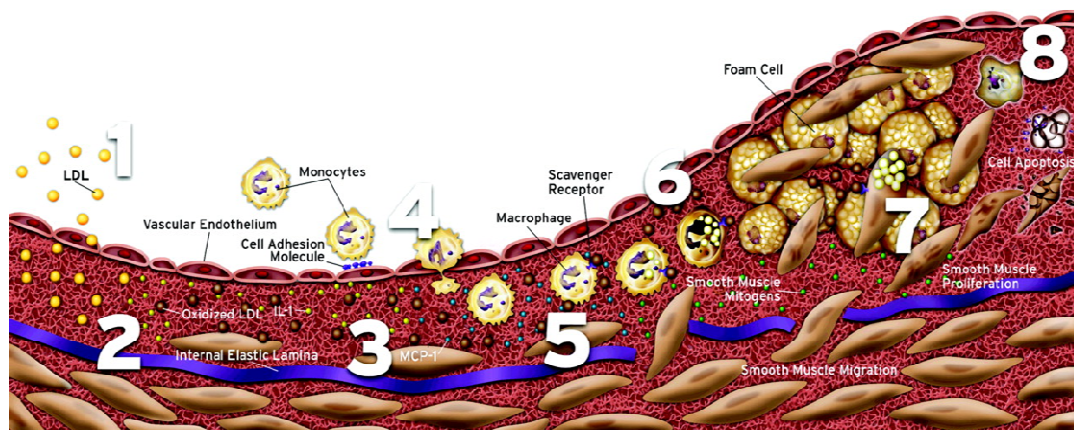


Figura 1. Estadíos en el desarrollo de una lesión aterosclerótica. En primer lugar las partículas LDL pasan al subendotelio donde son oxidadas por macrófagos y células musculares lisas (pasos 1 y 2). La liberación de factores de crecimiento y citoquinas atrae a más monocitos (fases 3 y 4). Los monocitos se transforman en células espumosas por el acúmulo de partículas LDL. Éstas y las células musculares lisas proliferantes producen el crecimiento de la placa (fases 5, 6 y 7). Referencia 13.

La lesión aterosclerótica crece en la íntima arterial y provoca un proceso de remodelado de la arteria dirigido a mantener el calibre de la luz arterial (14, 15). Es decir, la placa aterosclerótica crece hacia afuera en lugar de hacia dentro por lo que resulta posible que un paciente presente una importante carga aterosclerótica sin presentar estenosis angiográficamente significativas (16).

Los síndromes coronarios agudos (SCA) se presentan generalmente de modo imprevisible, como un accidente, y en su origen está la inestabilización de una placa aterosclerótica. En la mayoría de los casos se produce la ruptura de la cápsula fibrosa de la placa aterosclerótica, lo que estimula la formación de trombo que produce una estenosis arterial de forma inmediata. En otros casos no hay ruptura de la capsula fibrosa pero sí erosión que igualmente conduce a la trombosis. Otro fenómeno que se ha descrito y que incrementa la estenosis arterial de un modo agudo es la hemorragia dentro de la placa arteriosclerótica (12).

En estudios autópsicos de pacientes fallecidos por IAM, se ha observado la presencia de trombo coronario en más del 90 % de los casos (17). La causa de la trombosis es la ruptura de placa en la mayoría de los pacientes (18). Las placas rotas o erosionadas estimulan la trombosis porque la exposición del colágeno de la matriz extracelular induce la activación y agregación plaquetaria y, por otra parte, el factor tisular presente en el núcleo de la placa, procedente de los macrófagos y células musculares lisas, es un potente estimulante de la coagulación(19). Estudios anatomopatológicos han mostrado que las placas con tendencia a romperse presentan una capsula fina, un núcleo lipídico grande con numerosas células inflamatorias y escasez de células musculares lisas (20) . Estas lesiones vulnerables, o de alto riesgo, presentan con frecuencia remodelado arterial, crecen hacia el exterior de la arteria de modo que no provocan estenosis y, por lo tanto, no son visualizadas en la angiografía coronaria ni causan isquemia ni síntomas antes de la ruptura y subsiguiente trombosis.

La presentación del SCA parece un fenómeno local: una ruptura de placa que provoca la trombosis en su superficie con la consiguiente estenosis arterial. Sin embargo, la realidad es que se trata de un proceso más difuso, que afecta a amplias porciones del árbol coronario, como se desprende del frecuente hallazgo de múltiples placas rotas en pacientes con SCA tanto en estudios angiográficos como de ecografía intracoronaria o angioscopia (21, 22). Además, se ha observado un gradiente

transmiocárdico positivo de marcadores de inflamación como la mieloperoxidasa, que se incrementa incluso en áreas miocárdicas no relacionadas con la lesión responsable del SCA (23). Estos datos sugieren que en la base fisiopatológica de los SCA se encuentra un proceso inflamatorio difuso de las arterias coronarias.

La trombosis intracoronaria desencadenada por la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica es el mecanismo que desencadena un SCA. En el proceso de trombosis de la placa, la enfermedad coronaria y la inflamación arterial son factores predisponentes, pero no suficientes, para la formación de un trombo con la extensión y volumen necesario para provocar un SCA. Cuando se asocia una situación procoagulante de la sangre o una limitación de los mecanismos de fibrinólisis endógena, la ruptura de la placa es capaz de generar una respuesta trombótica con la intensidad suficiente para provocar la formación de un trombo que puede ocluir completamente la arteria. Por ejemplo, los pacientes con diabetes y obesidad presentan un aumento de los niveles circulantes del factor inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1), lo que disminuye la actividad fibrinolítica de la sangre (24). La trombosis coronaria aguda resulta con frecuencia en microembolización distal, tanto del contenido trombótico como de la placa aterosclerótica. La incidencia de microembolización llega a ser cercana al 80 % en los pacientes con IAM y se ha asociado con microinfartos, arritmias, disfunción contráctil y disminución de la reserva coronaria (25).

La presentación clínica y la evolución dependen de la localización, el grado de obstrucción coronaria y la persistencia de la oclusión. En el IAM con elevación del segmento ST la oclusión coronaria es completa y persistente. La isquemia secundaria a la oclusión coronaria provoca, de inmediato, cambios bioquímicos y metabólicos en las células miocárdicas. En condiciones aeróbicas normales, los miocardiocitos obtienen el 60 – 90 % de la energía para sintetizar adenosín trifosfato (ATP) del metabolismo de los ácidos grasos. Al ocluirse una arteria coronaria, el miocardio que queda sin flujo sanguíneo obtiene energía a partir de la glicólisis anaeróbica, cuyo rendimiento es menor, lo que conlleva una disminución de las reservas de ATP el aumento de la captación miocárdica de glucosa y del consumo del glucógeno intracelular. El descenso de ATP inhibe la ATPasa de Na/K lo que conduce a un incremento celular de Na y Cl. Además se producen alteraciones en el transporte celular en la membrana y el retículo sarcoplásmico que inducen un aumento del Ca citosólico provocando alteraciones en las proteínas contráctiles y activación de proteasas. El piruvato generado como producto

final de la glicólisis anaeróbica no puede ser metabolizado en las mitocondrias (ciclo de Krebs) y se transforma en lactato, el pH intracelular disminuye y, como consecuencia, hay una reducción en la función contráctil y un mayor requerimiento de ATP para mantener la homeostasis intracelular del Ca (26).

Microscópicamente, los miocardiocitos con daño reversible aparecen edematosos e hinchados, el tamaño celular es mayor pero el contenido en glucógeno es menor (27). Las miofibrillas aparecen relajadas y adelgazadas y se observan bandas I prominentes originadas por los miocitos isquémicos no contráctiles. El daño irreversible, la muerte celular, se puede diagnosticar microscópicamente cuando se observan roturas en la membrana celular o la presencia en las mitocondrias de densidades amorfas pequeñas osmiofílicas (28). Estas densidades están compuestas de lípidos, proteínas desnaturalizadas y calcio (29).

Cuando se ocluye una arteria coronaria, la isquemia miocárdica provoca también cambios funcionales y estructurales en el tejido miocárdico. Después de aproximadamente un minuto de isquemia es apreciable una disminución de la contractilidad. El daño irreversible en las células miocárdicas ocurre a los 20-40 minutos de iniciada la isquemia. En un modelo canino se pudo observar que la lesión miocárdica avanza con el tiempo de isquemia desde el endocardio al epicardio(30). A los 15 minutos de la oclusión coronaria no se produce infarto. A los 40 minutos el infarto se localiza en el subendocardio y la necrosis representa aproximadamente un tercio del área de tejido en riesgo. A las 3 horas el área infartada representó el 62 % del área en riesgo y la necrosis fue más extensa cuando la arteria continuaba ocluida de modo permanente, llegando al 75 % del miocardio en riesgo (31). En el tejido miocárdico lesionado como consecuencia de una oclusión coronaria pueden distinguirse dos zonas, una central con ningún o escaso flujo y extensa necrosis celular, y otra zona, marginal, a donde llegan vasos colaterales y que presenta un grado de necrosis variable en función de la severidad y duración de la isquemia y de la importancia de la circulación colateral. De este modo, además de la extensión, severidad y duración de la isquemia, la extensión de la circulación colateral es un factor determinante del tamaño del infarto. El tamaño de la necrosis miocárdica está influenciado también por procesos celulares en respuesta a la isquemia y reperfusión, como son el preconditionamiento isquémico y el daño por reperfusión.

El preconditionamiento isquémico fue inicialmente descrito como la disminución del tamaño del infarto experimental que ocurría cuando se provocaban uno o varios episodios de isquemia de corta duración antes de la oclusión coronaria prolongada. Los mecanismos celulares del preconditionamiento no están completamente dilucidados pero sí se ha demostrado que conlleva una reducción de las necesidades energéticas del miocardio. El efecto protector del preconditionamiento isquémico se ha demostrado no solo en estudios experimentales sino también en el contexto clínico en pacientes sometidos a cirugía o angioplastia coronaria y en pacientes con IAM y angina en las 24 horas previas (32).

El conocimiento de que la causa última del IAM es la oclusión arterial trombótica permitió establecer como objetivo terapéutico la repermeabilización coronaria y la consecuente perfusión del miocardio isquémico. La perfusión miocárdica resuelve la isquemia, evita que progrese el daño miocárdico y que aumente el volumen de tejido necrótico. Se ha demostrado que la perfusión miocárdica también se asocia a un daño reflejado en la disminución de la contractilidad, menores umbrales arritmogénicos, la muerte de miocitos dañados pero viables y la disfunción microvascular. La causa de este daño por perfusión parece estar relacionada con sobrecarga celular de calcio, radicales libres de oxígeno y actuación de los neutrófilos (33, 34). Así la perfusión coronaria produce un beneficio al aportar flujo sanguíneo de nuevo al miocardio pero también un daño en el territorio isquémico, aunque el balance es favorable, con más tejido salvado que dañado, sobre todo cuanto más precozmente se restaura el flujo arterial coronario.

Desde finales de los años 70 se conoce que los IAM transmurales pueden crecer en las semanas siguientes y que esta expansión está relacionada inversamente con la supervivencia (35). La extensión transmural del IAM es un condicionante de la expansión o remodelado posterior y la preservación de islas de miocardio viable en el epicardio parece disminuir la expansión del IAM. Se ha demostrado que el remodelado ventricular está condicionado, incluso tardíamente, por la presencia de tejido viable después de realizar una angioplastia coronaria con éxito (36).

Otras respuestas del miocardio a la isquemia, que pueden presentarse después de un IAM, son el aturdimiento miocárdico y el miocardio hibernado. En ambos casos se trata de tejido miocárdico disfuncionante pero viable y con capacidad de recuperar su función contráctil. El aturdimiento miocárdico se ha demostrado después de oclusiones

coronarias breves durante la angioplastia coronaria, con recuperación de la función hasta varios días después. En pacientes con IAM que fueron tratados con fibrinolíticos pudo observarse una recuperación de la función en los 6 meses posteriores (37). El miocardio hibernado es un concepto similar pero es este caso la isquemia es crónica, la arteria coronaria que lo irriga presenta una estenosis u oclusión que no permite un flujo normal al tejido. En pacientes con IAM y oclusión permanente de la arteria responsable, además del área necrótica puede haber miocardio hibernado que contribuya a una disfunción contráctil más severa y que podría recuperarse al revascularizarlo. El tejido hibernado puede ser identificado con ecocardiografía de estrés, resonancia nuclear magnética o técnicas isotópicas que pueden valorar la perfusión y la actividad metabólica (38).

Puntos destacados

El origen fisiopatológico del infarto agudo de miocardio es la oclusión trombótica que se produce sobre una placa aterosclerótica de una arteria coronaria. La consecuencia de la interrupción del flujo coronario al tejido miocárdico se produce a nivel celular, provocando desde cambios metabólicos sutiles hasta la muerte de la célula. El hecho definitivo del IAM es precisamente la muerte o necrosis celular que conlleva una pérdida de función contráctil cardíaca y graves consecuencias sobre la supervivencia y la calidad de vida del paciente.

El tamaño del IAM es un factor con gran influencia en la morbimortalidad. Depende de la duración de la isquemia, la extensión del territorio afectado, la presencia de circulación colateral y la resistencia del tejido a la isquemia. La isquemia miocárdica puede producir otras respuestas en el miocardio como el preconditionamiento, que lo hace más resistente a la isquemia, el aturdimiento miocárdico y el miocardio hibernado.

La restauración del flujo coronario de modo temprano disminuye la extensión de la necrosis miocárdica y es un objetivo terapéutico principal en el tratamiento de los pacientes con IAM.

2.2 Pronóstico del paciente con IAMEST

Como se ha explicado, el daño miocárdico, consecuencia de la isquemia prolongada, domina todo el cuadro clínico del IAM. La severidad, localización y extensión del daño miocárdico condiciona la presentación clínica, la presencia de complicaciones y el pronóstico a largo plazo. Se estima que la mayoría de las muertes de los pacientes con IAM se producen antes de llegar al hospital (39-41). Es difícil actuar sobre los pacientes que no sobreviven al traslado al hospital la mayoría de los cuales fallecen súbitamente debido a arritmias ventriculares. Se ha comprobado que la asistencia rápida, en los primeros minutos, a estos pacientes, multiplica la probabilidad de supervivencia (42, 43). Por ello se ha propugnado la puesta en marcha de programas de entrenamiento de los ciudadanos en reanimación cardiopulmonar y la utilización de desfibriladores semiautomáticos situados en lugares públicos (44) con el objetivo de disminuir la mortalidad prehospitalaria. Sin embargo, el mayor avance en la disminución de la mortalidad en estos pacientes se ha conseguido en el ambiente hospitalario. La supervivencia de los pacientes que llegan al hospital ha mejorado en las últimas décadas, con la creación de Unidades Coronarias específicas para tratar a estos pacientes y con el desarrollo de nuevos fármacos y técnicas terapéuticas, consecuencia de una mejor comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad (45). En la década de los años 60, antes de la introducción de las Unidades Coronarias (UC), la mortalidad hospitalaria de los pacientes con IAMEST se situaba en el 25-30 % (46). A mediados de los años 80, cuando ya estaba extendida la asistencia en UC pero no la utilización del tratamiento fibrinolítico, se documentó una mortalidad del 18 % en el primer mes (47).

En nuestro entorno datos conjuntos de los registros PRIAHMO I, II y MASCARA en el que se realiza un análisis de pacientes con IAMEST en 1995, 2000 y 2005 nos muestran que en el año 2005 la mortalidad a 28 días de estos pacientes se sitúa en el 6% y en el 9,4% a los 6 meses. Se ha objetivado una reducción significativa de la mortalidad con respecto a las cifras del año 2000, situadas en el 12,3% y en el 14,6% respectivamente (48). Similar mortalidad a la del año 2000 fue observada en el registro IBERICA realizado en 1997(49). Factores asociados a dicha disminución son el incremento del uso de la terapia de reperfusión, fundamentalmente de la angioplastia primaria, que en este estudio se situaba en el 72,3% en el año 2005, lo cual contrasta con el 8,5% del registro IBERICA (49). Asimismo, también se encontraron como

factores independientes de aumento de supervivencia con respecto a años previos el incremento en la prescripción de bloqueadores beta, uso de fármacos antitrombóticos y de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. A nivel europeo una reciente publicación de la Euro Heart Survey ACS III que analizó a 7655 pacientes con IAMEST nos muestra también una disminución significativa de la mortalidad intrahospitalaria con respecto a años previos, situándose a finales del 2008 en el 6,6%, reflejando nuevamente el incremento el porcentaje de pacientes que reciben terapia de reperfusión y la mayor precocidad para recibir la misma (50). Más allá de la precisión en la letalidad, que varía dependiendo de múltiples circunstancias como la edad de los pacientes, el ámbito de desarrollo del estudio, la realidad es que el IAM conlleva una importante mortalidad precoz aún después del desarrollo experimentado en su tratamiento en las últimas décadas.

Desde hace 30 años se conoce que hay factores individuales que son predictores de mortalidad en los pacientes ingresados por IAMEST (46). Aunque ha habido importantes avances en el tratamiento de estos pacientes, esos factores continúan manteniendo su valor predictivo actualmente. Desde tiempo se conoce que una mayor edad, historia previa de diabetes, una mayor extensión del área infartada (IAM previo y localización anterior del IAM actual), peor situación hemodinámica (mayor grado de clase Killip, hipotensión, taquicardia) y mayor tiempo de retraso hasta el tratamiento, incrementan la mortalidad a los 30 días (51). En el estudio español la edad, el sexo femenino, la localización anterior del infarto y la clase Killip máxima alcanzada durante el ingreso se comportaron como factores asociados de forma independiente con la mortalidad a 28 días (48). Sin embargo, en la literatura no está tan claro si el sexo es un factor que condiciona la supervivencia después de un infarto o la mayor mortalidad observada en mujeres obedece a la presencia de otros factores pronósticos o a un diferente manejo terapéutico (52-54).

Las dos variables derivadas de la enfermedad coronaria que más condicionan el pronóstico son la función sistólica ventricular izquierda y, en menor medida, la extensión de la enfermedad coronaria (55). Lo mismo ocurre en los pacientes con IAMEST(56, 57).

Puntos destacados

El IAM conlleva una alta mortalidad precoz, de modo que una importante proporción de pacientes no llegan al hospital. La supervivencia de los pacientes que llegan al hospital ha mejorado notablemente con la puesta en marcha de las Unidades Coronarias y, más tarde, con los avances en el tratamiento de reperfusión coronaria y terapia antitrombótica. Actualmente la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con IAM se sitúa alrededor del 10 % dependiendo de las características de los pacientes. En los pacientes que son adecuados para tratamiento de reperfusión, la mortalidad intrahospitalaria se sitúa alrededor del 5 % y puede ser aún menor en poblaciones seleccionadas.

2.3 Tratamiento de reperfusión en el IAMEST

El conocimiento de la fisiopatología del IAMEST, particularmente del papel que juega la oclusión trombótica de la arteria coronaria, permitió situar como objetivo terapéutico principal la recuperación del flujo en la arteria ocluida. Se desarrollaron fármacos, llamados fibrinolíticos o trombolíticos, dirigidos a romper los puentes de fibrina con el objetivo de lisar el trombo coronario oclusivo, reperfundir la arteria coronaria y restaurar el flujo distal. En las décadas de 1980 y 1990 se publicaron los resultados de varios estudios clínicos que mostraron la eficacia de esta nueva clase de fármacos. Posteriormente se desarrollaron nuevos fármacos fibrinolíticos, más selectivos o con ventajas en la posología, y los estudios clínicos se dirigieron a la realización de comparaciones frente a los agentes trombolíticos más clásicos. Al mismo tiempo, y aprovechando el desarrollo de las técnicas de revascularización percutánea, algunos centros comenzaron a poner en marcha programas de angioplastia coronaria urgente en la fase aguda del IAMEST y a comparar los resultados con los obtenidos por la fibrinólisis. Estas experiencias monocéntricas estimularon el desarrollo y expansión de la angioplastia coronaria como técnica de reperfusión coronaria en la fase aguda del IAMEST, de modo que fue posible realizar estudios multicéntricos dirigidos a contrastar el tratamiento fibrinolítico con la angioplastia coronaria en este contexto clínico. Las comparaciones entre ambas estrategias terapéuticas profundizaron en el análisis de diferentes situaciones clínicas, modelos asistenciales, tipo de paciente, etc. y permitieron elaborar recomendaciones de tratamiento, aunque aún hay cuestiones sin responder y aspectos en los que persiste la controversia. En esta sección se resumen las experiencias científicas y el conocimiento obtenido sobre el tratamiento de reperfusión en el IAMEST.

2.3.1 Fármacos Fibrinolíticos

Los fibrinolíticos o trombolíticos son fármacos capaces de activar de modo directo o indirecto el sistema fibrinolítico endógeno, catalizando la conversión de plasminógeno en plasmina, que es una proteasa que degrada la fibrina provocando la lisis del trombo. La primera utilización de un fibrinolítico en el tratamiento del infarto agudo de miocardio fue comunicada por Fletcher en 1958 (58). En las décadas de 1960 y 1970 se realizaron 24 ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de los fármacos fibrinolíticos en el IAM. Sin embargo sus déficits metodológicos -administración hasta 72 hs después

del inicio de los síntomas, utilización de dosis bajas de estreptoquinasa (SK) y escaso tamaño muestral para demostrar un beneficio en la supervivencia- junto con la falta, en ese momento, de una base teórica para la administración de fibrinolíticos, llevaron al abandono de esta terapia en el IAM (59). A finales de los años 70 se comunicaron buenos resultados con la administración intracoronaria de SK, con una tasa de reperfusión de aproximadamente el 60 %, y el estudio Western Washington mostró una reducción significativa en la mortalidad a 30 días (60). Estos resultados alentaron de nuevo el interés por el tratamiento trombolítico en el IAM que se centró en la vía intravenosa, ya que la administración intracoronaria suponía una importante limitación para la aplicación de esta terapia. El resultado conjunto de varios ensayos clínicos, de pequeño tamaño, que evaluaron el efecto de la SK intravenosa en pacientes con IAM indicaba una posible reducción de la mortalidad en los pacientes tratados en las primeras 24 hs del inicio de los síntomas (61). Para dilucidar la cuestión de la eficacia del tratamiento fibrinolítico por vía intravenosa en los pacientes con IAM era necesario realizar estudios con un gran número de pacientes. Desde entonces, más de 200.000 pacientes con IAM han participado en estudios de fármacos fibrinolíticos con asignación aleatoria, probablemente no hay otra área de la medicina en la que un tratamiento haya sido investigado de modo tan extenso (59).

En 1986 se publicó el primero de los grandes ensayos clínicos, realizado en Italia por el Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI) (62). En este estudio se incluyeron 11.712 pacientes con sospecha de IAM de menos de 12 horas de duración, que fueron aleatorizados a tratamiento con una perfusión intravenosa de 1.500.000 Unidades Internacionales (UI) de SK durante 45-60 minutos o a no recibir tratamiento. El tratamiento con SK disminuyó la mortalidad intrahospitalaria (entre 14 y 21 días de hospitalización en el 90 % de los pacientes) en un 18 % (10,7 % de mortalidad en el grupo de SK y 13 % en el grupo control; $p=0,0002$). Muy importante fue la observación de que un menor retraso desde el inicio de los síntomas se acompañó de un mayor beneficio sobre la mortalidad (Figura 2), tema que se abordará pormenorizadamente en una sección específica más adelante. En el subgrupo de pacientes con mayor retraso, entre las 9 y 12 horas, no se observó ningún beneficio, mientras que el tratamiento en la primera hora disminuyó la mortalidad en casi un 50%. El beneficio del tratamiento se mantuvo en grupos de diferente edad y sexo, aunque fue mayor en los pacientes con IAM anterior, de localización múltiple y en

aquellos sin IAM previo. La incidencia de eventos adversos relacionados con la SK, particularmente la hemorragia y la reacción anafiláctica, fue baja. En este estudio, el tratamiento anticoagulante se dejó a criterio de cada UC participante y aproximadamente solo un 20 % de los pacientes fueron anticoagulados. La tasa de reinfarto y angina postinfarto fue mayor en el grupo de SK.

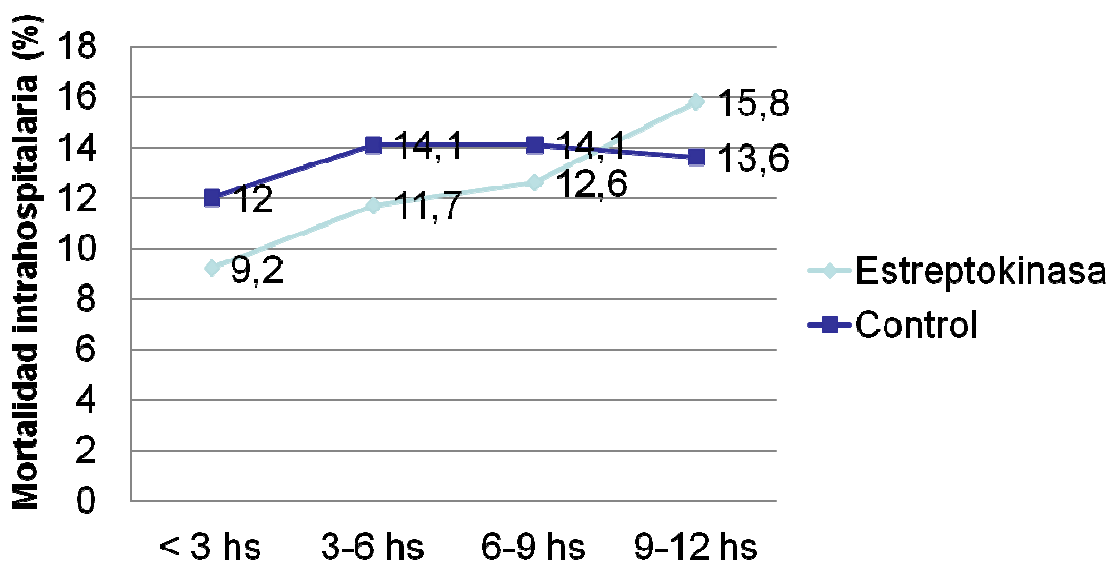


Figura 2: Mortalidad intrahospitalaria dependiendo del retraso al inicio del tratamiento y de la rama de tratamiento asignada. Estudio GISSI. Referencia 62.

Al año persistía el beneficio del tratamiento con SK en la reducción de la mortalidad (17.2 % frente al 19 % del grupo control; $p= 0.008$) y el efecto más acusado en los pacientes tratados en las primeras 6 horas también se mantenía (63).

Quizás el estudio más importante en el tratamiento de reperusión del IAM en esta época fue el estudio ISIS-2 (64). Su importancia radica en que, además de confirmar la eficacia de la SK, descubrió el papel de la aspirina en la fase aguda del IAM y el comportamiento sinérgico de ambos fármacos. En este estudio, de diseño factorial, se incluyeron 17.187 pacientes con sospecha de IAM en las 24 horas previas a la aleatorización. A los 35 días la mortalidad en los pacientes tratados con SK (1,5 millones de UI en perfusión durante una hora) se redujo en un 25 % (9,2 % SK vs 12 % con placebo; $p< 0,00001$), en los pacientes tratados con aspirina (160 mg/24 hs durante 1 mes) se redujo un 23 % (9,4 % vs 11,8 %; $p< 0,00001$) y en los pacientes tratados con

ambos fármacos la mortalidad disminuyó en el 42 % (8 % vs 13,2 %; $p < 0,00001$). La mortalidad a los 35 días en cada uno de los subgrupos del estudio ISIS-2 se representa en la Figura 3. El beneficio mayor sobre la mortalidad se produce en el subgrupo de pacientes tratados en las primeras 4 horas pero se extiende a los tratados entre las 5 y 12 horas y entre las 13 y 24 horas. La asociación de SK y aspirina también disminuyó la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) (aumentaron los hemorrágicos pero disminuyeron los isquémicos), reinfarto, rotura cardíaca y parada cardíaca.

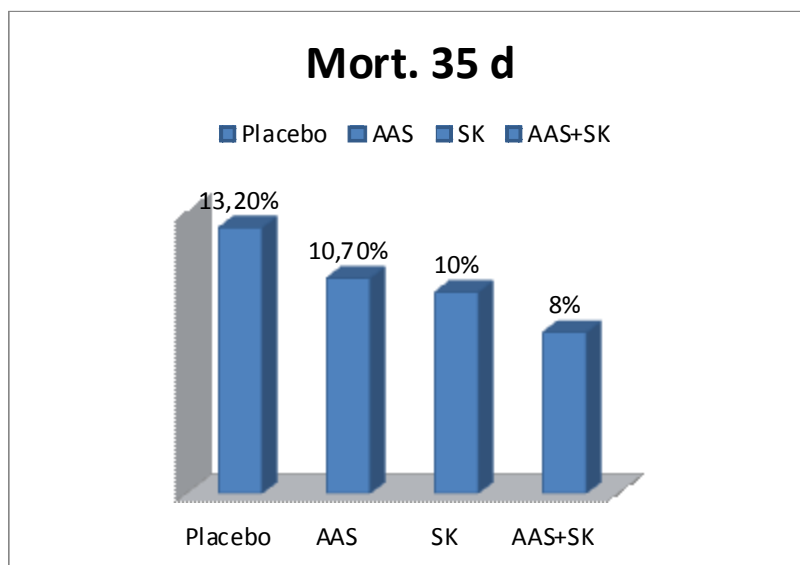


Figura 3: Mortalidad a 35 días en los 4 grupos de tratamiento del estudio ISIS-2.

Referencia 64.

La SK es una proteína no enzimática aislada a partir del *Streptococcus* betahemolítico del grupo C de Lancefield. La SK forma un complejo con el plasminógeno que es capaz de activar el plasminógeno circulante y da lugar a un estado lítico sistémico con disminución del fibrinógeno circulante. La SK es inactiva hasta que se combina con el plasminógeno.

La síntesis del complejo SK-plasminógeno, con una protección de su centro activo mediante acilación con grupos p-anisóide de un residuo de serina situado en el centro catalítico de la cadena ligera beta del plasminógeno (denominado APSAC o anistreplasa), ofrecía la ventaja de disponer de un trombolítico activo sin necesidad de unirse al plasminógeno. Además su vida media era más prolongada por lo que podía ser administrado en un bolo durante 5 minutos y podía unirse a la fibrina del coágulo por lo que se suponía que era más fibrinoespecífico. El estudio AIMS (65) enfrentó a APSAC frente a placebo en pacientes con sospecha de IAM de inicio en las últimas 6 hs y con

elevación del segmento ST en el ECG. Incluyó a 1004 pacientes y se finalizó prematuramente debido al beneficio demostrado por el fármaco en un análisis intermedio. La mortalidad a 30 días fue menor en el grupo tratado con APSAC (6,4 % vs 12,2 %, $p= 0,0016$) y el beneficio se mantuvo durante un año. Aunque la mortalidad fue mayor en los pacientes con un retraso mayor de 4 horas y con una edad mayor de 65 años, el efecto favorable del APSAC sobre la mortalidad persistió en estos subgrupos.

Tanto la SK como, en menor medida, el APSAC producen una alteración generalizada de la coagulación, ambos pueden producir hipotensión y ambos son antigénicos, dando lugar a una respuesta de formación de anticuerpos que puede desencadenar una reacción alérgica o anafiláctica. Con la intención de superar estas limitaciones se desarrolló, mediante tecnología recombinante, el activador tisular del plasminógeno (rt-PA). El rt-PA es una proteasa que es sintetizada por las células endoteliales y liberada en respuesta a diferentes estímulos. Tiene la particularidad de que es una enzima débil en la sangre circulante pero cuando se encuentra unida a la fibrina, incrementa 1000 veces su capacidad de activar el plasminógeno y transformarlo en plasmina. Es por lo tanto un trombolítico fibrinoespecífico, con una importante actividad dentro del trombo de fibrina pero una potencia escasa en la sangre circulante, y esta particularidad debía traducirse clínicamente en un menor riesgo de hemorragia. La vida media del activador tisular del plasminógeno es de solamente 5 minutos por lo que es preciso administrarlo en perfusión durante varias horas.

El estudio anglo-escandinavo ASSET comparó el rt-PA frente a placebo en pacientes con sospecha de IAM que se hubiera iniciado en las 5 horas previas (66). No hubo criterios electrocardiográficos de inclusión. El rt-PA se administró en un bolo de 10 mg, seguido de una infusión de 50 mg durante una hora y de 20 mg/h durante otras dos horas más. El estudio incluyó 5011 pacientes y la mortalidad en el primer mes fue inferior en el grupo tratado con rt-PA (7,2 % frente a 9,8 % en el grupo placebo, $p= 0,0011$).

A finales de los años 90, en resumen, se había demostrado la eficacia de varios fármacos trombolíticos en estudios de gran tamaño muestral y se había definido la importancia de la aspirina en este contexto. Quedaba por establecer el papel del tratamiento anticoagulante, los subgrupos de mayor beneficio y comparar los diferentes trombolíticos entre sí.

Varios estudios no mostraron diferencias significativas en la mortalidad a corto plazo entre rt-PA, SK y APSAC, situándose alrededor del 10 % a los 30 días (67-71). El rt-PA producía un leve incremento del riesgo de ACV hemorrágico y total, pero reducía la tasa de reinfarto(69-71). El estudio GUSTO incluyó a 41.021 pacientes con IAM de inicio en las 6 horas previas y elevación del segmento ST, y comparó cuatro grupos de tratamiento: SK + heparina subcutánea, SK + heparina iv, t-PA en infusión acelerada + heparina iv y t-PA + SK + heparina iv (72). La infusión acelerada de t-PA se realizaba en 90 minutos en lugar de las 3 horas de la infusión clásica. Los mejores resultados en términos de mortalidad a 30 días se consiguieron en el grupo de t-PA y heparina (6,2 % frente a 7,3 % de la SK en ambos grupos, $p= 0,001$, y frente a 7,0 % en el grupo de ambos fibrinolíticos combinados, $p= 0,04$). La incidencia de ACV fue mayor en el grupo tratado con la combinación de t-PA y SK (1,64 %), y menor en los pacientes tratados con SK (1,22 %). La pauta de tratamiento con t-PA acelerada salió muy reforzada porque la incidencia combinada de muerte y ACV a los 30 días fue la menor de todos los grupos (7,2 % vs 8 % de los pacientes tratados con SK, $p= 0,006$). En el grupo tratado con t-PA hubo también menos reacciones alérgicas y menos complicaciones. Las diferencias entre la t-PA y la SK en la mortalidad a 30 días fueron menos importantes y no alcanzaron significación estadística en los pacientes mayores de 75 años (debido a un exceso de ACV hemorrágico de casi el doble en el grupo de t-PA), en los pacientes con IAM inferior y en aquellos que se presentaban con más de 4 horas desde el inicio de los síntomas. El t-PA se mostró también más eficaz que el APSAC y que la combinación de ambos (73).

La tercera generación de fibrinolíticos buscaba superar las limitaciones del t-PA, particularmente una forma de administración más sencilla y una mayor seguridad. La tenecteplasa (TNK), administrada en un solo bolo iv demostró una eficacia similar a la rt-PA (mortalidad a 30 días 6,18 vs 6,15 %) con una menor incidencia de hemorragia no cerebral y de necesidad de transfusión en el estudio ASSENT-2 (74).

Un análisis de nueve ensayos clínicos que habían incluido más de 1000 pacientes cada uno, 58600 en total, expuso los resultados de subgrupos y estableció algunas bases para el tratamiento que aún continúan vigentes (4). El tratamiento fibrinolítico evita 18 muertes en los primeros 35 días por cada 1000 pacientes tratados. Este beneficio se produce en los pacientes con bloqueo de rama izquierda (BRI) o elevación del segmento ST en el ECG y no se observa en los pacientes con depresión del segmento ST o ECG

normal. A partir de este descubrimiento el tratamiento dirigido a reperfundir la arteria coronaria se reserva para los pacientes con síntomas sugestivos de IAM y que presentan un ECG con elevación persistente del segmento ST o BRI de nueva aparición. Estos criterios ofrecen la posibilidad de establecer un diagnóstico e instaurar un tratamiento de modo rápido sin necesidad de esperar a los resultados de pruebas analíticas.

Los pacientes mayores de 75 años son un grupo especial por su elevada mortalidad después de un IAM y mayor riesgo de ACV o hemorragia. En la revisión de FTT collaborative group (4) se observó una mayor incidencia de ACV en los pacientes mayores de 75 años, pero la mortalidad a los 35 días fue menor en el grupo tratado con fibrinolíticos. Aunque se comunicó una mayor mortalidad en pacientes ancianos tratados con fibrinolíticos frente a los tratados con placebo, según datos provenientes de un registro (75), un análisis posterior, excluyendo a los pacientes con contraindicación para fibrinólisis, mostró un beneficio en la supervivencia a un año en los pacientes tratados con fibrinolítico o angioplastia (76). Un registro sueco con casi 7000 pacientes también observó una disminución de la mortalidad y hemorragia cerebral al año en los pacientes tratados con fibrinolítico (77).

El desarrollo de los fármacos fibrinolíticos permitió, por primera vez, disponer de un tratamiento dirigido a solucionar la causa del IAM, la oclusión trombótica coronaria. El restablecimiento del flujo sanguíneo en la arteria disminuye la necrosis miocárdica y reduce el tamaño del IAM, lo cual, como se ha comprobado, influye beneficiosamente en la supervivencia. El intenso trabajo de investigación desarrollado en este campo ha permitido también delinear las limitaciones de los fármacos fibrinolíticos y nos ha hecho comprender que la reperusión arterial coronaria en el IAM no era un asunto cerrado.

Limitaciones del tratamiento fibrinolítico

En primer lugar, la eficacia de los fármacos fibrinolíticos no es completa. La eficacia para conseguir un flujo normal (Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] grado 3, ver Tabla 1) en la arteria coronaria ocluida es de aproximadamente el 50 % para el rt-PA(78). En la Figura 4 se muestra la proporción de pacientes que alcanzaron flujo TIMI grado 2 y 3 a diferentes intervalos después de iniciado el tratamiento con rt-PA. Es necesario decir que estos resultados obtenidos con rt-PA son probablemente los mejores posibles con tratamiento fibrinolítico porque la eficacia de la SK es menor (78,

79). Por otra parte, el retraso en la instauración del tratamiento fibrinolítico disminuye su eficacia en términos de permeabilización a los 90 minutos(80, 81).

Grado 0	ausencia de perfusión: el contraste no pasa más allá de la oclusión.
Grado 1	penetración sin perfusión: el contraste sobrepasa el lugar de la oclusión pero queda colgado y no opacifica todo el lecho distal a la estenosis
Grado 2	perfusión parcial: el contraste rellena todo el lecho arterial distal a la oclusión pero lo hace de modo más lento que en áreas donde no hubo oclusión.
Grado 3	perfusión completa: el flujo anterógrado rellena todo el lecho vascular y lo hace con la misma rapidez que otros vasos.

Tabla 1: Definición de perfusión en los estudios TIMI . Referencia 79.

El estudio GUSTO puso de relieve la importancia de alcanzar un flujo normal en la arteria coronaria, ya que la mortalidad a los 30 días fue de 8,9 % en los pacientes con flujo TIMI 0 o 1 a los 90 minutos, del 7,4 % si el flujo era TIMI 2 y del 4,4 % en caso de flujo TIMI 3 (78, 82).

Para empeorar la situación, la reperfusión lograda con el tratamiento fibrinolítico no es estable ni duradera. Así, la tasa de reclusión coronaria en los pacientes que alcanzan un flujo normal a los 90 minutos, está entre el 5 y el 8 % en la primera semana y llega a ser del 25-30 % a los 3 meses, la incidencia de reinfarto es del 4 % y la recurrencia de la isquemia es de 20 % a los 30 días(72, 78, 83).

En segundo lugar, el tratamiento fibrinolítico se asocia a un mayor riesgo de hemorragia, razón por la cual está contraindicado cuando la situación del paciente aumenta la probabilidad de sangrado o este puede acarrear un daño vital (84, 85). Particularmente grave es el ACV, cuya incidencia se encuentra entre el 1,3 y el 2 % dependiendo del tipo de fibrinolítico y del tratamiento antitrombótico asociado y que está causado en un 50-60 % de los casos por hemorragia intracraneal. El tratamiento fibrinolítico supone un exceso de 3,9 ACV por cada mil pacientes tratados y suele ocurrir en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento (4). La edad avanzada, sexo

femenino, menor peso, hipertensión arterial (HTA) o historia de ACV previo se han asociado con la incidencia de hemorragia intracraneal (86-88). La mortalidad a los 30 días de los pacientes que sufren una hemorragia intracraneal supera el 50 % (89) .

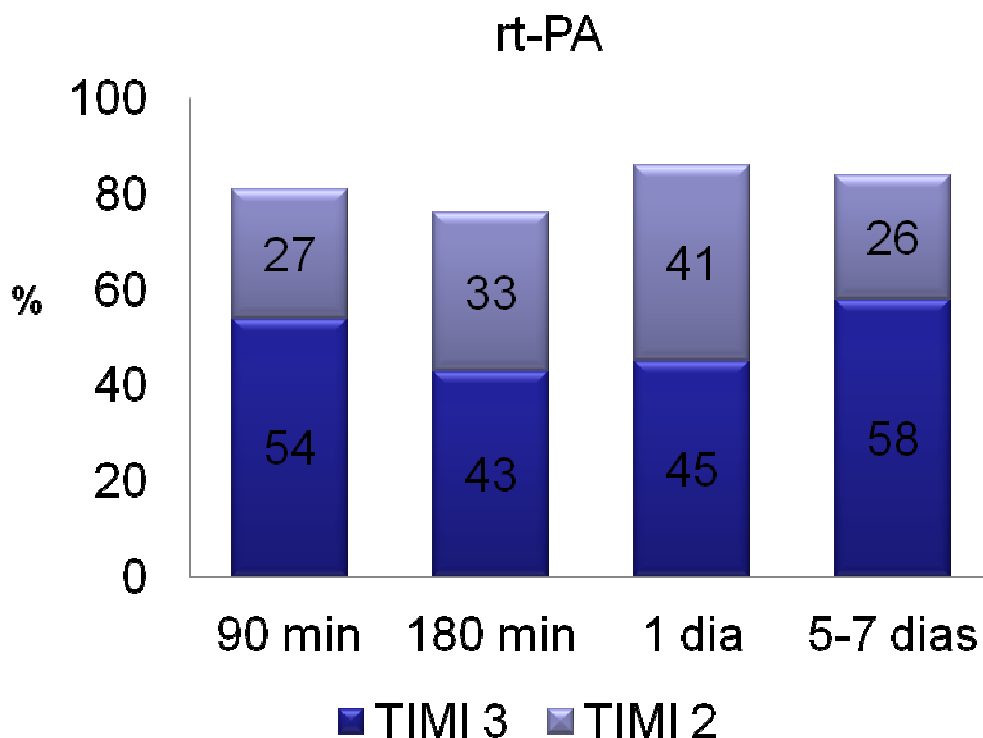


Figura 4: Porcentaje de perfusión completa o parcial (TIMI 2 o 3) alcanzado mediante tratamiento con rt-PA a diferentes intervalos desde el inicio del tratamiento).Referencia 78.

El temor a los efectos secundarios condiciona que un 30 % de los pacientes con IAMEST no reciban tratamiento fibrinolítico debido a la presencia de alguna contraindicación o a causas no claras, pero posiblemente relacionadas con el temor a los efectos secundarios de la fibrinólisis (90).

Por último, el diagnóstico de la eficacia del tratamiento fibrinolítico no puede realizarse de un modo fiable mediante pruebas no invasivas. La desaparición de los síntomas, principalmente el dolor torácico, puede sugerir que la fibrinólisis ha sido eficaz en la recanalización de la arteria coronaria ocluida, pero la administración de analgésicos potentes puede distorsionar el significado del cese de los síntomas. Por otra parte el dolor torácico persiste habitualmente, aún cuando la arteria se haya

repermeabilizado y solamente un tercio de los pacientes refieren desaparición del dolor torácico (91). La resolución de la elevación del segmento ST en el ECG después del tratamiento fibrinolítico es un indicador de permeabilidad de la arteria coronaria. Si la resolución de la elevación del segmento ST es completa, puede asegurarse que la fibrinólisis ha sido eficaz pero la resolución completa ocurre en un pequeño porcentaje de pacientes (91, 92). Se ha evaluado la fiabilidad diagnóstica de varios criterios electrocardiográficos, pero el problema es que no hay una especificidad y sensibilidad lo suficientemente elevadas para estar seguros de la eficacia de la fibrinólisis (93). La cinética de liberación de los marcadores de daño miocárdico se modifica si la arteria coronaria vuelve a tener flujo y “lava” las proteínas de la zona necrótica. La aparición de un pico precoz o un ascenso rápido en la concentración de los marcadores de daño miocárdico se ha relacionado con la apertura de la arteria coronaria. Más difícil es establecer con seguridad que la arteria continúa ocluida después del tratamiento fibrinolítico sobre la base de los resultados analíticos (94).

Utilizando una combinación de criterios clínicos, electrocardiográficos y analíticos que supuestamente identificaba a pacientes con fibrinólisis fallida, se observó sin embargo que solo un 60 % de los casos presentaban arterias ocluidas y en un 25 % la fibrinólisis había sido eficaz y la arteria presentaba un flujo normal, TIMI 3 (95) (Figura 5).

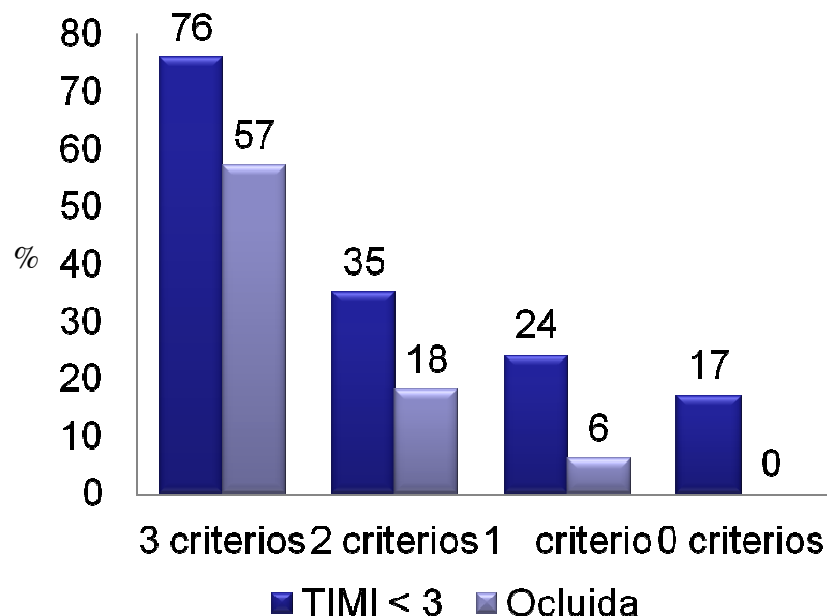


Figura 5: Identificación de arteria responsable del IAM con flujo anormal (TIMI < 3) o completamente ocluida (TIMI 0) según el número de criterios que presenta el paciente: persistencia del dolor torácico, resolución del segmento ST inferior al 50 % y ausencia de pico precoz de mioglobina. Referencia 95.

Puntos destacados

Los fármacos fibrinolíticos constituyeron la primera oportunidad de disponer de una medida terapéutica dirigida a tratar la causa del IAM, esto es, la oclusión trombótica de una arteria coronaria. Su eficacia clínica y su efecto beneficioso sobre la supervivencia de los pacientes quedaron acreditados en varios estudios que reunieron a decenas de miles de pacientes. Las comparaciones entre distintos fármacos fibrinolíticos han demostrado una mayor eficacia de los fármacos fibrinoespecíficos como el rt-PA. Las limitaciones más importantes de estos fármacos están relacionadas con su ineficacia para recanalizar la arteria ocluida y restablecer un flujo coronario normal en un porcentaje importante de los pacientes tratados, la reoclusión de la arteria en las siguientes horas o días, la incidencia de eventos adversos, principalmente hemorrágicos, que implica su contraindicación en algunos pacientes y, finalmente, la dificultad para establecer con seguridad la eficacia del tratamiento en cuanto a la permeabilización arterial.

2.3.2 Intervencionismo percutáneo en el IAM

A finales de la década de 1970 e inicio de los años 80, en el mismo momento que se publicaban los resultados de la fibrinólisis intracoronaria, se realizaron los primeros estudios sobre la angioplastia en el IAM, asociada o no a la fibrinólisis intracoronaria (96-99). Se comprobó que la realización de una angioplastia coronaria en este contexto era un procedimiento seguro, con escasas complicaciones, que conseguía una estenosis residual menor que la fibrinólisis, que era eficaz cuando la fibrinólisis no reperfundía la arteria ocluida o la estenosis residual era severa, y que mejoraba la función ventricular. La angioplastia realizada después de la fibrinólisis con infusión intravenosa de t-PA mejoraba la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con el ejercicio y disminuía la incidencia de angina post-infarto (100). Varios estudios observacionales, unicéntricos y no aleatorizados, comunicaron una tasa de éxito en la permeabilización coronaria entre el 83 y el 97 %, una mortalidad hospitalaria entre 1,5 y 9,3 % y una incidencia de reoclusión coronaria del 2 al 13 %(101) . El shock cardiogénico, la enfermedad de 3 vasos, una fracción de eyección (FE) reducida, la edad avanzada, el infarto de localización anterior y la angioplastia fallida se mostraron predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria (102).

El estudio de la angioplastia coronaria en pacientes con IAM se realizó en escenarios muy diferentes dependiendo de la aplicación previa de tratamiento fibrinolítico y la relación temporal entre las dos terapias. Exponente de esta variedad es un metaanálisis de estudios aleatorizados en el que se recogen varios tipos de comparaciones:

- Angioplastia directa o primaria frente a fibrinólisis.
- Angioplastia después de fibrinólisis frente a fibrinólisis sola. Esta categoría se subdivide en:
 - Angioplastia inmediata, tan pronto como sea posible.
 - Angioplastia precoz, en las siguientes horas o días.
 - Angioplastia retrasada, al menos 4 días después de la fibrinólisis.
 - Angioplastia de rescate, cuando se sospecha que la fibrinólisis no fue eficaz.

La complejidad aumentaba por el hecho de que en algunos estudios la angioplastia post-fibrinólisis se realizaba de modo sistemático pero en otros solamente se realizaba bajo ciertas condiciones (103).

Hasta el momento actual, la ACTP en el IAM se ha estudiado en este variado escenario de modo que, para una mejor comprensión, es preferible analizar cada situación de modo separado.

Angioplastia primaria o directa

Las observaciones procedentes de experiencias de hospitales individuales en los últimos años de la década de los 80 y los primeros de la década de los 90 –en un momento en que no se utilizaba stent intracoronario- mostraron que la angioplastia primaria conseguía la permeabilización arterial en el 90 % de los pacientes, con una incidencia de mortalidad intrahospitalaria en torno al 7,5 % y una tasa de reoclusión del 10 % (101). Estas experiencias iniciales pusieron de manifiesto que la angioplastia primaria (AP) además de lograr una alta tasa de permeabilización de la arteria coronaria ocluída, se asociaba con una baja incidencia de hemorragias graves, isquemia recurrente y muerte. En ese momento, la fibrinólisis intravenosa era el tratamiento de reperfusión estándar en pacientes con IAMEST, y la AP constituía una alternativa prometedora, situación que obligaba a la comparación de ambas opciones en estudios diseñados con este propósito. Podemos observar los un resumen de los datos más relevantes de estos estudios en la siguiente tabla:

Autor/año	n	Inclusión	Grupos	Stent	Eventos
Grines 1993	395	IAMEST <12 h	ACTP vs rtPA	No	AP: > éxito, <ACV, < isquemia recurrente, < reinfarto, < muerte intrahosp.
Zijlstra 1993	142	IAMEST <6 h	ACTP vs SK	No	AP: >FEVI, <hemorragia, < reinfarto, < isquemia recurrente
Gibbons 1993	108	IAMEST <12 h	ACTP vs tPA	No	Ambas estrategias: =FEVI, = miocardio salvado, ≈ eventos a 12 meses
Ribeiro 1993	100	IAMEST < 6h	ACTP vs SK	No	≈ eventos, ≈ permeabilidad de la arteria a las 48 h
Gusto IIb	1138	IAMEST <12 h	ACTP vs tPA	No	AP: disminuye evento combinado muerte/reIAM no fatal/ACV no fatal

Tabla 2: Principales estudios comparando lisis y angioplastia en IAMEST. ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea, rtPA: activador tisular del plasminógeno recombinante; AP: angioplastia primaria; ACV: accidente cerebrovascular, IAM: infarto agudo de miocardio.

El estudio PAMI (Primary angioplasty in myocardial infarction) (104), en el que participaron 12 hospitales, incluyó a 395 pacientes que se presentaron en las primeras 12 hs del inicio de un IAMEST. Todos los pacientes recibieron heparina y AAS y fueron aleatorizados a tratamiento con rt-PA o AP. La tasa de éxito (estenosis residual menor del 50 % y flujo TIMI 2-3) de la AP fue del 97 % y el grupo de pacientes tratados con angioplastia primaria presentó una menor incidencia de ACV hemorrágico (0 % vs 2 %, p=0,05), de isquemia recurrente (10,3 vs 28 %, p<0,001), de reinfarto (2,6 vs 6,5 %, p=0,06) y de muerte intrahospitalaria (2,6 vs 6,5 %, p=0,06). En los pacientes de mayor riesgo, la mortalidad intrahospitalaria fue significativamente menor en el grupo de AP (2 vs 10,4 %, p=0,01). La incidencia de muerte y reinfarto también fue significativamente menor en los pacientes tratados con AP durante el ingreso hospitalario (5,1 vs 12 %, p=0,02) y a los 6 meses (8,5 vs 16,8 %, p=0,02). En este estudio la necesidad de transfusión fue similar en los dos grupos de tratamiento debido a una mayor incidencia de hemorragia en el grupo de AP en pacientes que fueron sometidos a cirugía coronaria y a un exceso de hemorragia local en el acceso vascular que alcanzó un 2 %.

En otro estudio unicéntrico sobre 142 pacientes con IAMEST en las primeras seis horas y sin contraindicación para fibrinólisis, la AP disminuyó el riesgo de hemorragia, la incidencia de reinfarto y la isquemia recurrente (105). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo al alta fue mayor en el grupo de AP con respecto al de SK (51 ± 11

vs 45 ± 12 , $p=0,004$). La arteria responsable del infarto se encontraba permeable en el 68 % de los pacientes tratados con SK a los 21 días y el 91 % de los pacientes tratados con AP a los 3 meses ($p=0,001$). Los pacientes tratados con AP también mostraron una mayor capacidad de ejercicio, una menor incidencia de angina y de isquemia electrocardiográfica en la prueba de esfuerzo realizada antes del alta, aún cuando el 31 % de los pacientes aleatorizados a SK fueron sometidos a una intervención percutánea durante el ingreso.

Pero no todos los resultados de las comparaciones fueron tan favorables a la angioplastia. En un estudio sobre 108 pacientes no se observaron diferencias entre AP y fibrinólisis en la cantidad de miocardio salvado, ni en la fracción de eyección ni en los eventos clínicos a 12 meses (106). Otro estudio de pequeño tamaño (100 pacientes) no mostró diferencias en el resultado clínico entre AP y fibrinólisis y además la permeabilidad de la arteria responsable del infarto a las 48 hs era similar en ambos grupos (74 % ACTP vs 80 % SK) (107). El estudio GUSTO Iib (108) incluyó a 1138 pacientes en las primeras 12 horas de un IAM con elevación del segmento ST. La incidencia del resultado combinado de muerte, reinfarto o ACV incapacitante a los 30 días fue mayor en el grupo tratado con fibrinólisis [13,6 vs 9,6 %, $p=0,033$; OR (IC 95%): 0,67 (0,47-0,97)]. A los 6 meses, la diferencia ya no resultó estadísticamente significativa (15,7 vs 13,3 %), probablemente debido a la alta tasa de reoclusión coronaria en los primeros meses en una época de escasa utilización de stents intracoronarios. En este estudio la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue mayor en el grupo tratado con angioplastia, con excepción de la hemorragia intracraneal. La tasa de éxito de la angioplastia fue baja (77 % con estenosis residual menor del 50 %) y se puso de manifiesto una fuerte relación entre el flujo TIMI final en la arteria responsable del IAM y la mortalidad a los 30 días en el grupo tratado con angioplastia: 21,4 % en el TIMI grado 0, 14,3 % en el TIMI 1, 19,9 % en el TIMI 2 y 1,6 % en el TIMI 3.

Asimismo, en un subanálisis del registro MITI (109) no se observaron diferencias en los eventos a corto y largo plazo entre la angioplastia primaria y la fibrinólisis. El 25 % de los pacientes tratados con fibrinólisis fueron tratados también con angioplastia en las primeras 24 horas. Factores asociados con una mayor mortalidad a los 3 años fueron la edad avanzada, una historia previa de insuficiencia cardíaca, infarto o cirugía coronaria y localización anterior del infarto.

En un momento en que la escasez de centros que realizaban angioplastia primaria no permitía realizar estudios incluyendo a un elevado número de pacientes, un metaanálisis de 7 ensayos clínicos que compararon angioplastia primaria con fibrinólisis demostró que la angioplastia primaria reducía la incidencia de muerte y la combinación de muerte o IAM a corto plazo (103).

Algunos estudios realizados en subtipos de pacientes demostraron que la AP disminuyó la incidencia de muerte intrahospitalaria y a los 6 meses en los infartos de localización anterior (110) y la incidencia de complicaciones, intrahospitalarias y al año, en los infartos de cara inferior (111). En pacientes mayores de 65 años y sin contraindicación para fibrinólisis, la angioplastia disminuyó la incidencia de complicaciones intrahospitalarias y la mortalidad a los 30 días y al año según datos de un registro sobre más de 20.000 pacientes americanos. El efecto beneficioso, sobre la mortalidad, de la angioplastia fue más acusado en las mujeres y menos importante en los pacientes “ideales”, que llegaban en las primeras 6 horas con un ECG con elevación de ST o BRI (112).

En seguimientos prolongados se comprobó que la angioplastia coronaria no solo disminuía la mortalidad precoz sino que este efecto se mantenía a los cinco años (13 % vs 24 %; RR: 0,54, IC 95 %: 0,36-0,87) (113). Además la incidencia de reinfarto fue menor en el grupo de la angioplastia debido a una permeabilidad más prolongada de la arteria responsable del infarto en el grupo de la angioplastia primaria, que a los 3 meses presentaba un flujo normal (TIMI grado 3) en el 90 % de los casos, mientras que esta proporción era del 65 % al mes en el grupo tratado con SK.

En los pacientes en shock en las primeras 36 horas después de un IAM, la revascularización precoz no disminuyó la mortalidad a los 30 días (46,7 % vs 56 %; NS), pero si a los 6 meses (50,3 vs 63,1 %, $p= 0,027$), cuando se comparó con el tratamiento médico (114). Dos tercios de los pacientes de ese estudio fueron revascularizados inicialmente mediante angioplastia, más de la mitad con implante de stent, y un tercio mediante cirugía. En el análisis post-hoc de subgrupos, los pacientes menores de 75 años obtenían un mayor beneficio sobre la mortalidad, ya evidente a los 30 días, mientras que la mortalidad de los pacientes mayores de 75 años mostró una tendencia a ser mayor en el grupo asignado a angioplastia.

Las ventajas terapéuticas de la angioplastia primaria sobre la fibrinólisis incluyen una menor incidencia de ACV -particularmente hemorrágico-, una probabilidad elevada de

permeabilizar la arteria ocluida, superior al 90 %, mayor que la conseguida con los fármacos fibrinolíticos, y además su eficacia no resulta tan afectada por el retraso hasta el tratamiento, manteniéndose una tasa similar de permeabilización arterial incluso después de las 12 horas de evolución del IAM(115-117). Esto se traduce en que la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que llegan con un retraso superior a 3 horas es significativamente menor cuando se tratan con angioplastia que cuando se aplica un tratamiento fibrinolítico (118).

Además, la realización de AP permite la estratificación del riesgo del paciente en los primeros momentos, conocer la anatomía coronaria y la posible necesidad de una intervención quirúrgica urgente. A diferencia de la fibrinólisis, no presenta contraindicaciones relativamente frecuentes y el resultado sobre la permeabilización directa se conoce de modo inmediato y directo.

Los hándicaps de la angioplastia primaria son 1) la disponibilidad de realizar una coronariografía e intervención percutánea por parte de personal con experiencia, que no existe en la mayoría de los hospitales durante las 24 horas del día; y 2) el retraso en el inicio del tratamiento impuesto por la necesidad de trasladar al paciente al laboratorio de hemodinámica que puede implicar incluso el traslado a otro hospital.

El tratamiento fibrinolítico tiene la ventaja teórica de que puede instaurarse de modo rápido en cualquier lugar, incluso antes de llegar al hospital cuando el paciente es atendido por personal cualificado del servicio de emergencias médicas. Esta estrategia se conoce como fibrinólisis prehospitalaria y su eficacia ha sido explorada en varios estudios que difieren en el tipo de personal que atiende al paciente (médico o paramédico) y en el modo de realizar el diagnóstico del ECG: “in situ” o por un especialista “a distancia”. En el estudio MITI (119), hubo una reducción importante en la instauración del tratamiento fibrinolítico en el grupo asignado a tratamiento prehospitalario (77 vs 110 min), pero no se observó una disminución significativa del tamaño del IAM, mejoría de la fracción de eyección del VI ni reducción de la mortalidad. En el estudio EMIP (120) se disminuyó en 55 min de media el tiempo de inicio del tratamiento lítico y la mortalidad cardíaca disminuyó (8,3 vs 9,8 %), sin embargo no hubo diferencias en la mortalidad global. En este último estudio se observó un aumento de la incidencia de fibrilación ventricular (FV) y shock en el grupo de tratamiento hospitalario. Combinando los resultados de varios estudios se observó una reducción en la mortalidad del 18 % cuando se realiza fibrinólisis prehospitalaria en

comparación con la administración en el hospital. En un estudio (121) que comparaba el efecto del tratamiento de lisis prehospitalaria, administrada por los médicos generales, con el tratamiento en el hospital, se observó una reducción en el tiempo hasta el tratamiento de 139 min y una disminución de la mortalidad al año de un 52 % (10, 4 vs 21, 6 %). Estos resultados deben recibirse con cautela porque se trató de un grupo de pacientes muy seleccionado, la inclusión no requería criterios de ECG y el diagnóstico de IAM se confirmó solo en un 60 %.

La trombolisis prehospitalaria puede ser una opción en aquellas situaciones en las que el transporte del paciente a un centro hospitalario se retrase más de una hora. Debe tenerse en cuenta que solamente un 3-5 % de los pacientes son elegibles para tratamiento prehospitalario y que el mayor beneficio del tratamiento prehospitalario se basa en evitar los retrasos en el servicio de urgencias e intrahospitalarios. Se ha comunicado que solamente el 20 % de los pacientes son tratados en los primeros 30 minutos de su llegada al hospital, mientras que a los 55 minutos aún no se ha tratado al 50 % de los pacientes (122). Un protocolo que minimice los retrasos intrahospitalarios puede resultar en unos beneficios similares al de un programa de trombólisis prehospitalaria y con menor coste(123).

La fibrinólisis prehospitalaria tiene como objetivo acortar el tiempo hasta el inicio del tratamiento fibrinolítico, por lo que sería el abordaje ideal para tratar el IAM con fármacos fibrinolíticos si no hubiera distorsiones provocadas por los casos de diagnóstico difícil y la necesidad de establecer un sistema de asistencia complejo. El estudio CAPTIM (124) comparó la fibrinólisis extrahospitalaria y posterior traslado del paciente a un hospital intervencionista por si fuera preciso realizar una angioplastia de rescate, con una estrategia de traslado al hospital para realizar una angioplastia directa. El estudio fue terminado prematuramente por falta de financiación y la incidencia de muerte, reinfarto o ACV incapacitante a los 30 días fue del 8,1% en el grupo de fibrinólisis y de un 6,1 % en el grupo de angioplastia directa ($p=0,29$). Estos resultados, obtenidos en un escenario de angioplastia muy accesible en los pacientes tratados con fibrinolíticos, en el que hasta un tercio se sometieron a angioplastia urgente, muestran que ambas estrategias son similares si se dispone de un sistema de asistencia a las emergencias bien entrenado como es el caso del SAMU francés. En un análisis posterior se mostró una tendencia a una menor mortalidad a los 30 días en los pacientes tratados con fibrinólisis y que habían sido aleatorizados en las primeras dos horas de dolor,

aunque la incidencia de reinfarto y ACV fue mayor en este subgrupo (125). Después de las primeras dos horas de presentación, la tendencia era a una menor incidencia de muerte, reinfarto y ACV en el grupo tratado con angioplastia directa.

La utilización de stent es superior a la angioplastia con balón en términos de reducción de eventos isquémicos a los 6 meses (126) y la antiagregación con Abciximab parece disminuir la mortalidad y reinfarto a los 30 días (127).

Angioplastia de Rescate.

Aunque la angioplastia primaria es la terapia de reperfusión ideal en pacientes con IAMEST, la fibrinólisis es la más utilizada debido a su amplia disponibilidad. Como ya se ha comentado previamente, la eficacia de la fibrinólisis para restaurar el flujo coronario es limitada y menos del 60 % de los pacientes alcanzan un flujo TIMI 3. La observación de que la mortalidad es mayor cuando no se consigue restablecer un flujo epicárdico normal (78, 82) ha provocado un considerable debate sobre cuál es la mejor estrategia de tratamiento cuando fracasa la fibrinólisis.

Algunos estudios de pequeño tamaño han comparado la angioplastia con una estrategia conservadora en pacientes con IAM y arteria coronaria ocluida después de la fibrinólisis. Un análisis conjunto de los datos reveló que la angioplastia disminuía la incidencia de insuficiencia cardíaca a corto plazo y mejoraba la supervivencia a largo plazo (128). Los pacientes con infartos extensos se benefician en mayor medida, como se desprende de los resultados del estudio RESCUE I en el que se incluyeron pacientes con IAM de cara anterior y arteria coronaria responsable ocluida después de tratamiento fibrinolítico, y en el que la incidencia de muerte o insuficiencia cardíaca severa a los 30 días fue del 6% en los pacientes tratados con angioplastia con balón y del 17 % en el grupo tratado de modo conservador ($p < 0,05$) (129).

Sin embargo, en la práctica clínica la decisión sobre la estrategia a seguir debe tomarse sobre la base de datos clínicos y no angiográficos. Pocos estudios aleatorizados se han realizado sobre la actitud a seguir con los pacientes con IAMEST, tratados con fibrinolíticos y con persistencia de los síntomas y/o elevación del segmento ST. En el estudio MERLIN se incluyeron pacientes cuyo ST a los 60 minutos después de instaurado el tratamiento fibrinolítico no se había normalizado en al menos el 50 %. A los 30 días hubo una tendencia no significativa a una menor mortalidad en el grupo tratado con angioplastia (con o sin stent) con respecto al grupo de estrategia

conservadora (130). La realización de angioplastia disminuyó la necesidad de ulterior revascularización pero la incidencia de ACV fue mayor.

El estudio REACT incluyó también a pacientes sin resolución del ST mayor del 50 % a los 90 minutos de iniciado el tratamiento fibrinolítico y comparó 3 estrategias: angioplastia de rescate, repetir la fibrinólisis o tratamiento conservador. La incidencia del evento combinado de muerte, reinfarto, ACV o insuficiencia cardíaca severa a los 6 meses fue significativamente menor en el grupo de angioplastia (15,3 %) que en el de tratamiento conservador (28,9 %) o en el de nueva trombólisis (31 %) ($p < 0,01$) (131). La fibrinólisis repetida no produjo ningún beneficio clínico (Figura 6).

Aún no se ha podido demostrar un beneficio aislado sobre la mortalidad en pacientes tratados con angioplastia de rescate. El análisis agrupado de los datos de todos los estudios aleatorizados muestra una tendencia casi significativa a una menor mortalidad a los 30 días, una reducción en la incidencia de fallo cardíaco y de reinfarto, al mismo tiempo que un exceso de ACV isquémico y de complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados con angioplastia de rescate respecto al tratamiento conservador (132).

La realización de angioplastia de rescate está justificada en pacientes con inestabilidad hemodinámica o eléctrica después de la fibrinólisis, en pacientes que, además de la falta de resolución en el ST, continúan con dolor torácico y también en aquellos con infartos extensos: infartos anteriores, inferiores con extensión al ventrículo derecho o con descenso del ST espejular en cara anterior. Los pacientes con infarto inferior puro, con elevación de ST solamente en las 3 derivaciones inferiores, con resolución de los síntomas o con resolución parcial del segmento ST, probablemente no se beneficien de la angioplastia de rescate. Tampoco parece que se puedan beneficiar los pacientes con afectación de una rama arterial como una diagonal o una marginal obtusa y que no presenten criterios de alto riesgo. En estos casos no se recomienda una angioplastia de rescate, habida cuenta del mayor riesgo de ACV y de hemorragia (133).

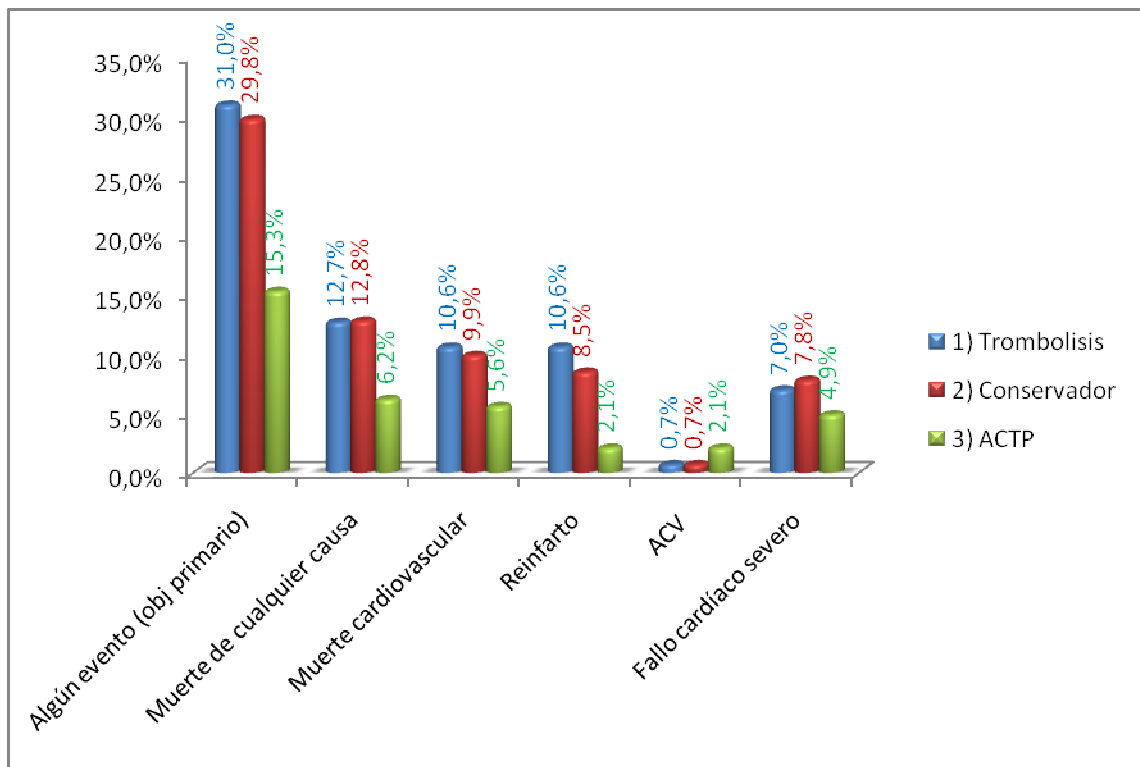


Figura 6: Incidencia de problemas cardiovasculares a los 6 meses en pacientes con IAMEST y fibrinólisis fallida según diferentes estrategias de tratamiento en el estudio REACT. Referencia 131.

Angioplastia facilitada

Esta estrategia de tratamiento tiene su base teórica en que el daño miocárdico se incrementa al hacerlo el tiempo hasta el restablecimiento del flujo coronario en la arteria ocluida. La angioplastia prácticamente asegura el éxito en la reperfusión arterial pero conlleva un retraso que se traduce en una mayor necrosis miocárdica. En las primeras horas del inicio del infarto, el beneficio de restablecer el flujo miocárdico es mayor (134). Este fundamento ha llevado a la propuesta de iniciar un tratamiento farmacológico que, aunque no tenga la eficacia de la angioplastia, pueda repermeabilizar la arteria en un porcentaje significativo de casos y paralelamente trasladar al paciente a un laboratorio de hemodinámica para realizar la angioplastia. Esta estrategia permitiría a los pacientes beneficiarse de la eficacia de la angioplastia y de la inmediatez del tratamiento farmacológico. Los principales estudios en este campo se resumen en la siguiente tabla:

Autor/año	n	Facilitación	Fujo TIMI 3 pre	Eventos
Ross 1999	606	rtPA	33% vs 15%	≈ FE; ≈ eventos clínicos
Widimsky 2000	300	SK	> Flujo normal con SK	Muerte/reIAM/ACV mayor en grupo SK
Van de Werf 2004	1667	TNK	43% vs 15%	Detenido por ↑ mortalidad grupo facilitado (6% vs 3%)
Montalescot 2001	300	Abciximab	16,8% vs 5,4%	Disminución de muerte/reIAM/RVT en grupo abciximab (dado precateterismo)
Ellis 2008	2452	½ reteplase + Abciximab Abciximab	32,8% (combinada) vs 14,1% (Abcix) vs 12%	No diferencias en eventos clínicos Mayor resolución ST en grupo combinado

Tabla 3: Principales estudios de angioplastia facilitada en IAMEST. rtPA: activador tisular del plasminógeno recombinante; AP: angioplastia primaria; ACV: accidente cerebro-vascular, FE: fracción eyección, IAM: infarto agudo de miocardio, RVT: revascularización de vaso tratado

La administración de rt-PA a mitad de dosis (50 mg) antes de realizar la angioplastia (49 minutos de mediana) incrementa la proporción de pacientes que llegan con la arteria permeable y con flujo normal a la sala de hemodinámica (33 vs 15 % con placebo, $p < 0,001$). Sin embargo no se observó una disminución de los eventos clínicos en el grupo de tratamiento y sí un efecto menor sobre la preservación de la fracción de eyección (135).

El estudio PRAGUE comparó 3 tipos de tratamiento en hospitales no intervencionistas: fibrinólisis con SK, fibrinólisis con SK + traslado para AP y AP sin fibrinólisis previa (136). El grupo tratado con SK tenía una mayor probabilidad de presentar flujo normal en la coronariografía inicial que el grupo de angioplastia primaria (30 vs 12 %). A los 30 días la combinación de muerte, reinfarto y ACV era menor en el grupo enviado a angioplastia primaria (8% vs 15% en SK+AP y 23 % en SK solo, $p = 0,02$), mientras que las complicaciones hemorrágicas y la trombosis del stent fueron más frecuentes en el grupo pretratado con SK.

La estrategia de angioplastia facilitada con fibrinolíticos se ha abandonado después de los resultados del estudio ASSENT-4, al observarse que la incidencia de muerte, insuficiencia cardíaca o shock a los 90 días fue mayor (18,2 vs 13,1 %, $p = 0,0045$) en el grupo de angioplastia facilitada con TNK que en el de angioplastia primaria (137).

Otro tipo de fármacos antitrombóticos, los inhibidores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, principalmente Abciximab, pueden tener un papel como “facilitadores” en un

estrategia intervencionista en pacientes con IAMEST. El estudio ADMIRAL, aunque de escaso tamaño, mostró que el tratamiento con Abciximab disminuía la incidencia de muerte, reinfarto y revascularización urgente del vaso tratado a los 30 días (14,6 vs 6%, $p=0,01$) y el beneficio ocurría de modo casi exclusivo en los pacientes que recibían el fármaco antes de llegar a la sala de hemodinámica (138). Según se desprende de los resultados del estudio CADILLAC, la combinación de Abciximab y stent ofrece los mejores resultados en términos de muerte, reinfarto, revascularización del vaso tratado debido a isquemia y ACV incapacitante a los 6 meses (126). En este estudio, Abciximab ofreció un beneficio significativo en los pacientes tratados con balón, mientras que en los tratados con stent los resultados son más discretos y no significativos. No se han realizado estudios de gran tamaño con Abciximab en pacientes con IAM pero el metaanálisis de los datos procedentes de varios ensayos clínicos muestra que, en los pacientes sometidos a angioplastia primaria, el tratamiento con Abciximab disminuye la mortalidad y la incidencia de reinfarto (127).

Por este motivo las guías de práctica clínica recomiendan (clase IIa) el tratamiento con Abciximab en los pacientes tratados con angioplastia primaria. Sin embargo, no está claro el beneficio de iniciar el tratamiento con Abciximab antes de la angioplastia (“facilitar la angioplastia”) y cuando se comparó, en un metaanálisis, esta estrategia de angioplastia facilitada frente a angioplastia primaria, no se observó disminución de los eventos cardiovasculares. En un estudio reciente, ni el tratamiento precoz con Abciximab, ni con la combinación de Abciximab y media dosis de Reteplase, consiguieron disminuir la mortalidad ni los eventos cardiovasculares a los 90 días en comparación con la estrategia de angioplastia primaria y tratamiento con Abciximab iniciado en ese momento (139).

Recomendaciones recientes sobre angioplastia facilitada, proponen evitar una estrategia de dosis completa de fibrinolíticos seguida de angioplastia de modo inmediato, y recomiendan como clase IIb (puede considerarse esta posibilidad aunque su eficacia es dudosa y no establecida por resultados científicos u opinión de expertos) el inicio de otros regímenes, como inhibidores IIb/IIIa o su combinación con media dosis de fibrinolítico, en pacientes de alto riesgo si la angioplastia primaria no está disponible en 90 minutos y el riesgo de hemorragia es bajo (133). Aunque el inicio precoz de inhibidores IIb/IIIa no parece suponer una ventaja, tampoco supone ninguna desventaja y su uso durante la angioplastia primaria aunque es cuestionado tiene una

recomendación IIa (indicación de eficacia dudosa pero con una evidencia que apoya su utilización) en las últimas guías clínicas sobre el tratamiento del IAMEST que han sido publicadas (5), aunque recientemente la Sociedad Europea de Cardiología en sus guías de revascularización coronaria ha dado una recomendación clase III a su uso previo a la sala de hemodinámica basando en los resultados de varios estudios que, por otro lado, no arrojan datos definitivos (139-141).

Angioplastia post-fibrinólisis

En los pacientes tratados con fibrinólisis se ha comparado una estrategia de angioplastia sistemática y precoz frente a otra conservadora, en la que se realiza angioplastia solamente a los pacientes con isquemia residual en las pruebas no invasivas. La angioplastia precoz en la era pre-stent se asoció a un incremento no significativo de las complicaciones isquémicas, mientras que los estudios más recientes muestran una reducción también no significativa de la incidencia de muerte e IAM a los 30 días (132).

El estudio GRACIA-1 que compara una estrategia invasiva precoz con una estrategia conservadora en una época reciente, mostró que la angioplastia precoz disminuye de modo significativo la combinación de muerte, reinfarto o nueva revascularización al año (9,3 vs 20,2 %, $p < 0.05$), principalmente debido a la reducción en la revascularización (142).

Se ha propuesto que la angioplastia precoz post-fibrinólisis, entre las 3 y 12 horas, es equivalente a la angioplastia primaria en la reducción del tamaño del IAM y preservación de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (143).

Además, la angioplastia precoz tras fibrinólisis se ha mostrado beneficiosa en otros estudios randomizados. Se observó beneficio en estudios pequeños como el SIAM III (144), CAPITAL-AMI (145), PRAGUE (136) y WEST (146) en el que el intervencionismo de rutina post-lisis se acompañó de la reducción de eventos compuestos, fundamentalmente por la reducción de la isquemia recurrente. Y esta conclusión fue alcanzada también por ensayos clínicos de mayor impacto como son el CARESS-in-AMI, el TRANSFER-AMI y el NORDISTEMI (147-149). En el estudio CARESS-in-AMI (147) 600 pacientes tratados con media dosis de reteplase, abciximab, heparina y aspiran fueron randomizados a traslado para realizar intervencionismo coronario urgente de forma rutinario o a manejo estándar en el hospital de referencia y

traslado a centro intervencionista únicamente en caso de deterioro clínico. Los pacientes del grupo de intervencionismo experimentaron una reducción significativa del objetivo primario (un combinado de muerte, reinfarto o isquemia refractaria a 30-días) con un HR de 0,40 (IC95% 0,21-0,76). Más recientemente, el estudio TRANSFER-AMI (148) incluyó a 1030 pacientes con IAMEST de <12 horas de evolución y que recibieron tratamiento fibrinolítico. Éstos se dividieron aleatoriamente a traslado para intervencionismo en < 6 horas o a manejo estándar y traslado únicamente en caso de cumplir criterios de angioplastia de rescate, asociando coronariografía electiva ulterior en aquellos que no necesiten angioplastia de rescate. Los resultados mostraron que no existió diferencia de mortalidad entre el manejo estándar y el farmacoinvasivo (3,2% vs. 4,5%, $p=0,39$), pero el evento compuesto de muerte, re-infarto, isquemia recurrente aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico fue muy favorable al grupo farmacoinvasivo (11% vs. 17,2%, $p=0,004$). El estudio NORDISTEMI (149) randomizó a 266 pacientes con IAMEST que recibieron tenecteplase, aspirina, enoxaparina y clopidogrel y vivían en zonas rurales de Noruega a transferencia inmediata para angioplastia o a manejo conservador y traslado solamente en caso de cumplir criterios de rescate. Se objetivó una disminución significativa del evento combinado de muerte, reinfarto o ictus a los 12 meses (6% vs. 16%, HR 0,36). El resultado combinado de estos estudios fue explorado recientemente en un metaanálisis con más de 3000 pacientes en que se evidenció una disminución significativa de el evento combinado muerte/reinfarto/isquemia recurrente, fundamentalmente a expensas de una reducción significativa del reinfarto (OR 0,62, $p=0,011$) y de la isquemia recurrente (OR 0,21, $p<0,0001$), sin afectar significativamente a la mortalidad ni al sangrado (150). Podemos ver la representación gráfica en la siguiente figura.

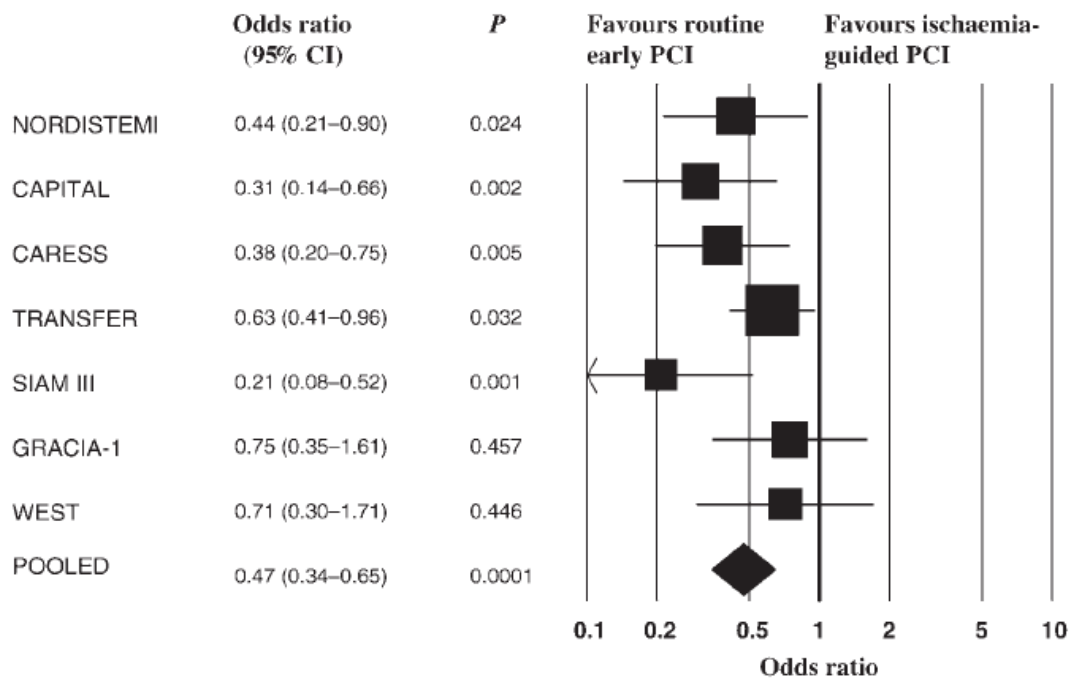


Figura 7: Resultado combinado de los distintos estudios que fueron analizados en el metaanálisis de D’Souza. Se observa una disminución significativa del evento combinado con la intervención precoz. Referencia 150.

Y finalmente en un registro francés recientemente publicado, la angioplastia post-fibrinólisis presentó distintos resultados en relación al contexto clínico y al tiempo. En los casos de sospecha de fracaso de la fibrinólisis, la angioplastia de rescate, la mortalidad a los 30 días fue menor cuanto más precozmente se realizó la angioplastia. En el caso de angioplastia sistemática, a todos los pacientes previamente tratados con fibrinólisis, la menor mortalidad a los 30 días correspondió a aquellos pacientes tratados después de las 4 horas de evolución (151).

Las recomendaciones actuales de las guías sobre la realización de angioplastia precoz, no urgente, en pacientes tratados con fibrinolíticos establecen que está indicada en caso de reinfarto, isquemia espontánea o provocable, inestabilidad hemodinámica o shock. También es recomendable, grado IIA, en pacientes con FEVI < 40 %, insuficiencia cardíaca crónica, arritmias ventriculares severas o fallo cardíaco durante la fase aguda del infarto (85). Además los pacientes que muestren criterios de alto riesgo tras lisis como los definidos en CARESS-in-AMI (al menos uno de extensa elevación del ST en el ECG, BRI de nueva aparición, infarto previo, Killip >2 y FEVI < 35%) y TRANSFER-AMI (≥ 2 mm de elevación del ST en al menos 2 derivaciones contiguas,

TAs < 100 mmHg, FC > 100 lpm, Killip 2-3, descenso del ST ≥ 2 mm en cara anterior o elevación de ST ≥ 1 mm en V4R en caso de infarto inferior o infarto anterior con elevación ≥ 2 mm en dos derivaciones contiguas) deben ser enviados lo más precozmente posible a un centro con posibilidad de intervencionismo coronario urgente (152). La angioplastia tardía, después de las primeras 24 horas, de una arteria ocluida en un paciente estable no está recomendada (133) como consecuencia de los resultados del estudio OAT que observó que la angioplastia en este contexto no resultaba en ningún beneficio e incluso se asociaba a una tendencia a mayor tasa de reinfarto (153).

Como resumen final podemos ver en la siguiente tabla un resumen de las ventajas e inconvenientes de la fibrinólisis y la angioplastia primaria:

Fibrinólisis
Ventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Rápida administración - Posibilidad de empleo prehospitalario - Efectivo y disminuye mortalidad
Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicaciones - Techo de beneficio - Reperusión con éxito (45-60%) - Riesgo de hemorragia intracraneal (0,5-1,5%) - Dependencia crítica del tiempo para resultados favorables
Angioplastia Primaria
Ventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Mayor tasa de éxito ($\approx 90\%$) - Mayor porcentaje de flujo TIMI 3 - Conocimiento de la anatomía coronaria y situación hemodinámica - Menor sangrado intracraneal - Menor tasa de reoclusión - Cierta “independencia” temporal
Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> - Poco disponible - Consume recursos - Incrementa los retrasos

Tabla 4: ventajas e inconvenientes de las dos estrategias de reperusión.

Puntos destacados

La angioplastia coronaria es una técnica que permite la repermeabilización de la arteria coronaria ocluida en pacientes con IAM. Es más eficaz que la fibrinólisis en el restablecimiento del flujo coronario y permite conocer el resultado y la anatomía coronaria en una fase muy precoz. Sin embargo, requiere una instalación técnicamente más compleja y costosa y un equipo humano entrenado y con experiencia en intervencionismo coronario.

Se han realizado estudios comparando la angioplastia con la fibrinólisis en pacientes con IAMEST y actualmente la angioplastia es el tratamiento de elección (a no ser en caso de retrasos extraordinariamente largos). Además es la única opción terapéutica en caso de contraindicación para la lisis o si el tratamiento fibrinolítico ha resultado fallido. También se ha utilizado la angioplastia en pacientes previamente tratados con fibrinólisis en los que la mayor parte aboga por un intervencionismo en las primeras 24 horas tras la lisis.

2.4 El efecto tiempo en la aplicación del tratamiento en el IAMEST

A continuación vamos a revisar el efecto del retraso en la reperusión y su implicación pronóstica. Para una mejor comprensión de los intervalos temporales de los que a continuación vamos a disertar en la siguiente figura se exponen los mismos para ambas estrategias de tratamiento:

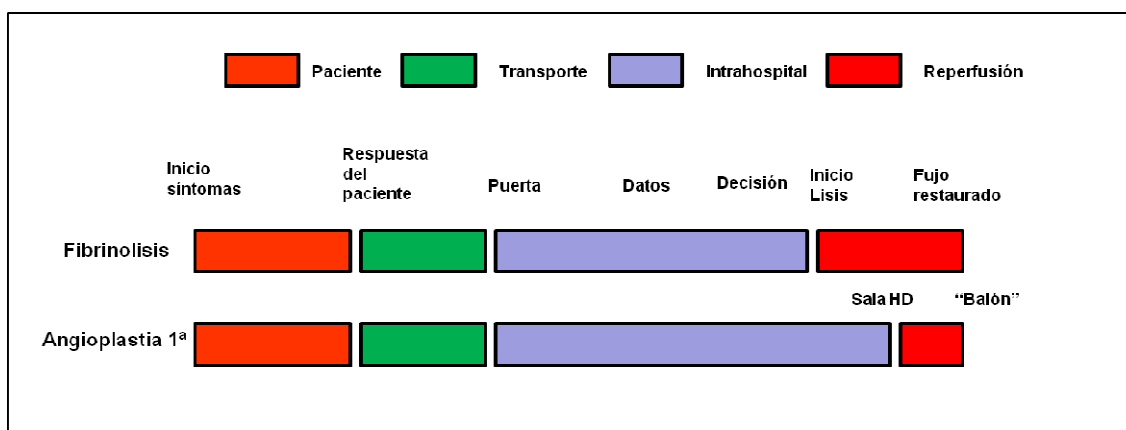


Figura 8: Intervalos temporales en la aplicación de las estrategias de reperusión. Los más relevantes y que haremos más mención a continuación son el tiempo inicio de los síntomas hasta reperusión, el tiempo puerta-aguja (desde llegada al hospital o confirmación diagnóstica a inicio de lisis) y el tiempo puerta-balón (desde contacto, diagnóstico o llegada a hospital intervencionista hasta apertura de arteria). Estos intervalos pueden variar ligeramente en caso de que exista un traslado interhospitalario para angioplastia primaria, pero el global de tiempos e intervalos se comprende de la misma forma.

En relación a dichos segmentos temporales mostrados se definen varios intervalos que serán relevantes en el manejo de los pacientes, puesto que diversas estrategias van encaminadas a reducirlos. Además están relacionados con el pronóstico y sirven para guiar la selección de las terapias y los retrasos asumibles.

Intervalo inicio síntomas-contacto: es el tiempo que pasa entre el paciente comienza con síntomas isquémicos y busca asistencia médica, ya sea Servicios de Emergencias Médicas (SEM), centro de salud o servicio de Urgencias de un hospital.

Intervalo puerta-aguja: es el lapso de tiempo que transcurre entre la llegada a un centro con posibilidad de reperusión y la administración de un fármaco lítico. No significa exactamente que sea el momento de la reperusión porque ésta puede tardar de 60 a 90 minutos.

Intervalo puerta-balón: inicialmente descrito como el tiempo entre llegada a hospital intervencionista y el inflado de un balón de angioplastia en la arteria. Posteriormente con la creación de redes de angioplastia primaria y del transporte interhospitalario muchos grupos comenzaron a definirlo como tiempo entre primer contacto médico y el dispositivo que abre la arteria.

Intervalo síntomas-reperusión: desde el inicio de los mismos hasta la apertura de arteria responsable.

Intervalo de transporte: dicho tiempo marcado en verde en el gráfico cobra importancia con la creación de redes de angioplastia.

2.4.1 Efecto tiempo en la terapia de reperusión. Fibrinólisis

Como ya se ha dejado ver tanto al hablar de fisiopatología como en determinados datos proporcionados previamente al hablar de la fibrinólisis, el tiempo que se tarda en aplicar el tratamiento de reperusión es un determinante fundamental del éxito del mismo y del pronóstico de los pacientes. En los estudios randomizados se observó que existía una mortalidad que aumentaba en función del tiempo que pasaba desde el inicio de los síntomas y la administración del tratamiento fibrinolítico. El primero en el que se observó tal hallazgo fue el estudio GISSI (62). Los pacientes que recibían el tratamiento en menos de 3 horas desde el inicio de los síntomas presentaban una mortalidad intrahospitalaria del 9,2% (siendo ésta la menor del estudio), mientras que los que lo recibían entre 3 y 6 horas presentaban una mortalidad del 11,7%, entre 6 y 9 horas del 12,6% y entre 9 y 12 horas del 13,6%. Es relevante en este estudio, que los pacientes tratados más allá de las 6 horas no tenían un beneficio de supervivencia significativo con respecto al grupo control. Sin embargo, un metaanálisis realizado con estudio de los años 60 y 70 (154) mostraba que se podía obtener una reducción en la mortalidad incluso cuando el tratamiento se iniciaba entre 12 y 24 horas tras el inicio de la clínica. Este hallazgo llevó a los investigadores del estudio ISIS-2 a incluir pacientes que se presentaban más tardíamente que en los ensayos previos y también se objetivó una mejoría en la supervivencia en los pacientes que acudían hasta 24 horas después de la clínica (64). Por el contrario, otros estudios diseñados específicamente para evaluar la reperusión más tardía no mostraron que esta produjera una mejoría evidente en la supervivencia de los pacientes. En el estudio EMERAS que incluyó a pacientes con IAM, que se presentaron entre las 6 y 24 horas después del inicio, y los asignó a tratamiento con SK o placebo, no se observó ningún beneficio y solo una tendencia no

estadísticamente significativa a una menor mortalidad en los pacientes tratados entre las 6 y 12 horas (155). El estudio LATE realizado con t-PA estudió a dos grupos de pacientes según el retraso en el tratamiento (156). Se observó un beneficio sobre la mortalidad a los 35 días en los pacientes tratados entre las 6 y 12 horas (8,9 % vs 11,9 %, $p=0,002$) pero no en los tratados entre las 12 y 24 horas (8,7 % vs 9,2 %, NS). Por lo tanto, a pesar de que existe una clara relación temporal entre inicio de fibrinolítico y supervivencia, la ventana óptima aún estaba por definir.

Los datos más definitivos al respecto se extraen del análisis de los FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists) en el que se analizaron los datos conjuntos de los 9 estudios de fibrinólisis que hasta la fecha habían randomizado más de 1000 pacientes (4). En global, se observó una significativa reducción de mortalidad en el grupo de tratamiento activo (9,6% vs. 11,5%). Esto supone evitar 18 muertes por cada 1000 pacientes tratados. Pero lo más relevante fue observar que al dividir a los pacientes según el tiempo que pasó desde el inicio de la clínica al inicio del tratamiento, se objetivó un beneficio en mortalidad hasta las 12 horas, pero no más allá. Este hallazgo sentó las bases sobre la ventana temporal para la aplicación del tratamiento de reperfusión en la época actual (5, 133). Otro hallazgo llamativo fue observar que la mayor reducción de mortalidad se veía al aplicar el tratamiento en la primera hora del inicio de los síntomas (mortalidad en esa ventana 9,5% en el grupo de lisis frente a 13% en el grupo conservador), lo que supone un beneficio de 35 vidas salvadas de cada 1000 pacientes tratados, constituyendo éste el mayor beneficio de la fibrinólisis (la llamada “golden hour”). A partir de ahí y hasta las 12 horas existía beneficio pero éste iba disminuyendo progresivamente. Se realizó el cálculo aproximado de que se perdería 1,6 vidas por cada hora de demora en aplicar el tratamiento. La representación gráfica de este hallazgo fundamental se puede ver en la figura 9.

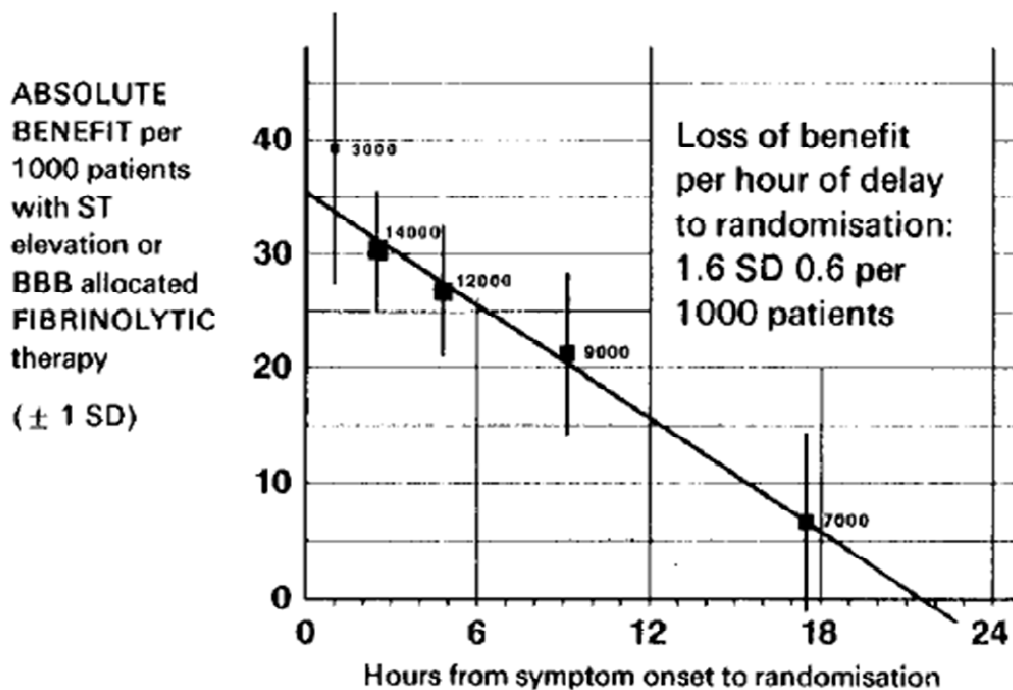


Figura 9: Relación entre mortalidad y retraso en la aplicación de tratamiento fibrinolítico en el estudio de los FTT. Tomado de referencia 4.

Sin embargo, en un estudio posterior de Boersma y cols. (157) analizando la mortalidad a 35 días de los estudios que hasta la fecha habían randomizado a más de 100 pacientes (un total de 22 estudios con más de 50000 pacientes) pusieron de manifiesto un hecho todavía más llamativo. Los investigadores demostraron que la relación entre mortalidad y el tiempo desde el inicio de los síntomas no era lineal como habían concluido los FTT sino que dicha relación se explicaba de mejor manera con una ecuación de regresión no lineal. Se demostró que existía un beneficio máximo en vidas salvadas en la primera hora desde que se inician los síntomas, con 65 vidas salvadas por cada 1000 pacientes tratados, pero también con un importante beneficio en la segunda hora, con 37 vidas salvadas cada mil pacientes. Más allá el beneficio iba diluyéndose progresivamente aunque permanecía significativo hasta las 12 horas. La representación gráfica puede observarse en la figura 10.

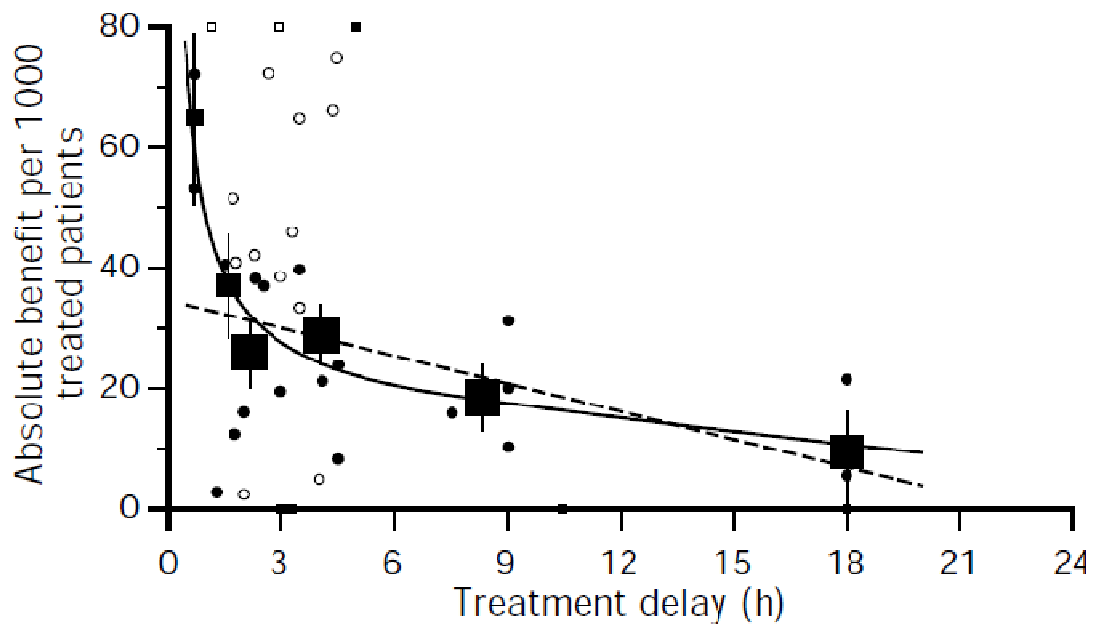


Figura 10: Relación entre mortalidad y retraso en la aplicación de tratamiento fibrinolítico en el estudio de Boersma. Se objetiva una relación no lineal. Referencia 157.

La mayor mortalidad en los pacientes con mayor retraso al tratamiento es atribuible a una mayor pérdida de tejido miocárdico por avance de la onda de necrosis pero también parece contribuir una menor eficacia del tratamiento fibrinolítico a medida que aumenta el retraso hasta el tratamiento. La pérdida de eficacia fibrinolítica con el paso del tiempo es menos evidente con los fármacos fibrinoespecíficos como el t-PA y el reteplase (158).

Podemos determinar por lo tanto a la luz de estas publicaciones que existe una clara relación entre la fibrinólisis, el tiempo desde que se inician los síntomas hasta su aplicación y la mortalidad de los pacientes con IAMEST. Este tiempo es una de las variables que, en cierto modo, pueden actuar como inconvenientes a la hora de seleccionar esta terapia. Esta dependencia se ve reflejada en las recomendaciones de no demorar el tiempo puerta-aguja más allá de 30 minutos (39).

2.4.2 Efecto tiempo en la terapia de reperfusión. Angioplastia primaria

En el apartado anterior se ha puesto de manifiesto la dependencia que existe entre la mortalidad y el retraso en aplicar el tratamiento fibrinolítico. En este apartado se revisará la relación entre el retraso y la angioplastia primaria. Conocemos que el daño producido en el miocardio se relaciona directamente con el tiempo de isquemia, de modo que a mayor tiempo con la arteria ocluida, mayor es la extensión de la necrosis y menor la cantidad de miocardio que salvamos al recuperar el flujo arterial (134).

La asociación entre el tiempo total de isquemia o tiempo desde inicio de síntomas hasta la reperfusión se conoce desde hace años. En 1999 Bruce Brodie publicaba un estudio analizando 1352 pacientes con IAMEST tratados con angioplastia primaria entre 1984 y 1996 (115). Los pacientes fueron divididos en grupos en función del tiempo hasta la reperfusión: < 2 horas (12%), 2-4 horas (43%), 4-6 horas (25%) y >6 horas (20%). Los resultados del estudio mostraban que existía una dependencia clara de la mortalidad cuando la angioplastia se realizaba en las 2 primeras horas (mortalidad intrahospitalaria 4,3% en <2 horas frente a 9,2% en ≥ 2 horas), siendo en los grupos de >2 horas bastante independiente del tiempo. Además, aquellos pacientes con reperfusión precoz mostraban una FEVI más conservada y una menor mortalidad a largo plazo. El hallazgo de que, transcurrido cierto tiempo, la mortalidad es independiente del tiempo si se trata con angioplastia primaria es fundamental y será comentado posteriormente. Posteriormente otros estudios confirmaron la dependencia del tiempo total de isquemia o tiempo síntomas reperfusión como un factor fundamental en el pronóstico de esta patología. En el año 2004 el De Luca y cols. (159) presentaban los datos de 1791 pacientes tratados con angioplastia primaria. En su análisis cada 30 minutos de retraso en recibir la reperfusión se asociaba con un riesgo de muerte de 1,075 (intervalo de confianza 1,008 a 1,15). Los resultados de este estudio permitieron acuñar el aforismo de que “cada minuto cuenta”. La representación gráfica de esta dependencia se muestra en la figura 11.

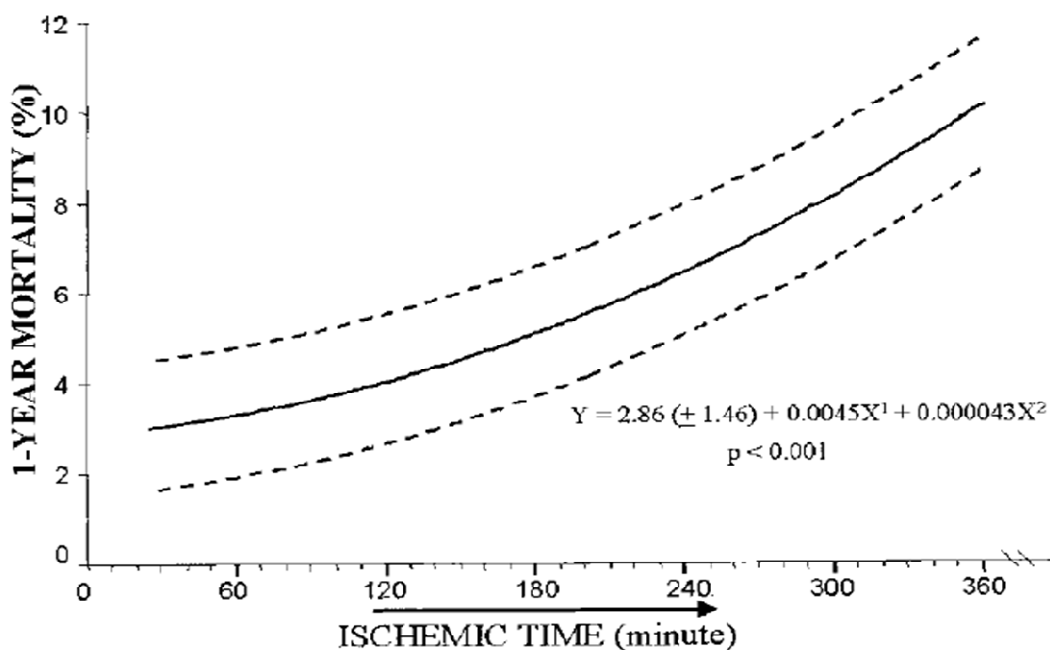


Figura 11: Relación entre mortalidad y retraso en la aplicación de tratamiento mediante angioplastia primaria en el estudio de De Luca. Referencia 159.

Además del tiempo total de isquemia en la angioplastia primaria se ha definido otro intervalo temporal importante, el tiempo puerta-balón. Este intervalo se definía en los estudios iniciales como el intervalo que transcurre desde que el paciente llega al hospital intervencionista hasta que se consigue abrir la arteria responsable del infarto. En estudios de la era inicial comparando fibrinólisis con angioplastia primaria se había observado que en aquellos pacientes en los que dicho retraso era prolongado (>2-3 horas) no existía un beneficio de esta técnica sobre la lisis. Con este motivo se analizaron los datos del National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-2, un registro americano sobre infarto, que incluyó a más de 27000 pacientes tratados con angioplastia primaria entre 1994 y 1998 (160). En este análisis se concluyó que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el balón no se asociaba con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo, el intervalo puerta-balón sí que presentaba una asociación significativa con dicha medida, con un incremento relativo del 41% en el grupo de tiempo puerta-balón entre 2 horas y 2 horas y media, del 62% hasta desde 2 horas y media a 3 horas y del 61% por encima de 3 horas. También hay que reseñar que solamente un 8% de los analizados presentaba un intervalo puerta-balón <60 minutos. También es necesario comentar que los pacientes transferidos de otro centro y los que se

encontraban en shock fueron excluidos del análisis y que el registro es voluntario. Hipótesis para explicar dichos hallazgos son que este intervalo es un indicador de calidad en el equipo asistencial y que se relaciona con la apertura de la arteria, puesto que ya se había asociado previamente dicho intervalo con este porcentaje (104, 105). Asimismo, los autores intentan explicar la falta de asociación entre el tiempo isquémico total y el pronóstico argumentando que es una variable poco exacta al influir la apreciación del paciente en ella y a que es probable que exista un sesgo de selección, al ser los pacientes con tiempos más largos, pacientes especialmente seleccionados que ya han sobrevivido la fase aguda. Los datos de este estudio sirvieron para apoyar las recomendaciones de las guías de práctica clínica en la que se recomendaba que el retraso puerta-balón para aplicar el tratamiento mediante angioplastia primaria no fuera superior a 90 minutos (85). Los datos de este estudio fueron apoyados posteriormente por otra publicación del mismo grupo investigador pero con pacientes más contemporáneos (1999-2002)(161). Se analizó a más de 29000 pacientes con IAMEST de <6 horas de evolución procedentes del NRMI -3 y -4, de los cuales >60% se habían presentado en las 2 primeras horas, lo cual puede ser un reflejo de que esto no es exactamente la realidad. El intervalo puerta-balón se asoció independientemente con la mortalidad intrahospitalaria y de una forma lineal ascendente a partir de los 90 minutos, punto de corte inicial elegido por los investigadores. De forma también relevante, el intervalo puerta-balón fue un marcador de mortalidad independientemente del tiempo de presentación. Sin embargo, hay que puntualizar que la mayoría se presentaron en las 2 primeras horas y eso puede haber afectado los resultados, como veremos posteriormente.

Pero, ¿cuándo tratamos a los pacientes con IAMEST, afecta el retraso igual a todos los subgrupos? La respuesta es que probablemente no. Como hemos visto anteriormente existen publicaciones que apoyan que el tiempo isquémico total se asocia con el pronóstico y otras que apoyan que es el intervalo puerta-balón el que lo hace. Pero diversas publicaciones han mostrado que dichos retrasos puede que afecten igual a toda la población de pacientes con IAMEST. En el año 2002 Antoniucci et al. (162) analizaron a 1336 pacientes tratados con angioplastia primaria y los dividieron en dos grupos: no bajo riesgo (71%) y bajo riesgo, según cumplieran o no los criterios TIMI (163). Los autores observaron un incremento de eventos cardiovasculares en el grupo

de no bajo riesgo y en ellos es donde el tiempo total de isquemia se comportó como un predictor de muerte o eventos cardiovasculares adversos. Es necesario remarcar también que en este grupo de pacientes el tiempo puerta-balón fue muy corto, con una media de 20 minutos. Posteriormente, Brodie demostró que el tiempo total de isquemia podía ser un factor relevante asociado a la mortalidad en aquellos pacientes que se presentasen en shock cardiogénico, mientras que en los que no, el tiempo era relativamente independiente de la mortalidad (164). De Luca en 2003 aportaba datos que iban en esta dirección, con respecto al tiempo total de isquemia (165). En su estudio se analizaron 1791 pacientes y se dividieron en grupos según fueran o no de bajo riesgo y según el flujo TIMI en la arteria responsable del infarto en la angiografía basal. Sus resultados muestran que el tiempo desde los síntomas hasta el tratamiento está asociado a la mortalidad en los grupos de alto riesgo y en aquellos pacientes que llegan con flujo TIMI 0 ó 1 en la arteria del infarto. Asimismo, no se observó ninguna relación entre el tiempo puerta-balón y la mortalidad en ninguno de los estratos. Esto probablemente refleja los resultados de un centro experto, de alto volumen en que los procedimientos una vez se alcanza el hospital son rápidos y exitosos. Podemos ver un resumen de estos resultados en la figura 12.

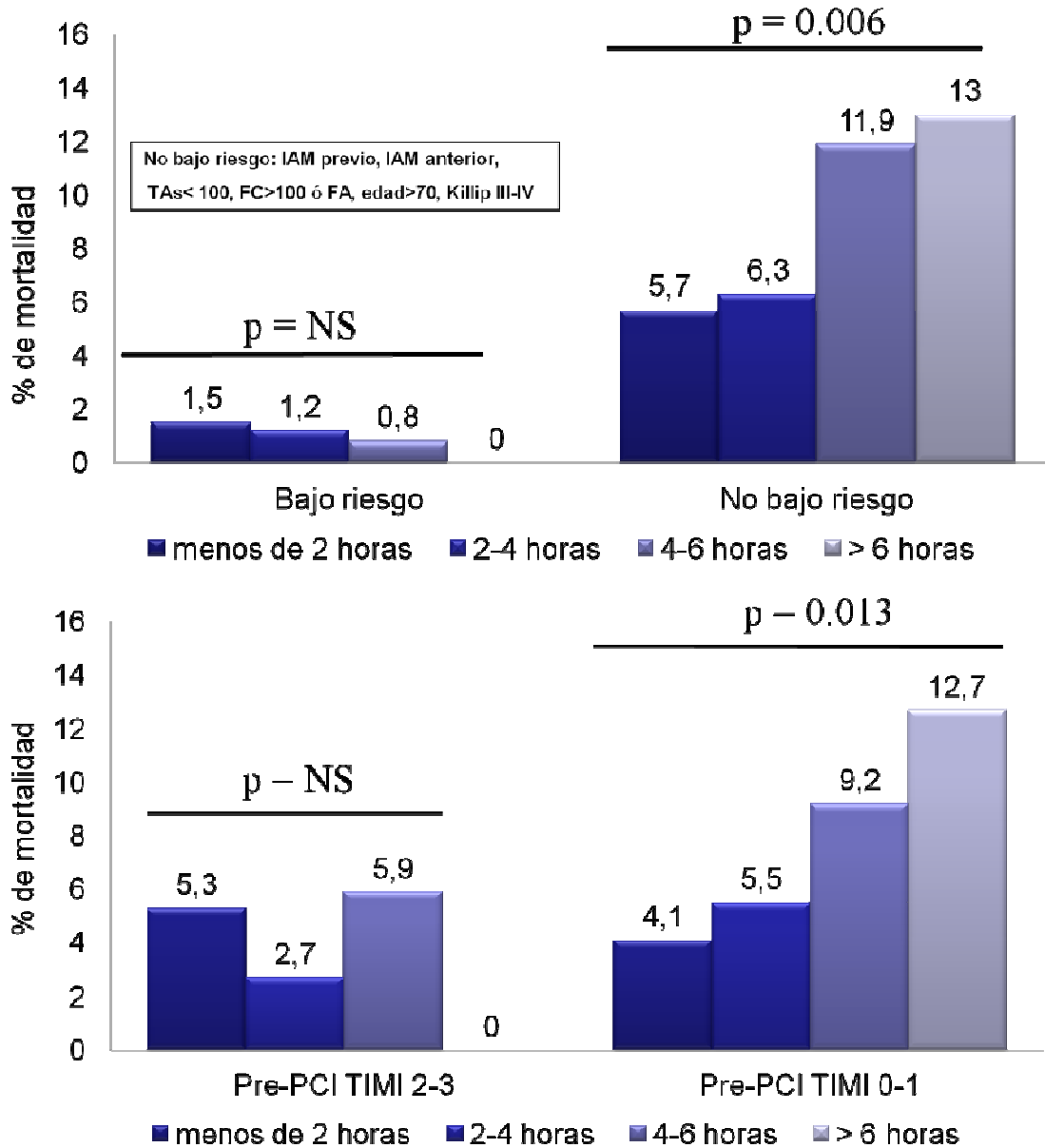


Figura 12: Relación entre mortalidad y tiempo al tratamiento en función de la estratificación clínica y angiográfica en el estudio de De Luca. Referencia 165.

Y finalmente, también se han obtenido datos similares cuando la variable a analizar es el tiempo puerta-balón en un artículo de Brodie en 2006 analizando 2322 pacientes tratados con angioplastia primaria entre 1984 y 2003 (166). Los datos de este estudio arrojan que el intervalo puerta-balón está asociado independientemente con la mortalidad intrahospitalaria y con la mortalidad a largo plazo. Pero el efecto de este retraso se produce fundamentalmente en dos subgrupos. En aquellos que pertenecen a un grupo de alto riesgo, cosa que sucede de forma análoga a lo previamente publicado

con el tiempo síntomas-reperusión y en aquellos pacientes que se presentan rápido tras el inicio de los síntomas, en las 3 primeras horas. Probablemente el resumen de todos estos datos es que aquellos pacientes de mayor compromiso (alto riesgo, con mayor volumen de miocardio en riesgo) y en aquellos que se presentan más precozmente (curva inicial de Gersh (134) donde el beneficio de la reperusión es máximo salvando miocardio) es donde una reperusión efectiva y mantenida tiene su mayor impacto.

Acabamos de ver como las estrategias de reperusión son dependientes del tiempo en su aplicación para lograr disminuir los eventos cardiovasculares adversos. Y que ambas tienen pros y contras, aunque parece que la angioplastia primaria obtiene mejores resultados (167). Pero, dado que la angioplastia primaria es una técnica que requiere especialización importante, no está disponible en muchos centros y en ocasiones hay grandes distancias geográficas hasta una sala de hemodinámica. Entonces surge la pregunta de ¿qué es mejor aplicar la fibrinólisis en el centro donde el paciente ha llegado o transferirlo para angioplastia primaria? ¿Es el tiempo de transporte también un retraso relevante?

En los pacientes trasladados desde hospitales no intervencionistas, la mortalidad a 30 días y al año aumenta al hacerlo el tiempo entre la llegada al primer hospital y al hospital intervencionista (168), figura 13.

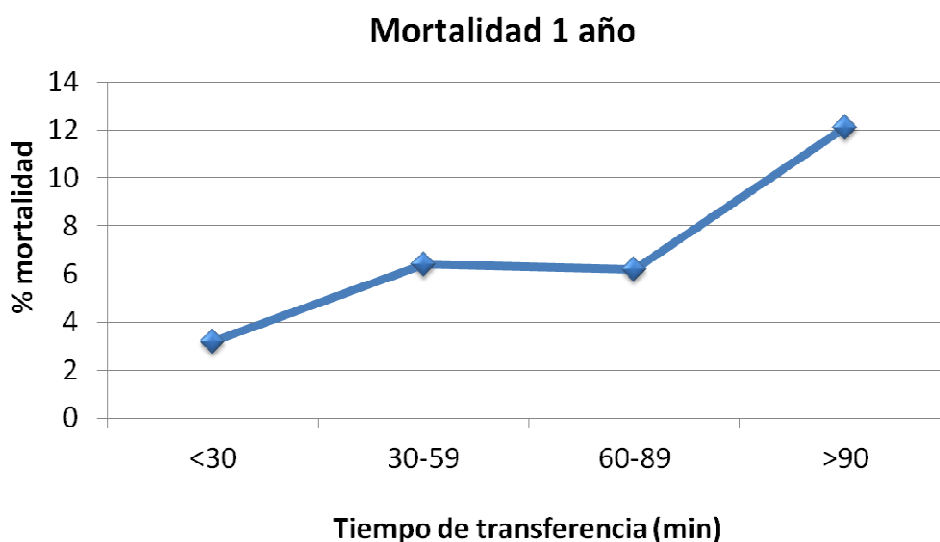


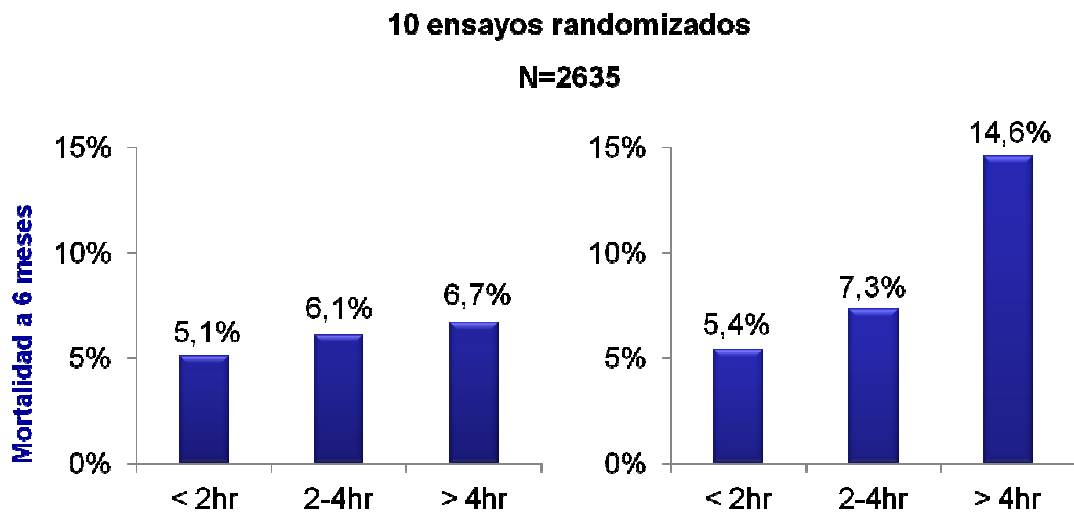
Figura 13: Relación entre mortalidad al año y retraso interhospitalario en los pacientes trasladados a un hospital intervencionista para realizar una angioplastia primaria. Referencia 168.

A pesar de ello y de que este retraso sea importante y se asocie a la mortalidad varios estudios han mostrado que trasladar a los pacientes para realizar angioplastia primaria es seguro y que además se asocia a mejores resultados clínicos que la fibrinólisis. Varios estudios han arrojado luz a dicho aspecto del tratamiento de reperfusión:

- a) El estudio DANAMI-2 (169) se realizó en Dinamarca y su intención fue comparar la fibrinólisis con AP, en un sistema que había modificado su organización para permitir el acceso a angioplastia urgente a todos los pacientes con IAM. Participaron en el estudio 5 hospitales intervencionistas y 24 no intervencionistas. Se incluyeron pacientes con clínica sugestiva de IAM en las últimas 12 horas y elevación del segmento ST en el ECG. Los pacientes de centros no intervencionistas que fueron asignados a angioplastia fueron trasladados a hospitales intervencionistas, situados entre 3 y 150 km, y en el 97 % de los casos el traslado entre hospitales se realizó en menos de 2 horas (170). La incidencia de un resultado combinado que incluía muerte, reinfarto y ACV incapacitante fue menor a los 30 días y a los 3 años en los pacientes tratados con angioplastia. El beneficio se observó en los pacientes de centros intervencionistas y no intervencionistas, de modo que el retraso debido al traslado para angioplastia no anuló el efecto positivo.
- b) El estudio PRAGUE-2 (171) se realizó en la República Checa y en él participaron 41 hospitales no intervencionistas, que atienden al 54 % de la población del país y 7 hospitales intervencionistas. Se incluyeron pacientes con IAM de menos de 12 horas de evolución que acudieron a un centro no intervencionista, siempre que la distancia a un hospital intervencionista fuera inferior a 120 km y el transporte estuviera disponible en 30 minutos. La mortalidad a 30 días fue superior en los pacientes tratados con fibrinólisis, principalmente en los que acudían al hospital con más de 3 horas desde el inicio de los síntomas. En los pacientes que llegaron en las primeras 3 horas, la mortalidad fue similar en ambos grupos de tratamiento.
- c) Un metaanálisis de 6 estudios publicado en 2003 con 3750 pacientes y entre los que se incluían los dos citados previamente (172) mostró que la transferencia para AP disminuía el riesgo relativo del evento muerte/reinfarto/ictus un 42%. Cuando los eventos se consideraban por separado existía una disminución significativa

del reinfarto y del ictus y una tendencia a menor mortalidad por cualquier causa. En los estudios incluidos el tiempo de transferencia fue siempre < 3 horas.

Hacer accesible la AP a un gran número de pacientes supone adaptar el sistema asistencial al objetivo de trasladar a los pacientes con IAM a un centro intervencionista, lo que conlleva cambios organizativos, en la asignación de recursos y en la práctica clínica individual. Pero parece que independientemente de que la angioplastia primaria se asocie a un mayor retraso sus resultados clínicos son superiores a la fibrinólisis. Y es posible que la explicación a estos hallazgos sea que la AP consigue una reperfusión más efectiva, estable y duradera que la fibrinólisis, que es lo que a fin de cuentas va a marcar el pronóstico. Y esta estabilidad ya quedó reflejada en un estudio realizado por Zijlstra et al. (173) en 2002. En este estudio la combinación de muerte, reinfarto y ACV a los 30 días aumentó al hacerlo el retraso hasta la presentación en los pacientes tratados con fibrinólisis, mientras que se mantenía relativamente constante en el grupo tratado con angioplastia primaria, figura 14.



Inicio síntomas hasta presentación en AP Inicio síntomas hasta presentación en FBL

Figura 14: Incidencia de muerte, reinfarto o ACV a los 30 días, según el retraso a la presentación desde el inicio del dolor y el tipo de tratamiento de reperfusión. AP: angioplastia primaria; FBL: Fibrinólisis. Referencia 173.

Esta cierta “estabilidad” con respecto al tiempo que ha mostrado la angioplastia se ha confirmado en los pacientes que no estaban en shock cardiogénico, o que no eran de alto riesgo mientras que para los pacientes en shock o alto riesgo el tiempo hasta la reperfusión tenía un importante efecto sobre la mortalidad, como ya habíamos visto

previamente(162, 165, 166). Es probable que esta característica de la angioplastia se explique porque la cantidad de miocardio salvado y el tamaño del IAM se mantienen relativamente estables con respecto al intervalo de tiempo transcurrido hasta el tratamiento, algo que no ocurre con el tratamiento fibrinolítico (174).

Viendo que la angioplastia primaria ofrece mejores resultados, y que es más estable en el tiempo, pero teniendo en mente también que los retrasos temporales en aplicar la reperfusión pueden afectar al pronóstico, es fácil que surja la pregunta ¿cuál es retraso entre fibrinólisis y angioplastia asumible con vistas a no afectar al pronóstico de los pacientes? Este tema, pese a haber sido investigado extensamente, no tenemos una respuesta definitiva. La variable a medir en este caso es la diferencia entre el tiempo puerta-balón con respecto al tiempo-aguja. Esa diferencia es el retraso añadido de la angioplastia primaria. En los análisis iniciales de los estudios sobre esta cuestión se sugería que un retraso superior a 60 minutos en la realización de la angioplastia con respecto al inicio del tratamiento fibrinolítico, anulaba el beneficio de la angioplastia primaria y hacía superior a la fibrinólisis en términos de mortalidad a las 4-6 semanas(175). Esta publicación junto con análisis previos del intervalo puerta-balón en los registros americanos fue lo que llevó a las guías de práctica clínica de las sociedades American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) a promover un intervalo máximo puerta-balón de 90 minutos para la AP (85, 160). Este límite se ha puesto recientemente en cuestión y, aplicando una metodología similar, se ha observado que el retraso límite para mantener el beneficio de la angioplastia se sitúa en 110 minutos (176). Sin embargo, un análisis reciente de los datos del registro americano de infarto indica que el retraso para que la angioplastia mantenga su ventaja sobre la fibrinólisis varía según la localización del IAM, la edad del paciente y el retraso en acudir al hospital (177). En este informe, el efecto beneficioso de la angioplastia sobre la mortalidad intrahospitalaria se perdía cuando el retraso era superior a los 114 minutos. Sin embargo, en los pacientes menores de 65 años, con infarto de cara anterior y que se presentaban en las primeras dos horas, este valor era de 40 minutos, mientras que en el grupo de pacientes mayores de 65 años, con infarto no anterior y que se presentaban después de las dos primeras horas, la angioplastia era superior siempre que el retraso con respecto al inicio del tratamiento fibrinolítico no superase los 179 minutos. Un reciente metaanálisis sitúa entre los 30 y 90 minutos el retraso asociado a la angioplastia en el que esta es superior a la fibrinólisis (178). Sin embargo otro

metaanálisis de Boersma en 2006 (179) en el que se analizaban los resultados conjuntos de 22 estudios con más de 6700 pacientes nos mostraba que la angioplastia primaria siempre otorga mejor beneficio en términos de mortalidad que la lisis independientemente del tiempo de presentación y del retraso puerta-balón. Si bien es cierto que la mayoría de los estudios presentaban un retraso puerta-balón < 120 minutos, lo cual puede hacer que esto entre en el grupo que claramente beneficia a la angioplastia. Y recientemente un estudio en el que se compararon pacientes del registro americano NRMI 2,3,4 y 5 que recogieron datos de pacientes con IAMEST tratados entre 1994 y 2006, y en el que se realizó un “propensity score matching” entre los pacientes tratados con lisis y los tratados mediante angioplastia primaria, situó en 120 minutos la diferencia puerta-balón-puerta-aguja a partir de la cual no existiría un beneficio en mortalidad con el intervencionismo coronario y en 160 minutos la diferencia a partir de la cual la angioplastia no sería mejor en cuanto a el evento combinado muerte/re-infarto/ACV(180). Bien es cierto, que aunque la angioplastia mostraba diferencias favorables más significativas cuando el retraso era <60 minutos, ésta siempre obtuvo cifras menores en cuanto eventos clínicos que la fibrinólisis, a pesar del incremental retraso.

Varios metaanálisis de ensayos clínicos que compararon la angioplastia directa con el tratamiento fibrinolítico han mostrado un beneficio de la angioplastia sobre la mortalidad y otros eventos clínicos, independientemente del tiempo de presentación del paciente y del retraso relacionado con la angioplastia, incluso cuando se compara fibrinólisis frente a traslado a otro hospital para realizar angioplastia (167, 179). Estos mismos resultados se confirman en un registro sobre 26.000 pacientes en el que la angioplastia primaria fue superior a la fibrinólisis intrahospitalaria y prehospitalaria (181). Por lo tanto es importante minimizar al máximo los retrasos, pero es probable que haya que ser permisivo con los tiempos para aplicar el mejor tratamiento hasta la fecha, la angioplastia primaria.

Por lo tanto, ante un paciente con IAM, cuando tanto la fibrinólisis como la angioplastia están accesibles de modo rápido, la angioplastia es la opción de tratamiento preferida. También es el tratamiento de elección en pacientes con shock y el único posible si hay contraindicación para la fibrinólisis. Para los pacientes que no tienen

acceso rápido a la angioplastia, la fibrinólisis es una opción aceptable y la conveniencia de traslado para realizar una AP, dependiendo del retraso que conlleve, es un asunto en discusión.

En este momento las sociedades científicas recomiendan la angioplastia primaria como tratamiento de elección siempre que pueda realizarse sin demora. La fibrinólisis es el tratamiento recomendado cuando el paciente llega en las primeras 2-3 horas de inicio de los síntomas y el traslado para realizar la angioplastia supone un retraso mayor de 90-120 minutos desde la presentación (5, 133, 182). La AP es la opción preferida en caso de inestabilidad clínica y es la única posible en pacientes con contraindicación para fibrinólisis. Cumplir estos objetivos mejora el pronóstico de los pacientes (183).

Puntos destacados

El tiempo que transcurre desde el cierre agudo coronario, mecanismo causante de IAMEST, hasta que se instaura un tratamiento de reperfusión es un determinante pronóstico potente en los pacientes con esta patología. En la época en la que predominaba el uso de fibrinolíticos el tiempo hasta su aplicación se relacionaba de forma importante con las vidas salvadas, sobre todo cuando este tratamiento se aplicaba en la primera hora. En la era actual de la angioplastia primaria, dos son los intervalos que se han relacionado más claramente con el pronóstico: el tiempo puerta-balón y el tiempo total de isquemia. El efecto de estos intervalos es más marcado en aquellos pacientes con presentación precoz y que muestran características clínicas de alto riesgo. Asimismo, la diferencia entre el tiempo puerta-balón y puerta-aguja se ha propugnado como un intervalo relevante para decidir la aplicación de uno u otro tratamiento. A pesar de que el intervalo óptimo está por definir y que probablemente sea distinto dependiendo de las características basales de los enfermos y la localización del infarto parece que aproximadamente a partir de 110 minutos la angioplastia primaria perdería su beneficio. Además las guías sitúan como objetivo el aplicar la angioplastia primaria entre 90 y 120 minutos tras el contacto con el sistema sanitario y aplicar la lisis como máximo 30 minutos tras dicho contacto.

2.5 Alternativas existentes para acercar la aplicación de la angioplastia primaria a los límites de tiempo recomendados en las guías

Como hemos visto en los apartados previos, el tiempo en que se acomete la reperfusión en el IAMEST guarda una estrecha relación con el pronóstico de estos pacientes. A continuación se presenta una tabla resumen en la que se marcan los distintos intervalos y las posibles estrategias para reducirlos:

Intervalo	Estrategia	Inconvenientes
Inicio síntomas-contacto sistema	<ul style="list-style-type: none"> - Campañas mediáticas - Educación pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> - Dificultades en concienciación - Uso no óptimo de SEM
Contacto-transporte a hospital	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor uso de SEM 	<ul style="list-style-type: none"> - Uso no óptimo de SEM
Contacto(puerta)-balón	<ul style="list-style-type: none"> - Uso de SEM - Uso de ECG prehospitalario - Rápido triaje en urgencias - Activación óptima del equipo de hemodinámica - Traslado directo a sala HD - Organización en red 	<ul style="list-style-type: none"> -Uso SEM no óptimo - Dificultad uso e interpretación ECG prehospitalario - No protocolos claros en S. Urgencias - Dificultades organizativas de modelos de angioplastia en red

Tabla 5: Diversos intervalos relevantes en el tratamiento mediante angioplastia primaria, las posibles estrategias para reducirlos y sus posibles inconvenientes.

De todos los intervalos previamente comentados el que se ha utilizado sistemáticamente a la hora de servir como reflejo de calidad de asistencia es el tiempo puerta-balón (184). Motivo para seleccionar esta medida son su asociación con el pronóstico y que es la más exacta de todas las evaluadas, puesto que no interviene el paciente, ya que este puede dar información sesgada. Sin embargo, a pesar de que las guías recomiendan realizar la angioplastia primaria con un tiempo puerta-balón inferior a 90-120 minutos(5, 133), este límite es difícilmente alcanzable en la práctica real (185,

186). En el estudio de McNamara (186) solamente un 35% de los pacientes cumplían lo recomendado en las guías, con menos de un 15% de los hospitales en ese rango. Y se identificaban dos grupos de especial propensión al retraso, los que llegaban en horario no de oficina y aquellos transferidos de otros hospitales sin intervencionismo. Y en el estudio de Nallamothu (185) únicamente el 4,2% de los pacientes presentaban un tiempo puerta-balón inferior a 90 minutos. Bien es cierto que a diferencia de otros estudios, en este análisis se consideró el tiempo global, desde el primer contacto con el sistema sanitario hasta la reperusión, que es más largo que el habitualmente reportado tiempo hospital intervencionista-balón, que en este estudio situaba su mediana en 53 minutos. Probablemente esta medida del tiempo puerta-balón global refleje de una forma más fiable los retrasos debidos al sistema y donde se pueden mejorar dichos retrasos. Por ello, aunque inicialmente como indicador de calidad asistencial se habían excluidos de esta medición los pacientes que se transferían de otros hospitales (con tiempos lógicamente más largos), en la actualidad ya se recoge el tiempo global como el indicador más apropiado (184, 187). Más recientemente, considerando esta definición y en un análisis más contemporáneo (años 2005-2006) del registro NRMI (188) la mediana del tiempo puerta-balón global se situaba en 152 minutos, con solamente 9,9% de los pacientes con tiempos inferiores a 90' y con 27,7% con tiempos inferiores a 120'. En Europa es probable que los tiempos sean menores ya que la organización asistencial para el IAMEST está más evolucionada que en los Estados Unidos. En el último reporte de la EuroHeart Survey (EHS) II se mostraba que en Europa se conseguía una reperusión dentro de los límites establecidos en aproximadamente el 80% de los casos, pero esta medición únicamente hace referencia al tiempo desde el hospital intervencionista al balón(50). Sin embargo, cuando se considera el tiempo global los datos son distintos. En un estudio danés la mediana de retraso en el sistema hasta la apertura de la arteria podía variar entre 97 y 139 minutos dependiendo del método de triaje (189), lo cual pone de manifiesto que incluso en Europa los retrasos son mayores de lo recomendado.

Por este motivo, se ha investigado ampliamente en cuáles son los factores asociados a tiempos puerta balón más cortos, estudios llevados a cabo fundamentalmente en los Estados Unidos(190-194). A continuación pasamos a analizar la evidencia de cada uno de los ítems investigados en la literatura para reducir los tiempos.

2.5.1 ECG prehospitalario

Se ha encontrado una asociación significativa entre la realización de ECG prehospitalario y tiempos puerta-balón más cortos en varios estudios (193, 195-197). En el estudio de Canto et al. (195) se analizaron pacientes del registro NRMI entre 1994 y 1996. Los autores reportan que el 5% de los pacientes que fueron tratados con angioplastia primaria tenían un ECG prehospitalario y que este hecho se asoció en el análisis multivariable con tiempos puerta-balón más cortos (92 vs. 115 min, $p < 0,001$). Más recientemente y analizando datos más recientes del mismo registro Curtis (196) reportaba que un 8% de estos pacientes tenían un ECG prehospitalario, asociándose esto nuevamente a tiempos puerta-balón menores. Sin embargo, en este estudio tiempos desde ECG hasta llegada al hospital más largos se asociaron solamente con reducciones más modestas en el tiempo puerta-balón, lo que sugiere que no se obtiene toda la ventaja posible de este sistema al no activar precozmente al equipo de intervencionistas. En otros dos estudios (193, 197) el uso de ECG prehospitalario se asoció con menores retrasos fundamentalmente si se activaba la sala de hemodinámica mientras el paciente aún estaba en ruta. En el estudio de Bradley (193) el uso del ECG prehospitalario no fue una de las medidas que se asociaron con tiempos más rápidos de forma global, pero si tenemos en cuenta aquellos que además activaron en ruta al equipo intervencionista se produjo una reducción significativa de 14,5 minutos en el tiempo puerta-balón. Además esta es una de las medidas que se había asociado a menores retrasos en una encuesta sobre los 11 hospitales “top” americanos que tenían menores retrasos (190). Sin embargo, a pesar de ser una medida efectiva y recomendada todavía una minoría de hospitales y redes de tratamiento del IAMEST la utilizan aunque cada vez existen mayores esfuerzos para llegar a un consenso de su utilización (198) y en una reciente publicación su uso parece asociarse con mejoría en la supervivencia de los pacientes (199).

2.5.2 Proceso de triaje de pacientes y obtención de un ECG de forma rápida en el servicio de Urgencias

Se han realizado varios estudios en los que se ha pretendido evaluar si el diseño de protocolos en el servicio de urgencias o el disponer de un técnico en dicho departamento para realizar un ECG de forma rápida podía contribuir significativamente a acortar los

tiempos de reperfusión. A pesar de que en dos estudios se observó reducción de los tiempos (200, 201), en una encuesta a nivel nacional en Estados Unidos no se vio que existiese una asociación significativa entre estos protocolos y la reducción de los tiempos (193).

2.5.3 Proceso de activación del Laboratorio de Hemodinámica

- **Activación por parte de los médicos de Urgencias**

La importancia de tener médicos de Urgencias activando a la sala de hemodinámica en vez de cardiólogos a la hora de reducir los retrasos en el intervalo puerta-balón fue mostrada en 6 estudios (190, 191, 193, 201-203). De estos estudios 3 fueron con diseño pre/post intervención, con pocos pacientes y realizando únicamente análisis no ajustados. En el estudio de Thatcher et al. (203) la activación por parte de los médicos de urgencias resultó en una disminución del tiempo puerta-balón desde 88 minutos a 61. Resultados similares se obtuvieron en el de Jacoby (202) con reducciones en la media del retraso puerta-balón de 29 minutos. Zarich et al. (201) también encontraron similares hallazgos, debiéndose fundamentalmente la reducción de dichos retrasos a un menor tiempo desde la realización del ECG a la activación del laboratorio. En el único estudio a nivel nacional en USA, Bradley nos mostró que esta estrategia se asociaba con una reducción de aproximadamente 8,3 minutos de media (193).

- **Contacto con el cardiólogo intervencionista**

Pocos estudios han evaluado esta estrategia. A pesar de que en algunos estudios la activación directa del intervencionista antes de que este mismo evaluase al paciente se asoció a menores retrasos puerta balón (200, 204), en estudio nacional de Bradley (193) tras el ajuste multivariante esta estrategia perdió su significación con menores retrasos.

- **Activación del laboratorio con una única llamada**

Solamente un estudio ha evaluado esta estrategia desde el punto de vista cuantitativo. En el estudio de Bradley (193) se observó que la activación del equipo de hemodinámica mediante una centralita en vez de al hemodinamista

primero y después al resto del equipo suponía un ahorro de aproximadamente 13 minutos de media.

2.5.4 By-pass del departamento de Urgencias

Existen datos de que esta estrategia puede suponer un ahorro en cuanto a los retrasos temporales y es el objeto del estudio de la presente tesis. Esta estrategia fue testada tanto para pacientes tratados con fibrinolíticos (205-207) como con angioplastia primaria (208-211) con reducciones en los retrasos temporales y tendencia a menor mortalidad. Sin embargo, no es una de las estrategias que en el artículo de Bradley se evaluó como independientemente asociado a menor retraso (193).

2.5.5 Políticas para el equipo de hemodinámica tras ser activados

Pocos estudios han examinado la asociación entre la política de llegar en un marco de tiempo determinado tras haber sido activados. En un estudio pre/post intervención, parte de la misma, que se asoció con menor tiempo puerta-balón, fue esperar que el equipo de hemodinámica llegase en 30 minutos tras ser activado (212). Esta fue una de las estrategias que demostraron disminuir significativamente los tiempos puerta-balón en el estudio nacional Bradley (193).

2.5.6 Procesos para realizar la angioplastia primaria

Se analizó este aspecto en dos estudios. En uno de ellos (201) el hospital había desarrollado protocolos para tener la mesa de angioplastia preparada todo el tiempo, incrementar la estandarización del trabajo de los staff, cateterizar selectivamente la arteria responsable primero, utilizar un catéter guía para el diagnóstico y tratar la lesión culpable antes de realizar el diagnóstico de la arteria no responsable. En el otro (200) los intervencionistas cateterizaban la arteria responsable del infarto primero. Ambos estudios demostraron reducir el tiempo puerta-balón. Sin embargo en el análisis nacional de hospitales no se encontró que estas estrategias se asociasen independientemente con la disminución en dicho intervalo (193).

2.5.7 Monitorización de datos y feed-back

En un estudio pre/post intervención Ward et al. (213) realizaron una intervención consistente en dar información de cada intervalo relevante de la angioplastia primaria a los cardiólogos intervencionistas, staff del laboratorio de hemodinámica y staff del

departamento de urgencias en reuniones de calidad periódicas. Esta intervención se asoció con tiempos puerta-balón más rápidos en análisis no ajustados (82 min vs. 136 min, $p < 0,01$). Y de forma similar Bradley en análisis cualitativos (190, 191) y en cuantitativos (193) determinó que esta medida se asociaba de forma independiente con unos tiempos más rápidos.

2.5.8 Ambiente organizativo

A mayores de procesos hospitalarios específicos, un estudio (190) ha identificado una serie de aspectos en el ambiente organizativo que se asocian a los hospitales con mejores tiempos. Componentes esenciales en los hospitales “top” son un objetivo claro y compartido para reducir el tiempo puerta-balón, protocolos y procesos flexibles e innovadores, flexibilidad en la implementación, líderes que se comprometan a la disminución de los intervalos, equipos colaboradores y multidisciplinares, feed-back de datos para monitorizar el progreso e identificar aciertos y errores y una cultura organizativa que venza la resistencia a afrontar inevitables retos y contratiempos.

De todos estos aspectos estudiados el análisis cuantitativo, ajustado y más completo se realizó en el ya mencionado análisis de Bradley en 2006 (193). En este estudio se identificaron mediante una encuesta de 28 aspectos específicos sobre estrategias para reducir el tiempo puerta-balón en 365 hospitales americanos. En este análisis se identificaron las siguientes medidas asociadas con menor tiempo: que los médicos de urgencias activen directamente al laboratorio de hemodinámica (reducción media en tiempo puerta-balón 8,2 minutos), tener una centralita que active al laboratorio en una sola llamada (reducción media 13,8 minutos), que el departamento de urgencias active el laboratorio mientras el paciente está en ruta al hospital (15,4 minutos), tiempo esperado de llegada del equipo de hemodinámica en 20 minutos tras ser activado (19,3 minutos), tener un cardiólogo siempre de guardia (14,6 minutos) y tener staff en el departamento de urgencias que dé información de los tiempos (8,6 minutos).

Con estas estrategias en mente se creó una campaña en Estados Unidos llamada Alianza Door-to-Balloon (214), que posteriormente se extendió a otros países incluido España, cuyo objetivo era promover diferentes estrategias de reducir tiempos en la sistemática de la angioplastia primaria con una idea de alcanzar que al menos el 75% de los hospitales que se adhirieran a dicha campaña un tiempo puerta-balón ≤ 90 minutos. Es necesario comentar que este objetivo se marcó para pacientes no transferidos, puesto

que para estos los tiempos son mucho más largos. Tras el inicio de esta campaña en el año 2007 se han realizado dos publicaciones analizando si se ha alcanzado este objetivo, y en ambos artículos se demuestra que con los datos recogidos hasta 2008 sí que se había alcanzado el objetivo del 75%, fundamentalmente en los hospitales que se unieron a la Alianza con al menos 3 meses de antigüedad (215, 216). Estos datos apoyan que el uso de estrategias y protocolos ayudan a reducir significativamente los tiempos y probablemente eso pueda traducirse en una mejora pronóstica de los pacientes. De forma similar en Europa también se han establecido iniciativas para incrementar el porcentaje de pacientes que reciben alguna terapia de reperfusión y para alcanzar la mencionada cifra del 75% de pacientes que reciben el tratamiento dentro de los límites de las guías (217).

Puntos destacados

La organización de los sistemas sanitarios para la aplicación de la angioplastia primaria como tratamiento de elección en el IAMEST requiere de la creación de redes de trabajo con complejos niveles de organización. Los esfuerzos de dichas redes deben ir encaminados a aplicar esta terapia de reperfusión de la forma más expeditiva posible y poniéndose como objetivo no sobrepasar los límites marcados en las guías de práctica clínica. Existen diversas estrategias que se asocian a tiempos más cortos en la aplicación de la terapia. Diversas iniciativas han propugnado el uso de estas estrategias para reducir los tiempos y acercarse a los objetivos de las guías y se ha demostrado que la adherencia a estos protocolos hace que la gran mayoría de los hospitales que las cumplen alcancen los objetivos.

2.6 Protocolo de manejo del IAMEST en Galicia. PROGALIAM.

Como sabemos por todo lo explicado en los apartados anteriores el IAMEST es el paradigma de la urgencia en el sentido de que “tiempo es igual a miocardio”, por lo que es trascendental el acortamiento en el tiempo de la identificación, traslado y aplicación de la terapéutica de reperfusión más adecuada.

Teniendo en cuenta que los recursos son limitados y que la AP debe ser la terapia a promover por ser la más efectiva, es necesario optimizar y mejorar los activos disponibles bajo la forma de una red asistencial, tal y como se recomienda en el Plan Integral de Cardiopatía Isquémica (PICI) del Ministerio de Sanidad y Consumo. Para ello se dispone de experiencias ya contrastadas a nivel europeo como los protocolos de Dinamarca, República Checa y Austria (136, 169, 218) y a nivel nacional, como en la región de Murcia (APRIMUR)(219, 220).

Galicia presenta como característica desfavorable que es una región con una gran dispersión en la población, que a efectos de la atención sanitaria se distribuye en 11 áreas de salud. Como aspecto positivo, Galicia dispone tanto de una red de hospitales terciarios con disponibilidad de AP las 24 horas del día los 365 días del año, como de una red de traslado de pacientes con personal cualificado y con la tecnología necesaria para el desplazamiento de los pacientes (Fundación Pública Urgencias Sanitarias de Galicia-061). De hecho, con los medios actuales, mientras que en 2005 en España se realizaban 187 AP/millón de habitantes en pacientes con IAMEST, en Galicia se realizaron 307/millón de pacientes. Esto supone que en Galicia se cuenta con una amplia experiencia sumando los conocimientos de las tres áreas de referencia (Norte, Centro y Sur) de Galicia y del 061, en la que se ha demostrado que se pueden trasladar pacientes con IAMEST desde hospitales comarcales y de segundo nivel a los centros terciarios, con seguridad, haciendo posible mantener los beneficios de la AP.

Sin embargo, la extensión o generalización de la AP a toda la comunidad gallega requiere la actuación coordinada de los diferentes interlocutores implicados (Administración sanitaria, Transporte medicalizado urgente-061 y profesionales del sistema de salud), actuando cada uno de ellos en un papel diferente para garantizar el acceso a este tratamiento en condiciones de equidad, calidad y eficiencia. Desde el punto de vista funcional, se trataría de acercar la disponibilidad de las salas de intervencionismo a la población y a los médicos del sistema responsables de la atención

del IAMEST, de forma que conceptualmente se podría considerar que el “pasillo hasta la sala de hemodinámica es más o menos largo pero con la misma disponibilidad para todos”.

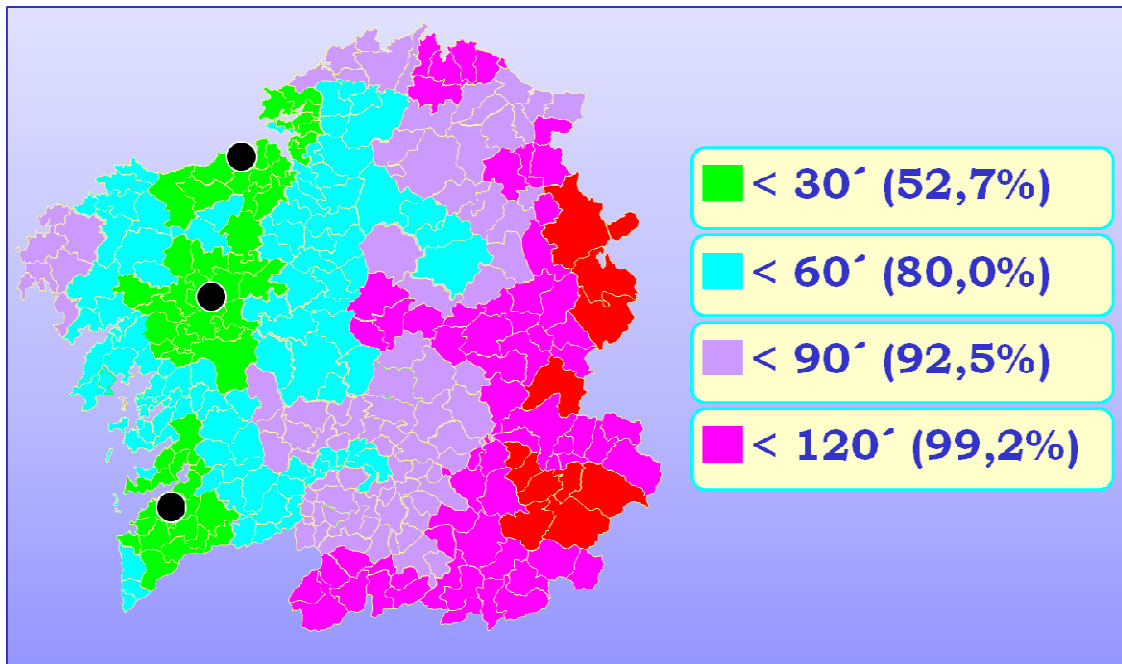


Figura 15: Mapa de tiempos de la comunidad autónoma gallega. Como podemos observar, la práctica totalidad reside a menos de dos horas de un centro intervencionista.

Como podemos observar en la figura la mayoría de la población en la comunidad se encuentra a menos de 120 minutos de la alguna de las salas de hemodinámica. Por tanto parece un gran logro hacer posible que el 92% de la población pueda acceder a la AP en <90 minutos y el 99% en 120 minutos.

En este contexto, en nuestra comunidad se diseñó un protocolo consensuado de manejo del infarto agudo de miocardio (PROGALIAM) que unifica y amplía los ya existentes y que se adapta a las particularidades de cada zona específica, y que parte para su inicio de los recursos existentes, que no obstante parecen suficientes para cubrir la demanda asistencial prevista inicialmente (221). Los dos grandes objetivos de este programa son:

1. Disminuir la mortalidad y morbilidad, mejorando la expectativa de calidad de vida del paciente con IAMEST.

2. Promover la equidad en el acceso a las prestaciones del sistema sanitario, para disminuir la variabilidad en el uso de recursos y tecnologías diagnósticas y terapéuticas.

Activación del protocolo

Una vez realizado el diagnóstico de IAMEST mediante ECG de 12 derivaciones el protocolo se activa en las siguientes situaciones:

- Alerta de un caso susceptible de AP procedente del ámbito extrahospitalario: Atención primaria, tras la transmisión de ECG transtelefónico a la central de coordinación 061, o pacientes valorados por las unidades de soporte vital avanzado de Urgencias Sanitarias 061.
- Alerta de un caso susceptible de AP o angioplastia de rescate, angioplastia facilitada, angioplastia diferida o trombolisis extrahospitalaria en las situaciones que se describen a continuación.

Angioplastia Primaria

Los criterios para indicar AP en el IAMEST son, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica (5, 133):

1. Criterios clínicos:
 - a. Contraindicación para la fibrinólisis
 - b. IAMEST de hasta 12 horas de evolución. Cuando el paciente se encuentre en las 2 primeras horas y el tiempo puerta-balón sea < 90 minutos se hará AP. Si en el caso anterior el tiempo puerta-balón es >90 minutos y el tiempo puerta-aguja <30 minutos se realizará fibrinólisis inmediata. Si el tiempo de evolución es >3 horas se realizará AP.
 - c. Con IAMEST de >12 horas de evolución la estrategia queda a discreción del médico que lo valora inicialmente, en función de la evolución clínica y ECG.
2. Criterios electrocardiográficos:
 - a. Elevación del segmento ST \geq 2mm en dos derivaciones precordiales contiguas.

- b. Elevación del ST \geq 1mm en derivaciones de la cara inferior acompañadas de descenso \geq 2 mm en V1-V2 o V2-V3, o bien elevación del ST \geq 1mm en aVL y V6.
- c. BRI del haz de His con criterios clínicos sugestivos de IAMEST.

En los pacientes que se encuentran en shock cardiogénico la actitud se individualiza en cada caso en función de:

- Tiempo de evolución: si <18 horas de inicio de shock y <36 horas desde inicio de IAMEST se recomienda AP.
- Edad: si <75 años se recomienda AP.
- Esperanza y calidad de vida del paciente.

Angioplastia de rescate

Se considerará lisis fallida cuando tras la administración de tratamiento fibrinolítico persiste el dolor y/o la elevación del ST o que este no se haya reducido al menos un 50% tras 60-90 minutos desde la infusión del fármaco o se reproduce nuevamente el dolor t relevación de ST en las 12 horas subsiguientes. En este caso se remitirá al paciente par reperfusión mecánica con angioplastia de rescate.

Facilitación de la angioplastia y fármacos concomitantes

En cuanto a la angioplastia facilitada con fármacos, se considerará la administración de inhibidores de IIB/IIIa (abciximab) en ausencia de contraindicaciones, y se realizará lo más precozmente en todos los pacientes trasladados para reperfusión mecánica.

Otro aspecto diferente es la angioplastia diferida. Se valorará la realización de una estrategia invasiva precoz, también llamada “angioplastia del día siguiente” o “estrategia GRACIA”(142). Se desarrollará de acuerdo con los protocolos vigentes en cada una de las unidades asistenciales. En este caso se tratará de gestionar el traslado a la unidad de hemodinámica de referencia en 12-24 horas.

Fibrinólisis prehospitalaria

Se considerará la administración prehospitalaria de trombolisis tras valoración por el personal médico del 061 en ausencia de contraindicaciones para la misma,

cuando el tiempo para realizar una AP sea >90 minutos y el tiempo desde el inicio de los síntomas sea <2 horas.

Retorno

El retorno del paciente tras la angioplastia a su hospital de procedencia constituye un elemento vital en todo el proceso de atención que se propone. Se realizará en todos los casos por el personal del 061 y en el periodo más corto posible en función de la estabilidad del paciente y la disponibilidad del 061. Únicamente quedarán en el hospital receptor aquellos que necesiten una angioplastia en segundo tiempo, tratamiento de revascularización quirúrgico urgente u otra circunstancia que lo aconseje. Datos que se desprenden del análisis de pacientes incluidos en el protocolo PROGALIAM muestran que esta estrategia es segura y que se puede realizar con una estancia mediana en el hospital intervencionista de 8 horas (222).

Puntos destacados

Desde el año 2005 la comunidad de Galicia dispone de un programa de manejo global del IAMEST denominado PROGALIAM cuyo objetivo es poder acercar a los pacientes de toda la comunidad la posibilidad del tratamiento mediante reperfusión mecánica. Este protocolo conlleva la colaboración de los distintos hospitales, tanto intervencionistas como no, la fundación de emergencias médicas 061 y las autoridades sanitarias con el fin de cumplir los objetivos marcados en el programa, posibilitando una asistencia a los pacientes con IAMEST de calidad, con la máxima cobertura de población posible, una asistencia efectiva y que posibilitará reducir la variabilidad clínica, promoviendo asimismo, la equidad.

3. Objetivos

3.1 Objetivos:

- 1) Describir el efecto de la transferencia directa (TD) para realizar AP sin pasar por los servicios de Urgencias (SU), tanto de los hospitales intervencionistas como de los no intervencionistas, en los retrasos temporales de este procedimiento y que han demostrado ser relevantes para el pronóstico de pacientes con IAMEST, en comparación con los pacientes con IAMEST que fueran asistidos en primer lugar en los SU de dichos hospitales.

- 2) Proporción de utilización de TD del total de IAMEST tratados mediante angioplastia primaria, global y por área sanitaria en el norte de Galicia e identificación de factores asociados a su utilización.

- 3) Analizar el efecto de la TD en la mortalidad precoz y a largo plazo de los pacientes con IAMEST en comparación con los derivados primero a un SU.

- 4) Análisis de mortalidad en determinados subgrupos de riesgo y el efecto de la TD en ellos: shock cardiogénico, diabéticos, infarto de localización anterior y pacientes con presentación precoz (<2 horas). Análisis además de mortalidad dividiendo entre pacientes del hospital intervencionista y pacientes referidos de otros centros.

4. Pacientes y Métodos

4.1 Diseño

El presente trabajo es un estudio de cohortes prospectivo en la que se comparan dos grupos: un grupo de pacientes con IAMEST referidos directamente a la sala de hemodinámica (TD) y otro grupo que inicialmente fue llevado a un servicio de Urgencias (SU) de cualquiera de los hospitales del área norte de Galicia.

4.2 Periodo de estudio

El periodo de realización del estudio incluye desde Mayo de 2005 a Diciembre de 2008

4.3 Ámbito

El ámbito del estudio incluyó a la zona norte de la Comunidad Autónoma de Galicia, en la que el centro de referencia para el intervencionismo coronario es el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Los cardiólogos intervencionistas de dicho hospital poseen una amplia experiencia la AP con más de 200 casos anuales en la Unidad. A nuestra unidad de hemodinámica nos remiten casos fundamentalmente desde el Hospital Arquitecto Marcide en Ferrol y desde el Hospital Lucus Augusti (antiguo Xeral-Calde) en Lugo. De forma testimonial también se realizan angioplastias primarias provenientes del Hospital Da Costa de Burela, del Hospital Virxe da Xunqueira de Cee y de alguna entidad privada incluida en esta área norte. El mapa de la situación de los distintos hospitales con respecto al centro intervencionista, así como sus distancias de muestran en la siguiente figura.

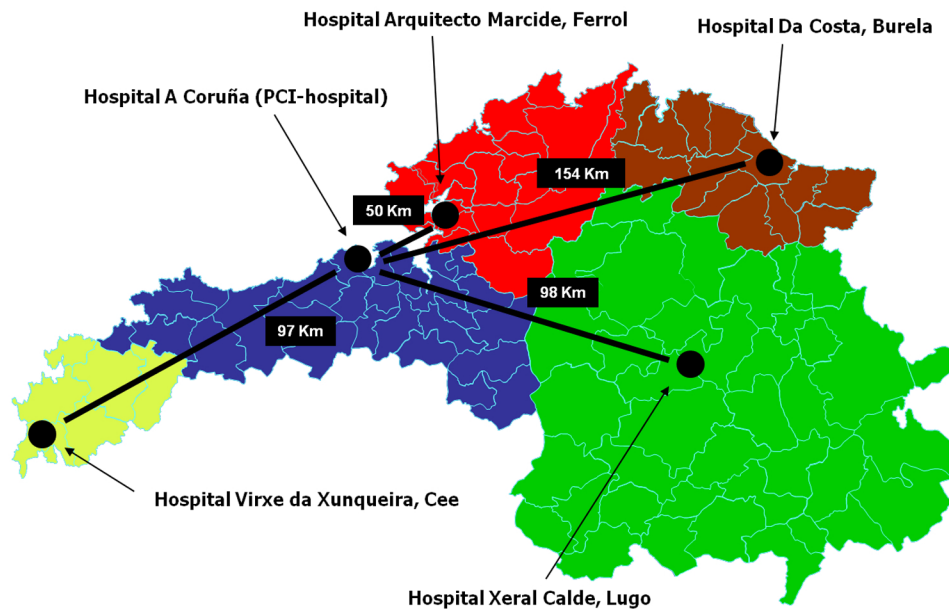


Figura 16: Mapa del área norte del PROGALIAM. Se señala el hospital intervencionista y la distancia existente entre los hospitales referentes y éste.

4.4 Población estudiada

La población estudiada incluyó a todos los pacientes consecutivos con IAMEST mayores de 18 enviados para realizar AP (tratamiento de revascularización electivo) o facilitada (lo antes posible después de administrar fibrinolíticos) y tratados en las primeras 12 hs desde el inicio de los síntomas entre Mayo de 2005 y Diciembre de 2008. Se consideró IAMEST como la presencia de dolor torácico de al menos 30 minutos de duración, acompañado de cambios electrocardiográficos, consistentes en elevación del segmento ST mayor o igual a 1mV en 2 o más derivaciones contiguas o BRI de nueva aparición, en un ECG de 12 derivaciones. La decisión de tratar a cada paciente mediante AP fue consensuada entre el médico del paciente y el cardiólogo intervencionista responsable de realizarla.

4.5 Criterios de exclusión

Los pacientes que cumplieron las siguientes condiciones fueron excluidos del estudio:

- Pacientes candidatos a angioplastia de rescate
- Pacientes a los que se le realizó coronariografía precozmente tras lisis efectiva.
- Pacientes transferidos para coronariografía urgente con sospecha de infarto pero que no lo presentaban. Estos pacientes representan una falsa activación del protocolo.
- Pacientes que fallecieron en el traslado, antes de poder ser cateterizados.

Siguiendo los criterios de inclusión se identificaron a 1277 pacientes. De ellos, 69 en el grupo del servicio de urgencias y 12 en el de transferencia directa fueron excluidos por no observarse lesiones coronarias en la coronariografía. Además, 2 pacientes fallecieron durante el traslado (formaban parte del grupo de servicio de urgencias), por lo que también fueron excluidos. En la siguiente figura se puede ver el diagrama de flujo del estudio:

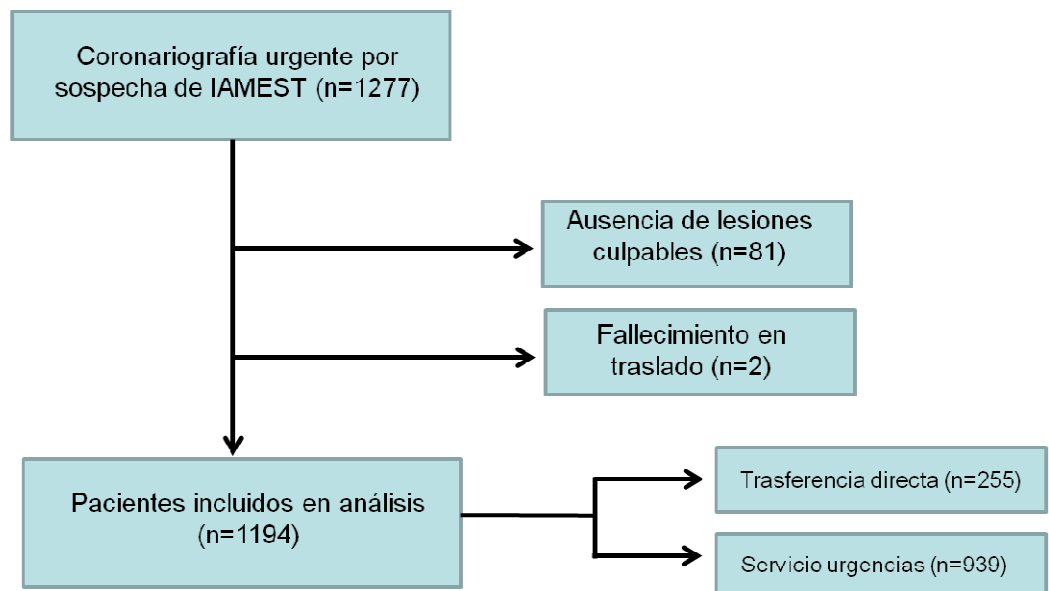


Figura 17: Diagrama de flujo del estudio

4.6 Protocolo de tratamiento

Todos los pacientes recibieron al menos 250 mg de aspirina en el momento del diagnóstico. Se recomendaba administrar un bolo intravenoso de un antiplaquetario inhibidor de los receptores IIb/IIIa (Abciximab, dosis de carga 0.25 mg/kg seguido de infusión intravenosa continua a 0.125 µg/Kg/min durante 12 horas) en el servicio de Urgencias o durante la transferencia en ambulancia. Una dosis de carga de 300 a 600 mg de clopidogrel se administraba en el servicio de Urgencias o durante el transporte. Tras el procedimiento de angioplastia se administraba una dosis de mantenimiento de 75 mg al día de clopidogrel durante 1 mes en caso de haberse implantado un stent convencional y durante un año en caso de implante de un stent liberador de drogas. El resto del tratamiento se dejaba a discreción del médico que tenía responsabilidad asistencial sobre el paciente.

4.7 Procedimiento de angioplastia coronaria

Una vez finalizada la coronariografía, y ventriculografía en su caso, se procedió a tratar la lesión responsable del IAM. Para ello se utilizaron catéteres cuyo calibre (6, 7 u 8F) y tipo fueron elegidos por el operador (se recomendó utilizar catéteres de 6F). Después de cateterizar selectivamente el ostium coronario se administraron 200 mcg de Nitroglicerina a través del catéter guía. Se realizaron al menos 2 proyecciones que permitieran visualizar completamente el segmento arterial que iba a ser tratado y se avanzó una guía de angioplastia (0.014") hasta cruzar la zona estenótica u ocluida. La decisión del tipo de guía intracoronaria, la necesidad de predilatación, la utilización de otros dispositivos, como la trombectomía, y el tipo de tratamiento, balón y/o stent, se dejó a criterio del operador. En caso de predilatación se recomendó utilizar un balón infradimensionado para el calibre del vaso. En el caso de implantar un stent, se recomendó una relación de 1–1.1 con respecto al calibre del vaso. La longitud de stent y la decisión de colocar stents adicionales, se dejó a criterio del operador.

De existir otras estenosis coronarias no responsables del IAM, se recomendó tratarlas en un segundo tiempo si se consideraba necesario. El operador, sin embargo, podía decidir tratarlas en el mismo procedimiento si lo consideraba conveniente, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente, el tiempo transcurrido, la cantidad de contraste utilizado y la complejidad del procedimiento.

Durante el procedimiento se administraron 70 UI/kg (máximo 7000 UI en el caso de tratamiento con inhibidores IIb/IIIa) de Heparina no fraccionada.

Se valoró la estenosis pre y post-procedimiento, el flujo TIMI en la arteria responsable del IAM antes y al final del procedimiento de modo subjetivo.

El implante de un balón de contrapulsación intraaórtica (BIACP) se realizó a criterio del operador cuando este lo consideró apropiado. Se recomendó su implante en caso de una tensión arterial sistólica (TAs) < 90 mmHg o una presión arterial media < 60 mmHg, de forma mantenida, acompañada de una presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) mayor de 15 mmHg y de una frecuencia cardíaca (FC) superior a 60 latidos/minuto. El BIACP se implantó por vía femoral después de haber comprobado la ausencia de enfermedad vascular significativa en el territorio iliaco-femoral.

Otras medidas de apoyo como el implante de un marcapasos temporal, la necesidad de ventilación asistida o tratamiento inotrópico fueron utilizadas a criterio del equipo médico responsable del paciente.

4.8 Variables resultado:

- ✓ **Variables resultado principal:** se trata de los siguientes intervalos temporales:
 - **Tiempo total de isquemia.**
 - **Tiempo puerta-balón.**
- ✓ **Variables resultado secundarias:** la incidencia de muerte de cualquier causa en los 30 primeros días tras la realización del procedimiento de angioplastia primaria y al final del seguimiento. Análisis del efecto de la TD en la mortalidad en determinados subgrupos de riesgo: shock cardiogénico, diabéticos, infarto de localización anterior y pacientes con presentación precoz (<2 horas). Además, realizaremos análisis de mortalidad dividiendo entre pacientes de nuestro hospital y pacientes referidos de otros centros.

4.9 Definiciones de eventos y seguimiento

Tiempo hasta el contacto: tiempo entre el inicio de los síntomas y el contacto con el sistema médico.

Tiempo contacto-balón: tiempo que pasa entre el primer contacto médico, fuese el que fuese (Hospital intervencionista, Hospital no intervencionista, Ambulancia del 061 o centro de salud) y el empleo del dispositivo que consigue restaurar el flujo en la

arteria responsable del infarto (ARI). Este tiempo será asimilado el tiempo puerta-balón para mantener una nomenclatura uniforme con el resto de publicaciones y siguiendo lo expresado en los artículos de los registros norteamericanos de infarto (185, 187, 188)

Tiempo total de isquemia: tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la restauración del flujo en la arteria responsable.

Tiempo contacto-activación: tiempo transcurrido entre el contacto con el sistema sanitario y la llamada al equipo de hemodinámica.

Tiempo hospital intervencionista-balón: tiempo transcurrido desde la llegada del paciente al hospital con capacidad de intervencionismo coronario y la restauración del flujo en la arteria responsable.

Mortalidad a 30 días y al final del seguimiento: muerte por cualquier causa en los periodos señalados. Esta información se obtuvo por revisión de historia clínica o llamada telefónica en caso necesario.

4.10 Análisis estadístico

Los resultados se presentan como medias \pm desviación estándar para las variables continuas con distribución normal, como medianas y primer y tercer cuartiles para las variables continuas que no se distribuyen gaussianamente y como porcentajes para las variables categóricas. El análisis de normalidad se realizó mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Los datos categóricos y las proporciones se compararon usando el test χ^2 o el test exacto de Fisher en caso de que fuese necesario. Las variables continuas se analizaron mediante el test t-Student o mediante el método U de Mann-Whitney en función de su distribución normal o no. Se realizó un modelo de regresión logística ajustado por variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular para determinar los factores asociados de forma independiente con la transferencia directa. Para el análisis de la relación entre la transferencia directa y la mortalidad a 30 días se utilizó un modelo de regresión logística ajustado por edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, historia previa de infarto de miocardio o angina inestable, utilización de abciximab, infarto de cara anterior, Killip IV a la presentación, tensión arterial sistólica y tiempo síntomas-contacto. Dichas variables fueron seleccionadas de acuerdo a la revisión de la literatura por haberse mostrado asociadas con el evento estudiado. Para el análisis de la relación entre la transferencia directa y la mortalidad a largo plazo se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox

ajustado por sexo, edad, Killip IV, tiempo síntomas-contacto, uso de abciximab, diabetes, infarto anterior, FEVI, revascularización completa y enfermedad multivazo. La justificación para dicha selección es idéntica que en el caso previo. Para este análisis se utilizó la representación gráfica derivada del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para poner de manifiesto la relación entre mortalidad tardía y la variable de estudio. Además se ejecutó un análisis de supervivencia en determinados subgrupos de riesgo. Los valores de P inferiores a 0,05 se consideraron como estadísticamente significativos. Todos los análisis fueron realizados con el programa informático SPSS para Windows (IBM SPSS 20.0, Chicago, Illinois)

4.11 Aspectos éticos

Este estudio ha sido realizado de acuerdo con los principios éticos que se reflejan en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo.

5. Resultados

5.1 Característica basales de la cohorte de pacientes

Entre Mayo de 2005 y Diciembre de 2008 analizamos a 1277 pacientes consecutivos que fueron incluidos dentro del protocolo PROGALIAM en el área norte donde nuestro centro es la Unidad de Intervencionismo de referencia. De éstos, 69 pacientes en el grupo de servicio de urgencias (7,1%) y 12 pacientes (4,7%) en el grupo de transferencia directa fueron derivados para reperusión mecánica urgente sin observarse lesiones coronarias responsables. Estos casos representan una falsa alarma del sistema, pero la prevalencia en ambos grupos fue baja y sin diferencias significativas entre ambos ($p=0,200$). Como mencionamos en la sección de métodos, fueron excluidos del análisis final. Además, otros 2 pacientes murieron durante el transporte por el 061 para realizar la angioplastia urgente y ambos en el grupo del Servicio de Urgencias. Estos pacientes también fueron excluidos del análisis.

Quedan, por lo tanto, para el análisis definitivo 1194 pacientes. El primer contacto con el sistema sanitario se estableció con el Servicio de Urgencias del hospital intervencionista en 596 pacientes (50%), con el Servicio de Urgencias de hospitales no intervencionistas, que trasladan a sus pacientes para angioplastia primaria, en 343 (29%) y directamente con el servicio medicalizado del 061 en 255 pacientes (21%).

La serie global estaba formada por pacientes con una edad media de $63,3\pm 13$ años y el 81,3% eran varones. La mayoría de los pacientes pertenecían a nuestro hospital, un 59,4%. Del resto de pacientes, un 17,2% fue trasladado desde el área de influencia del hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, un 18,8% a la del Hospital Xeral Calde de Lugo (actual Lucus Augusti) y un 4,5% fueron trasladados de otros hospitales (Hospital Virxe da Xunqueira de Cee, Hospital Da Costa de Burela y aislados centros privados).

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la cohorte de pacientes aparece representada en la siguiente figura:

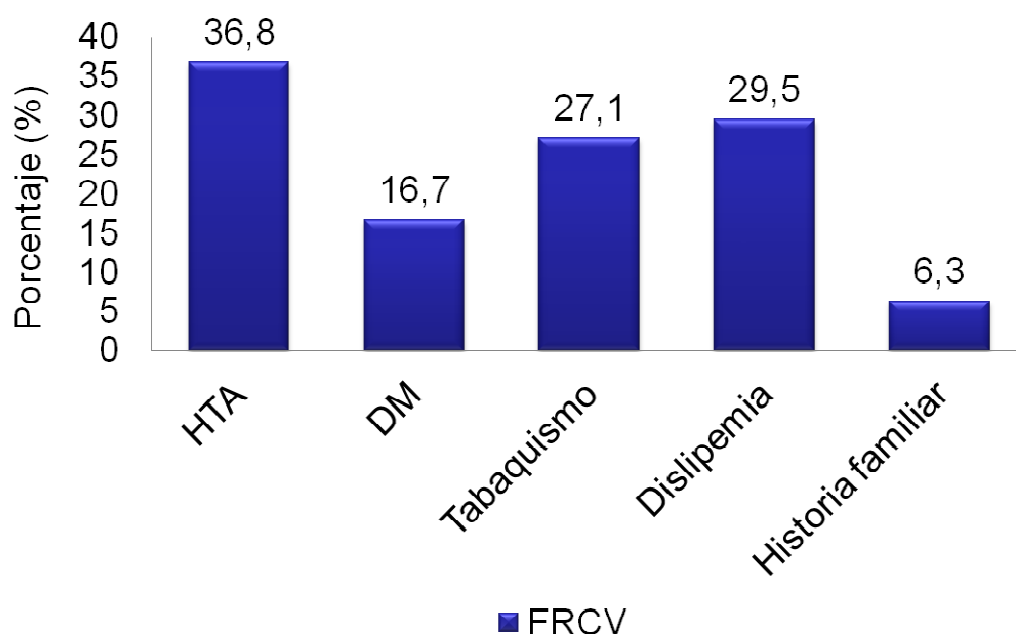


Figura 18: Diagrama de barras en el que se muestra la prevalencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular en la serie de pacientes con IAMEST. DM: diabetes mellitus, FRCV: factores de riesgo cardiovascular, HTA: hipertensión arterial

Es de destacar que la cohorte presentaba baja prevalencia de antecedentes de cardiopatía isquémica previa, con un 5,6% de antecedentes de infarto de miocardio previo, un 5,9% a los que se le había realizado un intervencionismo coronario percutáneo previo y un 0,9% con cirugía coronaria previa.

En el momento de la presentación un 4,4% de los pacientes se encontraba en shock cardiogénico. El 64,9% de la serie recibió el inhibidor de los receptores plaquetarios IIb /IIIa Abciximab previamente o durante la realización de la angioplastia primaria.

En cuanto a las características del procedimiento, se utilizó el acceso radial en el 71,5%, los pacientes presentaban enfermedad multivaso en un 46,5% y se consiguió una revascularización completa de las lesiones presentes en el 57,3%. De esta última, se realizó revascularización completa de pacientes con enfermedad multivaso en el mismo procedimiento en el 9,5% de los casos, reflejando la práctica habitual de tratar únicamente la lesión culpable en la mayoría de los casos. El éxito del procedimiento, definido como la presencia de una lesión residual < 20% con flujo TIMI 3 en el vaso se obtuvo en el 91,4% de los casos. Únicamente se implanto un stent liberador de drogas

en el 8,6% de los casos, reflejando nuestra política de utilización de stent convencional en este escenario. La fracción de eyección media durante el cateterismo fue de $57,3 \pm 15\%$ y la duración global del procedimiento de $42,1 \pm 22,3$ minutos.

Desde el punto de vista de los retrasos en aplicar la terapia de reperfusión, la mediana (primer y tercer cuartil) del tiempo contacto-balón del global de la serie fue de 119 (86-160) minutos y el tiempo total de isquemia de 214 (165-364) minutos.

5.2 Factores asociados a la trasferencia directa

Las características basales y angiográficas de los pacientes del Servicio de Urgencias y los trasladados directamente por el 061 se muestran en las tablas 6 y 7.

De los factores incluidos en las características basales o demográficas de los pacientes, encontramos una asociación significativa con una edad más joven (61 ± 12 vs. 63 ± 13 años, $p=0,013$) y con ser varón (87% vs. 80%, $p=0,015$). Además presentaron mayor prevalencia en este grupo los pacientes fumadores y los dislipémicos, pero sin alcanzar significación estadística. Asimismo, merece la pena mencionar que existía una menor prevalencia de pacientes con antecedentes coronarios (de infarto, angina inestable, intervencionismo coronario o cirugía coronaria) en el grupo de transferencia directa, aunque estas diferencias no resultaron significativas desde el punto de vista estadístico. En cuanto al análisis en función del área sanitaria observamos una diferencia significativa entre las mismas, con una mayor prevalencia de la utilización de esta estrategia en el área sanitaria de Ferrol y de Lugo en comparación con la de A Coruña (Ferrol 39,8% vs. Lugo 22,8% vs. A Coruña 16,1% vs. Otras áreas 14,8%, $p<0,0001$). Podemos observar la representación de estos datos en la siguiente figura:

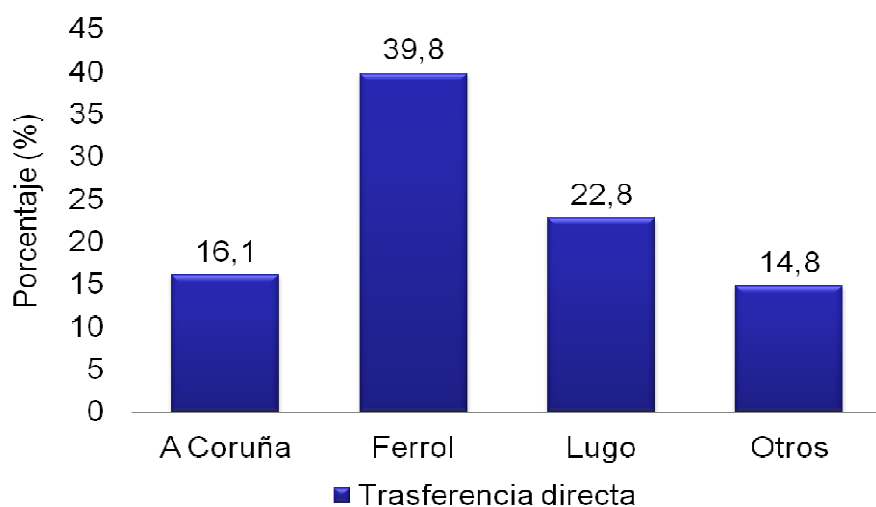


Figura 19: Diagrama de barras en el que se muestra el porcentaje de pacientes que fueron transferidos directamente a la sala de hemodinámica a través del servicio de ambulancias medicalizadas del 061. Obsérvese que el porcentaje más importante es el que proviene del área sanitaria del hospital Arquitecto Marcide de Ferrol.

En un modelo de regresión logística para evaluar las variables pertenecientes a las características basales asociados de forma independiente con la utilización de la estrategia de transferencia directa, únicamente pertenecer al área sanitaria de Ferrol se asoció de forma independiente con dicha estrategia en comparación con pertenecer al área del hospital intervencionista (Odds ratio [OR] 3,3 IC 95% 2,3-4,7, $p < 0,0001$).

Desde el punto de vista del uso de la transferencia directa en función del año de realización de la angioplastia primaria, las cifras se mantuvieron estables a lo largo de los mismos, sin diferencias significativas como podemos observar en la figura.

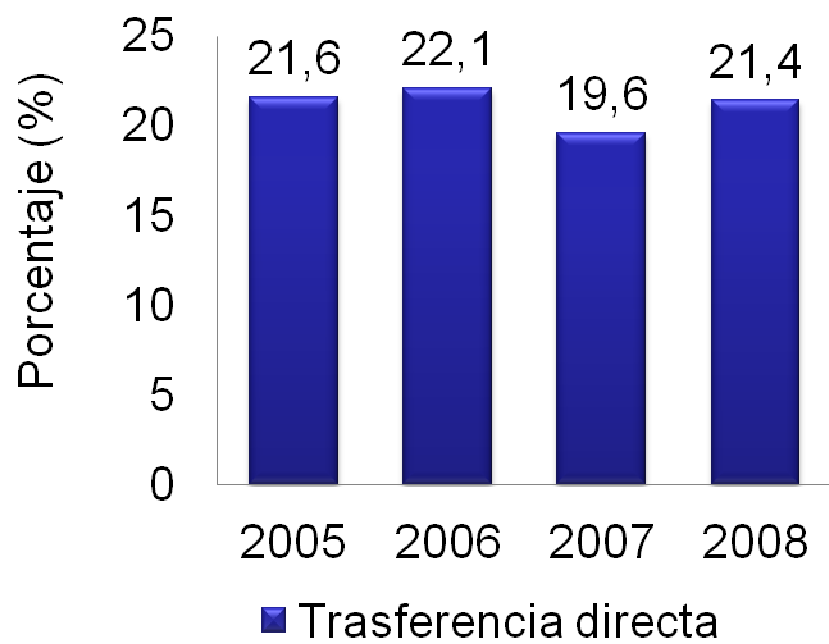


Figura 20: Gráfico de barras que muestra la utilización de la estrategia de transferencia directa en función del año de estudio. No existe diferencias significativas entre los años ($p=0,834$).

	Trasferencia directa (n = 255)	Servicio Urgencias (n = 939)	P
Edad (años)	61 ± 12	63 ± 13	0.013
Sexo varón, n (%)	221 (87)	751 (80)	0.015
Antecedentes familiares, n (%)	16 (6)	51 (5)	0.767
Hipertensión, n (%)	89 (35)	351 (37)	0.467
Diabetes, n (%)	41 (16)	158 (17)	0.776
Fumadores, n (%)	80 (31)	244 (26)	0.086
Dislipemia, n (%)	86 (34)	266 (28)	0.094
IAM anterior, n (%)	105 (41)	395 (42)	0.431
IAM previo, n (%)	9 (4)	57 (6)	0.115
AI previa, n (%)	9 (4)	58 (6)	0.103
ICP previa, n (%)	11 (4.3)	59 (6.2)	0.235
CC previa, n (%)	1 (0.4)	10 (1)	0.319
Shock cardiogénico, n (%)	11 (4.3)	41 (4.3)	0.971
Abciximab, n (%)	192 (75)	583 (62)	<0.0001

Tabla 6: Características basales clínicas. Se expresan los datos como media ± desviación estándar para las variables continuas distribuidas gaussianamente o número y porcentaje para las variables categóricas. AI: angina inestable, CC: cirugía coronaria, IAM: infarto de miocardio, ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

En cuanto a los factores del procedimiento asociados a esta estrategia podemos encontrar estos datos resumidos en la tabla 2. Únicamente merece la pena destacar la asociación con una mayor FEVI ($59\pm 14\%$ vs. $56\pm 15\%$) aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,053$). El resto de variables estaban balanceadas entre los grupos.

		Trasferencia directa (n = 255)	Servicio de Urgencias (n = 939)	P
Enf. multivazo, n (%)		114 (44)	442 (47)	0.502
Acceso radia, n (%)		191 (75)	660 (70.5)	0.149
Duración procedimiento (min)		41±22	42±22	0.172
Escopia (min)		12±10	12±9	0.985
Arterias enfermas				
	TCI, n (%)	9 (4)	36 (4)	0.821
	CD, n (%)	149 (58)	560 (60)	0.728
	CX, n (%)	83 (32)	361 (38)	0.084
	DA, n (%)	167 (65)	602 (64)	0.683
Uso stents, n (%)		206 (81)	736 (78)	0.387
SLF, n (%)		22 (9)	76 (8)	0.789
FEVI (%)		59±14	56±15	0.053
PTDVI (mm Hg)		26±9	26±9	0.992
TA sistólica (mm Hg)		127±28	127±27	0.847
FC (lpm)		72±16	75±18	0.167
Revascularización completa, n (%)		105 (41)	405 (43)	0.576
Revascularización completa multivazo, n (%)		24 (9)	89 (9)	0.974
Éxito angiográfico, n (%)		179 (92)	659 (91)	0.672

Tabla 7: Características basales angiográficas y del procedimiento. Se expresan los datos como media ± desviación estándar para las variables continuas distribuidas gaussianamente o número y porcentaje para las variables categóricas. CD: coronaria derecha, CX: arteria circunfleja, DA: descendente anterior, FC: frecuencia cardiaca, FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo, PTDVI: presión telediastólica ventrículo izquierdo, SLF: stent liberador de fármaco, TCI: tronco común izquierdo

5.3 Intervalos temporales en la angioplastia primaria: cohorte global

Podemos observar los valores de los distintos intervalos temporales asociados a la angioplastia primaria y en función de las dos estrategias comparadas en la tabla 8.

	Trasferencia directa (n = 255)	Servicio Urgencias (n = 939)	P
Tiempo hasta contacto, min (mediana, RIC)	75 (39-135)	120 (56-220)	< 0.0001
Tiempo contacto-activación, min (mediana, RIC)	15 (9-25)	35 (18-67)	< 0.0001
Tiempo contacto-balón, min (mediana, RIC)	102 (82-130)	125 (87-171)	< 0.0001
Tiempo hospital intervencionista-balón, min (mediana, RIC)	40 (28-74)	70 (37-101)	<0.0001
Tiempo total de isquemia, min (mediana, RIC)	189 (143-260)	259 (174-390)	< 0.0001

Tabla 8. Intervalos temporales. RIC: rango intercuartílico

Como podemos observar la estrategia de transferencia directa disminuye de forma significativa todos los intervalos temporales asociados al procedimiento de reperfusión mecánica. Podemos observar reducciones en la mediana de los tiempos que influyen en el pronóstico de 23 minutos para el tiempo contacto-balón y de más de una hora en el tiempo global de isquemia. Si comparamos el porcentaje de pacientes que alcanzan los límites recomendados por las guías en cuanto al tiempo contacto-balón y que se sitúan entre 90 y 120 minutos, observamos que existe una mayor proporción de pacientes que alcanza la reperfusión con un tiempo contacto-balón menor de 90 minutos en el grupo de transferencia directa (31,5% vs. 26,8%) aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0,145$). Sin embargo, sí que encontramos diferencias significativas en aquellos pacientes que alcanzan un tiempo contacto-balón menor de 120 minutos (66% vs. 46%, $p<0,0001$).

5.4 Intervalos temporales en la angioplastia primaria: hospital intervencionista frente a hospitales no intervencionistas

Realizamos un análisis de los retrasos temporales dividiendo el mismo en los que tienen lugar en el hospital intervencionista y los que tienen lugar en los hospitales no intervencionistas que nos derivan sus pacientes para AP.

En el análisis en la zona directa de influencia del hospital intervencionista 113 pacientes (16,1%) fueron transferidos directamente a la sala de hemodinámica. Estos pacientes presentaron unos tiempos contacto-balón y tiempo total de isquemia significativamente menores que los de los pacientes que acudieron primero al servicio de Urgencias. Asimismo, el resto de intervalos temporales también disminuyeron de forma significativa. Los intervalos temporales aparecen representados en la tabla 9.

	Trasferencia directa (n = 113)	Servicio Urgencias (n = 596)	P
Tiempo hasta contacto, min (mediana, RIC)	70 (30-135)	110 (53-205)	0,002
Tiempo contacto-activación, min (mediana, RIC)	15 (10-26)	32 (15-64)	< 0,0001
Tiempo contacto-balón, min (mediana, RIC)	88 (67-115)	98 (75-133)	0,003
Tiempo hospital intervencionista-balón, min (mediana, RIC)	78 (64-107)	93 (73-126)	0,001
Tiempo total de isquemia, min (mediana, RIC)	174 (120-244)	219 (151-330)	< 0.0001

Tabla 9. Intervalos temporales en pacientes del hospital intervencionista. RIC: rango intercuartílico

El porcentaje de pacientes que alcanzó la reperusión en los límites marcados por las guías también fue mayor en el grupo de transferencia directa y con significación estadística para ambos valores, 52,6% frente a 41,7% ($p=0,031$) en el nivel de 90 minutos y 80,7% frente a 68,4% ($p=0,008$) en el nivel de 120 minutos.

En cuanto a los pacientes de hospitales no intervencionistas, 142 pacientes (29,3%) fueron transportados directamente a la sala de hemodinámica. Los retrasos temporales también disminuyeron significativamente en este grupo. Estos resultados se observan en la tabla 10.

	Trasferencia directa (n = 142)	Servicio Urgencias (n = 343)	P
Tiempo hasta contacto, min (mediana, RIC)	85 (43-135)	143 (61-259)	<0,0001
Tiempo contacto-activación, min (mediana, RIC)	15 (9-24)	42 (23-88)	< 0,0001
Tiempo contacto-balón, min (mediana, RIC)	110 (95-140)	169 (142-227)	<0,0001
Tiempo hospital intervencionista-balón, min (mediana, RIC)	31 (24-40)	33 (26-40)	0,157
Tiempo total de isquemia, min (mediana, RIC)	197 (161-273)	342 (249-460)	< 0.0001

Tabla 10. Intervalos temporales en pacientes de hospitales no intervencionistas.

RIC: rango intercuartílico

Únicamente no se observaron diferencias significativas en el intervalo correspondiente al hospital intervencionista-balón, lo cual refleja simplemente la definición de dicho intervalo. En cuanto a los porcentajes de pacientes que cumplen los objetivos nuevamente encontramos mayor prevalencia en el grupo de transferencia directa (15,3% vs. 1,5%, $p<0,0001$ para el intervalo de 90 minutos y 56,9% vs. 10,9%,

p<0,0001 para el de 120 minutos), si bien estos porcentajes difieren de forma muy significativa de los obtenidos en la zona intervencionista.

También es importante resaltar el intervalo correspondiente al traslado del enfermo desde que se activa a la unidad de hemodinámica desde los hospitales no intervencionistas, que de nuevo fue inferior en el grupo de traslado directo (mediana 64 minutos [52-76] en la transferencia directa frente a 89 minutos [72-101] en el servicio de urgencias, p<0,0001).

En las siguientes figuras podemos observar una representación gráfica de los tiempos más implicados en el pronóstico de los pacientes con IAMEST en función de la zona de procedencia.

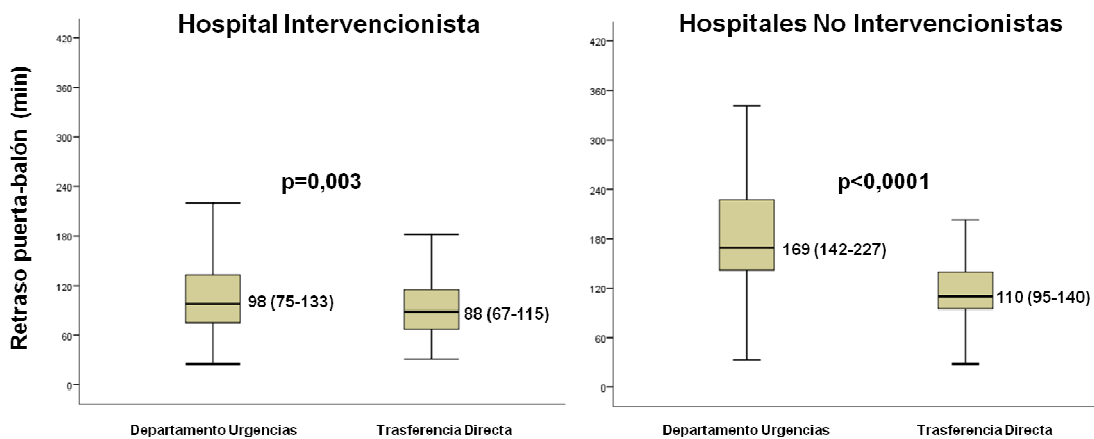


Figura 21: Diagrama de cajas que muestra los retrasos contacto-balón tanto en el hospital intervencionista como en los que derivan sus pacientes para angioplastia primaria. Se observa una reducción significativa de dicho retraso con la estrategia de transferencia directa. Los datos están expresados en medianas y rango intercuartilico.

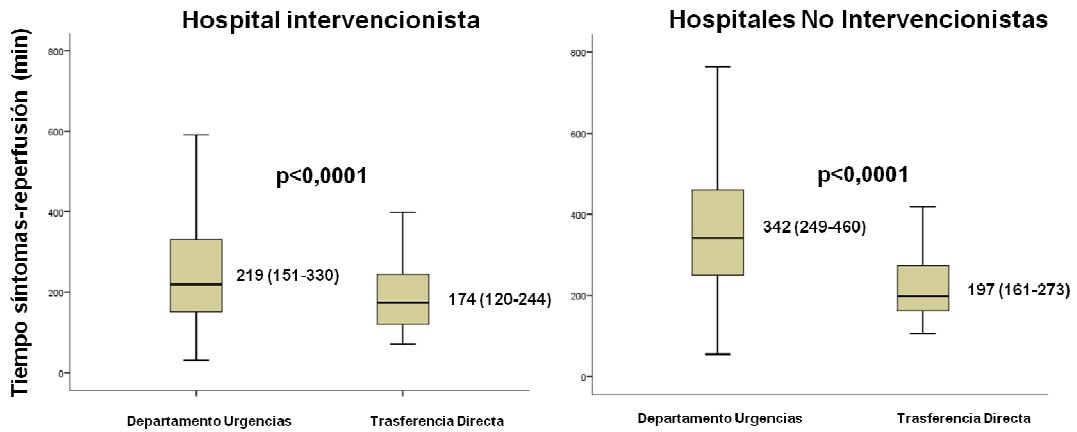


Figura 22: Diagrama de cajas que muestra el tiempo total de isquemia tanto en el hospital intervencionista como en los que derivan sus pacientes para angioplastia primaria. Se observa nuevamente una reducción significativa de dicho retraso con la estrategia de transferencia directa. Los datos están expresados en mediana y rango intercuartílico.

5.5 Eventos clínicos: Análisis de mortalidad

La mortalidad global de toda la serie fue de 5,9% a los 30 días, del 8,5% a los 6 meses y de 14,5% al final del seguimiento, que fue una mediana de 2,6 (1,6-3,6) años. Los pacientes en el grupo de transferencia directa presentaron menor mortalidad precoz (a los 30 días), a los 6 meses y al final del seguimiento que aquellos pacientes que primero fueron admitidos en el servicio de urgencias de cualquiera de los hospitales (2,7% frente a 6,8%, $p=0,017$ a los 30 días, 5,1% vs. 9,4% $p=0,030$ a los 6 meses y 9% vs. 16%, $p=0,005$ al final del seguimiento), como puede observarse en la siguiente figura.

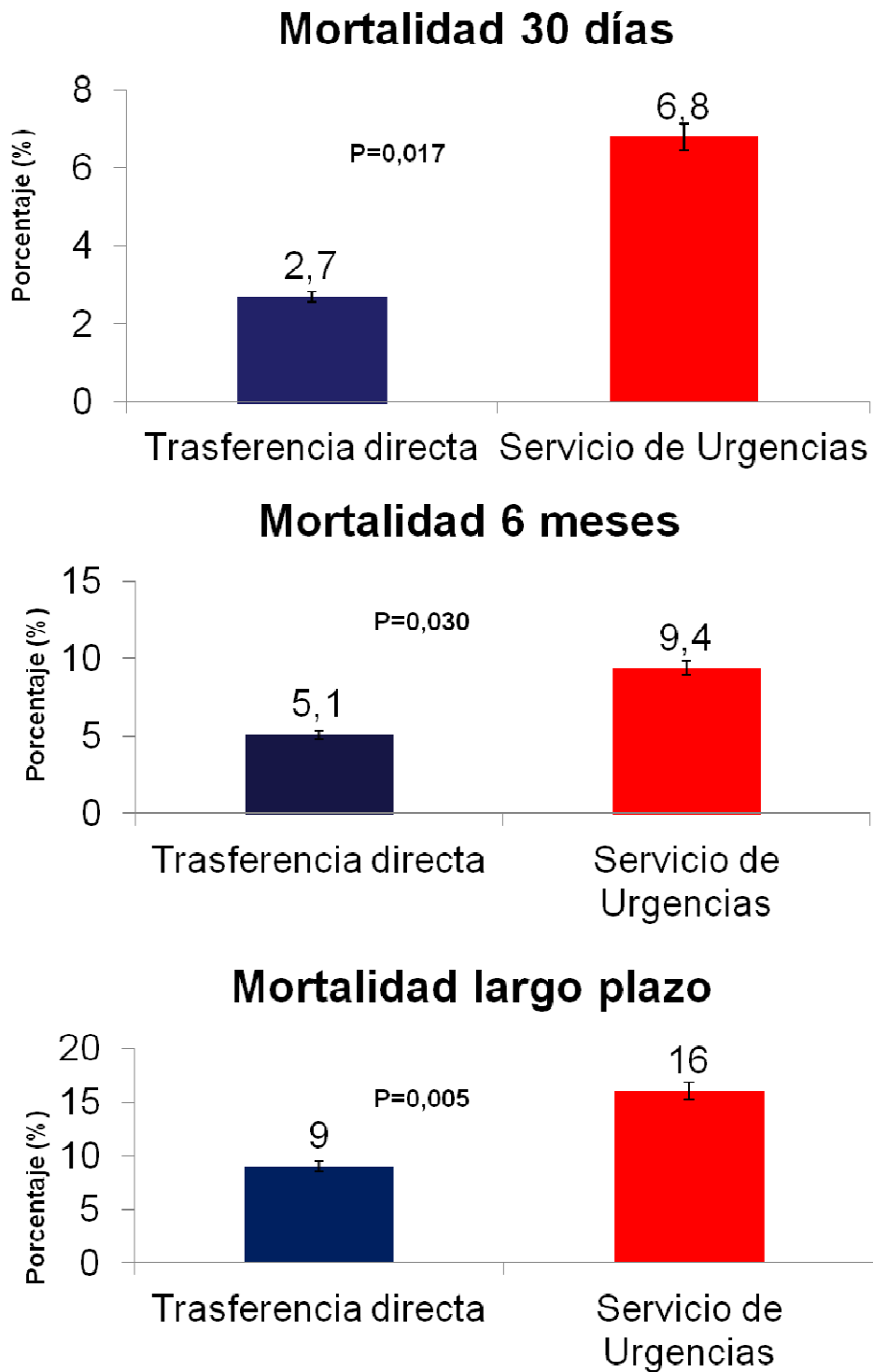


Figura 23: Diagrama de barras en el que se observa una menor mortalidad a 30 días, a 6 meses y al final del seguimiento (mediana 2,6 años) en el grupo correspondiente a la estrategia de traslado directo.

Las posibles variables asociadas a la mortalidad inicial fueron evaluadas separadamente en un modelo regresión logística. Los resultados de dicho análisis se muestran en la siguiente tabla:

	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%	P
Trasferencia directa	0,392	0,178 – 0,868	0,021
Sexo femenino	2,117	1,250 – 3,588	0,005
Edad (años)	1,038	1,016 – 1,059	<0,0001
Killip IV	22,572	12,139 – 41,973	<0,0001
Abciximab	0,663	0,407 – 1,080	0,100
Tiempo síntomas-contacto (horas)	1,083	1,018 – 1,152	0,012
Hipertensión	1,392	0,855 – 2,265	0,184
Diabetes	2,438	1,436 – 4,140	0,001
Fumador activo	0,657	0,361 – 1,198	0,170
Dislipemia	0,823	0,474 – 1,428	0,489
IAM previo	0,755	0,231 – 2,467	0,642
IAM anterior	1,520	1,018 – 2,450	0,048
TAs (mm Hg)	0,976	0,966 – 0,987	<0,0001

Tabla 11: Análisis univariado de regresión logística para evaluar la mortalidad a 30 días. IAM: infarto agudo de miocardio; TAs: tensión arterial sistólica

Como podemos observar la estrategia de TD de los pacientes se asoció de forma significativa con un mejor pronóstico. La otra variable que también resultó protectora fue la TAs, de forma que a mayor tensión mejor pronóstico. En cuanto a las variables asociadas a un pronóstico más desfavorable, encontramos que el sexo femenino, la edad, el shock cardiogénico, un mayor retraso desde el inicio de los síntomas hasta el contacto con el sistema sanitario, la diabetes mellitus y la presencia de un infarto de localización anterior se asociaron significativamente con mayor mortalidad.

Como hallazgo exploratorio de nuestros datos y a la vez confirmatorio del importante papel que juegan los retrasos temporales en el pronóstico, analizamos la asociación con los intervalos síntomas-contacto, contacto-balón y tiempo total de isquemia con la

mortalidad. Observamos una tendencia a creciente mortalidad con un incremento en los retrasos de todos los intervalos. Podemos apreciar dicho efecto en las siguientes representaciones gráficas:

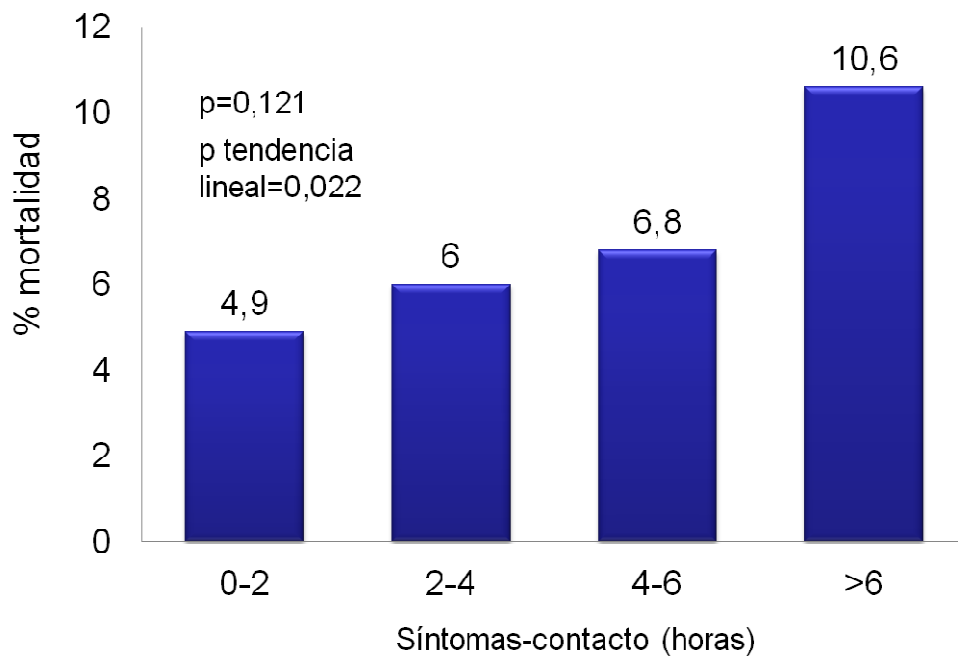


Figura 24: Diagrama de barras en el que se observa una mayor mortalidad a medida que se incrementa el retraso en la búsqueda de atención sanitaria.

Para el intervalo contacto-balón:

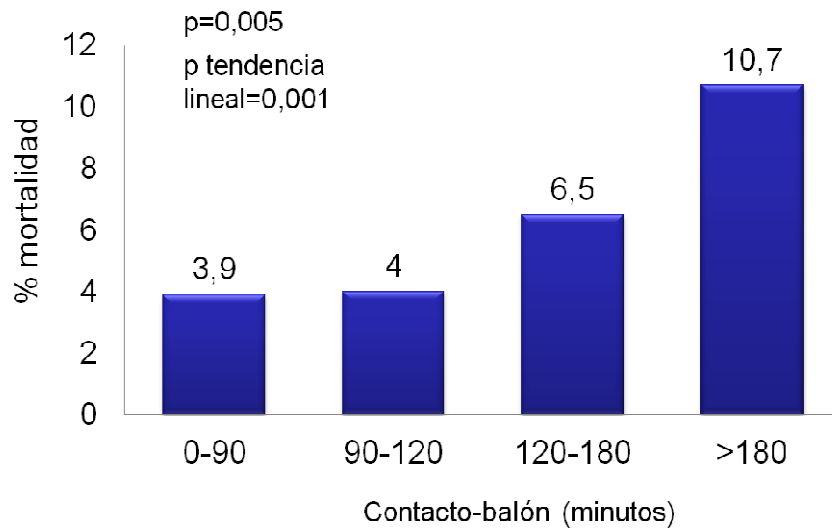


Figura 25: Diagrama de barras en el que se observa una mayor mortalidad a medida que se incrementa el retraso entre el contacto sanitario y el inflado de balón.

Para el intervalo síntomas-reperusión:

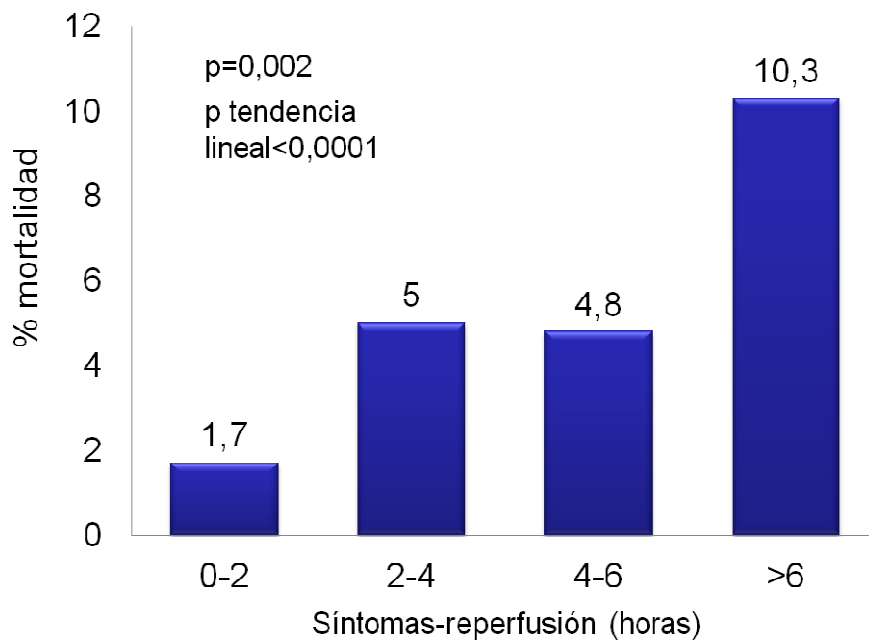


Figura 26: Diagrama de barras en el que se observa una mayor mortalidad a medida que se incrementa el intervalo desde inicio de síntomas.

Así se demuestra la asociación ya comentada en la revisión de la literatura sobre el tema.

Posteriormente, las variables que antes se exploraron de modo no ajustado fueron introducidas en un modelo de regresión logística multivariable para determinar el efecto de la transferencia directa sobre la mortalidad precoz en el momento de su llegada al hospital intervencionista, ajustado por dichas variables. El modelo mostró que el traslado directo estaba asociado de forma independiente con una menor mortalidad a corto plazo (Odds ratio 0,33, IC 95% 0,12-0,92, $p=0,034$). El R^2 de Naglekerke del modelo fue 0,27. El test de Hosmer-Lemeshow fue estadísticamente no significativo y el área bajo la curva ROC del modelo para la predicción de mortalidad fue de 0,83 (IC 95% 0,77-0,89). Las variables que mostraron una asociación significativa se muestran en la siguiente tabla.

	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%	P
Trasferencia directa	0,33	0,12 – 0,92	0,034
Killip IV	19,35	7,89 – 47,46	<0,0001
Abciximab	1,28	0,68 – 2,44	0,437
Tiempo síntomas-contacto (horas)	1,10	1,02 – 1,19	0,012
Diabetes	2,54	1,30 – 5,0	0,007
IAM anterior	1,83	1,01 – 3,36	0,047

Tabla 12: Análisis de regresión logística multivariable para la mortalidad a 30 días. Modelo ajustado por todas las variables incluidas en el análisis univariado. Se muestran sólo las variables asociadas significativamente. IAM: infarto agudo de miocardio;

Tras una mediana de seguimiento de de 2,6 (1,6-3,6) (mediana en grupo de TD 2,7 [1,7-3,5] y mediana en el de SU 2,6 años [1,6-3,6]) años observamos persistencia de mayor proporción de nuestro evento adverso en el grupo de servicio de urgencias (9% en el grupo de TD vs. 16% en el grupo de SU, $p=0,005$). Podemos observar dicha

representación grafica en el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier que se muestra a continuación, en el que también observamos diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,006$):

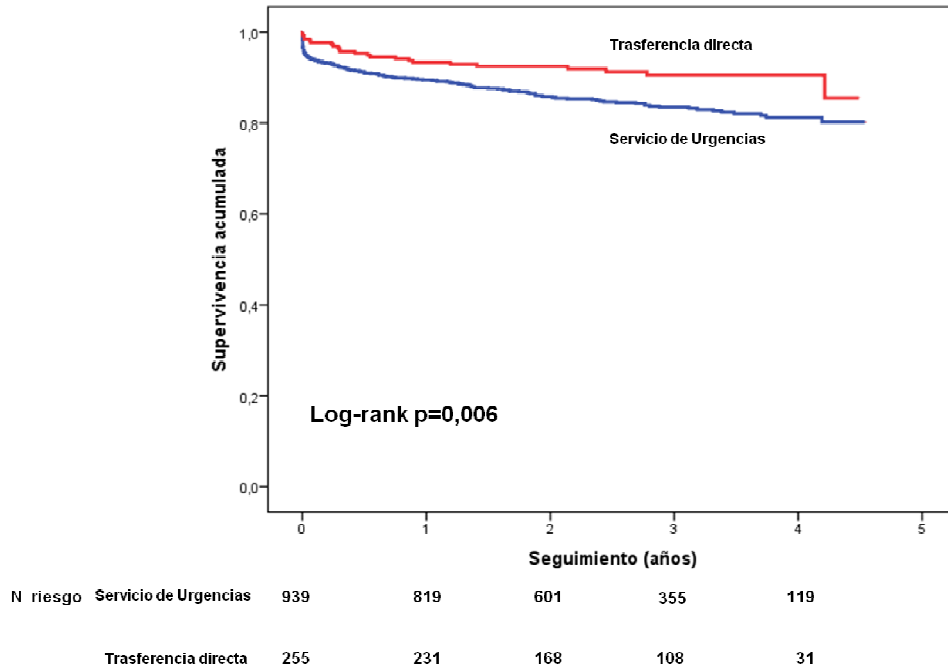


Figura 27: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para supervivencia en la cohorte global. Existe una asociación significativa con un mejor pronóstico del grupo de transferencia directa.

Posteriormente construimos un modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el efecto de la transferencia directa en la mortalidad en el seguimiento ajustado por otras variables de relevancia pronóstica desde el punto de vista clínico. En dicho análisis, la transferencia directa se mantuvo como independientemente asociada a una mejor evolución (hazard ratio [HR] 0,63, IC 95% 0,40-0,98, $p=0,039$), con una reducción relativa de la probabilidad de muerte en el seguimiento del 37%. El resultado del modelo de regresión de Cox con sus variables, sus HR y sus intervalos de confianza se muestra en la siguiente tabla.

	Hazard Ratio	Intervalo de confianza 95%	P
Trasferencia directa	0,63	0,40 – 0,98	0,039
Sexo femenino	0,80	0,55 – 1,17	0,255
Edad (años)	1,04	1,03 – 1,06	<0,0001
Killip IV	6,37	4,12 – 9,85	<0,0001
Tiempo síntomas-contacto (horas)	1,01	0,97 – 1,06	0,546
Abciximab	0,77	0,57 – 1,04	0,091
Diabetes	1,57	1,12 – 2,21	0,009
IAM anterior	1,20	0,88 – 1,64	0,259
FEVI (%)	0,97	0,96 – 0,98	<0,0001
Revascularización completa	0,63	0,41 – 0,97	0,037
Enfermedad multivaso	0,81	0,52 – 1,26	0,356

Tabla 13. Análisis de regresión de Cox ajustado para evaluar la mortalidad en el seguimiento. FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo. IAM: infarto de miocardio

5.5.1 Análisis de mortalidad en subgrupos de riesgo

Realizamos un análisis del efecto de la mortalidad de la estrategia de transferencia directa en cada grupo de riesgo previamente preespecificado. El resultado de dicho análisis lo podemos observar en la siguiente figura:

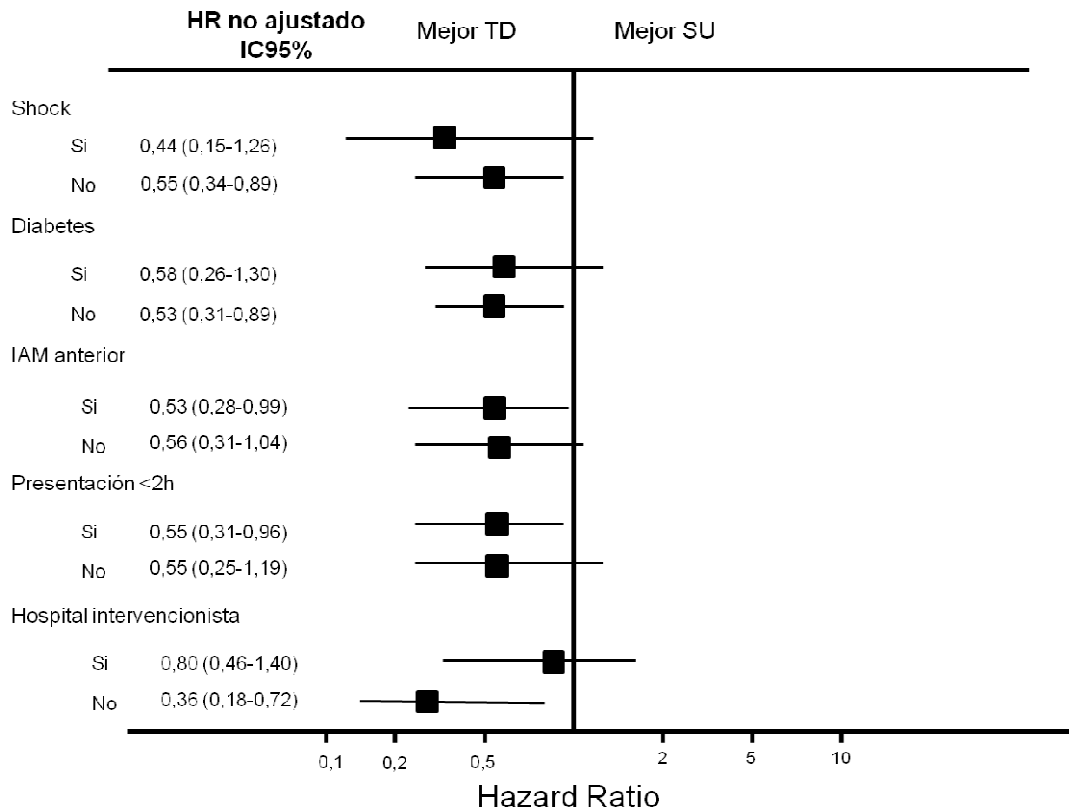


Figura 28: Análisis de subgrupos mediante modelo de riesgos de Cox no ajustado para la variable mortalidad en el seguimiento. TD: transferencia directa, SU: servicio de Urgencias, HR:hazard ratio, IC: intervalo de confianza

Como podemos observar en dicho análisis existe una tendencia global a un efecto beneficioso de la transferencia directa en los subgrupos analizados. Este beneficio fue significativo en los pacientes con infarto anterior y con presentación precoz, así como en los transferidos desde hospitales periféricos. Asimismo existió una tendencia beneficiosa en los diabéticos y en los pacientes en shock aunque esta no fue estadísticamente significativa. A continuación pasamos a analizar el efecto de la TD en los subgrupos concretos.

Pacientes en Shock

En nuestra serie 52 pacientes (4,4%) se presentaron en shock cardiogénico en el momento de la realización de la angioplastia primaria, 41 en el grupo de SU y 11 pacientes en el de TD. Los pacientes trasladados directamente a la sala de hemodinámica presentaron una menor mortalidad a 30 días (18,2% vs. 56,1%, p=0,025) y a 6 meses (18,2% vs. 61%, p=0,012), pero no a lo largo del seguimiento (36,4% vs. 63,4%, p=0,107) a pesar de que existiese la mitad de eventos en este grupo. Tras un seguimiento mediano de 0,7 años (0,01-2,28) el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró una diferencia no significativa entre ambos grupos (log-rank p=0,126), aunque con tendencia más favorable al grupo de TD. La representación gráfica de las curvas de supervivencia puede observarse en la siguiente figura:

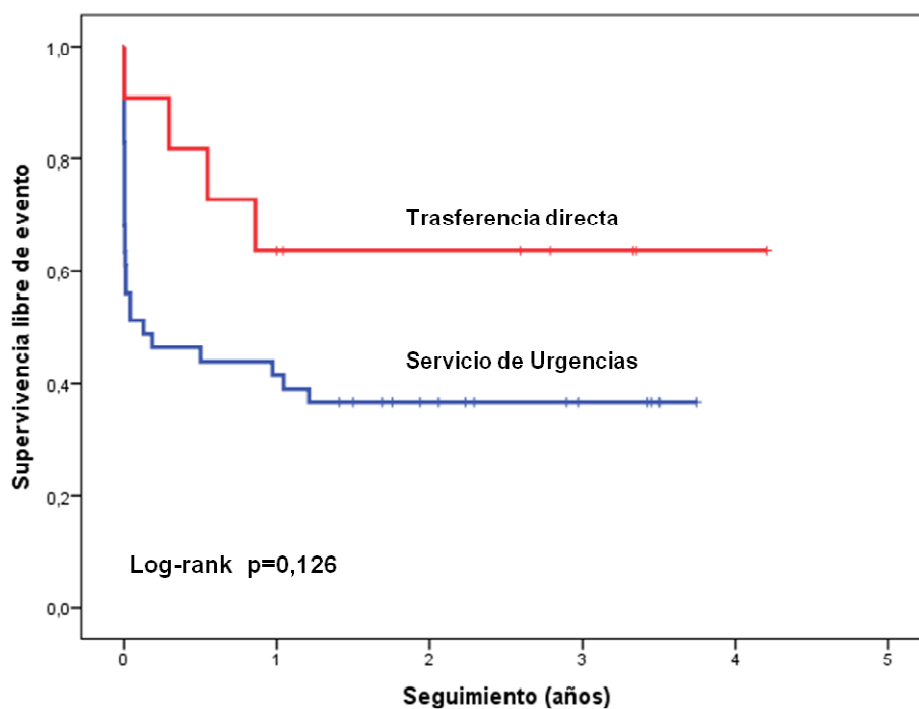


Figura 29: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes en shock. Existe una tendencia no significativa a menor mortalidad en el grupo de traslado directo.

Pacientes Diabéticos

En nuestra serie, un total de 199 pacientes (16,7%) presentaban diabetes mellitus en el momento del evento. Este grupo no presentó diferencias significativas en cuanto a mortalidad con respecto a la estrategia utilizada para la llegada a la sala de hemodinámica (4,9% vs. 12,7%, $p=0,157$ a los 30 días; 9,8% vs. 16,5%, $p=0,285$ a los 6 meses; 17,1% vs. 26,6%, $p=0,208$ al final del seguimiento). Tras un seguimiento mediano de 2,1 años (1,2-3,1) los pacientes diabéticos no tuvieron una supervivencia libre de muerte significativamente mayor que los que acudieron en primer lugar al SU (log-rank $p=0,181$) aunque existía, nuevamente, una tendencia a mejor pronóstico. Podemos observar la representación de las curvas de supervivencia en la siguiente figura:

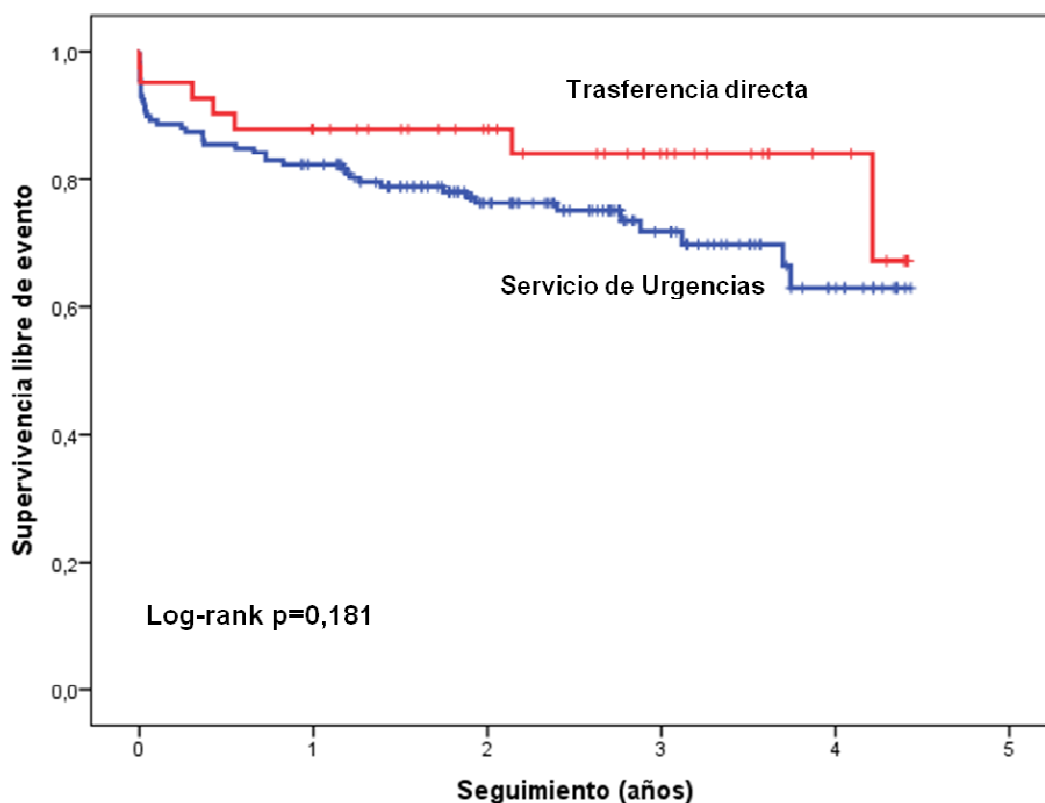


Figura 30: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes diabéticos. Existe una tendencia no significativa a menor mortalidad en el grupo de traslado directo.

Pacientes con IAM anterior

En nuestra serie 500 pacientes (41,8%) presentaron un infarto de localización anterior, 105 en el grupo de TD y 395 en del SU. Los pacientes con infarto anterior no presentaron un beneficio significativo de reducción de mortalidad a 30 días ni a 6 meses (3,8% vs. 8,1%, $p=0,130$ a 30 días y 7,6% vs. 11,6%, $p=0,237$ a 6 meses). Sin embargo al final del seguimiento sí que encontramos una reducción de mortalidad en aquellos pacientes trasladados directamente (10,5% frente a 19%, $p=0,040$). Este hallazgo se confirma en el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier tras una mediana de 2,6 años (1,3-3,5) con un test log-rank de 4,1 ($p=0,044$). Podemos ver la representación gráfica en la siguiente figura:

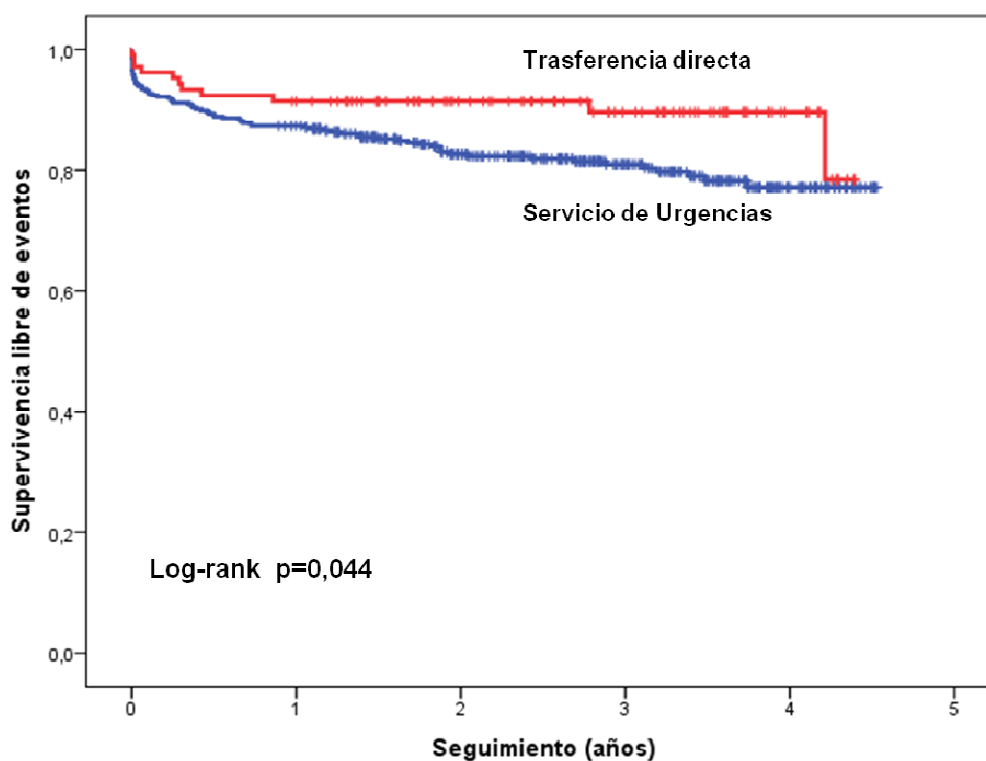


Figura 31: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes con infarto anterior. Existe un mejor pronóstico en el grupo de traslado directo.

Pacientes con presentación precoz

Consideramos como tales aquellos cuyo tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el contacto con el sistema sanitario fue igual o inferior a dos horas. De nuestra serie, 633 pacientes (53%) cumplieron dicha condición. No observamos diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la mortalidad precoz (2,9% vs. 5,7%, $p=0,142$) ni a los 6 meses (5,1% vs. 8,1%, $p=0,203$), pero sí al final del seguimiento (8,6% vs. 15,1%, $p=0,031$). Un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier tras un seguimiento mediano de 2,6 años (1,5-3,6) confirmó el efecto beneficioso de la transferencia directa en estos pacientes. Podemos observar dichos resultados en la siguiente representación gráfica:

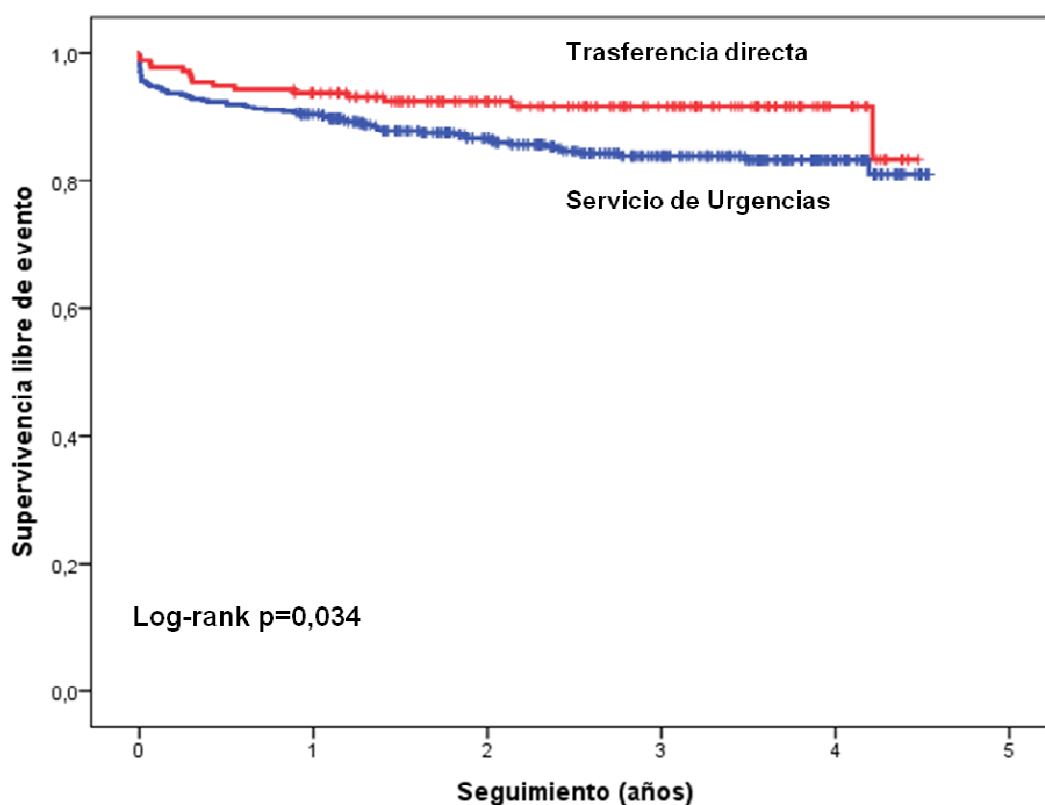


Figura 32: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes con presentación precoz. Existe una menor mortalidad en el grupo de traslado directo.

Hospital intervencionista y hospitales no intervencionistas

Realizamos un subanálisis de los pacientes que pertenecían al área de influencia del hospital con posibilidades intervencionistas y de aquellos con hospitales sin sala de hemodinámica que envían a sus pacientes a nuestro centro para realizar la angioplastia primaria.

En el hospital intervencionista (n=710) observamos que no existió una diferencia significativa en cuanto a las incidencias de muerte a los 30 días (3,5% vs. 7,6%, p=0,119), a los 6 meses (6,1% vs. 9,4%, p=0,263) y al final del seguimiento (12,3% vs. 15,6%, p=0,363). Tras un seguimiento mediano de 2,6 años (1,5-3,6) el análisis de

supervivencia tampoco mostró diferencias significativas. Podemos ver los resultados de dicho análisis en la siguiente figura:

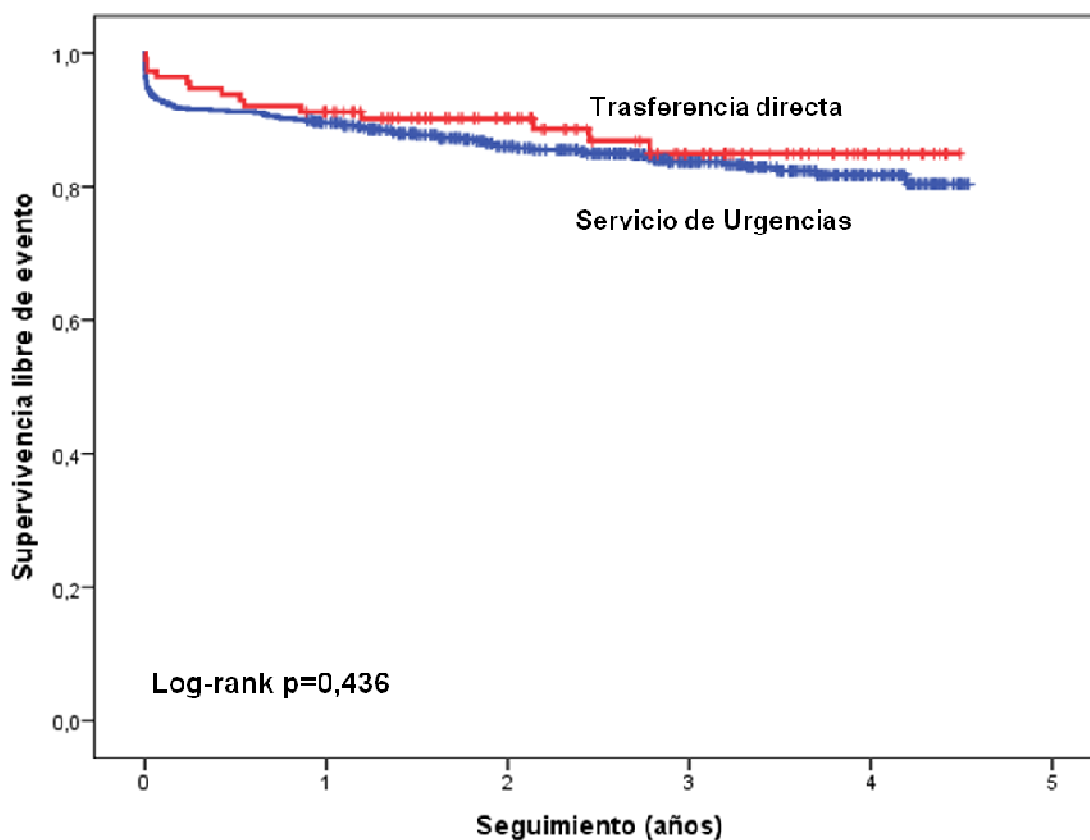


Figura 33: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes del hospital intervencionista. Existe una tendencia no significativa a menor mortalidad en el grupo de traslado directo.

En cuanto a los pacientes transferidos desde hospitales no intervencionistas (n=484), observamos una diferencia significativa en mortalidad en aquellos pacientes del grupo de TD al final del seguimiento (6,4% vs. 16,6%, p=0,003), mientras que no lo fue así a los 30 días ni a los 6 meses. Sin embargo, a pesar de no ser significativa ya se observaba una clara tendencia a mejor pronóstico en dichas fechas (2,1% VS. 5,2%, p=0,126 a los 30 días y 4,3% vs. 9,3%, p=0,059 a los 6 meses). En la siguiente figura podemos observar las gráficas de supervivencia de Kaplan-Meier que mostraba una mejor supervivencia en el grupo de TD (seguimiento mediano 2,6 años [1,7-3,6]):

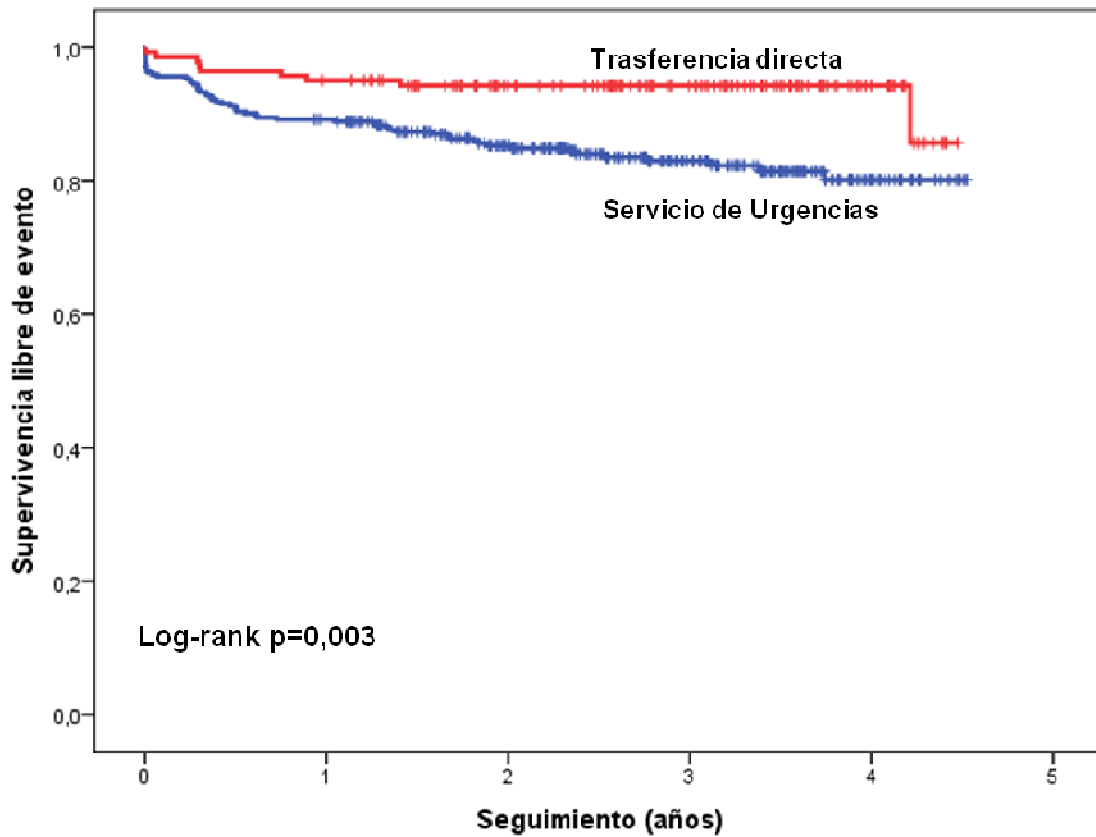


Figura 34: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes del hospital no intervencionista. Existe una menor mortalidad en el grupo de traslado directo.

6. Discusión

6.1 Establecimiento de redes de tratamiento del IAMEST

El manejo y la implementación de la terapia de reperfusión en pacientes que sufren un IAMEST ha sido motivo de extensa investigación en los últimos años. Inicialmente los esfuerzos se centraron en la aplicación de la terapia fibrinolítica, pero con el desarrollo de las modernas técnicas de angioplastia y con la aparición de un amplio conjunto de conocimientos que avalaban su utilización consiguieron recentrar los esfuerzos en extender el uso de la reperfusión mediada por catéter. Sin embargo, sabemos que esta técnica conlleva un incremento en los retrasos hasta la reperfusión pues implica poner en marcha un equipo técnico y una tecnología que no está disponible en todos los centros y por lo tanto muchos pacientes han de ser trasladados allí, con el inherente retraso que eso supone. A pesar de todo ello, sabemos que existe un beneficio pronóstico en trasladar a pacientes para realizar la reperfusión mecánica a pesar del incremento en el retraso temporal (en comparación con lisis local) como se desprende de múltiples ensayos clínicos y metaanálisis (169, 171, 172). Es por ello que las sociedades científicas y los diversos sistemas sanitarios han llegado a la conclusión que es preceptivo organizarse en forma de redes asistenciales, en este caso para el manejo del IAMEST, para poder llevar a cabo una gestión óptima de los recursos a la hora de aplicar el tratamiento de reperfusión, puesto que en gran parte de los hospitales no existen tales protocolos e incluso la frecuencia de no reperfusión puede alcanzar el 30% (223, 224). El reto por lo tanto, es organizar la asistencia para optimizar la implementación de una terapia de reperfusión aplicada de manera temprana en la evolución de un IAMEST y ajustada para cada paciente y circunstancias regionales. Se pueden tomar dos direcciones dependiente del entorno en el que nos movamos: o acercar al paciente al tratamiento (es decir, llevar al paciente a la sala de hemodinámica de forma rápida para realizar angioplastia primaria) o acercar el tratamiento al paciente (por ejemplo, administrando fibrinolíticos en el ambiente prehospitalario). Además, ambas estrategias pueden ser usadas de manera conjunta, como pueden ser administrados tratamientos antitrombóticos en ruta hacia la sala de hemodinámica. Existen en la literatura diversas publicaciones que describen los sistemas de distintas áreas sanitarias tanto de los Estados Unidos como de Europa.

6.1.1 Experiencias Europeas

Kalla et al. (218) reportan en 2006 el diseño y resultados del modelo de IAMEST del área metropolitana de Viena, implementado para llevar a cabo las recomendaciones de las guías de práctica clínica(84, 85) vigentes en aquel momento. Para ellos se creó una red central de triaje de pacientes a través del sistema vienés de ambulancias, teniendo estas la posibilidad de iniciar trombolisis en función del retraso en la presentación y disponibilidad de sala de angioplastia. Además 5 hospitales con capacidad de intervencionismo estaban incluidos en la red. Los autores compararon los datos de 1053 pacientes incluidos en el protocolo con un grupo control de pacientes tratados en los hospitales antes del mismo. Del total de pacientes, el 59,9% se trataron con angioplastia primaria y un 13,4% no recibieron reperusión. Éste último grupo eran mayores en edad, con más porcentaje de sexo femenino y con mayor porcentaje de infartos de localización anterior. Es de destacar que la mayoría de los pacientes que recibieron fibrinolisis, tanto prehospitalaria como en el departamento de urgencias fueron trasladados a un centro con posibilidades de intervencionismo coronario en caso de que la fibrinolisis resultase fallida. En cuanto a la comparativa con el grupo de pacientes previo a la implementación del protocolo se observó que se incrementó la cantidad de pacientes que recibieron algún tipo de reperusión (66% a 86,6%), el uso de la angioplastia primaria aumentó de 16% al 60%, con una disminución de la lisis del 50,5% al 26,7%. La media de tiempo desde el primer contacto hasta el inflado del balón fue de 81 ± 51 minutos en el grupo de AP y la media del retraso contacto-aguja fue de 17 ± 13 . Es también reseñable que el tiempo de transporte fue solamente de 20 minutos, lo que refleja la aplicación del protocolo en un área metropolitana. Es de destacar que al 50% de los pacientes lisados se les realizó una angioplastia urgente, algunos como rescate, otros como parte de una estrategia facilitadora, y posteriormente al 41% se les realizó angiografía electiva en los siguientes días. Eso suma finalmente un 91% de los pacientes lisados a los que se les hizo estudio invasivo. Consecuentemente la mortalidad se redujo de forma significativa del 16% al 9,5% en la cohorte global.

En Francia se reporta su modelo de manejo que tiene como pilar fundamental al servicio de Urgencias médicas SAMU (Service d'Aide Médicale Urgente) que es un sistema creado hace más de 20 años con un único teléfono de llamada en todo el país. Hay un centro de respuesta del SAMU para cada región administrativa del país, que

maneja una o varias unidades móviles de cuidados intensivos que pueden proporcionar manejo médico avanzado en la escena del evento o durante el transporte. Siguiendo las leyes francesas, cada unidad móvil medicalizada debe estar formada por un médico (anestesiista o médico de urgencias), una enfermera y un conductor entrenado como técnico de emergencias médicas. El manejo en la escena del evento por parte de la unidad móvil y la notificación precisa del status del enfermo al hospital más apropiado permite dirigir el caso hacia el lugar más apropiado para su manejo. El registro FAST-MI (French registry of Acute ST-segment elevation or non-ST-segment elevation Myocardial Infarction) evaluó a todos los pacientes hospitalizados por IAM en las unidades de cuidados intensivos en Francia. Participaron aproximadamente el 60% de todos los hospitales franceses (225). Para los pacientes que se presentaban en las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas, el primer contacto fue con la unidad medicalizada del SAMU en el 40% de las ocasiones, mientras que el 30% llamaron inicialmente a su médico de primaria y el 15% fueron directamente al servicio de Urgencias. Sin embargo, el transporte a cargo del SAMU ocurrió aproximadamente en dos tercios de los casos, puesto que éstos podían ser avisados por el médico que inicialmente valoró al paciente. En términos de tratamiento de reperfusión, el 21% recibieron fibrinolisis prehospitalaria, 11% lisis hospitalaria, 38% angioplastia primaria y el 30% no recibieron ningún tratamiento de reperfusión. El uso y el tipo de reperfusión estaban estrechamente relacionados con el uso del SAMU. Todos los pacientes que recibieron lisis prehospitalaria fueron transportados por el SAMU y solamente el 18% no recibió reperfusión, frente al 36% cuando el primer contacto no fue el SAMU. La mediana de tiempo desde la llamada inicial a la reperfusión fue de 45 minutos en la lisis prehospitalaria y de 166 minutos en la angioplastia primaria; incluso en los pacientes que acudieron al SAMU y que recibieron angioplastia primaria, el tiempo fue más rápido (mediana 130 minutos), lo cual refuerza el hecho de que el puenteo de otros sistemas de cuidado hasta llegar a la sala de hemodinámica ahorra un tiempo considerable. De todas formas, dado que el tiempo que el SAMU tarda en atender una alerta está alrededor de 20-25 minutos, el tiempo desde la realización del ECG hasta la angioplastia primaria es todavía largo, mientras que el uso de fibrinolíticos es mucho más veloz (20-25 minutos), gracias a aplicarlo en modo prehospitalario. Este registro también nos mostró que el número de partes asistenciales implicadas en el manejo del paciente con IAM antes del ingreso hospitalario era un

determinante importante tanto del tiempo de reperusión como del pronóstico de los pacientes (226) como podemos observar en la siguiente tabla, en la que se observa como a medida que aumentan los agentes implicados se incrementa la mortalidad.

	0-1 partes	2 partes	≥3 partes
Tiempo contacto-reperusión (mediana, rango), min	100 (50-170)	122 (60-201)	155 (80-270)
Mortalidad 30 días	5,5%	7,1%	12,1%

Tabla 14: relación entre agentes implicados, retraso y mortalidad. Referencia 226.

Cuando no se realiza angioplastia primaria, el método de reperusión más utilizado en Francia es una estrategia farmacoinvasiva con el 96% de los pacientes a los que se les realiza una coronariografía tras aplicar fibrinólisis (151). Aproximadamente el 85% de esos pacientes son tratados mediante intervencionismo coronario (87% tras lisis prehospitalaria) y al 58% de esos pacientes se les realiza la angioplastia en las primeras 24 horas tras la lisis. La mortalidad intrahospitalaria es de 4,3% para la fibrinólisis y de 5% para la angioplastia primaria. De forma relevante, la mortalidad a 30 días de los pacientes a los que se les hace lisis sin angioplastia ulterior es del 9,2%, mientras que si se les realiza intervencionismo es del 3,9%. De forma global, no se observó una relación clara entre la mortalidad y el decalaje temporal hasta realizar la angioplastia tras lisis; sin embargo, un hecho evidente fue que en los pacientes a los que se les realiza angioplastia de forma sistemática, la mortalidad es menor si se realiza tras varias horas, mientras que en aquellos pacientes que se realiza angioplastia en modo de rescate, la mortalidad se incrementa a medida que se incrementa el retraso hasta la misma. La supervivencia anual fue del 94% para la lisis y de 92% para la angioplastia primaria ($p=0,31$); tras un emparejamiento por propensity score, la supervivencia anual fue del 94% y del 93% respectivamente. Estos resultados confirman que en casos seleccionados que se presentan precozmente tras el inicio de los síntomas, una estrategia

farmacoinvasiva puede ser alternativa a la angioplastia primaria si el entorno asistencial lo considera apropiado.

Similares experiencias con el manejo farmacoinvasivo se desprenden de registros alemanes (227), polacos (228) e incluso de vecinos israelís (229). Los principales hallazgos de estas redes se muestran en la siguiente tabla:

Autor/año	n	Región	AP	D2B	Angio tras lisis	Mortalidad	No reperusión
Kalla 2006	1053	Viena	59,9%	81 min	91%	9,5% (global)	13,4%
Cambou 2007	3059	Francia	38%	166 min	96%	5% AP 3,9% A tras lisis	30%
Zeymer 2009	2326	Alemania	45%	86 min	-	4,5% AP	17,8%
Gracek 2008	3780	Wielkopolska	10,7%	-	-	3,15% AP	31,7%
Jaffe R 2007	212	Haifa	-	-	92%	4,7%	-

Tabla 15: resumen de hallazgos de redes de manejo de IAMEST europeas. D2B: retraso puerta-balón; AP: angioplastia primaria.

6.1.2 Experiencias en Estados Unidos

En el año 2007 Henry y cols. (230) describen su sistema regional de angioplastia primaria en el área de Minnesota, organizando la actividad asistencial y el manejo del IAMEST en 30 hospitales comunitarios de dicha área, que incluyen zonas alejadas del hospital intervencionista hasta 210 millas. Su protocolo implicaba la transferencia de todos los pacientes al centro intervencionista y distinguía dos zonas: la zona 1, situada a <60 millas del centro intervencionista, y la zona 2, situada entre 60 y 210 millas. El protocolo era claro y definido en ambos con la diferencia de que en la zona se administraba como pretratamiento media dosis de TNK y en la zona 2 se administraba la dosis completa. Se trata por lo tanto de un manejo farmacoinvasivo de esta entidad. Los autores comunican su experiencia con 1345 pacientes tratados de forma consecutiva siguiendo dicho protocolo. Es importante remarcar que más del 70% de los pacientes transferidos desde las zonas 1 ó 2 fue mediante helicóptero. Con dicho sistema consiguieron que aproximadamente el 80% de los pacientes de la zona 1 y el 50% de los de la zona 2 recibieran el estudio invasivo en <120 minutos. De forma interesante en el 13,9% de los pacientes no se pudo encontrar una lesión responsable del cuadro,

pudiendo considerarse falsas alarmas en la activación del sistema. La mortalidad a 30 días de la cohorte global fue del 4,2%, sin diferencias significativas entre las distintas zonas, lo cual refuerza la idea que una adecuada organización entre transporte eficiente e intervencionismo puede aportar prácticamente los mismos resultados clínicos para los pacientes transferidos que para los que pertenecen al área sanitaria del hospital con hemodinámica.

También en 2007 Ting y sus colaboradores (231) describen el protocolo de manejo del IAMEST de la clínica Mayo, que incluye el hospital intervencionista y 28 hospitales que dependen de él. Ellos nos reportan la organización y los resultados al aplicarlo a 597 pacientes, que podrían ser transferidos incluso desde 150 millas de distancia. En su manejo, si el paciente debía ser enviado desde otro centro también contemplaban la fibrinolisis en caso de que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fuese inferior a 3 horas, pero a diferencia del previo no se utilizaba como parte de una estrategia facilitadora. Como los previos incluía a varias de las recomendaciones propuestas por Bradley para disminuir el tiempo en aplicar el tratamiento de reperfusión (193). Nuevamente y como dato interesante los autores reportan un 10,6% de falsas activaciones del protocolo en pacientes que tenían alteraciones en el ECG pero que no llegaron a tener un infarto confirmado. En cuanto a los retrasos temporales, los pacientes del área del hospital intervencionista presentaron un tiempo puerta-balón mediano de 71 minutos, con el 75% inferior a 90 minutos, los pacientes procedentes de hospitales periféricos con >3 horas desde el inicio de los síntomas presentaron un tiempo puerta-balón mediano de 116 minutos (con un 12% inferior a 90 minutos) y los pacientes que recibieron fibrinólisis, un tiempo puerta-aguja de mediana 27 minutos (con el 70% por debajo de los 30 minutos recomendados en las guías). La mortalidad intrahospitalaria fue del 6,6% para los pacientes del hospital intervencionista, de 5,7% para los trasferidos para angioplastia primaria y del 3,1% para los pacientes que recibieron fibrinolisis. Es relevante en este estudio observar la baja mortalidad del grupo de lisis, aunque es probable que sea un grupo seleccionado, apoya la idea que la estrategia farmacoinvasiva (puesto que la mayoría realizaban coronariografía en 24-48 horas y revascularización) puede ser una opción razonable en lugares con largas distancias hasta los hospitales intervencionistas. Estos datos son también apoyados por el estudio WEST (146) o por el estudio CAPTIM (124).

Jollis et al. (232) también reportaron sus datos sobre su sistema organizativo en el área de Carolina del norte en un estudio pre-post intervención. Los autores observaron que tras establecer un modelo regional de atención al IAMEST los retrasos tanto contacto-balón como contacto-aguja disminuyeron de forma significativa. Sin embargo, dichos beneficios no se asociaron a una mejora de la mortalidad.

En el año 2008 Aguirre y cols. (233) nos muestran los resultados de su programa de manejo del IAMEST pero en este caso de un área rural de Illinois, con centros secundarios que pueden estar alejados hasta 88 millas del hospital intervencionista (n=230 pacientes). Los pacientes eran manejados mediante traslado a centro intervencionista en la mayoría de los casos y en aquellos en que el retraso pudiese ser excesivo se administraba lisis y posteriormente se trasladaban al centro intervencionista (esto se realizó en el 8,5%) de los pacientes. De forma importante, el 65,5% de los pacientes fueron trasladados mediante helicóptero, hecho que probablemente es difícil de reproducir en Europa, y menos en nuestro medio. La mediana desde el primer hospital hasta la apertura de la arteria fue de 107 minutos, con un tiempo de transferencia mediano de 28 minutos y la incidencia de muerte a 30 días de 3,7%., lo que refleja un aceptable resultado.

En la siguiente tabla se resumen los principales hallazgos de dichos programas:

Autor/año	n	Región	AP	D2B	Angio tras lisis	Mortalidad	No reperusión
Henry 2007	1345	Minnesota	68,7%	Zona 1 95 ' Zona 2 120 '	100%	4,2% (global)	2,7%
Ting 2007	597	Rochester	60,8%	Local 71 ' Transf: 116'	98%	6,6% local 5,7% transf	-
Jollis 2007	585	Carolina del norte	78,6%	Local 74 ' Transf 128'	-	7,5% AP	15%
Aguirre 2008	230	Illinois	87,2%	115'	56,3%	3,2% (global)	18 %

Tabla 16: resumen de hallazgos de redes de manejo de IAMEST americanas. D2B: retraso puerta-balón; AP: angioplastia primaria. Transf: pacientes transferidos desde hospitales sin hemodinámica.

Estas experiencias también en los Estados Unidos, que muestran los esfuerzos por organizar óptimamente la atención del IAMEST dando un papel preponderante a la angioplastia primaria y con excelentes resultados, confirman que ese es probablemente

el camino correcto en cuanto a la organización. Esto ha llevado a la elaboración de documentos de consenso de todos los protagonistas implicados y sociedades científicas americanas sobre la organización para el óptimo manejo del IAMEST (234-236). En ellos se trata de definir el papel de cada uno de los protagonistas implicados en el manejo de esta patología, desde estamentos políticos, hasta el propio paciente y hospitales (intervencionistas y no intervencionistas) y, de forma importante para el tema que tratamos, los servicios de emergencias médicas (ambulancias SEM)(237). Con ello se pretende ofrecer una asistencia de calidad que cumpla con las guías y los estándares de calidad (187).

6.1.3 Variabilidad en la aplicación de angioplastia primaria

Sin embargo, a pesar de estos resultados favorables de los modelos que combinan AP con tratamiento farmacoinvasivo, la angioplastia primaria sigue siendo, cuando se aplica de forma apropiada en el tiempo, la técnica que aporta los mejores resultados tanto a corto como a largo plazo. Además, otro hecho relevante es que en Europa, los países que han centrado su política de reperusión en la angioplastia primaria son los que con diferencia aplican a su población el mayor porcentaje de tratamiento de reperusión en esta patología, como se puede desprender de los resultados publicados por el grupo de la EAPCI (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions) perteneciente a la ESC (European Society of Cardiology) (238) en su encuesta sobre el estado del manejo del IAMEST en 30 países europeos. En este informe la angioplastia primaria fue utilizada entre el 5 y el 92%, dependiendo del país, y la lisis entre el 0 y el 55%. Además el porcentaje de de pacientes que no recibieron reperusión era mayor en los países en los que la lisis era la estrategia predominante. Podemos ver esta información en la siguiente figura:

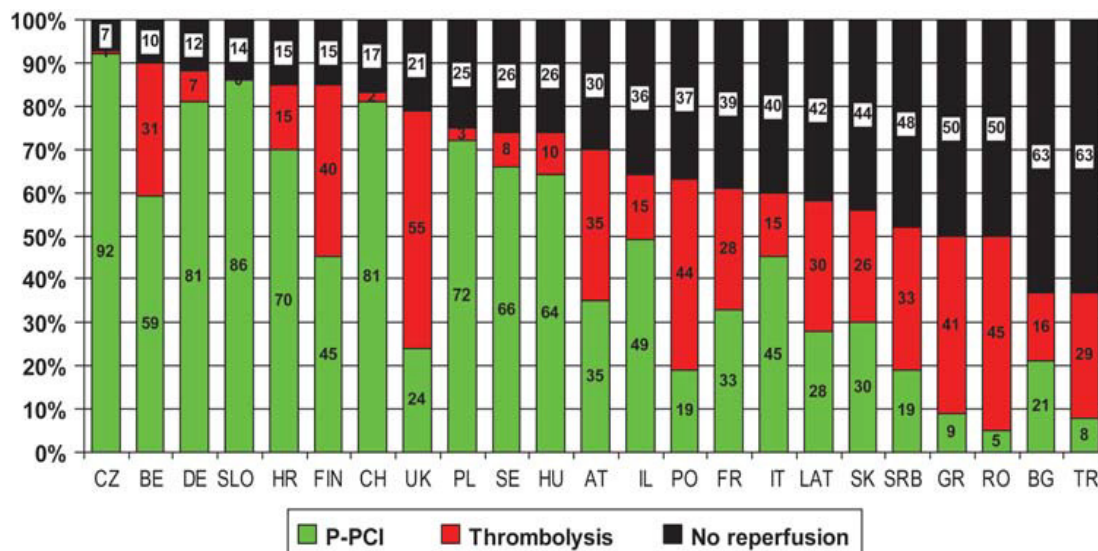


Figura 35: tratamiento de pacientes hospitalizados por IAM/EMT en Europa (datos de registros nacionales o encuestas). En negro, pacientes que no recibieron tratamiento de reperfusión; en rojo pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico; en verde, pacientes tratados mediante angioplastia primaria. Abreviaturas: CZ: R. Checa, BE: Bélgica, DE: Dinamarca, SLO: Eslovenia, HR: Croacia, FIN: Finlandia, CH: suiza, UK: Reino Unido, PL: Polonia, SE: Suecia, HU: Hungría, AT: Austria, IL: Israel, PO: Portugal, FR: Francia, IT: Italia, LAT: Letonia, SK: Eslovaquia, SRB: Serbia, GR: Grecia, RO: Rumanía, BG: Bulgaria, TR: Turquía.

En este artículo también se determina que siguiendo el modelo de los países con alta penetrancia de angioplastia primaria, se deberían realizar en torno a 600-900 angioplastias primarias por millón de habitantes y año, teniendo en cuenta que estos países disponen de aproximadamente una sala de intervencionismo por cada 300-800 mil pacientes.

Como podemos observar en el gráfico previo existen países en los que la política de reperfusión se ha centrado en la angioplastia primaria como R. Checa o Polonia, sin utilizar un manejo farmacoinvasivo a pesar de sus largas distancias de transporte y dispersión con excelentes resultados, lo que apoya este modelo de red (239, 240). Es por ese motivo que la ESC en conjunto con la EAPCI ha iniciado desde el año 2009 el programa denominado “Stent for life” que pretende extender a la mayoría de la población las indicaciones de angioplastia que se han demostrado beneficiosas en cuanto al número de vidas salvadas. Así, siguiendo los modelos de los países en los que la angioplastia primaria domina la reperfusión en el IAM/EMT, se pretende copiar o transportar sus sistemas de organización, y que han adoptado la angioplastia primaria

como política nacional de reperfusión, para que el porcentaje de pacientes tratados con reperfusión mecánica se acerque al nivel de los países “top” y ello redunde en una mejora pronóstica (241, 242). Siguiendo así los modelos organizativos de R. Checa, Holanda, Suecia, Dinamarca y Austria se pretende extender las claves que han ayudado a establecer modelos de manejo en red, sostenibles y con buenos resultados. Siguiendo sus modelos se proponen recomendaciones del estilo de campañas públicas para extender el conocimiento poblacional sobre el infarto agudo de miocardio, se recomienda la formación de redes que incluyan a hospitales intervencionistas, no intervencionistas y sistemas de ambulancias de urgencias que cubran áreas aproximadamente de 500 mil habitantes, se propone que la autoridades políticas estén implicadas y que se respeten los retrasos recomendados por las guías de práctica clínica. Es interesante ver como nuevamente se hace especial hincapié en que el primer contacto se realice con el sistema de ambulancias que cubre las emergencias médicas y que haya un transporte directo a la sala de hemodinámica. Todo ello para alcanzar un objetivo, que es que al menos el 70% de los IAMEST se traten mediante angioplastia primaria, que se alcance la cifra de 600 angioplastias primarias/millón y año, y que los centros intervencionistas traten a sus IAMEST en todos los casos con angioplastia en un modelo de 24/7.

6.1.4 Modelo en red de Galicia: PROGALIAM

Como se mencionaba en la introducción, Galicia cuenta asimismo con su red de angioplastia, en la que se ha dado una gran preponderancia al manejo mediante AP. Recientemente se han publicado los resultados correspondientes al área norte, donde se han comparado los cambios que se han producido antes y después del inicio del programa (243). Se analizaron más de 1400 pacientes, observándose que el inicio del mismo se acompañó de un incremento significativo del número de pacientes tratados mensualmente mediante angioplastia primaria (14,4 casos/mes en la era pre frente a 32,2 casos/mes en la era post). También observamos un incremento en la edad de los pacientes, lo cual probablemente refleja una ampliación de los criterios para tratar a los pacientes mediante reperfusión mecánica. En global los retrasos hasta la reperfusión no se modificaron significativamente, pero observamos un claro descenso de los retrasos temporales en aquellos pacientes que eran enviados desde centros secundarios de derivación. Asimismo, no objetivamos una modificación significativa de las cifras de

mortalidad entre los dos periodos, lo cual supone que a pesar de ampliar los criterios de angioplastia (pacientes de más edad, con mayor porcentaje de sexo femenino, y mayores retrasos) se mantienen unas cifras de mortalidad aceptables (5,2% vs. 6,2% $p=0,85$ a los 30 días y 9,5% vs. 10,2%, $p=0,96$, con mayores cifras para la época tras la implementación del protocolo). Cobra especial relevancia en el protocolo de nuestra comunidad el papel de los SEM-061 que son los responsables del transporte de los pacientes tanto hacia la sala de hemodinámica (tanto directamente como desde hospitales referentes) como del retorno de los mismos a sus centros de origen (222).

6.2 Sistema de ambulancias de emergencias médicas (SEM-061) en el manejo del IAMEST

Las ambulancias de emergencias médicas están constituidas por diversos tipos de personal, y con diversa capacidad de dar tipos de soporte vital, en función del tipo de entidad y país. En los Estados Unidos aproximadamente el 10% de las llamadas al número de emergencias 911 son reclamando atención médica (237). En ocasiones las ambulancias se manejan con enfermeras y técnicos o paramédicos entrenados en reanimación cardiopulmonar y en el menor número de ocasiones, probablemente en relación a motivos económicos, por médicos entrenados. En Europa, en Reino Unido, Noruega, Suiza y Suecia los médicos están únicamente en SEM de transporte aéreo, estando los paramédicos en el transporte terrestre; sin embargo en el resto de países europeos los médicos se encuentran al cargo de ambos sistemas de SEM. En nuestro entorno, el PROGALIAM cuenta con tres SEM medicalizadas para el área norte de Galicia y un contingente mayor de ambulancias equipadas con técnicos. Únicamente las ambulancias medicalizadas pueden tomar la decisión de activar directamente al laboratorio de hemodinámica en ruta, puesto que un médico experto puede interpretar el ECG y reconocer en él los signos de IAMEST. A pesar de que en otros sistemas sanitarios los paramédicos son entrenados en la lectura e interpretación del ECG (196), eso no se realiza en nuestra comunidad. Las ambulancias equipadas con paramédicos trasladan a los pacientes que asisten al hospital más cercano. En el PROGALIAM también las ambulancias medicalizadas se encargan de efectuar los retornos desde el hospital con hemodinámica a los hospitales emisores. No es así en todas las

comunidades, puesto que en ocasiones son ambulancias equipadas únicamente con personal de enfermería se encargan de dichos retornos (244).

6.2.1 Porcentaje de utilización de SEM y factores asociados

Unido al objetivo de disminuir los retrasos temporales en el tratamiento del IAMEST ha sido un objetivo importante en los Estados Unidos el acortar el retraso pre-hospitalario, fundamentalmente a través de campañas de concienciación sobre los síntomas sugestivos y el incremento del uso de los SEM (39). Sin embargo, y a pesar de dichas campañas, un número considerable de los pacientes continúan experimentando largos retrasos antes de acudir al hospital y los menos utilizan los SEM (245-247). Existe en las publicaciones realizadas sobre el tema un porcentaje muy variable de empleo de los SEM como primer nivel de contacto en caso de dolor torácico y éste varía en función de si la literatura es norteamericana o europea. En Estados Unidos, los investigadores del estudio ARIC, un análisis de los pacientes ingresados por infarto de miocardio en 4 comunidades representativas del país, observaron en su análisis de casi 19000 pacientes entre 1987 y 2000 un incremento significativo del uso de SEM, desde el 37,1% al 44,5%, pero sin llegar a la mitad de los casos (245). Este hecho estaba significativamente asociado a un menor retraso pre-hospitalario (OR 0,35, IC95% 0,32-0,38). En el estudio REACT (248), un estudio de pre-post intervención para actuar sobre 20 poblaciones en Estados Unidos e incrementar el uso de SEM, la utilización al inicio del estudio era del 33% y únicamente se incrementó de forma relativa en un 20% a lo largo del mismo. Etapas previas de dicho estudio mostraban una utilización todavía inferior, alrededor del 23% (249). En un estudio europeo reciente solamente el 50% de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo fueron al hospital utilizando SEM (250). La reciente publicación de encuesta del uso de las estrategias de reperfusión en Europa (251) nos muestra que el empleo inicial de los SEM es tremendamente variable a lo largo de los países, con utilidades que pueden variar entre el 85% como en Reino Unido a niveles del 18% como en Grecia. España se sitúa en global como uno de los países de menor utilización con un porcentaje global de aproximadamente 25%. Esto va en consonancia con los datos obtenidos en nuestro estudio, en el que anualmente la prevalencia de utilización del transporte directo por el SEM estuvo en torno al 20-21%, o podría ser incluso menor porque alguno de los pacientes que fueron trasladados por el SEM-061 había acudido primero a su centro de salud más cercano.

En cuanto a los factores asociados al empleo de los SEM, existen diversas variables que se han encontrado en los estudios como asociadas a su uso. En algunos trabajos se asoció un nivel educacional más alto y ser activo físicamente como factores que utilizaban en un porcentaje más bajo el SEM (252) y en otro estudio realizado por el mismo grupo, observaron que la no percepción de los pacientes de que sus síntomas eran amenazantes para la vida o la idea de que el transporte en sus propios medios iba a ser más rápido fueron factores determinantes en un menor uso de SEM (253). Estos estudios iniciales tenían la limitación de ser realizados en comunidades de los estados Unidos donde el sistema de SEM era pre-pagado. En un intento de solucionar esos problemas el análisis sobre factores demográficos, creencias y factores situacionales del grupo REACT (254) se objetivó que factores como vivir solo, tomar nitroglicerina ante el inicio de síntomas y que se les pida a los pacientes ir rápidamente al hospital son factores independientemente asociados al uso de SEM. Esto puede indicar que los pacientes que identifican como familiares los síntomas cardiovasculares podrían estar más polarizados a usar los SEM. Igualmente, tener un sistema de SEM de prepago o una mayor edad (aunque esto no fue una variable independientemente asociada) se asoció a un incremento en su uso. Sin embargo, factores como que se les pida a los pacientes que esperen, tomar un antiácido o aspirina ante el inicio de síntomas, o consultar directamente a un médico tuvieron un impacto negativo ante dicha utilización. Otro punto relevante es que en este estudio que se basó en respuestas telefónicas a unas encuestas, los respondedores aseguraron que la mayoría utilizaría SEM en caso de observar un evento cardíaco en otras personas pero que su uso disminuiría mucho en caso de que el evento les sucediera a ellos.

En el estudio ARIC (246), con datos más actuales, se identificaron como factores asociados de forma independiente con el uso de los SEM la edad ≥ 65 años (OR 1,12), el sexo femenino (OR 1,21), la raza afroamericana (OR 1,16), una entrada en el estudio más actual (año 2000 vs. 1987 OR 1,2), historia de ictus (OR 1,4) y determinada localización geográfica en el estudio. De forma interesante, la presencia de dolor torácico se asoció en un menor uso del SEM (OR 0,76) y no hubo asociación con la historia de infarto, de revascularización percutánea, de diabetes o angina previa. Explicaciones para un mayor retraso en los pacientes con historia cardiovascular previa y menor uso de SEM pueden estar en que estos pacientes tienen un mayor umbral para los síntomas, están más acostumbrados a automedicarse y es probable que hayan pasado

más tiempo en los hospitales y la ansiedad que produce esas visitas poco agradables puede hacer que se retrasen en la búsqueda de ayuda a pesar de que puedan padecer una condición amenazante para la vida (255). En el estudio sueco de Thuresson (250) se asoció significativamente con usar ambulancias SEM el conocimiento de la importancia de buscar asistencia rápida cuando existe dolor torácico (OR 3,61), dolor torácico agudo que llega a gran intensidad en poco tiempo (OR 2,08), náuseas o sudor frío (OR 2,02), vértigo o presíncope (OR 1,63), la presencia de elevación del segmento ST (OR 1,58), edad (OR 1,03 por año), historia previa de insuficiencia cardíaca (OR 2,48) y distancia al hospital > 5 Km (OR 2,0). Aquellas personas que no llamaron a SEM fue bajo el pensamiento de que ellos llegarían más rápido al hospital o que sus síntomas no eran graves. Otros posibles factores asociados al no uso del SEM podrían ser dolor localizado en la espalda o encontrarse solo en casa a la hora del inicio de la clínica (256).

En nuestro estudio encontramos una asociación significativa con un incremento del uso de SEM a menor edad (a diferencia de los observado en el ARIC) y en los pacientes varones (también a diferencia del ARIC). Probablemente estas diferencias estén asociadas con variaciones geográficas y del tipo de población. Lo que sí arroja resultados similares es que los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria establecida o revascularizaciones previas tienen menor porcentaje de utilización del SEM, probablemente por razones similares a las referidas. Sin embargo, estos datos tienen que ser utilizados con cautela, puesto que en nuestro estudio no se analiza estrictamente quien contactó primero con el SEM-061, sino quién fue transferido directamente a la sala de hemodinámica mediante este medio, lo cual puede no ser equivalente. De hecho, es probable que estas diferencias tengan que ver con un aspecto fundamental que es el diagnóstico electrocardiográfico del IAMEST y no sólo a un tema de contacto inicial. Al igual que en el ARIC, también observamos variaciones geográficas en el uso del SEM, con un área preponderante que en nuestro medio es el área de Ferrol. Probablemente una mayor cercanía geográfica y posiblemente una mayor concienciación de los equipos médicos de los beneficios de la angioplastia primaria puede que expliquen estos hallazgos.

6.2.2 Estrategia de transferencia directa a la sala de hemodinámica

A pesar de que es muy importante y grandes esfuerzos se han puesto en que se contacte en primer lugar con el SEM en caso de sospecha o síntomas sugestivos de IAM, ya que ello puede mejorar el pronóstico de los pacientes (257, 258), lo que realmente nos ocupa en este trabajo es el empleo de el SEM como elemento fundamental en el diagnóstico y puenteo de los SU tanto de los hospitales intervencionistas como no intervencionistas para llegar con el menor retraso posible a la sala de hemodinámica para conseguir la reperfusión. A medida que la AP se fue imponiendo como método más efectivo de tratamiento de los pacientes con IAMEST rápidamente apareció una cuestión relevante. Los servicios SEM, que deberían ser los primeros que atendiesen a los pacientes, ¿deberían llevarlos al hospital más cercano o deberían tomar la responsabilidad de puentear estos hospitales y llevar al paciente a la sala de hemodinámica más cercana?. En los 90 y primeros años después del 2000 se propugnaba por la primera estrategia puesto que prácticamente se contemplaba la angioplastia primaria solamente para los casos más excepcionales (259) como pacientes en shock o contraindicaciones para la lisis. A medida que el desarrollo de los sistemas en red para el manejo del IAMEST y la tendencia global al uso de la angioplastia diversos sistemas organizativos de SEM ya propusieron la estrategia de puenteo y acceso directo a las salas de intervencionismo como la estrategia a la que debería optarse por defecto (260) y la necesidad de establecer protocolos claros para la derivación de los mismos. El hecho fundamental que permite este rápido triaje y acceso a la sala de hemodinámica es la adecuada interpretación del ECG prehospitalario. Múltiples sociedades científicas y documentos de consenso recomiendan que el SEM obtenga un ECG prehospitalario y lo utilice para evaluar a pacientes con sospecha de IAM (85, 133, 235, 237, 261-266). Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones el ECG prehospitalario se utiliza en los Estados Unidos en <10% con IAMEST (195, 196). Y además, incluso cuando se realiza ECG esta información no se traslada de forma efectiva en una acción coordinada que disminuya los retrasos al aplicar el tratamiento de reperfusión (196). La realización de ECG prehospitalario está disponible en el 90% de las ambulancias SEM en las 200 ciudades más grandes de Estados Unidos (267) pero lo realmente relevante es quién interpreta dicho trazado y con qué exactitud. Existen en la actualidad 3 posibilidades para la interpretación del ECG: la primera, interpretación por parte de un paramédico en la ambulancia, la segunda, la interpretación por parte

algoritmo computerizado, y la tercera, la teletransmisión (fax o wifi) a un médico para su interpretación. Cabría indicar también, una cuarta forma de interpretación, que es probablemente la más frecuente en Europa y es la del propio médico que forma parte del equipo de la ambulancia SEM, y que es la que se utiliza en nuestro medio. No existen datos para comparar la eficacia de estas distintas formas de interpretación entre sí. Lo que sí se ha mostrado es que los paramédicos entrenados pueden interpretar el ECG en el ámbito prehospitalario con seguridad. Se ha comprobado en diversos estudios que su sensibilidad se encuentra entre 71 al 97% y la especificidad entre 91 y 100% y con buena concordancia entre éstos y los médicos de urgencias (k de 0,59 a 0,73) (119, 205, 268-274). Asimismo, diversos estudios han demostrado que la transmisión “wireless” del ECG a un médico del SU es posible (275, 276) y puede asociarse con una mejora significativa de los tiempos (275, 277). Sin embargo, este sistema aunque puede ser útil en zonas urbanas con adecuadas redes de conexión, puede no ser lo suficientemente bueno en áreas rurales donde las redes “wireless” pueden fallar en su transmisión o encontrar retrasos significativos en el 20-44% de los casos, debido a “zonas muertas” mientras la ambulancia va en movimiento (278-280). Por estos motivos, nuestra opinión es que siempre que sea posible y el sistema regional de cada red lo permita, disponer de un médico en cada ambulancia SEM sería lo ideal para la interpretación del ECG, manejo en los momentos iniciales de la patología y decisión óptima de la estrategia de reperfusión.

Por todo lo mencionado previamente es por lo que se está intentando cambiar el paradigma para que el ECG prehospitalario se convierta en algo esencial que permite además obtener una información rápida que permita alcanzar la reperfusión mediante la mejor técnica posible (la AP) con el menor retraso posible (TD) (198).

Transferencia directa: efecto en los retrasos temporales

En los últimos años se han publicado diversos trabajos que han investigado la asociación de la TD para AP con un menor retraso temporal en la realización de la misma en comparación con la admisión inicial en el servicio de Urgencias. Los trabajos difieren en su localización geográfica, modo de interpretación del ECG, distancia entre los puntos de referencia y la sala de intervencionismo, definiciones de los distintos intervalos recogidos y porcentaje de reperfusión mediante AP (199, 207-212, 281-290).

Además, es reseñable que no existe ningún estudio randomizado al respecto y la evidencia que disponemos descansa sobre estudios observacionales, algunos de dudosa metodología. Es por ello que los resultados son muy heterogéneos y difíciles de comparar. A continuación resumimos los hallazgos más relevantes que pondremos en perspectiva con nuestros resultados. Además, en la siguiente tabla se pueden ver los datos más significativos de los mismos:

Autor/año	n	D2B	TTI	FP	Staff
Terkelsen 2005	161 (TD 13%)	87 vs 168	-	14%	Médico
Ortolani 2006	658 (TD 25,2%)	-	146 vs 191	-	Médico
So 2006	401 (TD 59,9%)	124 vs 154 (grupo AP)	-	-	Paramédicos
Carstensen 2007	301 (TD 35,8%)	74 vs 116	150 vs 203	7%	Paramédicos (teletransmisión)
Le May 2008	344 (TD 39,2%)	69 vs 123	158 vs 230	-	Paramédicos
Pedersen 2009	1437 (TD 42,9%)	83 vs 103	150 vs 200	-	Paramédicos (teletransmisión)
Dieker 2010	581 (TD 78%)	69 vs 118	149 vs 219	-	Paramédicos (algoritmo computerizado)
Estévez 2010	1194 (TD 21%)	102 vs 125	189 vs 259	4,7%	Médico

Tabla 17. Principales estudios sobre transferencia directa y AP. Efecto en los retrasos temporales. AP: angioplastia primaria, D2B: tiempo puerta-balón, TTI: tiempo total de isquemia, FP: falsos positivos, TD: transferencia directa

En 2005 Terkelsen y cols. (209) exponen su experiencia inicial con esta estrategia en 161 pacientes en Dinamarca. El estudio se desarrolla en un área que atiende 250 mil pacientes y con una distancia máxima al centro intervencionista de 45 km. De los pacientes incluidos 21 pacientes fueron transferidos directamente para angioplastia, lo que supone un 13% de la serie. En su estudio se observó que el grupo de triaje en ambulancia SEM tenía un tiempo llamada (a los servicios de emergencias)-balón inferior a aquellos que acudían al departamento de urgencias más cercano (mediana 87 vs. 168 minutos, $p < 0,001$). Este proceso se realizó con médicos a cargo de las ambulancias y llegó a tener un 14% de falsas activaciones del sistema. En el 2006 Steg et al. (207) reportan el resultado del registro USIC sobre manejo del infarto en toda Francia. Lógicamente no existen datos de distancias o lejanía de los hospitales hasta los centro intervencionistas. Se analizaron a 1204 pacientes, de los cuales el 66,9% contactó

primero con el SEM, pero en esta publicación la TD se realizaba a la Unidad coronaria y no a la sala de hemodinámica. Además el uso de la angioplastia primaria no fue uniforme, con un 31% en el grupo de TD y un 18% en el del SU, lo cual hace que sea difícil interpretar estos resultados. Los autores reportan como medida de retraso el tiempo síntomas-punción arterial (en el caso de AP) siendo menor en el grupo de admisión directa (mediana 294 vs. 402 minutos, $p<0,001$), que son claramente muy superiores a los reportados en nuestra serie (a pesar de que la medida temporal no se corresponde exactamente). Es de destacar que las ambulancias estaban equipadas con un médico, como es costumbre en Europa. Van't Hof y colaboradores (285) nos muestran los resultados de un análisis posthoc del estudio OnTime (291), llevado a cabo en la región de Zwolle en Holanda. Se analizaron 467 pacientes de los cuales el 44,7% fueron trasladados directamente para AP. La zona más lejana para traslado al centro intervencionista era de 45 km. Aunque en este estudio no se muestran directamente tiempos, lo que se comunica es que los pacientes transferidos directamente presentaban un mayor porcentaje de tiempo total de isquemia inferior a 3 horas (52% vs. 29%, $p=0,001$). La tasa de falsas activaciones fue del 5%, y las ambulancias iban equipadas con paramédicos que fueron entrenados 2 años en el reconocimiento electrocardiográfico del infarto. Otra experiencia europea es la del grupo italiano de la región de la Emilia-Romagna. Ortolani y colaboradores (281) comunican su experiencia con 658 pacientes tratados todos mediante angioplastia primaria. De este grupo un 25,2% experimentó diagnóstico y traslado inmediato por parte de la ambulancia SEM equipada con un médico y 2 paramédicos. Los autores reportan una disminución significativa del tiempo total de isquemia en el grupo de TD (mediana 146 minutos vs. 191 minutos en el grupo de urgencias del hospital intervencionista vs. 236 minutos en el grupo de traslado de otros hospitales). Este reporte que puede ser en un entorno similar al nuestro indica que en nuestro programa el tiempo es ligeramente superior pero es de destacar que, a pesar de que el protocolo cubre a toda la región italiana, la estrategia de TD solamente se llevaba a cabo si la distancia desde donde se encontraba la ambulancia al centro intervencionista era inferior a 90 minutos, lo cual puede sesgar los resultados del grupo italiano. Ya pasando al continente americano, es de destacar el trabajo realizado en este tema por el grupo canadiense. So et al. (283) muestran los resultados de su programa de atención al infarto en la ciudad de Ottawa. Reportan los datos de 401 pacientes de los cuales el 59,9% usaron SEM. Las ambulancias, como en todos los

estudios con referencia a países americanos, estaban equipadas con paramédicos. El artículo comunica una disminución significativa de los retrasos en el grupo de admisión directa, pero tiene una importante limitación consistente en que solamente el 8,2% de la serie recibió AP como método de reperfusión. En este grupo el tiempo puerta-balón disminuyó significativamente (mediana 124 minutos vs. 154 minutos, $p<0,001$). Estos datos son retrasos superiores a los nuestros incluso al tener en consideración que en este estudio se consideraba el inicio del intervalo al llegar al hospital intervencionista. El mismo grupo comunica posteriormente (282) los resultados de 108 pacientes transferidos directamente comparándolo con una cohorte histórica de 225 pacientes tratados en su hospital los años previos. Se observa una disminución de la mediana de tiempo puerta-balón de 125 a 63 minutos. Es necesario mencionar que esto se obtiene a costa de un 17% de falsas activaciones del sistema. Gross y colaboradores (284) reportan una reducción de la mediana de tiempo puerta-balón de 108 a 83 minutos en su región de California, donde la mayor distancia era de 83,6 km. Existió un 7% de falsos positivos y las ambulancias estaban equipadas con paramédicos. Nuevamente, en la definición del intervalo temporal se incluía el inicio en la llegada al hospital intervencionista. Carstensen (210) reporta el resultado de esta estrategia en Sidney, donde analiza a 301 pacientes de los cuales el 35,8% fueron transferidos de forma directa. Se observaron reducciones significativas en el tiempo puerta-balón (mediana 74 frente a 116 minutos, $p<0,001$) y en el tiempo total de isquemia (mediana 150 vs. 203 minutos, $p<0,001$). En este protocolo donde el punto más lejano era de 36 km, las ambulancias estaban equipadas con paramédicos que realizaban teletransmisión, con el coste de 7% de falsas activaciones a pesar de ello. De Villiers (288) publica su serie en 2007 en el que analiza los retrasos de 358 pacientes en la ciudad de Calgary. Aquí únicamente se reporta los retrasos de este grupo de traslado directo, ya que no existe un grupo control. El 78,8% de los pacientes entraron en el intervalo propuesto por las guías. Las ambulancias eran manejadas por paramédicos con capacidad para transmitir el ECG y a costa de un 2% de falsas activaciones. Dorsch et al. (287) en su estudio sobre la transferencia directa en un medio urbano en el Reino Unido, en donde la mayor distancia era de 30 Km, y donde el 44% de la serie ($n=577$ pacientes) experimentaron TD, mostró que el 94% de ese grupo entraba en el intervalo de tiempo puerta-balón de 90 minutos. Las ambulancias eran manejadas por paramédicos y la prevalencia de falsas activaciones fue del 8%.

Los tres estudios más relevantes en cuanto a número de pacientes, metodología, resultados e impacto son los publicados en la época más reciente por Le May (208), Pedersen (211) y Dieker (289). En el estudio de Le May, se publican los resultados del análisis de 344 pacientes con IAMEST atendidos en el programa de infarto del área metropolitana de Ottawa, cuyo punto más lejano a un hospital con angioplastia primaria es de 59,5 Km. En esta publicación el 39,2% de los pacientes fueron transferidos directamente a la sala de hemodinámica. Es reseñable, que por diversos motivos el 2% recibieron tratamiento fibrinolítico. La transferencia directa acertó de forma significativa los retrasos temporales, con un intervalo puerta-balón mediano de 69 minutos en dicho grupo y de 123 en el de admisión estándar. También se observó una disminución significativa del tiempo total de isquemia (mediana 158 vs. 230 minutos, $p < 0,001$). Las ambulancias eran manejadas por paramédicos. En la interpretación de los resultados en comparación con los de nuestra serie, existe la dificultad referente a la definición del intervalo puerta-balón que se contabiliza desde la llegada al hospital intervencionista y no desde el primer contacto. En relación a este dato, en nuestra serie presenta en el grupo de TD un retraso hospital intervencionista-balón de 40 minutos, ostensiblemente inferior al del grupo canadiense. No obstante, son superiores los tiempos totales de isquemia en ambos grupos, lo cual puede reflejar diferencias en la geografía y distancias del programa (largas distancias vs. más cortas y zona rural frente a metropolitana). Quizás el mejor estudio publicado hasta la fecha sea el del grupo danés de Pedersen et al. Ellos analizaron en su registro de IAMEST desde 2005 a 2008 (contemporáneo a nuestras fechas) a 1437 pacientes de los cuales el 42,9% fueron trasladados de forma directa a la sala de hemodinámica. La región del estudio cubre un gran núcleo poblacional pero destaca que la máxima distancia de transferencia era de 10 Km y con el 90% a menos de 60 minutos de transporte del hospital intervencionista. En cuanto al análisis de tiempos en este estudio se recoge el tiempo contacto-balón exactamente igual que en nuestro análisis y que hoy es lo recomendado cuando existe una política de transferencia de otros hospitales (187). Los pacientes de transferencia directa demostraron consistentemente un menor retraso en relación a la estrategia de admisión convencional (mediana 83 vs. 103 minutos, $p < 0,001$) y exactamente igual para el tiempo total de isquemia (mediana 150 vs. 200, $p < 0,001$), con un 61% dentro del intervalo de 90 minutos de puerta-balón recomendado por las guías. Esto contrasta con nuestro 31% en retraso contacto-balón menor de 90 minutos, aunque es de destacar que

con esta estrategia tenemos un contacto-balón <120 minutos del 66%. Probablemente las distancias de transporte influyen definitivamente en estos intervalos. En este caso las ambulancias estaban equipadas con paramédicos con teletransmisión del ECG. El estudio de Dieker et al. analizó a 581 pacientes de una región de Holanda con distancia máxima de transporte 77 km. Aquí también la transferencia directa se asoció con menor retraso y un mayor porcentaje dentro del intervalo de las guías de 90 minutos (82% vs. 23%, $p < 0,001$).

Por último y como testimonial, queda reflejar por ser de las pocas experiencias asiáticas, el estudio de Qiu (290) corrobora estos resultados en su programa de angioplastia primaria en Shanghai.

Las diferencias observadas entre estos estudios y nuestro registro en cuanto a los retrasos (mayores en el nuestro) son debidas a la mayor dispersión de nuestro entorno, a que no se utiliza trombolisis en nuestro entorno y solo contamos con un número limitado de ambulancias SEM en el programa, por lo que en ocasiones esto puede contribuir a incrementar los retrasos. Sin embargo, nuestro tiempo contacto-balón de los pacientes transferidos de otros hospitales de forma directa es mejor que el reportado para los pacientes transferidos en el registro americano NRMI (292).

Merece también un comentario la observación consistente en que los pacientes del grupo de TD tienen un menor retraso desde el inicio de los síntomas hasta el contacto, lo cual podría incidir de forma relevante en un menor tiempo global de isquemia y, por ende, en el pronóstico. Este hecho no está presente únicamente en este estudio, sino que es una constante a lo largo de todos los artículos previamente citados (208-211, 289). Dado que toda la evidencia que reposa sobre esta estrategia es observacional, estas diferencias pueden indicar un sesgo de selección a la hora de decidir qué pacientes van a una u otra estrategia. De hecho, en nuestra serie los pacientes son más jóvenes y con más frecuencia varones, ambos hechos que asociados a la presencia de síntomas más claros, lo cual puede favorecer una mayor sospecha clínica y una actitud terapéutica más expeditiva. Sin embargo, esta diferencia no tendría relevancia en cuanto al intervalo contacto-balón, que marca el tiempo que pasa el paciente dentro del sistema. La TD disminuye también sistemáticamente estos intervalos, hecho que se comprueba en nuestro estudio y en la literatura. Y ya ha sido sobradamente mencionada la relación entre esta variable y el pronóstico. Es por ello, que creemos que esta estrategia

disminuye de forma relevante también los tiempos del sistema y por ello debería ser recomendada siempre que fuese posible.

Transferencia directa: efecto en los eventos clínicos

En la literatura sobre el tema son pocos los estudios que han hecho un análisis de calidad sobre el efecto clínica de esta estrategia. La mayoría muestran datos no ajustados (a pesar de que son todos estudios observacionales), esgrimiendo que el estudio no estaba diseñado para ello, o utilizan un grupo control poco apropiado, como por ejemplo controles históricos tratados mayoritariamente con fibrinolíticos y además el tiempo de seguimiento suele ser limitado a la hospitalización o a 30 días. Podemos observar un resumen de los principales hallazgos en la siguiente tabla:

Autor/año	n	Mortalidad precoz	Mortalidad tardía	Análisis ajustado
So 2006	401 (TD 59,9%)	13,3% vs 5%, p=0,001	-	-
Steg 2006	1204 (TD 66,9%)	4,9% vs 8,6%, p=0,01	11,5% vs. 15,6%, p<0,05	OR 1,67 acudir al SU
Van't Hof 2006	467 (TD 44,7%)	1% vs 3,2%, p=NS	2,1% vs 5,6%, p=0,04	OR 0,3 recibir TD
Le May 2008	344 (TD 39,2%)	3,7% vs 5,7%, p=0,3	6% vs 7,7%, p=0,67	-
Pedersen 2009	1437 (TD 42,9%)	-	-	HR 0,67 a 1 año para muerte/reinfarto en TD
Diercks 2009	7098 (TD 27,4%)	6,7% vs 9,5%,p=NS	-	OR 0,80 , p=NS en TD
Dieker 2010	581 (TD 78%)	7% vs 13%,p=0,03	-	-
Estévez 2010	1194 (TD 21%)	2,7% vs 6,8%, p=0,017	9% vs 16%, p=0,005	OR 0,33 a 30 días HR 0,63 a 2,6 años

Tabla 18. Principales estudios sobre transferencia directa y AP. Efecto sobre la mortalidad. AP: angioplastia primaria, TD: transferencia directa, SU: servicio de urgencias, HR. Hazard ratio, OR: odds ratio

En el estudio de Steg (207) sobre la atención del infarto en Francia se observó que evitar el servicio de urgencias se asociaba con menor mortalidad precoz (4,9% vs. 8,6%, p=0,01), siendo la utilización del servicio de Urgencias un factor asociado a un peor pronóstico (OR 1,67). Al año seguía existiendo beneficios en mortalidad en el grupo de admisión directa (11,5% vs. 15,6%, p<0,05). En el estudio de Van't Hof (285) los

pacientes de transferencia directa se asociaron a con una mejoría significativa de la fracción de eyección, con menor disfunción ventricular (FEVI <40%) y con menor mortalidad a 30 días (1% vs. 3,2%), aunque este resultado no fue estadísticamente significativo ($p=0,2$). Sin embargo al año, esta estrategia se asoció con menor mortalidad (2,1% vs. 5,6%, $p=0,04$), siendo la transferencia mediante ambulancia un predictor independiente de mejor evolución clínica (OR 0,3). En el estudio de Le May (208) en el área metropolitana de Ottawa, la estrategia de TD se asoció con menor mortalidad tanto a 30 días como a 6 meses. Sin embargo, ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo (3,7% vs. 5,7%, $p=0,3$ para mortalidad intrahospitalaria y 6% vs. 7,7%, $p=0,67$ para la mortalidad a 6 meses). Donde se si observó un claro beneficio de la estrategia de traslado directo a la sala de hemodinámica fue en el análisis de Pedersen (211) en el que la misma se asoció con una disminución significativa del evento combinado muerte o infarto no fatal a 1 año (HR 0,67). Sin embargo, debe citarse como limitación del estudio que no se proporcionan datos de los porcentajes de muerte en cada grupo y que no existía disminución significativa de ambos 'end points' de forma individual. En la publicación del registro ACTION (199), sobre utilización de ECG prehospitalario, en el que no todos los pacientes recibieron angioplastia primaria, se observó también una tendencia ajustada a menor mortalidad intrahospitalaria en el grupo de diagnóstico prehospitalario (6,7% vs. 9,5%, OR 0,80, $p=0,06$). Por último en el estudio de Dieker (289) observamos una menor mortalidad del grupo de traslado directo (7% vs. 13%, $p=0,03$). Sin embargo se trata de una cifra de mortalidad no ajustada, y el grupo de transferencia directa estaba constituido por pacientes más jóvenes, menos diabéticos y con menor porcentaje de infartos anteriores. Sin embargo no en todas las publicaciones se observa un efecto beneficioso de esta estrategia. En la publicación de So (283) el grupo de TD presentó de forma significativa una mayor mortalidad (13,3% vs. 5%, $p=0,001$) a pesar de tener menor retraso hasta la reperfusión. Sin embargo, se trata de una observación no ajustada y los pacientes del grupo de derivación directa presentaban con más frecuencia shock cardiogénico y tuvieron mayor porcentaje de hemorragia intracraneal. Además, solamente un 8,2% fue tratado mediante angioplastia primaria, lo cual puede suponer una limitación importante a la hora de interpretar los resultados en comparación con los nuestros. E inclusive en el año 2009 se publicó una revisión sistemática de los estudios publicados hasta la fecha con 980 pacientes en la que se concluía que todavía existía insuficiente evidencia para

afirmar que esta estrategia mejoraba el pronóstico (293). Sin embargo, este metaanálisis no incluía los estudios más actuales y además mezclaba trabajos con fibrinólisis y con angioplastia primaria, lo cual puede explicar esas conclusiones. Los resultados de nuestra cohorte global de pacientes están en la línea de los primeros estudios comentados, observando que la estrategia de traslado directo y angioplastia se asociaba con una menor mortalidad tanto a corto plazo, como a largo plazo, con un seguimiento mediano de casi 3 años, siendo el estudio con mayor seguimiento hasta la fecha. Este es el primer estudio que proporciona una evidencia a corto, largo plazo y correctamente ajustada de la superioridad clínica de esta estrategia en el manejo del IAMEST.

Además nosotros realizamos un análisis de subgrupos con vistas a identificar posibles pacientes que se beneficiasen más de esta estrategia. Encontramos una tendencia a mejor evolución en todos los subgrupos estudiados, con una tendencia no significativa a menor mortalidad en los pacientes en shock y en los diabéticos, y con una mejoría significativa no ajustada de mortalidad en los pacientes con IAM anterior, presentación precoz y en aquellos transferidos desde hospitales periféricos.

Los motivos que pueden explicar este beneficio en la supervivencia son múltiples. Primero, los pacientes entran en contacto más precozmente con el sistema sanitario, son atendidos antes por personal capaz de proceder a desfibrilación y reanimación en caso necesario, puesto que se ha estimado que el 50% de las muertes por esta enfermedad acontecen en la fase prehospitalaria (257). Aquí nuevamente es pertinente recordar que sistemáticamente se ha observado que en la literatura (y en nuestro trabajo) que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el contacto es menor en el grupo de TD. Es posible que el perfil clínico de los pacientes de TD (grupo nunca randomizado en la literatura) sea de menor perfil de riesgo que los que acuden o son derivados aun SU. Son más jóvenes y probablemente con una sintomatología más clara, más conscientes de la enfermedad y posiblemente con ECG más claro. Este hecho ya fue puesto de manifiesto previamente (294) Es por este motivo, que a la hora de evaluar el efecto de la TD sobre la mortalidad es relevante el ajuste por dicha variable, hecho que únicamente se ha realizado en nuestro trabajo. A pesar de dicho ajuste, la TD continúa asociada significativamente a una menor mortalidad. En segundo lugar, está claro que esa estrategia reduce de forma consistente los retrasos temporales y siguiendo el aforismo que “tiempo es músculo” es lógico encontrar un beneficio pronóstico en estos pacientes. Sin embargo, el beneficio de la reperfusión en cuanto a la preservación de la función

ventricular es muy dependiente de los primeros momentos (134) y la esta estrategia permite un mayor diagnóstico en las fases iniciales y por la tanto una mejor preservación de la FEVI. Esto podemos observarlo en nuestra serie, ya que los pacientes del grupo de transferencia directa tenían una tendencia a cifras mayores de FEVI. Por otro lado, el tratamiento más precoz de los pacientes con IAMEST permite que estos tengan un mejor nivel de “myocardial blush” (295) y también se ha comunicado un incremento significativo del porcentaje de flujo TIMI 3 post angioplastia primaria (289), hechos que han asociado a mejoría de FE y pronóstica. En nuestra serie, aunque de forma no significativa, el grupo de transferencia directa presentó mayor frecuencia de TIMI 3 post intervencionismo. Además, el diagnóstico prehospitalario permite una iniciación precoz y durante el transporte del tratamiento antiplaquetario y antitrombótico. Fármacos como aspirina, clopidogrel, heparina y los inhibidores de IIb/IIIa se han asociado a una mayor permeabilidad preangioplastia de la arteria responsable (296-299), hecho que se ha asociado a un mejor pronóstico (300). Esto es evidente en nuestra serie al observar una diferencia significativa a favor del grupo de traslado directo en cuanto al uso de inhibidores de IIb/IIIa, lo cual apoya esta hipótesis.

Además nuestros datos arrojan la posibilidad de un beneficio aumentado en determinados subgrupos en los que una reperfusión más rápida puede conllevar una mejora pronóstica. Existe una tendencia a mejor supervivencia en los pacientes en shock cardiogénico. Este hecho ya había sido puesto de manifiesto por publicaciones previas del grupo de Ortolani (281, 286). En concreto, este grupo realizó una publicación analizando en concreto a un subgrupo de pacientes en shock (286). Analizaron a 121 pacientes con IAMEST en situación de shock de los cuales 42 fueron referidos directamente a la sala de hemodinámica a través de un sistema de ambulancias con transmisión de ECG a través de un sistema de telemedicina. Los pacientes traídos directamente presentaban una menor incidencia de depresión severa de la función sistólica (FEVI \leq 35%, 29% vs. 54%, $p=0,001$) y una disminución relativa del riesgo de muerte intrahospitalaria del 68% (mortalidad 21% vs. 46%, OR 0,32). Sobre todo, merece la pena destacar que los pacientes tratados en un ventana de tiempo óptima (2 horas desde el inicio de síntomas o 90 minutos desde el diagnóstico) presentaban la menor mortalidad, aunque merece la pena destacar que solamente un 36% del grupo de transferencia directa consiguió la reperfusión en menos de 2 horas desde el inicio de los

síntomas. Asimismo, los pacientes transportados directamente presentaron mayor supervivencia al año (74% vs. 52%, $p=0,019$). Nuestros datos también muestran que existe una tendencia no significativa a una mejoría pronóstica en el grupo de shock que sufrió la transferencia directa. Sin embargo, el escaso tamaño muestral es probable que no permita obtener la citada significación estadística. Existe una explicación para estos hallazgos, y es que en aquellos pacientes en una situación hemodinámica más comprometida, una reperfusión más expeditiva muestra de forma más clara los beneficios clínicos (164, 301). Una explicación similar puede ser argumentada para explicar el beneficio en los pacientes con infarto anterior, hecho que también se demuestra en nuestros datos. Este subgrupo es de mayor riesgo debido a mayor masa de miocardio en riesgo y por ello un tratamiento más precoz redundaría en una mejoría clínica (162, 165). En línea con esta hipótesis está un trabajo australiano en el que se objetivó una mayor preservación de la función ventricular en los pacientes que habían sido triajados directamente en el lugar de atención por una ambulancia SEM y llevados directamente a la sala de hemodinámica (302).

Los pacientes diabéticos representan un subgrupo de especial riesgo en patología cardiovascular. Se ha reportado previamente que dichos pacientes tienen una mortalidad incrementada (303) e incluso pueden mostrar peores resultados con la angioplastia primaria, con mayor tasas de reinfarto (304). Además, se ha comunicado que los diabéticos presentan peor perfusión postinfarto y mayor frecuencia de embolización distal, lo que confiere nuevamente un peor pronóstico (305). Es por ello que probablemente una reperfusión más rápida mediante angioplastia primaria preserve mejor la función ventricular y proteja en cierto modo al miocardio de futuros eventos como reinfartos o progresión de enfermedad coronaria y por lo tanto mejore su supervivencia. Es por ello que hemos podido observar una tendencia a mejor pronóstico en el grupo de diabéticos de transferencia directa, que resultó no significativa probablemente debido al bajo tamaño muestral del grupo de diabéticos, representando en torno a un 16% de la muestra total.

Otro grupo en el que observamos un beneficio de esta estrategia es en aquellos con presentación precoz. Esto no es un hallazgo que nos sorprenda puesto que ya eran conocidas las publicaciones en que el retraso en el tratamiento era sobre todo relevante en las primeras fases de la evolución de los síntomas (165, 173, 306). Es por ello que al actuar con la reperfusión mecánica más precozmente en la curva de Gersh (134) y

conseguir mayor preservación miocárdica en un momento que todavía los miocitos pueden ser salvados conseguimos un mejor pronóstico.

Y por último, merece la pena comentar que el análisis de los pacientes tanto de nuestro centro como de los hospitales referentes, el mayor beneficio en supervivencia se obtiene en los pacientes trasladados desde los otros hospitales. Es probable que una menor distancia geográfica en los pacientes de nuestro centro y con menor diferencia de retrasos, a pesar de su significación estadística, haga que el beneficio no sea tan relevante. Sin embargo, en aquellos pacientes de los hospitales periféricos las diferencias temporales sí que son muy relevantes con una disminución del tiempo contacto-balón de casi 1 hora y del tiempo total de isquemia de 145 minutos. Es de esperar que este ahorro en tiempo de tratamiento redunde en mejor pronóstico. Podría llamar la atención que las cifras de mortalidad de estos pacientes sean iguales o menores a las del hospital intervencionista a pesar de tener un retraso significativamente mayor. Eso tiene una explicación y es que habitualmente existe un importante sesgo de selección y los pacientes con indicación más límite se les suele contraindicar el traslado, cosa que no se hace en el hospital intervencionista donde se suele ser más permisivo con las indicaciones. Este hecho ya fue apuntado por Wang (292) en su análisis del registro NRMI en el que no encontraron diferencias de mortalidad entre los pacientes transferidos y no transferidos a pesar de retrasos más largos.

De todas formas, debemos tomar este análisis de subgrupos como explorador y generador de hipótesis más que como confirmatorio. Deberíamos realizar estudios similares, con diseño apropiado, en cada estrato analizado para confirmar esos resultados.

Limitaciones de la estrategia

Esta estrategia, aunque en nuestra opinión de enorme beneficio clínico, posee varias limitaciones. En primer lugar, solamente puede ser aplicada en lugares donde exista una adecuada red asistencial al IAMEST, con una organización bien establecida e implicación por parte de todos los protagonistas que están al cargo de la atención sanitaria. Por lo tanto, estos resultados solamente son aplicables a sistemas con una organización que permita implementar estas estrategias y es posible que regiones con atención menos organizada no se puedan poner en marcha estos protocolos.

En segundo lugar, a pesar de haber demostrado que el ECG prehospitalario y la activación subsecuente de el equipo intervencionista disminuye los retrasos, la utilización de estos sistemas no alcanza las cifras esperadas, probablemente debido a una dificultad para transmitir el mensaje de la necesidad de avisar a los SEM cuando haya un caso de dolor torácico sugestivo de infarto. En tercer lugar, a pesar de avisar al SEM, no todos disponen de la capacidad para realizar ECG. En el registro ACTION (199) realizado sobre más de 12 mil pacientes, solamente el 58,7% de los pacientes analizados había contactado con SEM y de ellos únicamente el 27,4% poseía un ECG prehospitalario. Y además, a mayores de la baja frecuencia de la obtención de dicho registro, está el tema fundamental de la interpretación del mismo, con la posibilidad de falsos positivos que eso conlleva, con falsas activaciones del sistema, lo cual puede consumir recursos innecesarios. En la literatura antes mencionada los falsos positivos de esta estrategia pueden ir desde el 0% a ser tan altos como un 17% (282). En nuestro análisis dicha cifra era de aproximadamente 4% y estos pacientes fueron excluidos del estudio. Es por ello que no podemos especular cómo podrían haber afectado a la mortalidad dichos pacientes. Por otro lado, en la literatura dicho grupo ha sido excluido también sistemáticamente. Una evaluación más pormenorizada de este tema en nuestro programa fue realizada recientemente por Barge-Caballero (307), en un artículo que analizó la prevalencia, etiología y resultado de las falsas activaciones de la sala de hemodinámica. Los datos de nuestro grupo sobre el análisis de 1662 pacientes muestran que dicha prevalencia en global fue del 7,2%, atendiendo a la definición de ausencia de lesión coronaria causal. Dichas falsas activaciones fueron superiores en los hospitales no intervencionistas en comparación con nuestro centro (9,5% vs 6,1%, $p=0,02$). Sin embargo, la prevalencia en los médicos del SEM 061 no fue diferente del global ni del hospital intervencionista (7,2%, $p=0,51$). En un programa de amplia utilización de la angioplastia primaria con poca restricción, como el nuestro, es asumible que exista un porcentaje de falsas alarmas. En nuestro medio esta cifra es similar a otras publicaciones (308-311) y en concreto las provenientes del SEM 061 no difieren de las producidas en nuestro propio centro donde los cardiólogos están disponibles 24 horas para evaluar los ECG. Por tanto, a pesar de que ello suponga un incremento del consumo de recursos, nos parece asumible con el objetivo de retrasar el tiempo de reperfusión al máximo. En cuanto a la mortalidad de estos pacientes, ésta no difiere de la de aquellos con lesión causal (5,8% en esta serie) y en la gran mayoría de los casos realizarles una

coronariografía no incrementa su riesgo. Sin embargo, en un pequeño porcentaje (shock séptico, procesos abdominales agudos o disección de aorta) la coronariografía puede suponer un riesgo y en estos pacientes extremadamente graves debemos de afinar al máximo en el diagnóstico de IAMEST.

Es una limitación de esta estrategia también el tipo de personal que equipa las ambulancias SEM. En nuestro medio y en la mayoría de Europa son médicos los que ocupan estos puestos. Nosotros creemos que esa debe ser la estrategia a seguir porque consideramos que ellos son los que pueden ejecutar con mayor precisión la interpretación de un ECG y dar todo el soporte asistencial que se precisa para un paciente potencialmente inestable. Pero eso también lleva a que el número de ambulancias SEM equipadas con médico sean más limitadas, por un número mucho mayor de ambulancias equipadas con técnicos paramédicos. En el Reino Unido y en los Estados Unidos y Canadá son fundamentalmente paramédicos entrenados los que están a cargo de estas ambulancias. A pesar de su entrenamiento ha sido reportado que las falsas alarmas pueden llegar a ser de hasta el 18% (282). Probablemente este deba ser un campo en el que se puede trabajar en el futuro para poder conseguir una óptima estrategia asistencial en red.

Y finalmente, es de reseñar que, a pesar de los beneficios demostrados en este y otros trabajos, esta estrategia está infrautilizada en las redes de angioplastia. En un reciente trabajo en Canadá (312), y con más de 15 mil paramédicos entrevistados, únicamente el 18% (IC95% 10%-25%) de los operadores de SEM poseían protocolos de puenteo del SU de los hospitales. Esto concuerda con nuestras cifras de utilización en torno al 20%. Debemos trabajar en esta línea para incrementar el uso de una técnica que puede ofrecer beneficios.

6.3 Limitaciones del estudio

Este estudio posee varias limitaciones. En primer lugar, su naturaleza observacional hace que es probable que exista un sesgo de selección e información, que afecte a los intervalos temporales y a los datos de mortalidad. Sin embargo, hemos incluido un amplio número de pacientes, de forma consecutiva y los datos se introdujeron en una hoja específica diseñada dentro de nuestra base de datos de la unidad de hemodinámica. Estos datos fueron cotejados con las historias clínicas y así la posibilidad de errores de

información fue sensiblemente disminuida. El análisis estratificado por áreas nos muestra que la reducción de intervalos temporales es consistente y refuerza la conclusión del objetivo primario. En cuanto a la mortalidad, se ha realizado un estricto ajuste en análisis multivariable por todas las posibles variables asociadas con tal evento, incluyendo los retrasos desde el inicio de los síntomas al contacto, por lo que consideramos que las conclusiones que se extraen son válidas. A pesar de todo ello, siempre existe la posibilidad de que variables confusoras desconocidas o no medidas afecten a dichas asociaciones. En segundo lugar, no se han controlado las medicaciones administradas en ambos grupos antes de la angioplastia primaria (sobre todo medicación antitrombótica), hecho que pudiese afectar la secuencia temporal que éstas pueden ser administradas y así afectar a alguna variable que se asocien al pronóstico. Sin embargo, esto no es en sí una limitación si no una ventaja de esta estrategia de TD. En tercer lugar, estos resultados pueden no ser aplicables a otros hospitales o redes de asistencia que no tengan una organización tan protocolizada como la nuestra. En cuarto lugar, los datos presentados hacen referencia a los pacientes que el SEM 061 que trasladan de forma directa a la sala a través de una ambulancia medicalizada y no hace referencia a todos los pacientes que tiene dolor torácico y avisan al 061, por lo que los datos de porcentaje de utilización anual y global no son exactamente extrapolables a otros estudios comentados. Por último, y a pesar de estar contemplado en el protocolo PROGALIAM no disponemos de datos acerca de pacientes tratados con fibrinólisis, que dado que es un método de reperfusión que puede aplicarse de forma rápida, si se hace en los momentos iniciales del IAMEST podría, como sabemos, equiparar a la angioplastia primaria si se emplea como estrategia farmacoinvasiva. Sería ideal la comparación entre la transferencia directa y la estrategia farmacoinvasiva, pero dado que no existe activa aún una base de datos común a Galicia donde se recojan todos los pacientes con IAMEST no podemos aportar esa información.

7. Conclusiones

1. La transferencia directa mediante ambulancias medicalizadas SEM 061 se asocia con una reducción significativa de los retrasos temporales implicados en la dispensación de angioplastia primaria como técnica de reperfusión en pacientes con IAMEST en el área norte de Galicia. Este hallazgo se cumple tanto para pacientes atendidos en nuestro hospital como en los pacientes referidos desde hospitales periféricos. Es en estos últimos donde se consigue la mayor reducción de tiempos, puesto que sus retrasos habitualmente son mayores por encontrarse a mayor distancia. En los pacientes de nuestro centro se observó una disminución de 10 minutos en el tiempo contacto-balón y de 45 minutos en el tiempo isquémico total. En el grupo de pacientes trasladados de hospitales referentes la reducción del tiempo contacto-balón fue de 59 minutos y del tiempo global de isquemia de 145 minutos.
2. Los pacientes que fueron transferidos de forma directa eran más jóvenes, con más porcentaje de sexo varón y mayor utilización de abciximab. Por el contrario, este grupo tenía menor porcentaje de antecedentes cardiovasculares de infarto y de procedimientos de revascularización. De las variables relacionadas con la TD, la de mayor fuerza de asociación fue la pertenencia al área de Ferrol.
3. Los pacientes que recibieron el traslado directo experimentaron una menor mortalidad que aquellos que acudieron o fueron llevados al servicio de urgencias del hospital más cercano tanto a 30 días, como a 6 meses y al final del seguimiento, que fue de 2,6 años, el más largo de todos los estudios sobre el tema. Esta estrategia fue de una de las variables independientemente asociadas a un mejor pronóstico después de un ajuste por todos los posibles factores asociados al evento en estudio, tanto a 30 días (odds ratio 0,33, IC 95% 0,12-0,92) como a lo largo del seguimiento (hazard ratio 0,63 IC 95% 0,40-0,98).
4. En un análisis de subgrupos observamos que existía un efecto beneficioso y significativo, en cuanto al pronóstico, de la transferencia directa en aquellos pacientes con infarto anterior y presentación precoz. Asimismo, observamos una tendencia a mejor pronóstico en el grupo de pacientes en shock y en los diabéticos. El análisis de la mortalidad en el seguimiento de los pacientes tanto

de nuestro centro como de los derivados de hospitales periféricos muestra que el mayor beneficio en mortalidad es en aquellos pacientes trasladados desde hospitales periféricos. De todas formas, los resultados de este análisis de subgrupos deben ser tomados con cautela y con intención exploratoria porque son no ajustados y pueden estar sometidos a sesgos.

8. Anexos

Direct transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for primary percutaneous coronary intervention from short and long transfer distances decreases temporal delays and improves short-term prognosis: the PROGALIAM Registry

Rodrigo Estévez-Loureiro^{1*}, MD; Ramon Calviño-Santos¹, MD; Jose-Manuel Vázquez-Rodríguez¹, MD; Raquel Marzoa-Rivas¹, MD; Eduardo Barge-Caballero¹, MD; Jorge Salgado-Fernández¹, MD; Guillermo Aldama-López¹, MD; María Barreiro-Díaz², MD; Jacobo Varela-Portas², MD; Miguel Freire-Tellado², MD; Nicolas Vázquez-González¹, MD; Alfonso Castro-Beiras¹, MD, PhD

1. Interventional Cardiology Unit, Cardiology Department, Complejo Hospitalario, Universitario A Coruña, La Coruña, Spain; 2. Emergency Assistance Ambulances Service-061, La Coruña, Spain

The authors have no conflict of interest to declare.

KEYWORDS

Myocardial infarction,
angioplasty network,
registry, direct transfer

Abstract

Aims: This study sought to evaluate the impact of a direct transfer strategy on treatment times and prognosis of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous intervention (PPCI).

Methods and results: We conducted a cohort study of 1,194 patients who underwent PPCI in our centre between May 2005 and December 2008. We studied the role of direct transfer on time to treatment and door-to-balloon delays and its effect on 30-day mortality adjusted by risk profile on admission. During this period, 255 patients (21%) experienced direct transfer (DT) from the field to the catheterisation laboratory. Patients referred directly for PPCI experienced lower median door-to-balloon delay (102 minutes vs. 125 minutes, $p<0.0001$) and lower time to treatment (median 189 minutes vs. 259 minutes, $p<0.0001$) when compared with those referred from emergency departments (ED). These differences were consistent, with respect to door-to-balloon delay and time to treatment interval, in patients from our catchment area: median 88 vs. 98 minutes, ($p=0.003$) and 174 vs. 219 minutes ($p<0.0001$) respectively, and from long-distance transfer: 110 vs. 169 minutes ($p<0.0001$) and 197 minutes vs. 342 minutes ($p<0.0001$) respectively. Patients in the DT group experienced lower 30-day mortality than patients transferred from the ED (2.7% vs. 6.8%, $p=0.017$). In a multivariable analysis, DT strategy was independently associated with better short-term prognosis (OR 0.33, CI95% 0.12 – 0.92).

Conclusions: Direct transfer reduces time delays and improves prognosis of patients with STEMI undergoing PPCI.

* Corresponding author: Department of Cardiology, As Xubias 84, 15006 La Coruña, Spain
E-mail: Rodrigo.Estevez.Loureiro@sergars.es

© Europa Edition 2010. All rights reserved.

EuroIntervention 2010;6:343-349 published online ahead of print April 2010

- 343 -

Introduction

Primary percutaneous coronary intervention (PPCI) has emerged as the preferred reperfusion strategy for patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) at institutions with both appropriate interventional facilities and experience. PCI decreases rates of mortality, reinfarction, stroke and haemorrhagic complications compared with thrombolytic therapy, as was demonstrated in recent pooled analyses^{1,2}. Nonetheless, its widespread use is restricted by a lack of properly equipped hospitals and experienced staff. To overcome this drawback, strategies to transfer patients with STEMI to interventional hospitals have been developed. This protocol is safe, feasible and has yielded better results than on-site thrombolysis³⁻⁷. However, delays related to the transfer have emerged as the main concern of this strategy. Door-to-balloon delay correlates with adverse outcomes in patients with STEMI referred for PPCI^{8,9}. Two studies and one meta-analysis have also shown that a shorter time-to-treatment interval is also correlated with a better prognosis¹⁰⁻¹³. Current guidelines stress that door-to-balloon delay must be inferior to 90 minutes, but very few centres meet this target in everyday practice^{14,15} and recently, several strategies have been proposed to reduce these time intervals¹⁶. Moreover, it has been demonstrated that as the door-to-balloon/door-to-needle difference increases, the benefit of PPCI is reduced when compared with thrombolytic therapy^{17,18}. Thus, strategies to reduce these time intervals emerge as a crucial topic. The objective of this study is to investigate whether direct transfer to the catheterisation laboratory from the field by the emergency ambulance service in a region with a heterogeneously distributed population is associated with lower symptom onset-reperfusion and door-to-balloon delays when compared with referral from hospital emergency departments (ED) and the impact of this strategy on short-term mortality.

Methods

PPCI program design. The PROGALIAM

Galicia is a mainly rural region (although with some moderate-sized cities) located in the Northwest of Spain. Characteristic of Galicia is a highly scattered population, with nearly 32,000 small villages and 315 health departments. The CHUAC is the interventional hospital in the north of Galicia, an area of about one million people (Figure 1). Our catheterisation laboratory provides round-the-clock service for PPCI for patients from our catchment area (short transfer distances) and for patients from four other non-PCI hospitals (long transfer distances). Since 2005 the Galician Health Service (SERGAS) has developed an active program to offer PPCI to the majority of the population. According to this program, the PROGALIAM, all patients directly admitted to hospitals with interventional facilities are offered PPCI as the preferred reperfusion strategy and patients arriving to hospitals without on-site PPCI are rapidly transferred to interventional hospitals to undergo the same procedure¹⁹. Transport of the patients is mostly carried out by the Emergency Assistance Ambulances Service-061 (EAS-061), although a significant proportion of patients reached the hospital by their own means. EAS-061 has two types of ambulances: transport ambulances managed by paramedics with the capability to mobilise

patients and provide basic life support, and emergency care ambulances, managed by medical staff with training in intensive care medicine and capable of delivering advanced life support. Ambulances can collect patients directly from the secondary hospitals or from primary care points. Emergency care ambulances have the capability to activate the interventional team directly, as long as a trained medical staff can provide an accurate interpretation to the 12-lead ECG. This activation is strongly recommended when patients' first contact is EAS-061, directly or through the primary care physician.

In non-PCI hospitals, patients suitable for PPCI according to the recommendations established in the current guidelines^{14,20} are transferred to the interventional hospital by the EAS-061. The transfer is strongly recommended for patients with a delay from the beginning of symptoms > 2 hours, patients presenting in the first two hours who can be safely transferred to the catheterisation laboratory in < 110 minutes and patients with symptoms and signs of heart failure, cardiogenic shock or contraindications to thrombolytic therapy¹⁹. Our hospital accepts transfers from four non-PCI hospitals located between 50 and 154 km from the hub centre (Figure 1). The protocol was designed and performed in accordance with the regulations of the institutional ethical committee. All patients gave written informed consent.

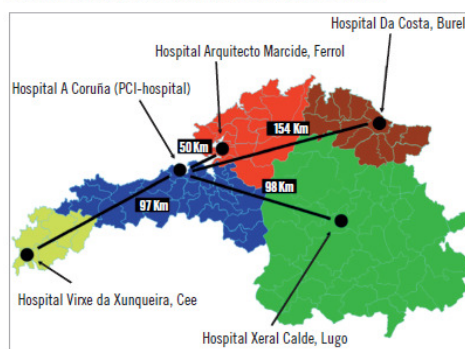


Figure 1. PCI-hospital and associated non-PCI hospitals included in the program.

Patient population

All patients presenting typical chest pain lasting > 30 minutes with ST-segment elevation ≥ 1 mm in ≥ 2 contiguous leads (or reciprocal ST depression ≥ 1 mm in leads V_1 or V_2), or left bundle branch block in the first 12 hours after the beginning of symptoms were eligible for PPCI. Information with regard to cardiovascular risk factors, previous medical history or use of cardiovascular drugs was recorded from the patient directly or from the medical records if necessary. Patients with symptoms lasting > 12 hours, with absence of vital signs or with an unconfirmed diagnosis of STEMI were excluded from the program. Patients transferred for rescue PCI or those who were not intended for angioplasty were excluded from the analysis. There was no restriction policy based on age, sex, clinical status or co-

morbidities. However, whereas in the PCI-hospital all patients who met the aforementioned criteria underwent PPCI, in the non-PCI hospitals the decision to transfer patients or initiate fibrinolytic treatment is left to the discretion of the medical staff taking into account the profile of the patient and the expected delays.

Treatment protocol

Patients received at least 250 mg of aspirin at the moment of diagnosis. An intravenous IIb/IIIa inhibitor (Abciximab, loading dose of 0.25 mg/kg followed by a continuous infusion of 0.125 µg/Kg/min for 12 hours) administered in the emergency department or during transport was strongly recommended. A loading dose of 300 mg of clopidogrel was administered in the emergency department or in the EAS-061. After the procedure, a maintenance dose of 75 mg/day of clopidogrel was recommended for one month if a bare metal stent was implanted and for 12 months if it was a drug-eluting stent. Other treatments were at the discretion of the attending physician.

Endpoint definitions and follow-up

Time-to-contact was defined as the time between symptoms onset and first contact with the medical system. Time-to-treatment was defined as the time that had elapsed between symptoms onset and mechanical reperfusion. Contact-to-balloon delay was the time between the first medical contact (ED of PCI or non-PCI hospitals or EAS-061 ambulances in case of DT) and the restoration of coronary blood flow and this interval was considered as the door-to-balloon delay. Time from contact to activation was defined as the interval between the first medical contact and the call to the interventional team, and PCI-hospital to balloon delay was defined as the time elapsed between the arrival at the interventional hospital and the first balloon inflation.

Thirty-day mortality was defined as mortality by any cause within this period and this information was obtained from medical records or telephone call if required.

Statistical analysis

Results are presented as mean \pm 1 standard deviation (S.D.) for continuous normally-distributed variables, as median (interquartile range) for continuous non-normally-distributed data, and as percentages for categorical data. Analysis of normality was performed with the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk test. Categorical data and proportions were compared using χ^2 -test or Fisher's exact test as required. Comparisons of continuous variables were analysed using unpaired t-test and the Mann-Whitney U-test as appropriate. Logistic regression analysis adjusted by age, sex, baseline cardiovascular risk factors, previous history of myocardial infarction or unstable angina, abciximab use, cardiogenic shock on admission, anterior wall myocardial infarction, systolic blood pressure and time from symptom onset to medical contact was used to determine variables independently associated with short-term mortality. P values less than 0.05 were considered significant. All analyses were performed with SPSS 15.0 statistical package for Windows (SPSS 15.0, Chicago, IL, USA).

Results

Study population

Between May 2005 and December 2008, 1,194 consecutive STEMI patients were treated with PPCI in our centre. First medical contact was established with the ED of the PCI-hospital in 596 patients (50%), with the ED of non-PCI hospitals in 343 patients (29%) and with EAS-061 in 255 patients (21%). Baseline clinical characteristics of the population and angiographic findings are summarised in Tables 1 and 2. During the period of time analysed, 69 patients (7.1%) in the ED group and 12 patients (4.7%) in the DT group presented without significant angiographic stenoses. These patients represent a false positive activation of the program, but the overall percentage was low in both groups and without significant differences ($p=0.200$). These patients were excluded from the final analysis. Only two patients transferred to PPCI by the EAS-061 died during the transport, both in the ED group.

Table 1. Baseline clinical characteristics.

	Direct transfer (n=255)	Emergency department (n=939)	P
Age (years)	61 \pm 12	63 \pm 13	0.013
Male sex, n (%)	221 (87)	751 (80)	0.015
Family history, n (%)	16 (6)	51 (5)	0.767
Hypertension, n (%)	89 (35)	351 (37)	0.467
Diabetes, n (%)	41 (16)	158 (17)	0.776
Current smokers, n (%)	80 (31)	244 (26)	0.086
Dyslipidaemia, n (%)	86 (34)	266 (28)	0.094
Anterior MI, n (%)	105 (41)	395 (42)	0.431
Previous MI, n (%)	9 (4)	57 (6)	0.115
Previous UA, n (%)	9 (4)	58 (6)	0.103
Previous PCI, n (%)	11 (4.3)	59 (6.2)	0.235
Previous CABG, n (%)	1 (0.4)	10 (1)	0.319
Cardiogenic shock, n (%)	11 (4.3)	41 (4.3)	0.971
Abciximab use, n (%)	192 (75)	583 (62)	<0.0001

Data are expressed as mean \pm standard deviation for normally distributed data or number (%) for categorical variables; CABG: coronary artery by-pass graft; MI: myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; UA: unstable angina.

Time intervals in PPCI

Time intervals in the whole series are displayed in Table 3. As we can observe, all time intervals were significantly reduced in the group of DT.

There were no significant differences between the two groups in the number of patients achieving a door-to-balloon delay lower than 90 minutes (31.5% vs. 26.8%, $P=0.145$). Nonetheless, when groups were compared with regard to a door-to-balloon delay lower than 120 minutes, there was a higher proportion of patients achieving this goal in the DT group (66% vs. 46%, $P<0.0001$).

Table 2. Baseline angiographic characteristics.

	Direct transfer (n=255)	Emergency department (n=939)	P
Multivessel disease, n (%)	114 (44)	442 (47)	0.502
Radial access, n (%)	191 (75)	660 (70.5)	0.149
Procedure duration (min)	41±22	42±22	0.172
Fluoroscopy (min)	12±10	12±9	0.985
Arteries diseased			
Left main, n (%)	9 (4)	36 (4)	0.821
RCA, n (%)	149 (58)	560 (60)	0.728
LCX, n (%)	83 (32)	361 (38)	0.084
LAD, n (%)	167 (65)	602 (64)	0.683
Stent use, n (%)	206 (81)	736 (78)	0.387
Drug-eluting stent, n (%)	22 (9)	76 (8)	0.789
LVEF (%)	59±14	56±15	0.053
LVTDP (mm Hg)	26±9	26±9	0.992
Systolic BP (mm Hg)	127±28	127±27	0.847
HR (bpm)	72±16	75±18	0.167
Complete revascularisation, n (%)	105 (41)	405 (43)	0.576
Multivessel disease revascularisation, n (%)	24 (9)	89 (9)	0.974
Success, n (%)	179 (92)	659 (91)	0.672

Data are expressed as mean±standard deviation for normally distributed data or number (%) for categorical variables; BP: blood pressure; HR: heart rate; LAD: left anterior descending artery; LCX: left circumflex artery; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVTDP: left ventricular telediastolic pressure; RCA: right coronary artery.

Table 3. Time intervals of PPCI.

	Direct transfer (n=255)	Emergency department (n=939)	P
Time to contact, min (median 25th–75th)	75 (39-135)	120 (56-220)	<0.0001
Time contact-activation, min (median 25th–75th)	15 (9-25)	35 (18-67)	<0.0001
Door-to-balloon delay, min (median 25th–75th)	102 (82-130)	125 (87-171)	<0.0001
PCI hospital-to-balloon, min (median 25th–75th)	40 (28-74)	70 (37-101)	<0.0001
Time to treatment, min (median 25th–75th)	189 (143-260)	259 (174-390)	<0.0001

Interventional hospital vs. non-PCI hospitals

We also performed a subgroup analysis of the time intervals according to the hospital type, PCI or non-PCI. In both groups DT resulted in a consistent significant reduction in the time intervals. In the PCI-hospital area, 113 patients (16%) experienced DT. These patients had lower door-to-balloon delay and a shorter time-to-treatment interval (Figures 2 and 3). The percentage of patients achieving a door-to-balloon delay < 90 minutes was 41% in the ED group and 53% in the DT (P=0.028) and that of patients experiencing a door-to-balloon delay < 120 minutes was 66% in the ED and 80% in the DT (P=0.009).

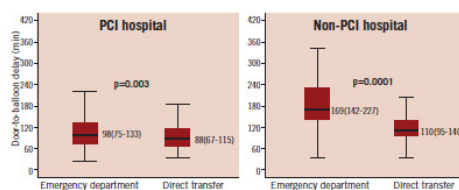


Figure 2. Box plot showing the difference between DT and ED groups with regard to the door-to-balloon delay depending on the patient origin. Time intervals are expressed in median and interquartile range.

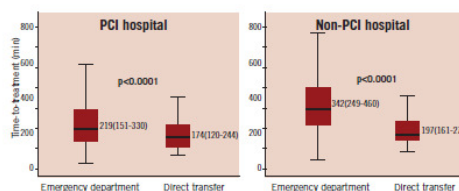


Figure 3. Box plot showing the difference between DT and ED groups with regard to the time to treatment depending on the patient origin. Time intervals are expressed in median and interquartile range.

In the catchment area of the group of non-PCI hospitals, 142 patients (29.3%) were transported directly from the field. The door-to-balloon and the overall ischaemic time were also shorter in the DT group (Figures 2 and 3). However, no differences were observed with regard to the PCI hospital-balloon time (31 minutes [24-40] vs. 33 minutes [26-40], P=0.139). The percentage of patients achieving a door-to-balloon delay <90 minutes was 1.5% in the ED group and 15% in the DT (P<0.0001) and that of patients experiencing a door-to-balloon delay <120 minutes was 10% in the ED and 57% in the DT (P<0.0001).

Clinical outcomes

Overall 30-day mortality was 5.9% for the entire cohort. Thirty-day mortality was 2.7% for the DT group and 6.8% for the ED (p=0.017) (Figure 4). A multivariable logistic regression analysis identified the DT strategy as independently associated with a better short-term prognosis (Odds ratio [OR] 0.33, CI 95% 0.12 – 0.92, p=0.034). Results of multivariable analysis are displayed in Table 4.

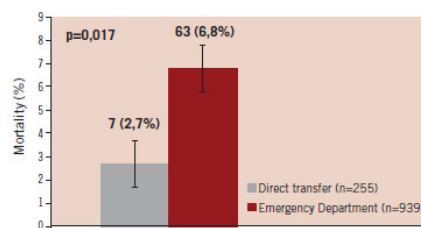


Figure 4. Bar chart of 30-day mortality. Direct transfer group experienced significantly lower mortality than patients from ED.

Table 4. Multivariable logistic regression analysis for 30-day mortality.

	Odds ratio	Confidence interval 95%	P
Direct transfer	0.33	0.12–0.92	0.034
Female sex	1.57	0.79–3.14	0.202
Age (years)	1.02	0.99–1.05	0.117
Killip IV	19.35	7.89–47.46	<0.0001
Abciximab	1.28	0.68–2.44	0.437
Time-to-contact (hours)	1.10	1.02–1.19	0.012
Hypertension	0.98	0.52–1.91	0.989
Diabetes	2.54	1.30–5.0	0.007
Current smokers	1.01	0.44–2.30	0.981
Dyslipidaemia	0.93	0.46–1.86	0.840
Previous MI	0.74	0.19–2.81	0.663
Anterior wall MI	1.83	1.01–3.36	0.047
Systolic BP (mm Hg)	0.99	0.97–1.002	0.108

BP: blood pressure; MI: myocardial infarction

Discussion

Previous studies have demonstrated that patients with STEMI directly transferred to PPCI bypassing ED of PCI and non-PCI hospitals experience lower door-to-balloon delay, shorter time-to-treatment and a trend to lower mortality^{21–27}. However, these results have not been tested in a regional angioplasty network characterised by a high degree of dispersion in the population. We report the first study conducted in a region with such characteristics. Direct transfer to the catheterisation laboratory by EAS reduces crucial time intervals in patients with STEMI and improves short-term mortality. This large prospective registry confirms the findings of previous smaller studies and expands its benefit to those patients transferred from long distances, in a rural area and with a highly scattered population.

Our 30-day mortality in the overall series (5.9%) was comparable with previously reported registries of angioplasty networks. Manari et al²⁸ observed an in-hospital mortality that ranged from 7.2% to 5.9% depending on the patient subgroup (on-site or transfer PPCI) and Ting and co-workers²⁹, analysing the results from the Mayo Clinic protocol, reported a 30-day mortality from 9.4% to 15.5% (on-site or transfer-PPCI). Information with regard to the effect of DT strategy on mortality is scarce. Le May et al²¹ reported that the direct referral to PPCI by paramedics was independently associated with a better in-hospital outcome. However, their control group was a retrospective cohort of patients receiving thrombolytic therapy and this result might have influenced the differences in mortality observed between groups. Moreover, patients with cardiogenic shock were excluded from the direct transfer protocol. Ortolani and co-workers²⁶ found that DT strategy was associated with lower in-hospital mortality only in patients presenting in cardiogenic shock, but they failed to show a significant survival benefit in the overall population (4.8% for DT, 7.3% for ED in PCI-hospital and 7.4% for transfer from non-PCI hospitals, $p=0.537$). Recently, a meta-analysis was carried out to address the effect of DT on mortality, pooling the results of five studies with 980 patients overall. Authors conclude that there is

insufficient evidence to support that this strategy is associated with an improved short-term prognosis (relative risk for in-hospital or 30-day mortality 0.51, CI95% 0.24–1.10)³⁰. Our study, the largest conducted to date, sheds light into this controversial field by demonstrating that patients transported directly from the field have a better 30-day survival. These patients experienced a relative reduction of nearly 70% in this endpoint. We speculate that the reduction in the time delays to accomplish reperfusion and a long-standing contact with the medical system are the responsible for this positive achievement. Although delays in our registry were greater than recommended, our mortality rates were lower than observed with thrombolytic therapy in the large Swedish registry RIKS-HIA³¹. In this registry, patients treated with lytic therapy experienced a 30-day mortality of 9.5%. And, importantly, 30-day mortality of patients in the DT group was even lower than reported with pre-hospital thrombolysis (7.6% at 30-day in the RIKS-HIA registry), which supports the use of this strategy. However, these figures should be interpreted with caution because direct comparison with previous registries might have serious limitations, taking into account that these are different populations, i.e., Killip IV rates in Swedish registry was higher than reported in our series. Further research is warranted to determine if DT is superior to pre-hospital thrombolysis.

Limitations

This study has several limitations. First, its non-randomised method may have introduced variables affecting time intervals and clinical outcomes. Second, our results may not be applicable to other hospitals without similar resources and trained staff. Thirdly, we do not have a control group with on-site or pre-hospital thrombolysis for assessing possible differences in mortality between this group and the PPCI group.

Conclusions

Direct transfer to the catheterisation laboratory, bypassing the ED of PCI and non-PCI hospitals, shows a significant reduction in the time intervals to accomplish reperfusion and is associated with a better 30-day outcome. This is a safe and feasible strategy to implement in interventional hospitals receiving both short- and long-distance transfers for PPCI.

References

1. 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.
2. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003;145:47–57.
3. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar 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;21:823–831.

4. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
5. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
6. Grines CL, Westerhausen DR, Jr., Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, Weaver WD, Graham M, Boura J, O'Neill WW, Balestrini C. A randomized trial of primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1713-1719.
7. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108:1809-1814.
8. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shultz DA, Levy D, French WJ, Gore JM, Weaver WD, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:2941-2947.
9. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, Peterson ED, Blaney M, Frederick PD, Krumholz HM. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2180-2186.
10. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, de Boer MJ. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:991-997.
11. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-1225.
12. De Luca G, van 't Hof AW, de Boer MJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, Zijlstra F, Suryapranata H. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J* 2004;25:1009-1013.
13. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-788.
14. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Jr., Anbe DT, Kushner FG, Ornato JP, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:296-329.
15. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NORMI)-3/4 analysis. *Circulation* 2005;111:761-767.
16. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA, Roumanis SA, Curtis JP, Nallamothu BK, Magid DJ, McNamara RL, Parkosewich J, Loeb JM, Krumholz HM. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2308-2320.
17. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP, Jr., Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-2025.
18. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824-826.
19. Íñiguez A, Vázquez N, Amaro A, Calvo F, Castro-Beiras A, González-Juanatey JR, López F, Chayán L, Puente J, Varela-Portas J, Gómez-Fernández JR. Descripción y resultados preliminares del programa gallego de atención del infarto agudo de miocardio con elevación del ST (PROGALIAM). In: Moreno R, editor. Angioplastia Primaria: reperfusión en el infarto agudo de miocardio. Lilly. 1st ed; 2007:257-272.
20. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkino DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
21. Le May MR, Davies RF, Dionne R, Maloney J, Trickett J, So D, Ha A, Sherrard H, Glover C, Marquis JF, O'Brien ER, Stiell IG, Poirier P, Labinaz M. Comparison of early mortality of paramedic-diagnosed ST-segment elevation myocardial infarction with immediate transport to a designated primary percutaneous coronary intervention center to that of similar patients transported to the nearest hospital. *Am J Cardiol* 2006;98:1329-1333.
22. Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MP, Wells GA, Davies RF, Sherrard HL, Maloney J, Marquis JF, O'Brien ER, Trickett J, Poirier P, Ryan SC, Ha A, Joseph PG, Labinaz M. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:231-240.
23. van de Loo A, Saurbier B, Kalbhenn J, Koberne F, Zehender M. Primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: direct transportation to catheterization laboratory by emergency teams reduces door-to-balloon time. *Clin Cardiol* 2006;29:112-116.
24. Dorsch MF, Greenwood JP, Priestley C, Somers K, Hague C, Blaxill JM, Wheatcroft SB, Mackintosh AF, McLenachan JM, Blackman DJ. Direct ambulance admission to the cardiac catheterization laboratory significantly reduces door-to-balloon times in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2008;155:1054-1058.
25. van 't Hof AW, Rasoul S, van de Wetering H, Ernst N, Suryapranata H, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink M, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ. Feasibility and benefit of prehospital diagnosis, triage, and therapy by paramedics only in patients who are candidates for primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151:1255 e1251-1255.
26. Ortolani P, Marzocchi A, Marzocchi C, Palmerini T, Saia F, Serantoni C, Aquilina M, Silenzi S, Baldazzi F, Grosseto D, Taglieri N, Cooke RM, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. Clinical impact of direct referral to primary

percutaneous coronary intervention following pre-hospital diagnosis of ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1550-1557.

27. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Poulsen SH, Bendix K, Ankersen JP, Gotzsche LB, Romer FK, Nielsen TT, Andersen HR. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005;26:770-777.

28. Manari A, Ortolani P, Guastaroba P, Casella G, Vignali L, Varani E, Piovaccari G, Guiducci V, Percoco G, Tondi S, Passerini F, Santarelli A, Marzocchi A. Clinical impact of an inter-hospital transfer strategy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: the Emilia-Romagna ST-segment elevation acute myocardial infarction network. *Eur Heart J* 2008;29:1834-1842.

29. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, Haro LH, Bjerke CM, Lennon RJ, Lim CC, Bresnahan JF, Jaffe AS, Holmes DR, Bell MR. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation* 2007;116:729-736.

30. Brooks SC, Allan KS, Welsford M, Verbeek PR, Arntz HR, Morrison LJ. Prehospital triage and direct transport of patients with ST-elevation myocardial infarction to primary percutaneous coronary intervention centres: a systematic review and meta-analysis. *CJEM* 2009;11:481-492.

31. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L, Registry R-H. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006;296:1749-1756.

9. Índice de Figuras

Figura 1: Estadíos en el desarrollo de una lesión aterosclerótica..	11
Figura 2: Mortalidad intrahospitalaria dependiendo del retraso al inicio del tratamiento y de la rama de tratamiento asignada.	22
Figura 3: Mortalidad a 35 días en los 4 grupos de tratamiento del estudio ISIS-2 (62)	23
Figura 4: Porcentaje de perfusión completa o parcial (TIMI 2 o 3) alcanzado mediante tratamiento con rt-PA a diferentes intervalos desde el inicio del tratamiento (67).	28
Figura 5: Identificación de arteria responsable del IAM con flujo anormal (TIMI< 3) o completamente ocluida (TIMI 0) según el número de criterios que presenta el paciente.	29
Figura 6: Incidencia de problemas cardiovasculares a los 6 meses en pacientes con IAMEST y fibrinólisis fallida según diferentes estrategias de tratamiento en el estudio REACT (120).	39
Figura 7: Resultado combinado de los distintos estudios que fueron analizados en el metaanálisis de D'Souza.	44
Figura 8: Intervalos temporales en la aplicación de las estrategias de reperfusión.	47
Figura 9: Relación entre mortalidad y retraso en la aplicación de tratamiento fibrinolítico en el estudio de los FTT (63).	50
Figura 10: Relación entre mortalidad y retraso en la aplicación de tratamiento fibrinolítico en el estudio de Boersma.	51
Figura 11: Relación entre mortalidad y retraso en la aplicación de tratamiento mediante angioplastia primaria.	53
Figura 12: Relación entre mortalidad y tiempo al tratamiento en función de la estratificación clínica y angiográfica.	56
Figura 13: Relación entre mortalidad al año y retraso interhospitalario en los pacientes trasladados a un hospital intervencionista para realizar una angioplastia primaria.	57
Figura 14: Incidencia de muerte, reinfarcto o ACV a los 30 días, según el retraso a la presentación desde el inicio del dolor y el tipo de tratamiento de reperfusión.	59
Figura 15: Mapa de tiempos de la comunidad autónoma gallega.	71
Figura 16: Mapa del área norte del PROGALIAM.	79
Figura 17: Diagrama de flujo del estudio	80

Figura 18: Diagrama de barras en el que se muestra la prevalencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular en la serie de pacientes con IAMEST.	87
Figura 19: Diagrama de barras en el que se muestra el porcentaje de pacientes que fueron trasferidos directamente a la sala de hemodinámica a través del servicio de ambulancias medicalizadas del 061.....	89
Figura 20: Gráfico de barras que muestra la utilización de la estrategia de transferencia directa en función del año de estudio..	90
Figura 21: Diagrama de cajas que muestra los retrasos contacto-balón tanto en el hospital intervencionista como en los que derivan sus pacientes para angioplastia primaria.....	96
Figura 22: Diagrama de cajas que muestra el tiempo total de isquemia tanto en el hospital intervencionista como en los que derivan sus pacientes para angioplastia primaria.....	97
Figura 23: Diagrama de barras en el que se observa una menor mortalidad a 30 días, a 6 meses y al final del seguimiento(mediana 2,6 años) en el grupo correspondiente a la estrategia de traslado directo.	98
Figura 24: Diagrama de barras en el que se observa una mayor mortalidad a medida que se incrementa el retraso en la búsqueda de atención sanitaria.....	100
Figura 25: Diagrama de barras en el que se observa una mayor mortalidad a medida que se incrementa el retraso entre el contacto sanitario y el inflado de balón.	101
Figura 26: Diagrama de barras en el que se observa una mayor mortalidad a medida que se incrementa el intervalo desde inicio de síntomas.	101
Figura 27: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para supervivencia en la cohorte global..	103
Figura 28: Análisis de subgrupos mediante modelo de riesgos de Cox no ajustado para la variable mortalidad en el seguimiento.	105
Figura 29: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes en shock. ...	107
Figura 30: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes diabéticos. .	108
Figura 31: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes con infarto anterior.....	109
Figura 32: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes con presentación precoz..	110

Figura 33: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes del hospital intervencionista.....	111
Figura 34: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los pacientes del hospital no intervencionista.....	112
Figura 35: tratamiento de pacientes hospitalizados por IAM/EMT en Europa (datos de registros nacionales o encuestas). En negro, pacientes que no recibieron tratamiento de reperfusión; en rojo pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico; en verde, pacientes tratados mediante angioplastia primaria.....	122

10. Índice de tablas

Tabla 1: Definición de perfusión en los estudios TIMI.....	27
Tabla 2: Principales estudios comparando lisis y angioplastia en IAMEST.	32
Tabla 3: Principales estudios de angioplastia facilitada en IAMEST.....	40
Tabla 4: Ventajas e inconvenientes de las dos estrategias de reperfusión.....	45
Tabla 5: Diversos intervalos relevantes en el tratamiento mediante angioplastia primaria, las posibles estrategias para reducirlos y sus posibles inconvenientes.	63
Tabla 6: Características basales clínicas.	91
Tabla 7: Características basales angiográficas y del procedimiento.....	92
Tabla 8: Intervalos temporales.....	93
Tabla 9: Intervalos temporales en pacientes del hospital intervencionista.	94
Tabla 10: Intervalos temporales en pacientes de hospitales no intervencionistas.	95
Tabla 11: Análisis univariado de regresión logística para evaluar la mortalidad a 30 días.....	99
Tabla 12: Análisis de regresión logística multivariable para la mortalidad a 30 días.	102
Tabla 13: Análisis de regresión de Cox ajustado para evaluar la mortalidad en el seguimiento.....	104
Tabla 14: Relación entre agentes implicados, retraso y mortalidad.	117
Tabla 15: Resumen de hallazgos de redes de manejo de IAMEST europeas.....	118
Tabla 16: Resumen de hallazgos de redes de manejo de IAMEST americanas.....	120
Tabla 17: Principales estudios sobre transferencia directa y AP. Efecto en los retrasos temporales.....	130
Tabla 18: Principales estudios sobre transferencia directa y AP. Efecto sobre la mortalidad.....	135

11. Bibliografía

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet.* 1999;353:1547-57.
2. Guidry UC, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Murabito JM, Levy D. Temporal trends in event rates after Q-wave myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1999;100:2054-9.
3. Every NR, Frederick PD, Robinson M, Sugarman J, Bowlby L, Barron HV. A comparison of the national registry of myocardial infarction 2 with the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1886-94.
4. 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.
5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
6. Castro-Beiras A, Bohigas L, De la Mata I, Infante A, Soria P, Brotons C, et al., editors. *Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007.* Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
7. Castro-Beiras A, editor. *Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud.* Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
8. Acierno LJ, Worrell LT, James Bryan Herrick. *Clin Cardiol.* 2000;23:230-2.
9. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1980;303:897-902.
10. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992;326:242-50.
11. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992;326:310-8.

12. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-8.
13. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004;109:2617-25.
14. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-5.
15. Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, Petrick GS, Klein KP. Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *JAMA*. 1994;271:289-94.
16. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med*. 1979;91:350-6.
17. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847-58.
18. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*. 1999;82:269-72.
19. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1997;95:594-9.
20. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation*. 1996;94:2013-20.
21. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000;343:915-22.
22. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002;106:804-8.
23. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
24. Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1 and the calculus of mortality after myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:376-7.

25. Heusch G, Schulz R, Haude M, Erbel R. Coronary microembolization. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;37:23-31.
26. Stanley WC. Cardiac energetics during ischaemia and the rationale for metabolic interventions. *Coron Artery Dis.* 2001;12 Suppl 1:S3-7.
27. Jennings RB, Ganote CE, Reimer KA. Ischemic tissue injury. *Am J Pathol.* 1975;81:179-98.
28. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res.* 1974;35 Suppl 3:156-72.
29. Buja LM. Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol.* 2005;14:170-5.
30. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol.* 1983;52:72A-81A.
31. Jennings RB, Steenbergen C, Jr., Reimer KA. Myocardial ischemia and reperfusion. *Monogr Pathol.* 1995;37:47-80.
32. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation.* 2001;104:2981-9.
33. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54:1496-508.
34. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol.* 2005;100:179-90.
35. Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med.* 1979;300:57-62.
36. Bellenger NG, Yousef Z, Rajappan K, Marber MS, Pennell DJ. Infarct zone viability influences ventricular remodelling after late recanalisation of an occluded infarct related artery. *Heart* 2005;91:478-83.
37. Schmidt WG, Sheehan FH, von Essen R, Uebis R, Effert S. Evolution of left ventricular function after intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63:497-502.
38. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008;117:103-14.

39. Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee, 60 Minutes to Treatment Working Group. *Ann Emerg Med* 1994;23:311-29.
40. Lowel H, Meisinger C, Heier M, Hormann A. The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg. *Gesundheitswesen*. 2005;67 Suppl 1:S31-7.
41. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30:689-98.
42. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med*. 2000;343:1206-9.
43. Stiell IG, Wells GA, Field B, Spaite DW, Nesbitt LP, De Maio VJ, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351:647-56.
44. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, Travers A, Christenson J, McBurnie MA, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351: 637-46.
45. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337:1360-9.
46. Norris RM, Caughey DE, Mercer CJ, Scott PJ. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. *Br Heart J*. 1974;36:786-90.
47. de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, Vermeer F, Dassen WR, Wellens HJ. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:698-706.
48. Aros F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, et al. Reduction in 28 Days and 6 Months of Acute Myocardial Infarction Mortality From 1995 to 2005. Data From PRIAMHO I, II and MASCARA Registries. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:972-80.
49. Fiol M, Cabades A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. Variability in the in-hospital management of acute myocardial infarction in Spain. IBERICA Study

(Investigacion, Busqueda Especifica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:443-52.

50. Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, Meneveau N, Wojakowski W, Gierlotka M, et al. Reperfusion strategy in Europe: temporal trends in performance measures for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010;31:2614-24.

51. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91:1659-68.

52. Gan SC, Beaver SK, Houck PM, MacLehose RF, Lawson HW, Chan L. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med*. 2000;343:8-15.

53. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:226-32.

54. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med*. 1999;341:217-25.

55. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation*. 1982;66:562-8.

56. Sanz G, Castaner A, Betriu A, Magrina J, Roig E, Coll S, et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med*. 1982;306:1065-70.

57. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1983;309:331-6.

58. Fletcher AP, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, Sherry S. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians*. 1958;71:287-96.

59. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:1632-46.

60. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Fritz JK. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1983;309:1477-82.
61. Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Yusuf S, Peto R, Hennekens CH. Effect of intravenous streptokinase on acute myocardial infarction: pooled results from randomized trials. *N Engl J Med.* 1982;307:1180-2.
62. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 1986;1:397-402.
63. Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 1987;2:871-4.
64. 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.
65. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. AIMS Trial Study Group. *Lancet.* 1988;1:545-9.
66. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet.* 1988;2:525-30.
67. Anderson JL, Sorensen SG, Moreno FL, Hackworthy RA, Browne KF, Dale HT, et al. Multicenter patency trial of intravenous anistreplase compared with streptokinase in acute myocardial infarction. The TEAM-2 Study Investigators. *Circulation.* 1991;83:126-40.
68. Anderson JL, Becker LC, Sorensen SG, Karagounis LA, Browne KF, Shah PK, et al. Anistreplase versus alteplase in acute myocardial infarction: comparative effects on left ventricular function, morbidity and 1-day coronary artery patency. The TEAM-3 Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:753-66.
69. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. *Lancet.* 1990;336:71-5.

70. 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.
71. 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.
72. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993;329:673-82.
73. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1602-10.
74. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, 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.
75. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation*. 2000;101:2239-46.
76. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:366-74.
77. Stenestrand U, Wallentin L. Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment-elevation myocardial infarction: one-year follow-up of a large prospective cohort. *Arch Intern Med*. 2003;163: 965-71.
78. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med*. 1993;329:1615-22.
79. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med*. 1985;312:932-6.

80. Antman EM, Cooper HA, Gibson CM, de Lemos JA, McCabe CH, Giugliano RP, et al. Determinants of improvement in epicardial flow and myocardial perfusion for ST elevation myocardial infarction; insights from TIMI 14 and InTIME-II. *Eur Heart J.* 2002;23:928-33.
81. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation.* 1996;94:891-8.
82. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, Jr., White HD, Rutsch WR, Vahanian A, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation.* 1995;91:1923-8.
83. Meijer A, Verheugt FW, Werter CJ, Lie KI, van der Pol JM, van Eenige MJ. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT Study. *Circulation.* 1993;87:1524-30.
84. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66.
85. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110:e82-292.
86. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation.* 1995;92:2811-8.

87. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, Leimberger JD, de Jaegere P, van Domburg R, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet*. 1993;342:1523-8.
88. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de Werf F, Tognoni G. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and The International Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327:1-6.
89. Sloan MA, Sila CA, Mahaffey KW, Granger CB, Longstreth WT, Jr., Koudstaal P, et al. Prediction of 30-day mortality among patients with thrombolysis-related intracranial hemorrhage. *Circulation*. 1998;98:1376-82.
90. Bosch X, Sambola A, Aros F, Lopez-Bescos L, Mancisidor X, Illa J, et al. Use of thrombolytic treatment in patients with acute myocardial infarction in Spain. Observations from the PRIAMHO study. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:490-501.
91. Califf RM, O'Neil W, Stack RS, Aronson L, Mark DB, Mantell S, et al. Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med*. 1988;108:658-62.
92. de Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1283-94.
93. Sutton AG, Campbell PG, Price DJ, Grech ED, Hall JA, Davies A, et al. Failure of thrombolysis by streptokinase: detection with a simple electrocardiographic method. *Heart*. 2000;84:149-56.
94. Kovac JD, Gershlick AH. How should we detect and manage failed thrombolysis? *Eur Heart J*. 2001;22:450-7.
95. de Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, Tanasijevic M, et al. Early noninvasive detection of failed epicardial reperfusion after fibrinolytic therapy. *Am J Cardiol*. 2001;88:353-8.
96. Rutsch W, Scharl M, Mathey D, Kuck K, Merx W, Dorr R, et al. Percutaneous transluminal coronary recanalization: procedure, results, and acute complications. *Am Heart J*. 1981;102:1178-81.
97. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Jr., McCallister BD, Gura GM, Jr., et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and

without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1983;106:965-73.

98. Pepine CJ, Prida X, Hill JA, Feldman RL, Conti CR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1984;107:820-2.

99. Fung AY, Lai P, Topol EJ, Bates ER, Bourdillon PD, Walton JA, et al. Value of percutaneous transluminal coronary angioplasty after unsuccessful intravenous streptokinase therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1986;58:686-91.

100. Guerci AD, Gerstenblith G, Brinker JA, Chandra NC, Gottlieb SO, Bahr RD, et al. A randomized trial of intravenous tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction with subsequent randomization to elective coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;317:1613-8.

101. Grines C, Stone G, O'Neill W. PTCA in Unstable Ischemic Syndromes. In: Freed M, Grines C, Safian R, editors. *The New Manual of Interventional Cardiology.* Birmingham (MI): Physician's Press; 1997. p. 107-38.

102. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, et al. Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:370-7.

103. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation.* 1995;91:476-85.

104. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328:673-9.

105. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:680-4.

106. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *N Engl J Med.* 1993;328:685-91.

107. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, D'Oliveira LG, Gasquez A, Amino JG, et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:376-80.
108. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIB) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med.* 1997;336:1621-8.
109. NR E, LS P, M H, JS M, WD W. A comparison of thrombolytic therapy with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Triage and Interventions Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1253-60.
110. Garcia E, Elizaga J, Perez-Castellano N, Serrano JA, Soriano J, Abeytua M, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:605-11.
111. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Ferrero V, Vado A, Feola M, et al. Comparison of thrombolytic therapy and primary coronary angioplasty with liberal stenting for inferior myocardial infarction with precordial ST-segment depression: immediate and long-term results of a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1687-94.
112. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, Pirzada S, Breall JA, Johnson AE, et al. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999;282:341-8.
113. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341:1413-9.
114. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 1999;341:625-34.
115. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1312-9.

116. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2865-72.
117. Horie H, Takahashi M, Minai K, Izumi M, Takaoka A, Nozawa M, et al. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1998;98:2377-82.
118. Zahn R, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Seidl K, Voigtlander T, et al. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart J*. 2001;142:105-11.
119. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1993;270:1211-6.
120. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med*. 1993;329:383-9.
121. Rawles J. Halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1-5.
122. Weaver WD. Prehospital thrombolysis in myocardial infarction. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1994;29:77-82, 5.
123. Woo KS, White HD. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol*. 1994;9:471-82.
124. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-9.
125. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.
126. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.

127. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-65.
128. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000;139:1046-53.
129. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90:2280-4.
130. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, Price DJ, Gray JC, Grech ED, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:287-96.
131. 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.
132. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1326-35.
133. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210-47.
134. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR, Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 2005;293:979-86.
135. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction:

the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1954-62.

136. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar 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.

137. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.

138. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344:1895-903.

139. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2205-17.

140. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119:1933-40.

141. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.

142. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez 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.

143. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28:949-60.

144. 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. .
145. 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.
146. Armstrong PW, Committee WS. 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.
147. 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.
148. 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.
149. Bohmer 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 NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:102-10.
150. 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;32:972-82.
151. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268-76.

152. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2205-41.
153. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355: 2395-407.
154. 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.
155. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. *Lancet.* 1993;342:767-72.
156. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet.* 1993;342:759-66.
157. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet.* 1996;348:771-5.
158. Zeymer U, Tebbe U, Essen R, Haarmann W, Neuhaus KL. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. ALKK-Study Group. *Am Heart J.* 1999;137:34-8.
159. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-5.
160. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA.* 2000;283:2941-7.

161. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, et al. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2180-6.
162. Antonucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Trapani M, Buonamici P, et al. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2002;89:1248-52.
163. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. The TIMI Study Group. *N Engl J Med*. 1989;320:618-27.
164. Brodie BR, Stuckey TD, Muncy DB, Hansen CJ, Wall TC, Pulsipher M, et al. Importance of time-to-reperfusion in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2003;145:708-15.
165. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:991-7.
166. Brodie BR, Hansen C, Stuckey TD, Richter S, Versteeg DS, Gupta N, et al. Door-to-balloon time with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction impacts late cardiac mortality in high-risk patients and patients presenting early after the onset of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2006;42:289-95.
167. 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.
168. De Luca G, Ernst N, Suryapranata H, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Relation of interhospital delay and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transferred for primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2005;95:1361-3.
169. 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.

170. Busk M, Maeng M, Rasmussen K, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, et al. The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J* 2008;29:1259-66.
171. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
172. 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.
173. Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J. England* 2002;23:550-7.
174. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schuhlen H, Nekolla S, et al. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003;108:1084-8.
175. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol.* 2003;92:824-6.
176. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol.* 2005;95:100-1.
177. 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.
178. Asseburg C, Vergel YB, Palmer S, Fenwick E, de Belder M, Abrams KR, et al. Assessing the effectiveness of primary angioplasty compared with thrombolysis and its relationship to time delay: a Bayesian evidence synthesis. *Heart* 2007;93:1244-50.

179. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
180. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, et al. Benefit of Transferring ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients for Percutaneous Coronary Intervention Compared With Administration of Onsite Fibrinolytic Declines as Delays Increase. *Circulation*. 2011;124:2512-21.
181. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006;296:1749-56.
182. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.
183. Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Cabau J, Bogaty P. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2010;303:2148-55.
184. Krumholz HM, Anderson JL, Brooks NH, Fesmire FM, Lambrew CT, Landrum MB, et al. ACC/AHA clinical performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures on ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2006;113:732-61.
185. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMIs)-3/4 analysis. *Circulation*. 2005;111:761-7.
186. McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, Portnay EL, Curtis JP, Wang Y, et al. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002. *J Am Coll Cardiol*;2006;47:45-51.
187. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, Fesmire FM, Fihn SD, Foody JM, et al. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to develop performance measures for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians and the American College of Emergency Physicians: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Hospital Medicine. *Circulation* 2008;118:2596-648.

188. Chakrabarti A, Krumholz HM, Wang Y, Rumsfeld JS, Nallamothu BK. Time-to-reperfusion in patients undergoing interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention in the U.S: an analysis of 2005 and 2006 data from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2442-3.

189. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304:763-71.

190. Bradley EH, Roumanis SA, Radford MJ, Webster TR, McNamara RL, Mattera JA, et al. Achieving door-to-balloon times that meet quality guidelines: how do successful hospitals do it? *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1236-41.

191. Bradley EH, Curry LA, Webster TR, Mattera JA, Roumanis SA, Radford MJ, et al. Achieving rapid door-to-balloon times: how top hospitals improve complex clinical systems. *Circulation*. 2006;113:1079-85.

192. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, McNamara RL, Radford MJ, Magid DJ, et al. Door-to-drug and door-to-balloon times: where can we improve? Time to reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Am Heart J* 2006;151:1281-7.

193. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2308-20.

194. Bradley EH, Nallamothu BK, Curtis JP, Webster TR, Magid DJ, Granger CB, et al. Summary of evidence regarding hospital strategies to reduce door-to-balloon times for patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Crit Pathw Cardiol* 2007;6:91-7.

195. Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD. The prehospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being

realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:498-505.

196. Curtis JP, Portnay EL, Wang Y, McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, et al. The pre-hospital electrocardiogram and time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 2000-2002: findings from the National Registry of Myocardial Infarction-4. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1544-52.

197. Swor R, Hegerberg S, McHugh-McNally A, Goldstein M, McEachin CC. Prehospital 12-lead ECG: efficacy or effectiveness? *Prehosp Emerg Care.* 2006;10:374-7.

198. Ting HH, Krumholz HM, Bradley EH, Cone DC, Curtis JP, Drew BJ, et al. Implementation and integration of prehospital ECGs into systems of care for acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2008;118:1066-79.

199. Diercks DB, Kontos MC, Chen AY, Pollack CV, Jr., Wiviott SD, Rumsfeld JS, et al. Utilization and impact of pre-hospital electrocardiograms for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: data from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:161-6.

200. Caputo RP, Kosinski R, Walford G, Giambartolomei A, Grant W, Reger MJ, et al. Effect of continuous quality improvement analysis on the delivery of primary percutaneous revascularization for acute myocardial infarction: a community hospital experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64:428-33.

201. Zarich SW, Sachdeva R, Fishman R, Werdmann MJ, Parniawski M, Bernstein L, et al. Effectiveness of a multidisciplinary quality improvement initiative in reducing door-to-balloon times in primary angioplasty. *J Interv Cardiol.* 2004;17:191-5.

202. Jacoby J, Axelband J, Patterson J, Belletti D, Heller M. Cardiac cath lab activation by the emergency physician without prior consultation decreases door-to-balloon time. *J Invasive Cardiol.* 2005;17:154-5.

203. Thatcher JL, Gilseth TA, Adlis S. Improved efficiency in acute myocardial infarction care through commitment to emergency department-initiated primary PCI. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:693-8.

204. Caputo RP, Ho KK, Stoler RC, Sukin CA, Lopez JJ, Cohen DJ, et al. Effect of continuous quality improvement analysis on the delivery of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;79:1159-64.
205. Le May MR, Dionne R, Maloney J, Trickett J, Watpool I, Ruest M, et al. Diagnostic performance and potential clinical impact of advanced care paramedic interpretation of ST-segment elevation myocardial infarction in the field. *CJEM.* 2006;8:401-7.
206. Thiele H, Engelmann L, Elsner K, Kappl MJ, Storch WH, Rahimi K, et al. Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26:1956-63.
207. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, et al. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: the USIC 2000 registry. *Heart.* 2006;92:1378-83.
208. Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MP, Wells GA, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:231-40.
209. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Poulsen SH, Bendix K, et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2005;26:770-7.
210. Carstensen S, Nelson GC, Hansen PS, Macken L, Irons S, Flynn M, et al. Field triage to primary angioplasty combined with emergency department bypass reduces treatment delays and is associated with improved outcome. *Eur Heart J.* 2007;28:2313-9.
211. Pedersen SH, Galatius S, Hansen PR, Mogelvang R, Abildstrom SZ, Sorensen R, et al. Field triage reduces treatment delay and improves long-term clinical outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2296-302.
212. van de Loo A, Saubier B, Kalbhenn J, Koberne F, Zehender M. Primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: direct transportation

to catheterization laboratory by emergency teams reduces door-to-balloon time. *Clin Cardiol.* 2006;29:112-6.

213. Ward MR, Lo ST, Herity NA, Lee DP, Yeung AC. Effect of audit on door-to-inflation times in primary angioplasty/stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001;87:336-8.

214. Krumholz HM, Bradley EH, Nallamothu BK, Ting HH, Batchelor WB, Kline-Rogers E, et al. A campaign to improve the timeliness of primary percutaneous coronary intervention: Door-to-Balloon: An Alliance for Quality. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:97-104.

215. Nallamothu BK, Krumholz HM, Peterson ED, Pan W, Bradley E, Stern AF, et al. Door-to-balloon times in hospitals within the get-with-the-guidelines registry after initiation of the door-to-balloon (D2B) Alliance. *Am J Cardiol* 2009;103:1051-5.

216. Bradley EH, Nallamothu BK, Herrin J, Ting HH, Stern AF, Nembhard IM, et al. National efforts to improve door-to-balloon time results from the Door-to-Balloon Alliance. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2423-9.

217. Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hamm C, Silber S, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:2733-41.

218. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation.* 2006;113:2398-405.

219. Carrillo P, Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, Cortes R, Saura D, et al. Program of coronary angioplasty in acute myocardial infarction in the region of Murcia (Spain). APRIMUR Registry. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:587-96.

220. Carrillo P, Lopez-Palop R, Pinar E, Saura D, Parraga M, Pico F, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary angioplasty on-site compared with treatment following interhospital transfer: short- and long-time clinical outcomes. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:801-10.

221. Iñíguez A, Vázquez N, Amaro A, Clavo F, Castro-Beiras A, González-Juanatey JR, et al. Descripción y resultados preliminares del Programa Gallego de Atención al Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST (PROGALIAM). Moreno Gómez R, editor. Madrid: Lilly; 2007.

222. Estevez-Loureiro R, Calvino-Santos R, Vazquez JM, Barge-Caballero E, Salgado-Fernandez J, Pineiro M, et al. Safety and feasibility of returning patients early to their originating centers after transfer for primary percutaneous coronary intervention. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1356-64.
223. Larson DM, Sharkey SW, Unger BT, Henry TD. Implementation of acute myocardial infarction guidelines in community hospitals. *Acad Emerg Med*. 2005;12:522-7.
224. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J, et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*. 2002;359:373-7.
225. Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007;100:524-34.
226. Danchin N. Systems of care for ST-segment elevation myocardial infarction: impact of different models on clinical outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:901-8.
227. Zeymer U, Arntz HR, Dirks B, Ellinger K, Genzwurker H, Nibbe L, et al. Reperfusion rate and inhospital mortality of patients with ST segment elevation myocardial infarction diagnosed already in the prehospital phase: results of the German Prehospital Myocardial Infarction Registry (PREMIR). *Resuscitation*. 2009;80:402-6.
228. Grajek S, Lesiak M, Araszkiwicz A, Pyda M, Skorupski W, Grygier M, et al. Short- and long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with different therapeutic strategies. Results from Wielkopolska REgional 2002 Registry (WIRE Registry). *Kardiologia Pol*. 2008;66:154-63.
229. Jaffe R, Halon DA, Karkabi B, Goldstein J, Rubinshtein R, Flugelman MY, et al. Thrombolysis followed by early revascularization: an effective reperfusion strategy in real world patients with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2007;107:329-36.
230. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:721-8.

231. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, Haro LH, Bjerke CM, Lennon RJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation*. 2007;116:729-36.
232. Jollis JG, Roettig ML, Aluko AO, Anstrom KJ, Applegate RJ, Babb JD, et al. Implementation of a statewide system for coronary reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007;298:2371-80.
233. Aguirre FV, Varghese JJ, Kelley MP, Lam W, Lucore CL, Gill JB, et al. Rural interhospital transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary revascularization: the Stat Heart Program. *Circulation*. 2008;117:1145-52.
234. Jacobs AK, Antman EM, Ellrodt G, Faxon DP, Gregory T, Mensah GA, et al. Recommendation to develop strategies to increase the number of ST-segment-elevation myocardial infarction patients with timely access to primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2006;113:2152-63.
235. Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP, Gregory T, Solis P. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: executive summary. *Circulation*. 2007;116:217-30.
236. Jacobs AK. Primary angioplasty for acute myocardial infarction--is it worth the wait? *N Engl J Med* 2003;349:798-800.
237. Moyer P, Ornato JP, Brady WJ, Jr., Davis LL, Ghaemmaghami CA, Gibler WB, et al. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: the emergency medical services and emergency department perspective. *Circulation*. 2007;116: e43-8.
238. 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.
239. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M, et al. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the "reperfusion network" of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol*. 2007;119:212-9.
240. Dudek D, Siudak Z, Dziewierz A, Rakowski T, Mielecki W, Brzezinski M, et al. Local hospital networks for STEMI treatment for a population of half a million inhabitants increase the use of invasive treatment of acute coronary syndromes to the

European recommended level. The Malopolska Registry of Acute Coronary Syndromes 2005-2006. *Kardiologia Polska*. 2008;66:489-97.

241. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W. "Stent 4 Life" targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroIntervention*. 2009;4:555-7.

242. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van THA, et al. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention*. 2009;5:299, 301-9.

243. Barge-Caballero E, Vazquez-Rodriguez JM, Estevez-Loureiro R, Calvino-Santos R, Salgado-Fernandez J, Aldama-Lopez G, et al. Primary Angioplasty in Northern Galicia: Care Changes and Results Following Implementation of the PROGALIAM Protocol. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:341-9.

244. Matteau A, Rinfret S, Dorais M, Leloirier J, Reeves F. The safety and feasibility of immediately returning patients transferred for primary percutaneous coronary intervention with ST-elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2009;5:599-603.

245. McGinn AP, Rosamond WD, Goff DC, Jr., Taylor HA, Miles JS, Chambless L. Trends in prehospital delay time and use of emergency medical services for acute myocardial infarction: experience in 4 US communities from 1987-2000. *Am Heart J*. 2005;150:392-400.

246. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, Communities AIARi. Coronary heart disease trends in four United States communities. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study 1987-1996. *Int J Epidemiol*. 2001;30 Suppl 1:S17-22.

247. Meischke H, Dulberg EM, Schaeffer SS, Henwood DK, Larsen MP, Eisenberg MS. 'Call fast, Call 911': a direct mail campaign to reduce patient delay in acute myocardial infarction. *Am J Public Health*. 1997;87:1705-9.

248. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR, Jr., Hedges JR, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA*. 2000;284:60-7.

249. Goff DC, Jr., Sellers DE, McGovern PG, Meischke H, Goldberg RJ, Bittner V, et al. Knowledge of heart attack symptoms in a population survey in the United States:

The REACT Trial. Rapid Early Action for Coronary Treatment. *Arch Intern Med.* 1998;158:2329-38.

250. Thuresson M, Jarlov MB, Lindahl B, Svensson L, Zedigh C, Herlitz J. Factors that influence the use of ambulance in acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2008;156:170-6.

251. 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.

252. Meischke H, Eisenberg MS, Schaeffer SM, Damon SK, Larsen MP, Henwood DK. Utilization of emergency medical services for symptoms of acute myocardial infarction. *Heart Lung.* 1995;24:11-8.

253. Meischke H, Ho MT, Eisenberg MS, Schaeffer SM, Larsen MP. Reasons patients with chest pain delay or do not call 911. *Ann Emerg Med.* 1995;25:193-7.

254. Brown AL, Mann NC, Daya M, Goldberg R, Meischke H, Taylor J, et al. Demographic, belief, and situational factors influencing the decision to utilize emergency medical services among chest pain patients. Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) study. *Circulation.* 2000;102:173-8.

255. Faxon D, Lenfant C. Timing is everything: motivating patients to call 9-1-1 at onset of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104:1210-1.

256. Herlitz J, Thuresson M, Svensson L, Lindqvist J, Lindahl B, Zedigh C, et al. Factors of importance for patients' decision time in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2010;141:236-42.

257. Dean NC, Haug PJ, Hawker PJ. Effect of mobile paramedic units on outcome in patients with myocardial infarction. *Ann Emerg Med.* 1988;17:1034-41.

258. Lewis RP, Lanese RR, Stang JM, Chirikos TN, Keller MD, Warren JV. Reduction of mortality from prehospital myocardial infarction by prudent patient activation of mobile coronary care system. *Am Heart J.* 1982;103:123-30.

259. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: the era of reperfusion: section 1: acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation.* 2000;102:1172-203.

260. Moyer P, Feldman J, Levine J, Beshansky J, Selker HP, Barnewolt B, et al. Implications of the mechanical (PCI) vs thrombolytic controversy for ST segment

elevation myocardial infarction on the organization of emergency medical services: the Boston EMS experience. *Crit Pathw Cardiol.* 2004;3:53-61.

261. Ecc Committee SaTFotAHA. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2005;112:IV1-203.

262. Dracup K, Alonzo AA, Atkins JM, Bennett NM, Braslow A, Clark LT, et al. The physician's role in minimizing prehospital delay in patients at high risk for acute myocardial infarction: recommendations from the National Heart Attack Alert Program. Working Group on Educational Strategies To Prevent Prehospital Delay in Patients at High Risk for Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med.* 1997;126:645-51.

263. Hutter AM, Jr., Weaver WD. 31st Bethesda Conference. Emergency Cardiac Care. Task force 2: Acute coronary syndromes: Section 2A--Prehospital issues. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:846-53.

264. Crocco TJ, Sayre MR, Aufderheide TP, National Association of EMS. Prehospital triage of chest pain patients. *Prehosp Emerg Care.* 2002;6:224-8.

265. Garvey JL, MacLeod BA, Sopko G, Hand MM, National Heart Attack Alert Program Coordinating C, National Heart LaBI, et al. Pre-hospital 12-lead electrocardiography programs: a call for implementation by emergency medical services systems providing advanced life support--National Heart Attack Alert Program (NHAAP) Coordinating Committee; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); National Institutes of Health. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:485-91.

266. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, LaBresh KA, Rathore S, Roe MT, et al. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: gaps, barriers, and implications. *Circulation* 2007;116:e68-72.

267. Williams DM. 2006 JEMS 200-city survey. EMS from all angles. *JEMS.* 2007;32:38-42.

268. Foster DB, Dufendach JH, Barkdoll CM, Mitchell BK. Prehospital recognition of AMI using independent nurse/paramedic 12-lead ECG evaluation: impact on in-hospital times to thrombolysis in a rural community hospital. *Am J Emerg Med.* 1994;12:25-31.

269. Weaver WD, Eisenberg MS, Martin JS, Litwin PE, Shaeffer SM, Ho MT, et al. Myocardial Infarction Triage and Intervention Project--phase I: patient characteristics

- and feasibility of prehospital initiation of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:925-31.
270. Hill R, Heller M, Rosenau A, Melanson S, Pronchik D, Patterson J, et al. Paramedic interpretation of prehospital lead-II ST-segments. *Prehosp Disaster Med.* 1997;12:141-4.
271. Whitbread M, Leah V, Bell T, Coats TJ. Recognition of ST elevation by paramedics. *Emerg Med J.* 2002;19:66-7.
272. Keeling P, Hughes D, Price L, Shaw S, Barton A. Safety and feasibility of prehospital thrombolysis carried out by paramedics. *BMJ.* 2003;327:27-8.
273. Feldman JA, Brinsfield K, Bernard S, White D, Maciejko T. Real-time paramedic compared with blinded physician identification of ST-segment elevation myocardial infarction: results of an observational study. *Am J Emerg Med.* 2005;23:443-8.
274. Sejersten M, Young D, Clemmensen P, Lipton J, VerSteeg D, Wall T, et al. Comparison of the ability of paramedics with that of cardiologists in diagnosing ST-segment elevation acute myocardial infarction in patients with acute chest pain. *Am J Cardiol.* 2002;90:995-8.
275. Dhruva VN, Abdelhadi SI, Anis A, Gluckman W, Hom D, Dougan W, et al. ST-Segment Analysis Using Wireless Technology in Acute Myocardial Infarction (STAT-MI) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:509-13.
276. Adams GL, Campbell PT, Adams JM, Strauss DG, Wall K, Patterson J, et al. Effectiveness of prehospital wireless transmission of electrocardiograms to a cardiologist via hand-held device for patients with acute myocardial infarction (from the Timely Intervention in Myocardial Emergency, NorthEast Experience [TIME-NE]). *Am J Cardiol.* 2006;98:1160-4.
277. Sanchez-Ross M, Oghlakian G, Maher J, Patel B, Mazza V, Hom D, et al. The STAT-MI (ST-Segment Analysis Using Wireless Technology in Acute Myocardial Infarction) trial improves outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:222-7.
278. Massel D, Dawdy JA, Melendez LJ. Strict reliance on a computer algorithm or measurable ST segment criteria may lead to errors in thrombolytic therapy eligibility. *Am Heart J.* 2000;140:221-6.

279. Giovas P, Papadoyannis D, Thomakos D, Papazachos G, Rallidis M, Soulis D, et al. Transmission of electrocardiograms from a moving ambulance. *J Telemed Telecare*. 1998;4 Suppl 1:5-7.
280. Papouchado M, Cox H, Bailey J, White W, Spreadbury T. Early experience with transmission of data from moving ambulances to improve the care of patients with myocardial infarction. *J Telemed Telecare*. 2001;7 Suppl 1:27-8.
281. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, Palmerini T, Saia F, Serantoni C, et al. Clinical impact of direct referral to primary percutaneous coronary intervention following pre-hospital diagnosis of ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:1550-7.
282. Le May MR, Davies RF, Dionne R, Maloney J, Trickett J, So D, et al. Comparison of early mortality of paramedic-diagnosed ST-segment elevation myocardial infarction with immediate transport to a designated primary percutaneous coronary intervention center to that of similar patients transported to the nearest hospital. *Am J Cardiol*. 2006;98:1329-33.
283. So DY, Ha AC, Turek MA, Maloney JP, Higginson LA, Davies RF, et al. Comparison of mortality patterns in patients with ST-elevation myocardial infarction arriving by emergency medical services versus self-transport (from the prospective Ottawa Hospital STEMI Registry). *Am J Cardiol*. 2006;97:458-61.
284. Gross BW, Dauterman KW, Moran MG, Kotler TS, Schnugg SJ, Rostykus PS, et al. An approach to shorten time to infarct artery patency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;99:1360-3.
285. van 't Hof AW, Rasoul S, van de Wetering H, Ernst N, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al. Feasibility and benefit of prehospital diagnosis, triage, and therapy by paramedics only in patients who are candidates for primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151:1255 e1-5.
286. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, Palmerini T, Saia F, Baldazzi F, et al. Usefulness of prehospital triage in patients with cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2007;100:787-92.
287. Dorsch MF, Greenwood JP, Priestley C, Somers K, Hague C, Blaxill JM, et al. Direct ambulance admission to the cardiac catheterization laboratory significantly

reduces door-to-balloon times in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2008;155:1054-8.

288. de Villiers JS, Anderson T, McMeekin JD, Leung RC, Traboulsi M, Foothills Interventional Cardiology S, et al. Expedited transfer for primary percutaneous coronary intervention: a program evaluation. *CMAJ.* 2007;176:1833-8.

289. Dieker HJ, Liem SS, El Aidi H, van Grunsven P, Aengevaeren WR, Brouwer MA, et al. Pre-hospital triage for primary angioplasty: direct referral to the intervention center versus interhospital transport. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:705-11.

290. Qiu JP, Zhang Q, Lu JD, Wang HR, Lin J, Ge ZR, et al. Direct ambulance transport to catheterization laboratory reduces door-to-balloon time in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the DIRECT-STEMI study. *Chin Med J (Engl).* 2011;124:805-10.

291. van 't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, de Winter R, Boersma E, Bunt T, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J.* 2004;25:837-46.

292. Wang TY, Peterson ED, Ou FS, Nallamothu BK, Rumsfeld JS, Roe MT. Door-to-balloon times for patients with ST-segment elevation myocardial infarction requiring interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention: a report from the national cardiovascular data registry. *Am Heart J.* 2011;161:76-83.

293. Brooks SC, Allan KS, Welsford M, Verbeek PR, Arntz HR, Morrison LJ. Prehospital triage and direct transport of patients with ST-elevation myocardial infarction to primary percutaneous coronary intervention centres: a systematic review and meta-analysis. *CJEM.* 2009;11:481-92.

294. Canto JG, Zalenski RJ, Ornato JP, Rogers WJ, Kiefe CI, Magid D, et al. Use of emergency medical services in acute myocardial infarction and subsequent quality of care: observations from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation.* 2002;106:3018-23.

295. De Luca G, van 't Hof AW, de Boer MJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J.* 2004;25:1009-13.

296. Zijlstra F, Ernst N, de Boer MJ, Nibbering E, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al. Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1733-7.
297. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:362-6.
298. Vlaar PJ, Svilaas T, Damman K, de Smet BJ, Tijssen JG, Hillege HL, et al. Impact of pretreatment with clopidogrel on initial patency and outcome in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*. 2008;118:1828-36.
299. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Murphy S, Maioli M, Noc M, et al. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patient data meta-analysis. *Heart*. 2008;94:1548-58.
300. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation*. 2001;104:636-41.
301. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, Weber MA, Tebbe U, Gottwik M, et al. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J*. 2004;25:322-8.
302. Sivagangabalan G, Ong AT, Narayan A, Sadick N, Hansen PS, Nelson GC, et al. Effect of prehospital triage on revascularization times, left ventricular function, and survival in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103:907-12.
303. Brener SJ, Mehran R, Dressler O, Cristea E, Stone GW. Diabetes Mellitus, Myocardial Reperfusion, and Outcome in Patients With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty (from HORIZONS AMI). *Am J Cardiol*. 2012;109:1111-6.

304. Madsen MM, Busk M, Sondergaard HM, Bottcher M, Mortensen LS, Andersen HR, et al. Does diabetes mellitus abolish the beneficial effect of primary coronary angioplasty on long-term risk of reinfarction after acute ST-segment elevation myocardial infarction compared with fibrinolysis? (A DANAMI-2 substudy). *Am J Cardiol.* 2005;96:1469-75.
305. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Noc M, Dudek D, Zeymer U, et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Atherosclerosis.* 2009;207:181-5.
306. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, Ramondo A, Marra MP, Bacchiega E, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1229-35.
307. Barge-Caballero E, Vazquez-Rodriguez JM, Estevez-Loureiro R, Barge-Caballero G, Rodriguez-Vilela A, Calvino-Santos R, et al. Prevalence, etiology and outcome of catheterization laboratory false alarms in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:518-27.
308. Larson DM, Menssen KM, Sharkey SW, Duval S, Schwartz RS, Harris J, et al. "False-positive" cardiac catheterization laboratory activation among patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2007;298:2754-60.
309. Prasad SB, Richards DA, Sadick N, Ong AT, Kovoov P. Clinical and electrocardiographic correlates of normal coronary angiography in patients referred for primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2008;102:155-9.
310. Widimsky P, Stellova B, Groch L, Aschermann M, Branny M, Zelizko M, et al. Prevalence of normal coronary angiography in the acute phase of suspected ST-elevation myocardial infarction: experience from the PRAGUE studies. *Can J Cardiol.* 2006;22:1147-52.
311. Garvey JL, Monk L, Granger CB, Studnek JR, Roettig ML, Corbett CC, et al. Rates of cardiac catheterization cancelation for ST-segment elevation myocardial infarction after activation by emergency medical services or emergency physicians: results from the North Carolina Catheterization Laboratory Activation Registry. *Circulation.* 2012;125:308-13.

312. Schull MJ, Vaillancourt S, Donovan L, Boothroyd LJ, Andrusiek D, Trickett J, et al. Underuse of prehospital strategies to reduce time to reperfusion for ST-elevation myocardial infarction patients in 5 Canadian provinces. *CJEM*. 2009;11:473-80.

