

Sr. Editor  
Revista Uruguaya de Cardiología

### Mejoras en el tratamiento del infarto agudo de miocardio en Uruguay

Se anunciaron grandes mejoras en el manejo del infarto de miocardio en Uruguay en la reunión: "Tratamiento del IAM, una propuesta" realizada el 23 de julio de 2009 y organizada por la Cátedra de Cardiología que dirige el Prof. R. Lluberas. El Dr. Arambillete, de COMERO (Rocha), presentó los datos de su experiencia realizando trombolíticos (TL) prehospitalarios y la Cátedra de Cardiología presentó un algoritmo de manejo con coronariografía (CACG) de rutina en las primeras 24 horas post TL en base a resultados de estudios recientes y recomendaciones de guías internacionales<sup>(1,2)</sup>.

#### ALGUNOS COMENTARIOS Y REFLEXIONES

Se revalorizó el uso de TL en el IAM, demostrando que su uso prehospitalario, de claro efecto en el acortamiento de los tiempos a la reperfusión<sup>(3,4)</sup>, es posible en Uruguay. Esperamos que esta experiencia se amplíe y sea presentada en el Congreso Uruguayo de Cardiología o publicada para su mayor difusión y explicación sobre cómo se enfrentaron las dificultades que conlleva su puesta en práctica.

Actualmente es aceptado que *la angioplastia primaria (ATC 1<sup>a</sup>) es el mejor método de reperfusión*<sup>(5)</sup>. Así lo vivimos también en buena medida quienes, sin ser hemodinamistas, asistimos a pacientes con IAM con supradesnivel del segmento ST tratados a tiempo de este modo, que evolucionan con una estabilidad tal que ha cambiado nuestra percepción del infarto mismo. De todos modos, para definir "lo mejor" entre muy buenos tratamientos y no caer en simplificaciones erróneas, se deben tomar en cuenta todas las variables posibles. Por ejemplo: ¿es la ATC 1<sup>a</sup> el mejor tratamiento siempre, independientemente del tiempo de evolución o del lugar de asistencia?, ¿es el mejor tratamiento si se consideran los costos?

Debemos mejorar los tiempos de la ATC 1<sup>a</sup> y deben recibir ATC 1<sup>a</sup> más pacientes, pero no hay duda de que, por razones "lógísticas", aun así muchos pacientes *nunca* llegarán a tiempo para una ATC 1<sup>a</sup>, por lo que deben recibir

TL, es decir: */necesitamos los TL!* Los TL son un hito en la terapéutica del IAM, la más documentada (decenas de miles de pacientes) y costo-efectiva, marcando el cambio de era en el tratamiento del IAM. Comparativamente los trials con ATC 1<sup>a</sup> son mucho más pequeños en cuanto al número de pacientes tratados.

En Uruguay, el debate entre "balloonatics" (fanáticos del balón) y "clotbusters" (algo así como rompedores del coágulo)<sup>(6,7)</sup> ha sido llevado a cabo por hemodinamistas por un lado y principalmente por médicos vinculados al Fondo Nacional de Recursos (FNR) por otro, es decir por grupos con interés de parte. En el medio quedan los pacientes y los médicos que sólo buscan lo mejor para aquéllos. Por supuesto que la auditoría del FNR es necesaria y los hemodinamistas tienen derecho a defender su posición. Pero los clínicos conviven con la no infrecuente falta de objetividad de ambos.

Demostrar la superioridad de la ATC 1<sup>a</sup> ha requerido de metaanálisis. Incluso grandes trials (Prague 2, DANAMI 2, CAPTIM) mostraron mejora sólo en "end points" combinados y principalmente a través de la disminución del reinfarto<sup>(8-10)</sup>. La sobrevida en IAM depende de la reperfusión a tiempo. La diferencia en logro de reperfusión de 20% entre tPA y STK se tradujo en una vida más salvada cada 100 tratados (GUSTO I)<sup>(11)</sup>. Si la ATC 1<sup>a</sup> reperfunde más de 90% de los casos y los TL (según cuál) alrededor de 50%, *la ATC 1<sup>a</sup> debería lograr un descenso de mortalidad dramático de 3% o 4%, lo cual NO ocurre*<sup>(12)</sup>. En la cercana Argentina un estudio observacional encontró que el uso de TL ascendió del año 1987 a 1996 de 12,9% a 41,4%, para luego decaer a 22,5% en el año 2005. La ATC 1<sup>a</sup> se incrementó enormemente desde 2,9% hasta 32,4% en el 2005, todo esto *sin cambios significativos en la mortalidad intrahospitalaria*: 11,9% en el año 1987 vs 12,6% en el año 2005<sup>(13)</sup>. ¿Por qué?

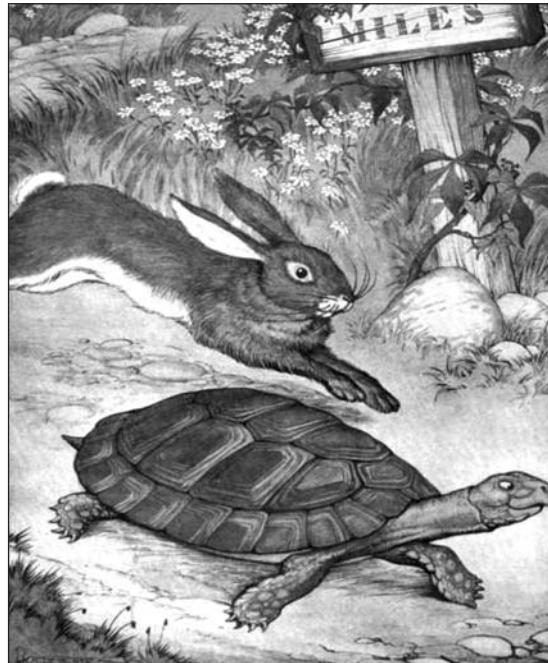
*Por el tiempo*<sup>(14,15)</sup>. Los tiempos a la ATC 1<sup>a</sup> en los registros, considerados más cercanos al "mundo real", siempre exceden a los de los trials<sup>(15,16)</sup>. En menor grado también por la

embolización distal<sup>(17)</sup>, entre otros factores más controvertidos, como el hecho de que quien diagnostique la lesión, indique el tratamiento y determine el logro de un exitoso TIMI 3, sea a la vez quien hace el procedimiento<sup>(18,19)</sup>. Pero sobre todo: demorar el tratamiento es igual a negarlo, el deber es *reperfundir ya!* La decisión de qué método usar es en gran medida una cuestión de tiempo, se reitera hasta la obsesión<sup>(20)</sup>.

El punto clave para decidir si trasladar o hacer el TL *in situ* es el tiempo límite a partir del cual se pierde la ventaja de la ATC 1<sup>a</sup> y es muy discutido. Lo clásicamente aceptado es una diferencia entre inicio de TL o de ATC 1<sup>a</sup> (door-to-balloon menos door-to-needle, DTB-DTN) o “retraso atribuible a la ATC” no mayor a 60 minutos y un “door-to-balloon” no mayor a 90 minutos<sup>(21,22)</sup>. El DTB-DTN con mantenimiento del beneficio de la ATC 1<sup>a</sup> podría llegar a 120 minutos en algunos casos<sup>(2,23,24)</sup>. Pero vemos que *es frecuente preferir erróneamente una ATC 1<sup>a</sup> demasiado tardía antes que un TL temprano*. En la carrera del cuento los apostadores se inclinan por la rápida liebre. Sin embargo ésta a veces confía excesivamente en sus aptitudes.

En el Consenso Uruguayo de manejo del IAM con elevación del segmento ST, se reconoció que: “A la luz de los datos vertidos, hay una indicación de TL significativamente baja en nuestro país”<sup>(21)</sup>. Cuando se diagnostica y se es responsable de un paciente con un IAM con supradesnivel de ST se debe sentir que */se apretó el cronómetro!* No se concibe otra actitud.

A los cardiólogos nos enseñaron a pensar permanentemente en riesgo. A nuestro juicio, los enormes avances en el tratamiento del IAM y sus complicaciones han llevado incluso a hablar de IAM con supradesnivel de ST de bajo o alto riesgo, una terminología que nos parece puede contribuir a demoras. No es claro hablar de paciente con “factores de riesgo coronario *alto*” o “angina inestable de *alto riesgo*” y, por otro lado, “IAM con supradesnivel de ST de *bajo riesgo*”. Todos sabemos cómo un pequeño IAM mata o deja agravio neurológico definitivo a través de una arritmia ventricular temprana. La ATC 1<sup>a</sup> es *especialmente* superior en los IAM más graves, pero no hay IAM con supradesnivel de ST que no sea grave. Nunca se puede “menospreciar” un IAM. Su mortalidad en trials recientes es de 6%-7%, pero en registros internacionales aún



Los cuentos clásicos son tales porque encierran una sabiduría con vigencia en distintas épocas y contextos. En la famosa fábula de Esopo sobre la tortuga y la liebre, la primera es muy lenta pero de modo paradójico termina aventajando a la confiada liebre. De: *The Aesop for children, by Aesop*, ilustrado por Milo Winter 1919. Project Gutenberg etext 19994. Wikipedia.

es de 15%-20%<sup>(25,26)</sup>. *El riesgo realmente baja sólo cuando se reperfundió a tiempo.*

También puede contribuir a la confusión el mayor beneficio relativo de la ATC 1<sup>a</sup> con el paso de las horas cuando el trombo se hace menos susceptible al efecto del TL, pero está claro que el beneficio *absoluto* de la ATC 1<sup>a</sup> también depende del tiempo<sup>(14,15)</sup>. No hay, como se sugirió, ni un “piso” para la reducción de mortalidad al reducir el tiempo al tratamiento ni tampoco se llega a un “plateau” a las dos o tres horas por encima del cual los retrasos no afecten la mortalidad<sup>(15)</sup>. Igualmente, no se pueden extraer los resultados y los tiempos descritos de los pacientes derivados para ATC 1<sup>a</sup> en Uruguay (por ejemplo, en el RENATIA) con los resultados que se obtendrían si todos los IAM fueran derivados a ATC 1<sup>a</sup> como único medio de reperfusión disponible. Los que llegan en tiempos razonables a la ATC 1<sup>a</sup> son una población sesgada, una afortunada minoría. Los resultados en tiempo y mortalidad de ese registro corresponden a un subgrupo, 55% de los angioplastiados, dentro de un grupo de por sí ya seleccionado: los que llegan al laboratorio de hemodinamia

para una ATC 1<sup>a</sup>. A pesar de ser un registro, no son en ese sentido representativos del universo de pacientes con IAM en Uruguay. La conclusión “la derivación de pacientes de hospitales sin sala de hemodinamia a los que sí la poseen puede ser realizada con seguridad en nuestro país” es en sí correcta, pero no automáticamente generalizable. La comparación RENATIA-EMUFI, que se volvió a presentar igual que cada vez que se habla de reperfusión de IAM en Uruguay, aunque se aclare que es sólo como referencia ya que no son poblaciones randomizadas y ni siquiera contemporáneas (el EMUFI es previo al uso extendido de AAS, IECA, betabloqueantes, clopidogrel, que tienen efecto en la mortalidad), ya no corresponde. Los números de RENATIA con buenos hemodinamistas no podían ser otra cosa que mejores <sup>(27,28)</sup>.

En el Reino Unido se plantea el tiempo DTB de 90 minutos como un indicador de performance en ATC 1<sup>a</sup> <sup>(29)</sup>. Monitorizaron a nivel nacional el manejo de los síndromes coronarios agudos y la mortalidad entre los años 2004 y 2007. Los pacientes que fallecieron tuvieron en 50% más de probabilidad de tener datos incompletos sobre el tiempo DTB que los pacientes dados de alta. A la inversa, los pacientes tenían el doble de mortalidad si el tiempo DTB faltaba. Esto indicó un sesgo sistemático en el registro de este dato.

El mejor método de reperfusión para cada paciente en particular se debe definir de un modo *individualizado* considerando: riesgo por el IAM (localización, extensión y repercusión hemodinámica), edad del paciente, tiempo de evolución de los síntomas, riesgo de sangrado, el tiempo pronosticado de “retraso por la ATC”, el contexto asistencial y las condiciones del posible traslado <sup>(30)</sup>.

Reivindicamos los TL en el IAM con supradesnivel de ST como medio de incrementar los pacientes que reciben tratamiento de reperfusión en tiempo útil, *no en detrimento* de la ATC 1<sup>a</sup>. Hoy es claro que esta oposición es inapropiada. Pero también que la ATC 1<sup>a</sup> sola no resuelve el problema de la reperfusión del IAM en Uruguay. *En el primer mundo más del 40% de los IAM reciben reperfusión fuera de plazo y más del 30% no reciben NINGÚN tratamiento de reperfusión* <sup>(31)</sup>. En Uruguay, asistimos a infartos no reperfundidos *todos* los días y no sólo de pacientes que llegan a Montevideo desde otras localidades del país, a pesar de que el GISSI fue publicado en 1986

<sup>(32)</sup>, y es considerado de interés histórico. La tortuga es lenta pero avanza y llega, algo que no hace el que no arranca o se detiene.

Que los tratamientos sean complementarios significa no tanto tener uno o el otro, sino disponer de los dos (uno y el otro) y el TL es así también un tratamiento “de respaldo”, siempre y en cualquier lugar disponible, lo cual es su gran ventaja relativa. El Prof. Kuster propuso: tener TL en todos los centros cardiológicos, aun en los que cuentan con hemodinamia.

El Prof. Álvarez-Rocha reclamó además considerar el tema costos. ¡Costos!: aspecto *siempre* presente y *casi nunca* explicitado. Las guías clínicas son válidas si “cuando son seguidas llevan a las mejorías en el estado de salud y costos predichos por ellas” <sup>(33)</sup>. Para su elaboración en general se considera la efectividad de las intervenciones y no su costo y, por lo tanto, tampoco su costo-efectividad. Los TL son la terapia más estudiada y documentada en cuanto a costo y vidas salvadas. El uso de STK o t-PA para tratar el IAM ilustra perfectamente la ley de los rendimientos decrecientes <sup>(34)</sup>. El uso del tratamiento menos caro (STK) supone más beneficio: incrementa la supervivencia en 4% en términos absolutos, a un costo de 300 dólares por paciente en Estados Unidos. El t-PA aumenta la posibilidad de supervivencia un 1% más, pero el costo aumenta 1.900 dólares por paciente. Así la relación costo-efectividad de la STK versus placebo es: 4.000 dólares por cada año de vida agregado, más beneficiosa que la del t-PA en relación con la STK: 27.000 dólares por año de vida <sup>(35,36)</sup>. Las mejoras marginales suponen cada vez más gasto y son menos significativas. En Uruguay, de modo no explícito, se decidió que ese “un paciente vivo más cada 100 tratados” que se logra con el tPA versus la STK no vale la diferencia de costo entre ambos, ya que hace más de 20 años que existen los dos TL y el tPA casi nunca se usó. Sin embargo, en general aceptamos que es válida la diferencia en costo que implica la ATC 1<sup>a</sup>. Es importante destacar que desde el punto de vista exclusivamente clínico (beneficio en sobrevida menos perjuicio en hemorragias cerebrales) desde la perspectiva del paciente (asumiendo que él no paga el costo adicional) el TL de elección casi siempre es el tPA, mientras que la STK es de elección si se priorizan costos hospitalarios y ese 1% es inidentificable, una estadística <sup>(34)</sup>.

En el Centro de Cuidados Especiales del

Hospital Central de las Fuerzas Armadas se estimaron los costos de ambos tratamientos en 100 pacientes con IAM con elevación del segmento ST (monografía de postgrado de medicina intensiva de la Dra. A. De Armas en el año 2005). La STK es mucho más barata que la ATC 1<sup>a</sup> pero la estadía, otro gran componente de los costos, fue más corta con la ATC 1<sup>a</sup> (6,6 días versus 3,5 días en la unidad coronaria). Los pacientes que recibían TL y luego eran estudiados invasivamente postIAM según las indicaciones clásicas (ángor postinfarto, etcétera), tuvieron el mayor costo, ya que recibían la ATC 1<sup>a</sup> sin el beneficio del acortamiento de la estadía (esto es diferente en el algoritmo que se propuso en la reunión). Los resultados económicos sobre el uso de TL o ATC en el IAM son discordantes en la bibliografía (34,37,38). Las diferencias se deben principalmente a dos factores: el TL usado y a que los estudios tienen distintos índices de CACG y ATC luego del TL. Cuando este índice es alto, es decir cuando a muchos de los pacientes tratados con TL se les realiza CACG y ATC o cirugía de revascularización, la opción ATC incrementa poco el costo final. Cuando este índice es bajo, una proporción baja de los tratados con TL son estudiados con CACG, la ATC 1<sup>a</sup> sí incrementa los costos, ya que conlleva el estudio y la revascularización de pacientes que de otro modo no se hubieran estudiado. Además, la mayoría de los estudios no consideran la inversión en infraestructura y preparación de nuevo personal (34).

Este año 2009, la escasez de camas en áreas críticas debido a la pandemia de gripe A fue una dificultad real. Hay que destacar en este contexto lo que representó disponer de la ATC 1<sup>a</sup> como método de reperfusión, brindando una rápida y excelente solución y a la vez permitiendo altas más tempranas. Se ve aquí también que lo ideal es contar con estas dos poderosas armas terapéuticas y utilizarlas con flexibilidad según la situación. Ambas tienen sus puntos fuertes y sus debilidades. Racionalizar es antes que nada el adecuado uso de los recursos ya disponibles. Todo esto, creemos, que demuestra que la interrogante sobre cuál es el mejor tratamiento de reperfusión en el IAM con elevación del segmento ST, no tiene una respuesta fácil y obvia como a veces se pretende si aspiramos que incluya a la mayor cantidad posible de pacientes. Es más que: Montevideo=ATC 1<sup>a</sup>, Interior=STK.

El último Consenso Uruguayo de manejo

del IAM con elevación del segmento ST, del año 2005, fue otro lugar donde debatimos sobre los resultados de trials y metaanálisis internacionales, se destacaron las ventajas de la ATC 1<sup>a</sup> y se criticó la calidad de la STK a disposición en el medio. Es justo decir que también se hicieron propuestas para lograr lo más útil aunque difícil: ¿cómo ofrecer tratamiento de reperfusión a más pacientes?, ¿cómo estimular la terapia TL que no requiere de ninguna infraestructura?, ¿cómo aprovechar el enorme desarrollo de la asistencia prehospitalaria en nuestro país para instrumentar la terapia TL desde el primer contacto médico?, ¿cómo lograr un traslado más rápido y coordinado para ATC 1<sup>a</sup>?, ¿cómo, en definitiva, lograr “abortar” más infartos reperfundiéndolos en la primera “hora de oro”? (39). La redacción del Consenso anotó: “Una de las funciones más relevantes del médico es poder adaptar a su entorno asistencial particular la evidencia disponible, de tal manera de ofrecer al paciente la mejor opción posible” (21). Hace cuatro años del Consenso y lo planteado en esta reunión es, hasta donde sabemos, el avance más importante hacia esos objetivos.

El FNR y todas las instituciones responsables de la asistencia de pacientes con IAM debemos organizar un sistema que agilite los trasladados, evitando demoras intermedias innecesarias superadas sólo a veces con la buena voluntad de los médicos involucrados en la emergencia. Los servicios de asistencia prehospitalaria, de actuación tan destacada en Uruguay, deben reclamar un rol protagónico en este contexto. Para el país hacerse cargo del costo del TL prehospitalario, principalmente donde no se llega o si se demora la ATC 1<sup>a</sup>, puede ser una buena medida también en lo económico si se consideran las vidas salvadas, el acortamiento de estadías, la preventión de las consecuencias del IAM constituido (miocardiopatía, arritmias) y los costosos procedimientos siempre paliativos que le siguen (CACG, ATC y/o cirugía de revascularización, estudios electrofisiológicos, terapia de resincronización ventricular, cardiodesfibriladores implantables).

La intención de combinar lo mejor de las dos terapias de reperfusión: la disponibilidad inmediata de los TL con la mayor recausalización y menor recurrencia de isquemia de la ATC 1<sup>a</sup>, llevó a la estrategia de usar el TL y a continuación (no en diferido) realizar la ATC (“facilitada”). Varios estudios, e incluso un metaanálisis en el año 2005, no

mostraron beneficio con la misma, pudiendo incluso ser perjudicial<sup>(40)</sup>. Esto es influenciado, en especial el temido riesgo de sangrado de esta estrategia, por el tratamiento médico coadyuvante. En los últimos años varios trials (CAPITAL-AMI, GRACIA-1) (41,42), el mayor de ellos, el TRANSFER-AMI (1), y un reciente metaanálisis (43) mostraron, sin embargo, la potencialidad de este encare también llamado “farmacoinvasivo” (44). Su costo-efectividad deberá ser considerado para una aplicación generalizada: ¿CACG a todos los pacientes con IAM? Sin duda, se discutirá mucho sobre esta estrategia próximamente.

En el balance de los dos temas principales de esta reunión resumiríamos: la ATC temprana postTL de rutina puede ser útil, nuevamente sobre todo a través del descenso de la isquemia postIAM. El énfasis, a nuestro juicio, sigue en la reperfusión a tiempo debido a que es lo que más impacta en la sobrevida y a que existe un gran número de pacientes sin este tratamiento básico. Por último, nuestras felicitaciones a los colegas del departamento de Rocha que están transitando un camino imprescindible para mejorar la asistencia de los pacientes con IAM en Uruguay.

En la fábula se concluye: “Despacio se llega lejos”. Sin embargo, para llegar a la meta en el manejo del IAM en Uruguay, no la mejor, sino la única manera de hacerlo, será que trabajen unidas liebres y tortugas.

Dr. Néstor Zefferino

Médico Cardiólogo, Intensivista e Internista. Jefe del Centro de Cuidados Especiales del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: nzeffe@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA.

- Cantor WJ, Firchett D, Borgndvaag B, et al.** Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 2705-18.
- Sociedad Europea de Cardiología.** Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: e1-e47.
- European Myocardial Infarction Project Group.** Prehospital thrombolytic therapy in pa-
- tients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383-9.
- Rawles J.** On behalf of the GREAT group. 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.
- Keeley E, Boura J, Grines C.** Primary angioplasty vs intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
- Dellborg M.** PCI in ST-elevation infarction. One flew over the cuckoo's nest. *Scand Cardiovasc J* 2006, 40: 8-10.
- Thuesen L.** Percutaneous coronary intervention (PCI) "The ugly duckling?". *Scand Cardiovasc J* 2006, 40: 323-4.
- Widimský P, Budesínský T, Voráč D, Groch L, Zelízko 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.
- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thygesen P, et al.** A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-42.
- Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al.** Impact of the time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIL randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-6.
- The GUSTO Angiographic Investigators.** The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
- Dellborg M.** Percutaneous coronary intervention or coronary thrombolytics in ST-elevation infarction. What is the emperor really wearing? *Scand Cardiovasc J* 2002; 36: 197-200.
- Gagliardi J, Charask A, Higa C, Blanco P, Dini A, Tajer C, et al.** Infarto agudo de miocardio en la República Argentina. Análisis comparativo en los últimos 18 años. Resultados de las Encuestas SAC. *Rev Argent Cardiol* 2007; 75: 171-8.
- De Luca G, Suryapranata H, Ottenvanger JP, Antam EM.** Time delay to treatment and mortality angioplasty for acute myocardial infarction. Every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-5.
- Rathore SS, Curtis JP, Chen J, Wang Y, Nallamothu BK, Epstein AJ, et al.** Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BMJ* 2009; 338: b1807.
- Nallamothu BK, ER Bates, J Herrin, Y Wang,**

- EH Bradley, HM Krumholz, et al.** Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-3/4 Analysis. *Circulation* 2005; 111: 761-7.
17. **Topol E, Yadav J.** Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-80.
18. The global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (GUSTO IIb) angioplasty substudy investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
19. **Glaser R, Naidu S, Selzer F, Jacobs AK, Laskey WK, Srinivas VS, et al.** Factors associated with poorer prognosis for patients undergoing primary percutaneous coronary intervention during off-hours: biology or systems failure? *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1: 681-8.
20. **Gugliano RP, Braunwald E.** Selecting the best reperfusion strategy in ST-elevation myocardial infarction: it's all a matter of time. *Circulation* 2003; 108: 2828-30.
21. **Sociedad Uruguaya de Cardiología, Facultad de Medicina.** Departamento Clínico de Medicina. Consenso Uruguayo de manejo del IAM con elevación del segmento ST. *Rev Urug Cardiol* 2006; 21: 45-95.
22. **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.
23. **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. *Eur Heart J* 2006; 27: 779-88.
24. **Van de Werf.** Year 2008 ESC ST-segment elevation myocardial infarction guidelines: implications for the interventional cardiologist-from evidence to recommendations practice *Eur Heart J Suppl* 2009; 11(Suppl): C31-C37.
25. **Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley E, et al.** Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and Herat failure 30-day mortality and readmission (art. en línea). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [serie en línea] 2009; [7 p]. Disponible en: <http://www.circoutcomes.ahajournals.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256> (consultado 8/9/09).
26. **Krumholz HM, Wang Y, Chen J, Drye EE, Speratus JA, Ross JS, et al.** Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States. Risk-standardized mortality rates from 1995-2006. *JAMA* 2009; 302: 767-73.
27. **Grupo EMUFI.** Estudio multicéntrico uruguayo de fibrinolíticos en el infarto (EMUFI). *Rev Urug Cardiol* 1993; 8: 16-20.
28. **Comité de Hemodinamia de la Sociedad Uruguaya de Cardiología.** Registro Nacional de Tratamiento Intervencionista del Infarto Agudo de Miocardio en el Uruguay (RENATIA). *Rev Urug Cardiol* 2006; 21: 218-23.
29. **Cattle BA.** Ups and downs of balloon times. *BMJ* 2009; 338: b2424.
30. **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 therapy. *Circulation* 2006; 114: 2019-25.
31. **Eagle KA, Nallamothu BK, Metha RH, Granger CG, Steg PG, Van de Werf F, et al.** Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 199 to 2006: we're getting better but we've got a long way to go. *Eur Heart J* 2008; 29: 609-17.
32. **GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico).** Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in AMI. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
33. **Eccles M, Mason J, Freemantle N.** Developing valid cost-effectiveness guidelines: a methodological report from the North of England evidence based guideline development project. *Qual Health Care* 2000; 9: 127-32.
34. **Mark DB.** Medical economics in cardiovascular medicine. En: Topol EJ, ed. *Textbook of cardiovascular medicine*, 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 736-53.
35. **Naylor CD, Bronskil S, Goel V.** Cost-effectiveness of intravenous thrombolytic drugs for acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1993; 9: 553-8.
36. **Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Naylor CD, Lee KL, Armstrong PW, et al.** Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 1418-24.
37. **Reeder GS, Bailey KR, Gersh BJ, Homes DR, Christianson J, Gibbons RJ, et al.** Cost comparison of immediate angioplasty versus thrombolysis followed by conservative therapy for acute myocardial infarction: a randomized prospective trial For the Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 5-12.
38. **Le May MR, Davies RF, Labinaz, Sherrard H, Merquis JF, Laramée LA, et al.** Hospitalization costs of primary stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction: cost analysis of the Canadian STAT Study. *Circulation* 2003; 108: 2624-30.
39. **Verheugt FW, Gersh BJ, Armstrong PW.** Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy. *Eur Heart J* 2006; 27: 901-4.

40. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. Lancet 2006; 367: 579-88.
41. 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.
42. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus an ischaemia -guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomized controlled trial. Lancet 2004; 364: 1045-53.
43. Wijeysundera HC, You JJ, Nallamothu BK, Krumholz HM, Cantor WJ, Ko DT. An early invasive strategy versus ischemia-guided management after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. Am Heart J 2008; 156: 564-72.
44. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. New Engl J Med 2007: 1631-8.