https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

MATERIAL ADICIONAL

DOCUMENTACIÓN COMPLEMENTARIA

Hemos realizado un análisis exhaustivo de la heterogeneidad, tanto visualmente (mediante gráficos de dispersión y pruebas estadísticas) como con el test Harbord (tabla 3 del material adicional). El análisis de sensibilidad, mediante *funnel plots* (figura 1, figura 2 y figura 3 del material adicional) y el test de Harbord, se interpreta de la siguiente manera, en todas las variables, el valor p es > 0.05, por lo que no hay evidencia de sesgo, comentamos a continuación:

- **t** es muy cercano a 0 para muerte y hemorragia mayor, lo que indica que no hay una relación clara entre el sesgo y el tamaño de los estudios, pero sí es más lejano a 0 en flujo TIMI, por lo que hay algo más de relación.
- **estimate** es muy bajo para muerte y hemorragia mayor, lo que indica que el sesgo estimado es mínimo o inexistente, pero sí es algo más alto en flujo TIMI, y por lo tanto el sesgo es algo mayor.
- la heterogeneidad **(τ^2)** es alta en muerte y moderada en flujo TIMI y hemorragia mayor, lo que indica que los estudios del metanálisis tienen diferencias en sus resultados.

El análisis de sensibilidad, al excluir el estudio de Emilsson et al[6]., el de mayor peso en el metanálisis, mostró que la variable de hemorragia mayor presenta ahora una diferencia significativa a favor del grupo tratado con HNF, sugiriendo que este estudio pudo haber influido en la falta de significación original. Los resultados para flujo TIMI se mantuvieron consistentes, lo que refuerza la solidez de estos hallazgos. Sin embargo, la significación para la mortalidad a 30 días se perdió, indicando que el estudio excluido podría haber tenido un impacto relevante en los resultados previos. Esto resalta la importancia de considerar la influencia de estudios individuales en los metanálisis (figura 4, figura 5 y figura 6 del material adicional).

https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Tabla 1 del material adicional. Protocolos de atención al IAMCEST en el Código Infarto de las comunidades autónomas de España

Comunidad autónoma	Existe protocolo	Incluye pretratamiento con HNF	Existe protocolo de antiagregación	Incluye pretratamiento con doble antiagregación	Referencia protocolo, página web
Andalucía	Sí	Sí[a]	Sí	Sí	https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2020/codinfa_2018.pdf
Aragón	Sí	Sí[b]	Sí	Sí	https://www.cardioaragon.com/wp-content/uploads/codigo-infarto-2022.pdf
Asturias	Sí	No	Sí	Sí	https://www.astursalud.es/documents/35439/36608/IAMASTUR-Octubre.pdf/f1dbf136-831a-0855-d2bb-ce020be9aa21?t=1493303798967
Baleares	Sí	Sí	Sí	Sí	ND *on-line*
Cantabria	Sí	No	Sí	Sí	ND *on-line*
Castilla-La Mancha	Sí	No	Sí	Sí	https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/paginas/archivos/corecam_2021.pdf
Castilla y León	Sí	Enoxaparina	Sí	Sí	ND *on-line*
Cataluña	Sí	Sí	Sí	Sí	https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/I/infart_de_miocardi/recursos- prof/triptic_iam_def.pdf
Canarias	Sí	Sí	Sí	Sí	https://www3.gobiernodecanarias.org/scs/gaptfformacion/pluginfile.php/104220/mod_folder/content/0/201807_CodigoInfartoCanarias.pdf?forcedownload=1
C. Valenciana	Sí	No	Sí	No[a]	ND *on-line*

https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Extremadura	Sí	No	Sí	Sí	https://saludextremadura.ses.es/filescms/web/uploaded_files/Principal/C%C3%B3 digos%20Para%20Patolog%C3%ADas%20de%20Atenci%C3%B3n%20Urgente/C %C3%B3digo%20Infarto/CodInEx.pdf
Galicia	Sí	No	Sí	Sí	https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1581/PROTOCOLO_PROGALIAM_2022_FINAL_cas.pdf
La Rioja	Sí	No	Sí	Sí	https://www.riojasalud.es/files/content/servicios/urgencias/profesionales/codigo- infarto-rioja.pdf
Madrid	Sí	No	Sí	Sí	https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/codigo_infarto_ma drid_actualizacion_2022.pdf
Murcia	Sí	No	Sí	Sí	https://sms.carm.es/ricsmur/bitstream/handle/123456789/7207/Codigo.infarto.43 6579.0.pdf?sequence=1&isAllowed=y
Navarra	Sí	Sí	Sí	Sí	ND *on-line*
País Vasco	Sí	No	Sí	Sí	https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/codigo_infarto/es_def/adjuntos/ Guia-rapida-para-el-Codigo-Infarto-Bihotzez.pdf
Ceuta y Melilla	-	-	-	-	ND *on-line*

HNF: heparina no fraccionada; ND: no disponible.

Los datos presentados en la tabla se han extraído de protocolos públicamente disponibles *on-line* y de entrevistas con los centros participantes del Código Infarto de las comunidades autónomas.

[a]Precisa confirmación por hemodinamista de guardia.

[b]HNF si la duración del traslado prevista es > 60 minutos.

https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Tabla 2 del material adicional. Lista de verificación PRISMA *(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)* 2022

Sección/tema	Ítem	Verificación	Sección donde se reporta el ítem	Página/línea
Título				
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática	Presentación	1/4-5
Resumen				
Resumen estructurado	2	Consulte la lista de verificación PRISMA 2020 para resúmenes	Resumen	2/21-40
Introducción				
Justificación	3	Describa el fundamento de la revisión en el contexto del conocimiento existente	Introducción	4/91-98
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o preguntas que aborda la revisión	Introducción	5/107-110
Métodos				
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión para la revisión, y cómo se agruparon los estudios para la síntesis	Métodos, Criterios de inclusión, Criterios de exclusión	6/133-141 6-7/144-148
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otras fuentes buscadas o consultadas para identificar estudios. Especifique la fecha de la última búsqueda o consulta de cada fuente	Métodos, Selección de publicaciones	7/151-153 5/117-118

https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas para todas las bases de datos, registros y sitios web, incluidos los filtros y límites utilizados	Métodos, Búsqueda bibliográfica, Selección de publicaciones	7/151-157 5/116-118
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumplió con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos revisores examinaron cada registro y cada informe recuperado, si trabajaron de forma independiente y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso	Métodos, Selección de publicaciones, Recogida y gestión de datos	7/151-157 8/175-177
Proceso de extracción de datos	9	Especifique los métodos utilizados para recopilar datos de los informes, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada informe, si trabajaron de forma independiente, cualquier proceso para obtener o confirmar datos de los investigadores del estudio y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso	Métodos, Recogida y gestión de datos	8/175-177
Lista de datos	10a	Enumere y defina todos los resultados para los que se buscaron datos. Especifique si se buscaron todos los resultados que eran compatibles con cada dominio de resultado en cada estudio (por ejemplo, para todas las medidas, momentos temporales, análisis) y, en caso contrario, los métodos utilizados para decidir qué resultados recopilar	Métodos, Selección de publicaciones	7/ 151-157
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características del participante y de la intervención, fuentes de financiación). Describa las suposiciones hechas sobre cualquier información faltante o poco clara	Métodos, Criterios de inclusión, Criterios de exclusión	6/133-141 6-7/144-148

https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Evaluación del registro de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, los detalles de las herramientas utilizadas, cuántos revisores evaluaron cada estudio y si trabajaron de forma independiente, y si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso	Métodos, Riesgo de sesgo	8/180-185
Medidas de efecto	12	Especifique para cada resultado la(s) medida(s) del efecto (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias) utilizada(s) en la síntesis o presentación de los resultados	Métodos, Análisis estadístico	8-9/196-208
Métodos de síntesis	13a	Describa los procesos utilizados para decidir qué estudios fueron elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de la intervención del estudio y comparándolas con los grupos planificados para cada síntesis [ítem 5])	Métodos, Criterios de inclusión, Criterios de exclusión	6/133-141 6-7/144-148
	13b	Describa los métodos necesarios para preparar los datos para su presentación o síntesis, como el manejo de las estadísticas resumidas que faltan o las conversiones de datos	Métodos, Análisis estadístico	8-9/193-199
	13c	Describa cualquier método utilizado para tabular o mostrar visualmente los resultados de estudios y síntesis individuales	Métodos, Análisis estadístico	8-9/193-208
	13d	Describa cualquier método utilizado para sintetizar los resultados y proporcione una justificación para las opciones. Si se realizó un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el grado de heterogeneidad estadística y los paquetes de *software* utilizados	Métodos, Análisis estadístico	8-9/193-199 y 204-206
	13e	Describa cualquier método utilizado para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados del estudio (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión)	Métodos, Análisis estadístico	9/204-208
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa cualquier método utilizado para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (que surgen de sesgos de informe)	Métodos, Riesgo de sesgo	8/182-185

https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa cualquier método utilizado para evaluar la certeza (o confianza) en el conjunto de pruebas para un resultado	Métodos, Riesgo de sesgo	8/182-185
Resultados				
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados del proceso de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo	Resultados	9/210-217
	16b	Cite los estudios que parezcan cumplir con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos	Métodos, Criterios de inclusión, Criterios de exclusión	6/133-141 6-7/144-148
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características	Resultados	9/210-217
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente evaluaciones del riesgo de sesgo para cada estudio incluido	Material suplementario: figura 5, figura 6 y figura 7	-
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	19	Para todos los resultados, presente para cada estudio: a) estadísticas resumidas para cada grupo (cuando corresponda) y b) una estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza o credibilidad), idealmente utilizando tablas o gráficos estructurados	Material suplementario: tabla 4, figura 5, figura 6 y figura 7	-
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes	Material suplementario: figura 5, figura 6 y figura 7	-
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se realizó un metanálisis, presente para cada uno la estimación resumida y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza o credibilidad), y las medidas de heterogeneidad estadística. Si compara grupos, describa la dirección del efecto	Material suplementario: tabla 4, figura 5, figura 6 y figura 7	-

	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones de las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados del estudio	Resultados, Objetivo primario, Objetivo secundario	10/223-228 y 232-245
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la solidez de los resultados sintetizados	Material suplementario: tabla 4, figura 5, figura 6 y figura 7	-
Sesgos en la publicación	21	Presente evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (que surgen de sesgos de notificación) para cada síntesis evaluada	Resultados, Objetivo primario, Objetivo secundario	10/223-228 y 232-245
Certeza de la evidencia	22	Presente evaluaciones de certeza (o confianza) en el cuerpo de evidencia para cada resultado evaluado	Material suplementario: tabla 4, figura 5, figura 6 y figura 7	-
Discusión				
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia	Discusión	10/249-255
	23b	Discuta las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión	Discusión, Argumentos a favor y en contra del uso de heparina no fraccionada	13/302-304
	23c	Analice las limitaciones de los procesos de revisión utilizados	Discusión, Limitaciones del estudio	14/339-342

https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

	23d	Discuta las implicaciones de los resultados para la práctica, la política y la investigación futura	Discusión, Necesidad de estudios aleatorizados	13 y 14/331-336/314-317
Otra información				
Registro y protocolo	24a	Proporcione información de registro para la revisión, incluyendo el nombre del registro y el número de registro, o indique que la revisión no se registró	Métodos, Búsqueda bibliográfica, PROSPERO	6/129-130
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo de revisión o indique que no se preparó un protocolo	Métodos, Búsqueda bibliográfica, PROSPERO	6/ 129-130
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo	Métodos, Búsqueda bibliográfica, PROSPERO	6/ 129-130
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión, y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión	En la primera página artículo Metanálisis	-
Conflicto de intereses	26	Declare cualquier conflicto de intereses de los revisores	Conflicto de intereses	17/409-410
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Informe sobrecuáles de los siguientes están disponibles públicamente y dónde se pueden encontrar: formularios de recopilación de datos de plantilla, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código analítico, cualquier otro material utilizado en la revisión	Métodos, Búsqueda bibliográfica, PROSPERO	6/129-130

https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Tabla 3 del material adicional. Test de Harbord

Variable	t	Estimate	se	τ^2	p
Flujo TIMI	0,98	0,847	0,862	2,086	0,371
Mortalidad a 30 días	−0,1	−0,138	1,382	2,841	0,925
Hemorragia mayor	−0,04	−0,03	0,684	1,011	0,967

https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

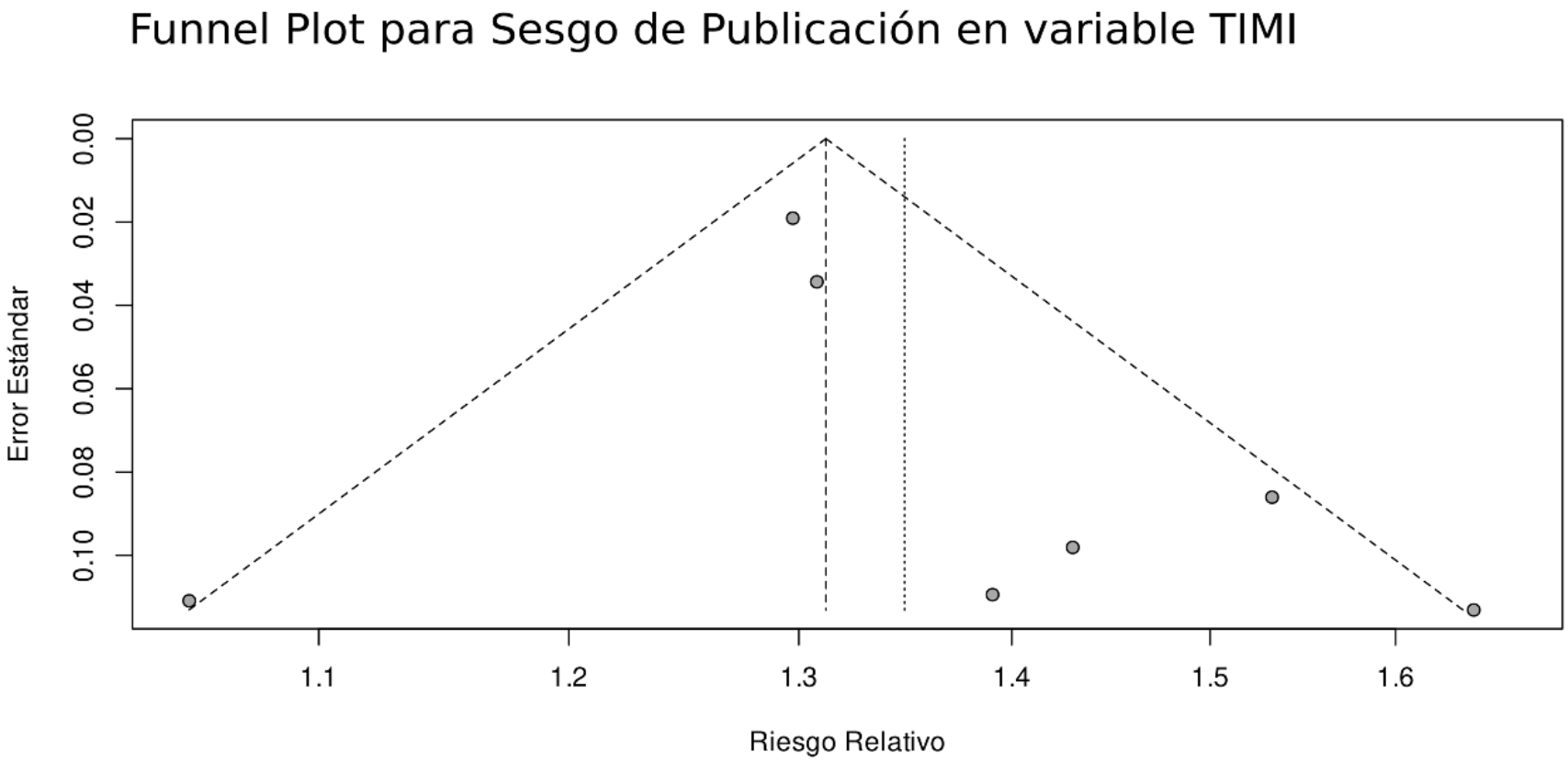
Tabla 4 del material adicional. Razones para realizar o no realizar pretratamiento con HNF en el IAMCEST

Razones	A favor	En contra
Accesibilidad	Accesible Bajo coste (implantación) Necesaria (ICP)	Bajo coste (bajo incentivo en ensayos)
Implicaciones técnicas	Aumento del flujo TIMI II/III (inicial) un 5-10% Consistencia en estudios retrospectivos Efecto neutro carga trombótica (?), no reflujo (?) Riesgo hemorrágico bajo, si es acceso radial	Similar flujo TIMI II/III (final) Efecto neutro carga trombótica (?), no reflujo (?) Riesgo hemorrágico, si es acceso femoral (dispositivos de asistencia ventricular)
Eventos	Consistencia en estudios retrospectivos en la disminución de la mortalidad a 30 días Disminución del porcentaje de *shock* (posible/dudoso) Efecto neutro en tamaño del infarto y FEVI (?) Efecto neutro en mortalidad a largo plazo (?)	Riesgo hemorrágico en errores diagnósticos (síndrome aórtico, pericarditis) Ausencia de ensayos prospectivos Heterogeneidad de los resultados retrospectivos Dosis de HNF no definidas (?) Uso concomitante de antiagregación (simple o doble) (?) Tiempos de mayor beneficio (tiempo primera atención médica, tiempo desplazamiento)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea.

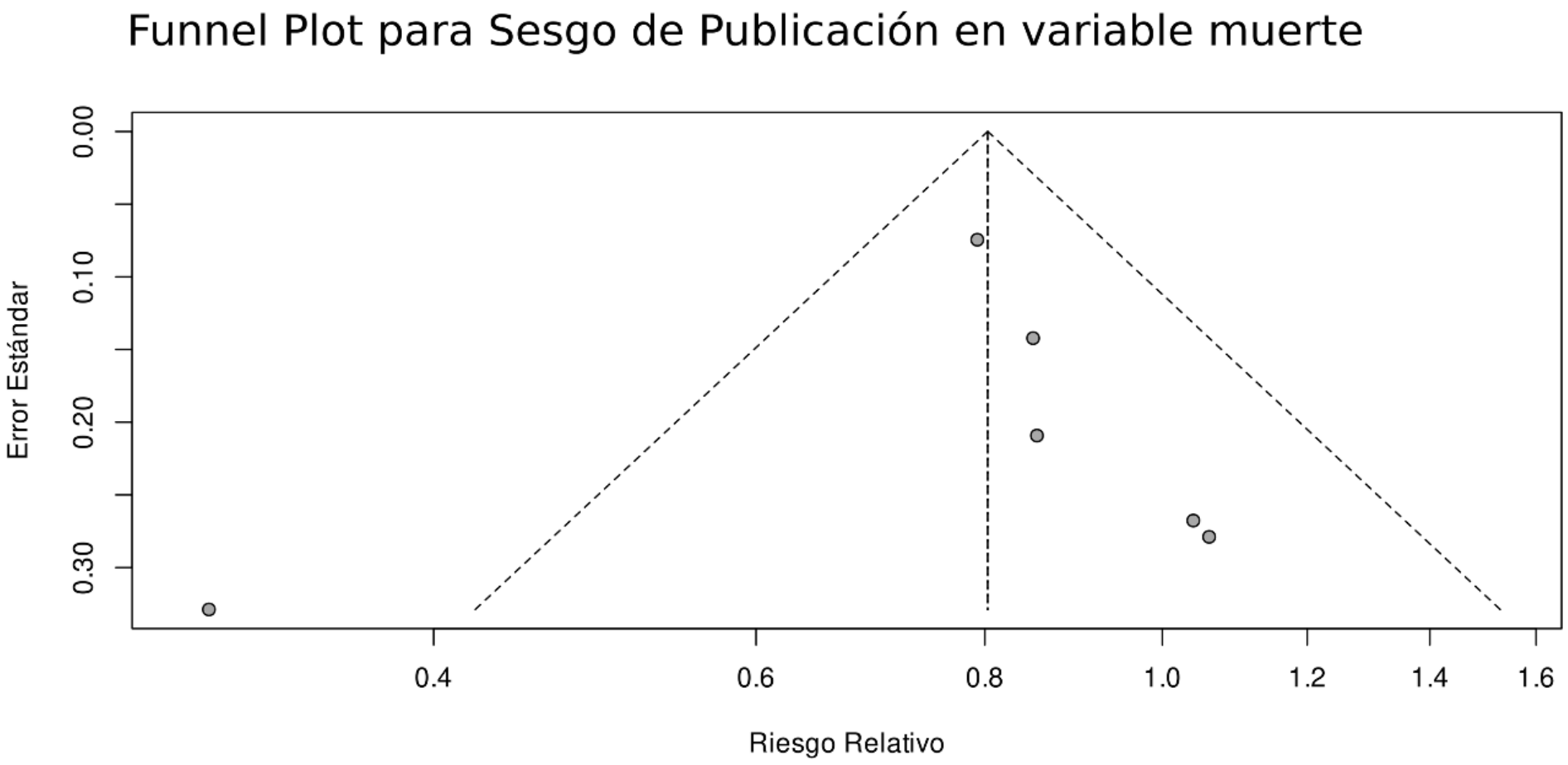
https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Figura 1 del material adicional. *Funnel plot* para sesgo en la variable flujo TIMI II/III.



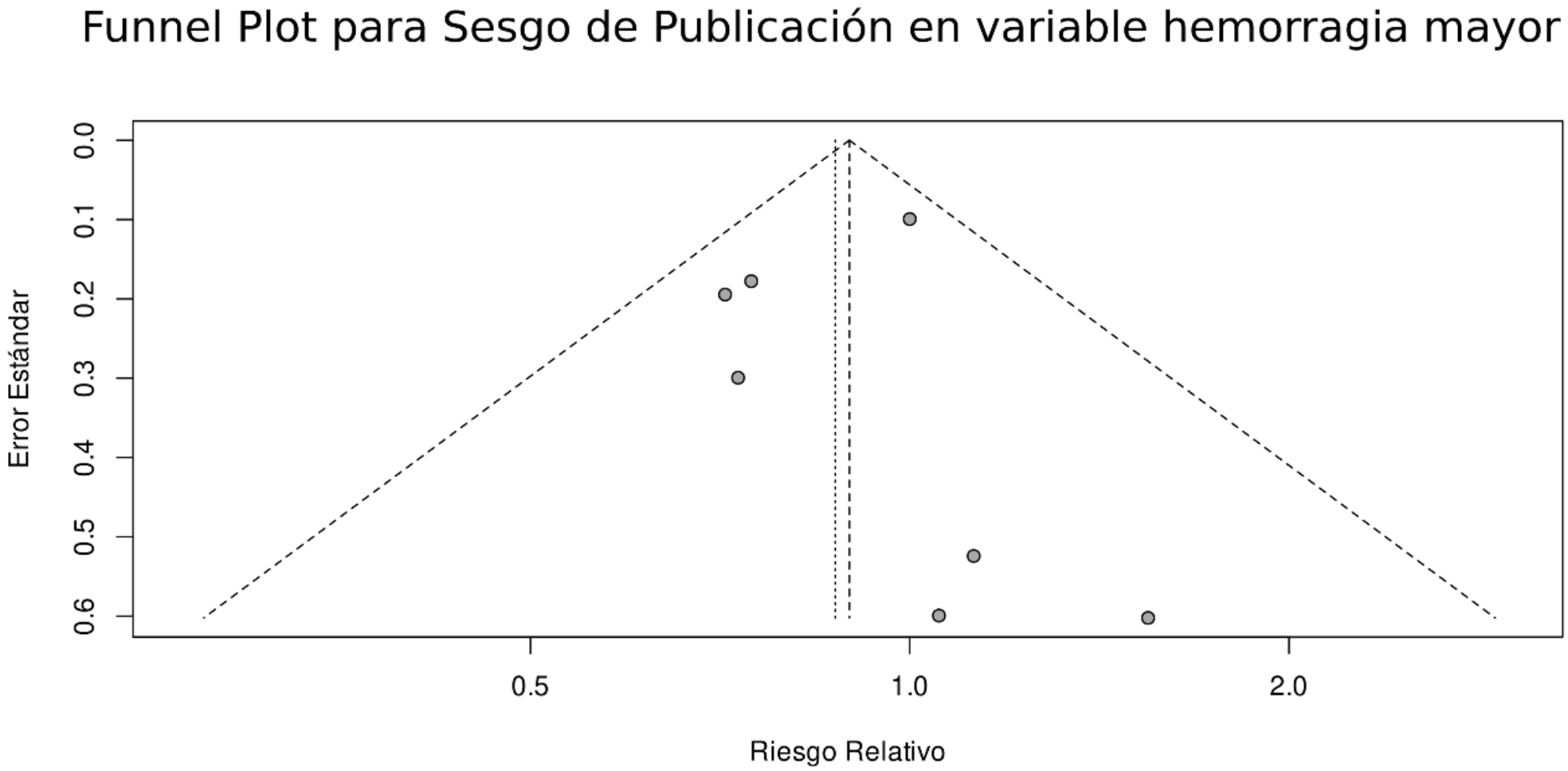
https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Figura 2 del material adicional. *Funnel plot* para sesgo en la variable mortalidad a 30 días.



https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Figura 3 del material adicional. *Funnel plot* para sesgo en la variable hemorragia mayor.

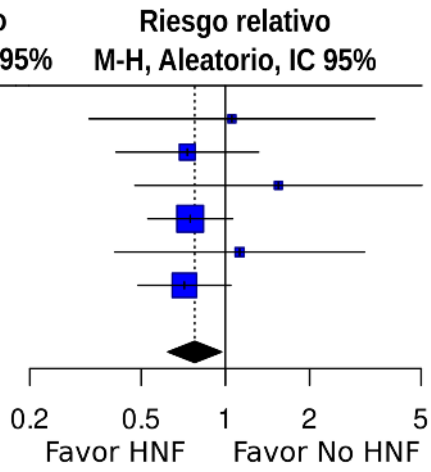


https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Figura 4 del material adicional. *Forest plot* para la prevalencia de hemorragia mayor sin el estudio de Emilsson et al.[6]. Las referencias bibliográficas mencionadas en esta figura corresponden a Fabris et al.[1], Bloom et al.[2], McGinley et al.[3], Karlsson et al.[4], Giralt et al.[5] y Zijlstra et al[6]. HNF: heparina no fraccionada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; M-H: método de Mantel-Haenszel.

Hemorragia mayor

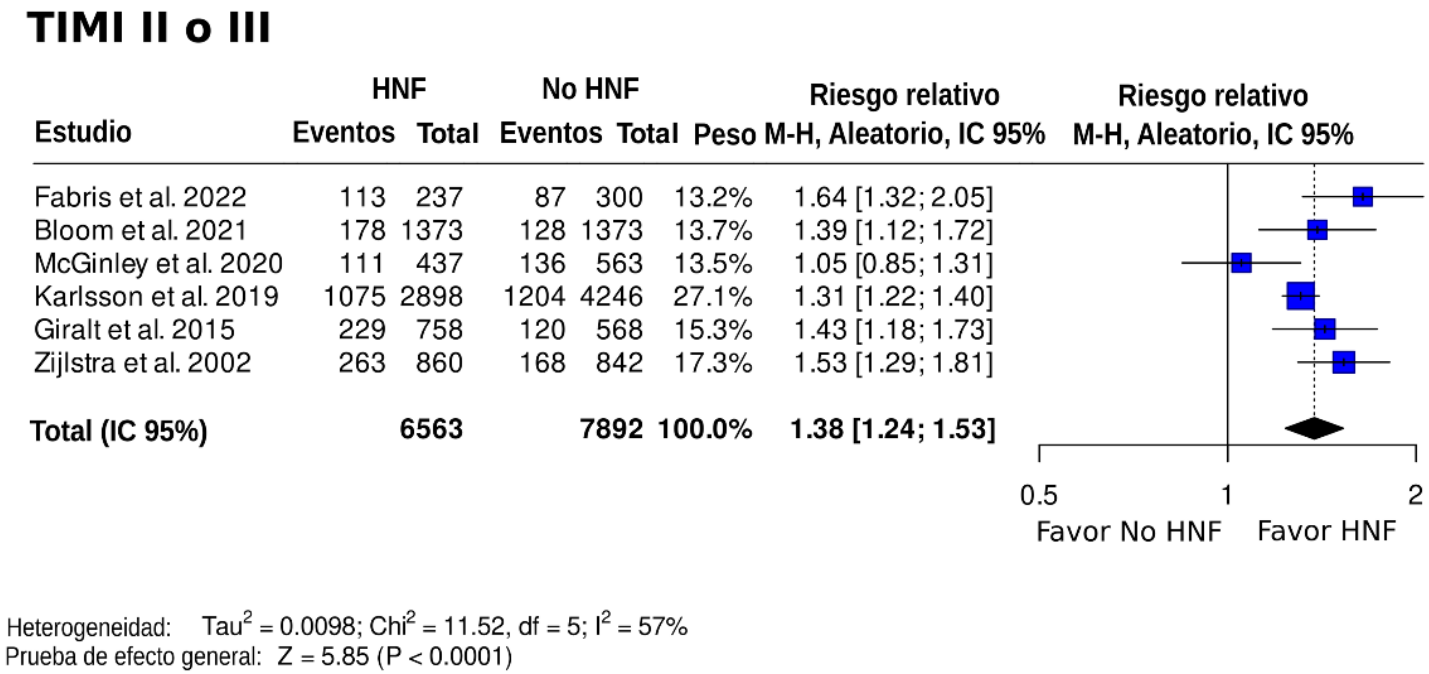
Estudio	HNF Eventos	HNF Total	No HNF Eventos	No HNF Total	Peso	Riesgo relativo M-H, Aleatorio, IC 95%
Fabris et al. 2022	5	237	6	300	3.6%	1.05 [0.33; 3.41]
Bloom et al. 2021	19	1373	26	1373	14.2%	0.73 [0.41; 1.31]
McGinley et al. 2020	6	437	5	563	3.5%	1.55 [0.47; 5.03]
Karlsson et al. 2019	47	2898	92	4246	40.4%	0.75 [0.53; 1.06]
Giralt et al. 2015	9	758	6	568	4.6%	1.12 [0.40; 3.14]
Zijlstra et al. 2002	43	860	59	842	33.7%	0.71 [0.49; 1.04]
Total (95% CI)		**6563**		**7892**	**100.0%**	**0.78 [0.62; 0.97]**



Heterogeneidad: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 2.34$, df = 5; $I^2 = 0\%$
Prueba de efecto general: Z = -2.24 (P = 0.0253)

https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Figura 5 del material adicional. *Forest plot* de la prevalencia de flujo TIMI II/III sin el estudio de Emilsson et al.[6]. Las referencias bibliográficas mencionadas en esta figura corresponden a Fabris et al.[1], Bloom et al.[2], McGinley et al.[3], Karlsson et al.[4], Giralt et al.[5] y Zijlstra et al[6]. HNF: heparina no fraccionada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; M-H: método de Mantel-Haenszel.

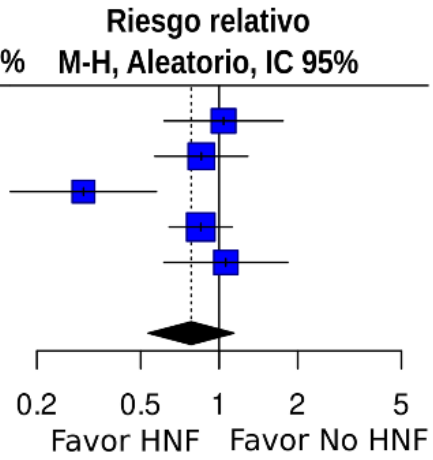


https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Figura 6 del material adicional. *Forest plot* de la prevalencia de mortalidad a 30 días sin el estudio de Emilsson et al.[6]. Las referencias bibliográficas mencionadas en esta figura corresponden a Fabris et al.[1], Bloom et al.[2], McGinley et al.[3], Karlsson et al.[4], Giralt et al.[5] y Zijlstra et al[6]. HNF: heparina no fraccionada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; M-H: método de Mantel-Haenszel.

Muerte a 30 días

Estudio	HNF Eventos	HNF Total	No HNF Eventos	No HNF Total	Peso	Riesgo relativo M-H, Aleatorio, IC 95%
Fabris et al. 2022	23	237	28	300	18.8%	1.04 [0.62; 1.76]
Bloom et al. 2021	41	1373	48	1373	21.8%	0.85 [0.57; 1.29]
McGinley et al. 2020	11	437	47	563	15.9%	0.30 [0.16; 0.57]
Karlsson et al. 2019	76	2898	131	4246	25.3%	0.85 [0.64; 1.12]
Zijlstra et al. 2002	26	860	24	842	18.2%	1.06 [0.61; 1.83]
Total (IC 95%)		**5805**		**7324**	**100.0%**	**0.78 [0.53; 1.14]**



Heterogeneidad: $Tau^2 = 0.1269$; $Chi^2 = 11.00$, df = 4; $I^2 = 64\%$
Prueba de efecto general: Z = -1.28 (P = 0.1996)

https://doi.org/10.24875/RECIC.M25000519

Bibliografía del material adicional

1. Fabris E, Menzio S, Gregorio C, et al. Effect of prehospital treatment in STEMI patients undergoing primary PCI. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99:1500-1508.

2. Bloom J, Andrew E, Nehme Z, et al. Pre-hospital heparin use for ST-elevation myocardial infarction is safe and improves angiographic outcomes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:1140-1147.

3. McGinley C, Mordi I, Kell P, et al. Prehospital Administration of Unfractionated Heparin in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Is Associated With Improved Long-Term Survival. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76:159-163.

4. Karlsson S, Andell P, Mohammad M, et al. Editor's Choice — Heparin pre-treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and the risk of intracoronary thrombus and total vessel occlusion. Insights from the TASTE trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019;8:15-23.

5. Giralt T, Carrillo X, Rodriguez-Leor O, et al. Time-dependent effects of unfractionated heparin in patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2015;198:70-74.

6. Zijlstra F, Ernst N, de Boer MJ, 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;39:1733-1737.