

**Fibrinolíticos en el infarto agudo de miocardio.
Análisis de una cohorte uruguaya en un período de
cuatro años**

**Fibrinolytics in acute myocardial infarction. Analysis
of an uruguayan cohort in a four years period**

Frank Torres¹

¹ Cardiólogo e Intensivista, FACC.
Sanatorio Cantegril, Maldonado.

Correspondencia: Dr. Frank Torres. Correo electrónico:
dr.frankjtorres@gmail.com

Resumen

Introducción: el tratamiento fibrinolítico (FBL) en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) se realiza en Uruguay desde hace más de 30 años. Dado que el acceso a angioplastia primaria está restringido a Montevideo, los FBL siguen siendo el método de reperfusión para muchos pacientes. Desde el año 2011 el Fondo Nacional de Recursos (FNR) ofrece la cobertura financiera del tratamiento FBL. Existe escasa información actualizada sobre su empleo en nuestro medio.

Objetivo: conocer el estado actual del uso de tratamiento FBL bajo cobertura del FNR, el proceso asistencial y los resultados obtenidos con el mismo.

Método: estudio retrospectivo, observacional, que analiza una cohorte de pacientes con IAMCEST a quienes se les administró FBL financiados por el FNR entre el 1º de julio de 2011 y el 30 de junio de 2015. Se estudiaron de forma anónima factores demográficos, cobertura asistencial, características clínicas, tiempos asistenciales al tratamiento, signos clínicos de reperfusión, realización de cineangiocoronariografía (CACG), tratamiento coadyuvante, complicaciones intrahospitalarias y mortalidad.

Resultados: se incluyeron 841 pacientes con IAMCEST que fueron tratados con FBL. La edad media fue de 62,6 años (rango 23-95 años), 74,2% era de sexo masculino. Cobertura asistencial pública 23,5% y privada 76,5%. Se utilizó estreptoquinasa (SK) en 52,9% y tenecteplase (TNK) en 47,1%. El tiempo medio entre el inicio de síntomas y el primer contacto médico (PCM) fue de 128 minutos. El tiempo medio PCM-ingreso a puerta fue de 78 minutos y el tiempo puerta-aguja de 77 minutos. Montevideo y tres departamentos cercanos presentaron las tasas más bajas de uso de FBL, el 97,2% fue tratado en el interior del país. Tuvo criterio electrocardiográfico de reperfusión a los 90 minutos, el 54,1%. Se presentó sangrado del sistema nervioso central (SNC) en 0,8%, sangrado digestivo en 0,5% y otros sangrados que requirieron transfusión en 0,6%. El primer día se realizó CACG en el 37,8% de los pacientes (32,8% del grupo SK y 43,5% del grupo TNK, $p=0,001$), y a los 30 días en 65% (60,6% del grupo SK y 69,7% del grupo TNK, $p=0,002$). La mortalidad en el primer día fue 5,1%, a los 30 días 10,9% y al año 14,3%, sin diferencia significativa entre los tratados con SK o TNK.

Conclusiones: la tasa de uso de FBL en el IAMCEST en Uruguay es baja y aproximadamente la mitad se realizan bajo cobertura del FNR.

Existen diferencias regionales e inequidad según la cobertura asistencial. Los tiempos al tratamiento son prolongados y están lejos de las pautas internacionales. Se realizó CACG dentro de los 30 días a casi dos tercios de los pacientes, pero solo a 37,8% en las primeras 24 horas. La mortalidad de esta serie es comparable con registros internacionales.

Palabras clave: terapia trombolítica; infarto del miocardio; cineangiocoronariografía

Summary

Introduction: fibrinolytic (FBL) treatment in ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) has been performed in Uruguay for more than 30 years. Considering that access to primary angioplasty is restricted to Montevideo, FBL remain the reperfusion method for many patients. Since 2011, Fondo Nacional de Recursos (FNR) offers the financial coverage of the FBL treatment. There is limited updated information on the use of FBL in our country.

Objective: to know the current state of the use of FBL treatment under FNR coverage, the care process and the results obtained with it.

Method: retrospective, observational study analyzing a cohort of patients with STEMI who were administered FBL funded by the FNR between 1st July 2011 and 30th June 2015. Demographic factors, health care coverage, clinical features, treatment times, clinical signs of reperfusion, cineangiocoronariography (CACG), adjuvant

treatment, intrahospital complications and mortality, were studied anonymously.

Results: were included 841 patients with STEMI who were treated with FBL. The mean age was 62,6 years (range 23-95 years), 74,2% were male. Public health care coverage 23.5% and private 76.5%. Streptokinase (SK) was used in 52,9% and tenecteplase (TNK) in 47,1%. The mean time between the onset of symptoms and the first medical contact (FMC) was 128 min. The mean time between FMC and emergency admission was 78 minutes and door to needle time was 77 minutes. Montevideo and three nearby departments presented the lowest rates of FBL use, 97.2% were treated in another city outside the capital. The 54,1% had electrocardiographic reperfusion criteria at 90 minutes. Central nervous system bleeding occurred in 0,8%, digestive bleeding in 0.5% and other bleeds requiring transfusion in 0.6%. On the first day, CACG was performed in 37,8% of the patients (32,8% in the SK group and 43,5% in the TNK group, $p = 0,001$), and at 30 days in 64,9% (60,6% % Of SK group and 69,7% of TNK group, $p = 0,002$). Mortality on the first day was 5,1%, at 30 days 10.9% and 14,3% at the year, with no significant difference between those treated with SK or TNK.

Conclusions: the FBL use rate at STEMI in Uruguay is low and approximately half is done under FNR coverage. There are regional differences and inequity according to health care coverage. Treatment times are prolonged and far from international guidelines. CACG was performed within 30 days in almost two thirds of patients, but only 37,8% in the first 24 hours. Mortality in this series is comparable with international registries.

Key words: thrombolytic therapy; myocardial infarction; cineangiocoronariography

Principales aportes

- En Uruguay existe una subutilización de los agentes fibrinolíticos (FBL) como terapia de reperfusión en el IAMCEST.
- Existe inequidad en la terapia FBL financiada por el FNR, siendo significativamente menor en los usuarios del subsistema público.
- Sólo la mitad de los pacientes con infarto en curso recibieron FBL en los primeros 45 minutos tras el primer contacto médico (PCM), lo que obliga a mejorar los procesos asistenciales.
- Se realizó cineangiocoronariografía (CACG) en aproximadamente un tercio de los pacientes en las primeras 24 horas, destacándose que su indicación temprana es recomendación clase I, nivel de evidencia B para todos los pacientes que han recibido FBL.

Introducción

El beneficio del tratamiento de reperfusión coronaria con fibrinolíticos (FBL) en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) dentro de las primeras 12 horas de evolución está bien establecido, estimándose que se previenen 30 muertes cada 1.000 pacientes tratados cuando se aplica dentro de las primeras seis

horas. El beneficio es mayor cuanto más tempranamente se realice el tratamiento y en los pacientes que tienen mayor riesgo absoluto⁽¹⁾.

Actualmente la angioplastia coronaria primaria (ACP) es el método de reperfusión preferido, dado que cuando es utilizada sin demora ha demostrado resultados superiores al tratamiento FBL^(2,3). Sin embargo, las necesidades logísticas para ACP hacen que su disponibilidad sea limitada y que muchas veces el tiempo de acceso a la misma haga perder la oportunidad de un salvataje miocárdico exitoso. Por este motivo la utilización de FBL es una elección obligada cuando no puede realizarse ACP en un tiempo menor a 120 minutos desde el primer contacto médico (PCM). Además en los infartos extensos con menos de dos horas desde el inicio de los síntomas es preferible administrar FBL si el tiempo estimado para la ACP es mayor de 90 minutos desde el PCM⁽⁴⁻⁶⁾.

En Uruguay el uso de estos fármacos en el IAMCEST se remonta al año 1983, y la primera publicación al respecto es de 1986⁽⁷⁾. En el año 1987 se inició el Estudio Multicéntrico Uruguayo de Fibrinolíticos en el IAM (EMUFI), que marcó una etapa en la cardiología de nuestro país⁽⁸⁾.

Hasta el momento la ACP está disponible solo en la ciudad de Montevideo, por lo cual el tratamiento con FBL sigue siendo el método de reperfusión para muchos pacientes.*

* Nota del editor: actualmente existe un nuevo centro de Cardiología Intervencionista en la ciudad de Salto (Centro de Angiografía del Litoral).

A partir del año 2011 el Fondo Nacional de Recursos (FNR) ofrece la cobertura financiera del tratamiento FBL tanto para instituciones públicas como privadas, aunque la utilización de ese mecanismo es opcional, por lo que no abarca la totalidad de los tratamientos realizados en nuestro país.

El presente trabajo tiene como objetivo conocer el estado actual del uso de tratamiento FBL bajo cobertura del FNR, el proceso asistencial y los resultados obtenidos con el mismo.

Material y método

Tipo de estudio y fuentes de datos

Estudio retrospectivo, observacional, abarcando un período de cuatro años, desde el 1 de julio de 2011 hasta el 30 de junio de 2015. La población de estudio fue una cohorte de pacientes con IAMCEST a quienes se les administró una droga FBL bajo cobertura financiera del FNR. La información empleada para el estudio se obtuvo de la base de datos del FNR y comprendió tres aspectos: a) datos provenientes de los formularios de solicitud de tratamiento fibrinolítico enviados por los médicos tratantes, los que comprenden variables referidas al paciente, al proceso asistencial y a su evolución inicial; b) datos de los procedimientos cardiológicos intervencionistas realizados por los institutos de medicina altamente especializada bajo cobertura financiera del FNR, y c) datos de mortalidad, los que se actualizaron con información aportada por el Ministerio de Salud. Toda la información referida a los pacientes se procesó de forma anónima. Los datos demográficos de la población del total del país y discriminada por departamento corresponden al censo nacional 2011 y se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística⁽⁹⁾.

Variables consideradas

Se relevaron variables referidas a las características del paciente: edad, sexo, tipo de cobertura asistencial (pública o privada), departamento donde se realizó la asistencia, lugar del PCM, droga FBL utilizada, electrocardiograma (ECG) al ingreso, clase funcional según la clasificación de Killip-Kimball (KK), situaciones clínicas asociadas, factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares e intervenciones cardiovasculares previas. También se relevaron variables referidas al proceso asistencial: tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y PCM, ingreso a servicio de urgencia e inicio de FBL, evolución del segmento ST en el ECG a los 90 minutos de la infusión, alivio del dolor y arritmias de reperfusión. Se recogieron datos de complicaciones intrahospitalarias así como de la coronariografía (CACG) realizada los días 1, 7, 10 o 30 desde la administración de FBL y el uso de medicación coadyuvante el primer día y al alta. Finalmente se relevó la mortalidad ocurrida en días 1, 7, 30, a los seis meses y al año.

Análisis realizados

Se analizaron las características generales de la población estudiada, la prevalencia de factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares así como las características del IAMCEST. Se realizó el análisis del

proceso asistencial a partir de los períodos de tiempo transcurridos entre el inicio de síntomas y el PCM, entre el PCM y el ingreso a la emergencia y el inicio de los FBL. Se evaluó la efectividad del tratamiento a partir de la presencia de criterios de reperfusión, los que fueron definidos como descenso del segmento ST >50% a los 90 minutos de la infusión, alivio del dolor y presencia de arritmias de reperfusión. Por último se evaluó la realización de CACG y el plazo en que se efectuó, así como la mortalidad a las 24 horas, una semana, 30 días, seis meses y un año.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de las variables cuantitativas se reportó como media y mediana. Las variables categóricas se expresaron mediante proporciones. El análisis de mortalidad se realizó sobre el total de pacientes del período en estudio. Para el análisis comparativo en los diferentes grupos considerados se utilizó el test de chi cuadrado. El nivel de significación utilizado en las pruebas estadísticas fue de $p < 0,05$.

Resultados

Características al ingreso

Se incluyeron 841 pacientes que cursando un IAMCEST fueron tratados con FBL en el período mencionado, un promedio de 210 por año. Edad media de 62,6 años (rango 23 a 95), 624 pacientes (74,2%) fueron de sexo masculino. La cobertura asistencial correspondió al subsistema público en 23,5% de los casos y al subsistema privado en 76,5%.

Los factores de riesgo cardiovascular registrados al momento del ingreso están detallados en la tabla 1. Tenían enfermedad coronaria previamente conocida 20,5%, infarto agudo de miocardio (IAM) previo 6,8%, fibrilación auricular 2,1% e insuficiencia cardíaca 1,5%. Había recibido una angioplastia coronaria previa el 6,8% de los pacientes y cirugía de revascularización miocárdica 2,3%.

Tabla 1. Características de los pacientes al ingreso. N: número de pacientes (salvo para edad y sexo, el N considerado es 840 por falta de datos en un paciente).

<i>Características</i>	<i>Total n (%)</i>	<i>SK n (%)</i>	<i>TNK n (%)</i>	<i>p</i>
N	841	445	395	
Edad media (años)	62,6	63,1	62,0	
Sexo				
Femenino	217 (25,8%)	120 (27,0%)	97 (24,6%)	0,4
Masculino	624 (74,2%)	325 (73,0%)	298 (75,4%)	0,4
Cobertura asistencial				
Pública	197 (23,5%)	119 (26,7%)	78 (19,7%)	0,01
Privada	643 (76,5%)	326 (73,3%)	317 (80,3%)	0,01
Factores de riesgo				
HTA	498 (59,3%)	259 (58,2%)	238 (60,3%)	0,5
Tabaquismo	368 (43,8%)	192 (43,1%)	175 (44,3%)	0,7
Diabetes	172 (20,5%)	92 (20,6%)	79 (20%)	0,8
Dislipemia	278 (33%)	141(31,6%)	136 (34,4%)	0,3
Obesidad	164 (19,5%)	78 (17,5%)	85 (21,5%)	0,1
AF cardiopatía isquémica	82 (9,8%)	36 (8,1%)	45 (11,3%)	0,1
Localización del infarto				

Inferior	356 (42,3%)	185 (41,6%)	171 (43,3%)	0,6
Anterior	218 (25,9%)	119 (26,7%)	99 (25,1%)	0,5
Anteroseptal	158 (18,8%)	79 (17,8%)	79 (20%)	0,4
Lateral	50 (5,9%)	30 (6,7%)	20 (5,1%)	0,3
Posterior	38 (4,5%)	18 (4%)	20 (5,1%)	0,4
Sin datos	20 (2,3%)	14 (3,1%)	6 (1,5%)	0,06
Clase funcional				
Killip/Kimball I	586 (69,8%)	304 (68,3 %)	282 (71,4%)	0,3
Killip/Kimball II	133 (15,8%)	80 (18%)	53 (13,4%)	0,07
Killip/Kimball III	24 (2,9%)	12 (2,7%)	12 (3%)	0,7
Killip/Kimball IV	50 (5,9%)	25 (5,6%)	25 (6,3%)	0,4
Sin datos	47 (5,5%)	24 (5,4%)	23 (5,8%)	0,9

El ECG inicial mostró elevación del segmento ST en 810 pacientes (96,4%) y bloqueo completo de rama izquierda en 27 (3,2%). En solo cuatro pacientes no se consignaron datos del ECG. La localización del infarto fue inferior en 356 (42,3%), anterior en 218 (25,9%), anteroseptal en 158 (18,8%), lateral en 50 (5,9%) y posterior en 38 (4,5%) y no se registró el dato en 19 (2,3%). La clase funcional según la clasificación de KK al ingreso fue I en 586 (69,8%), II en 133 (15,8%), III en 24 (2,9%) y IV en 50 (5,9%). Se consignó compromiso de ventrículo derecho en 7,6%, arritmia ventricular en 7,4% y bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado en 4,0%.

Tratamiento fibrinolítico

La cobertura del FNR se aplica a dos drogas, estreptoquinasa (SK) y tenecteplase (TNK). La droga utilizada fue elegida a criterio del médico tratante y según disponibilidad de las mismas en cada centro.

Se administró SK en 445 pacientes (53,0%) y TNK en 395 (47,0%), en un caso no se informó acerca de la droga utilizada. En la elección de droga no hubo diferencia significativa según sexo y edad, pero en los pacientes del sector público predominó el uso de SK (119/197, 60,4%), comparativamente al sector privado (326/643, 50,7%) ($p < 0,01$), donde ambas drogas se utilizaron en una proporción similar de pacientes.

En la figura 1 se puede apreciar la tasa de empleo de fibrinólisis promedio de los cuatro años en los diferentes departamentos del país cada 100.000 habitantes.

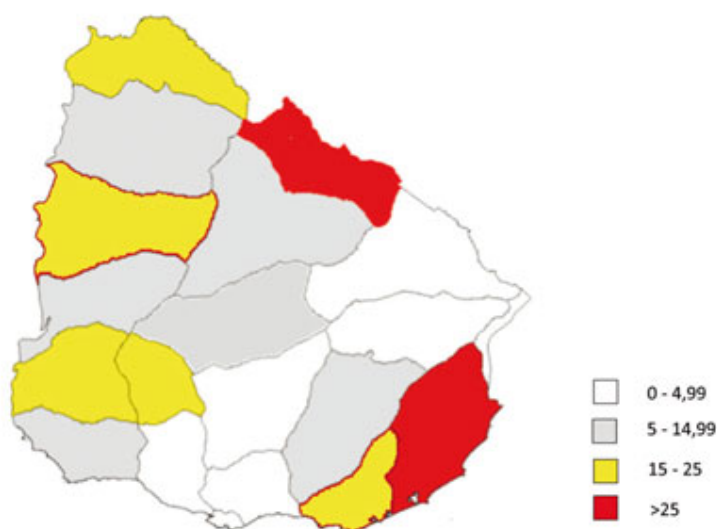


Figura 1. Tasa de empleo de fibrinólisis por 100.000 habitantes.

El 97,1% de los casos fue tratado fuera de los límites de Montevideo. En la tabla 2 se presenta la distribución de la tasa de uso de FBL por 100.000 habitantes ordenada de manera decreciente por departamento, así como el total de tratamientos administrados por departamento. Debe destacarse que las unidades de droga FBL del

presente registro no corresponden al total de tratamientos realizados, pues hay centros que las utilizan por fuera de la cobertura del FNR.

Tabla 2. Tasa de uso de drogas FBL por 100.000 habitantes. Las tasas calculadas para los años 2011 y 2015 han sido anualizadas para permitir su comparación.

<i>Departamento</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>Promedio</i>	<i>N total</i>
Rivera	4,83	27,05	29,95	33,82	36,72	28,50	118
Rocha	0,00	33,78	35,25	29,37	26,44	27,91	76
Paysandú	10,61	23,87	22,98	25,64	22,98	23,65	107
Maldonado	9,13	18,26	28,00	26,17	19,48	22,82	150
Flores	3,99	31,94	11,98	19,96	0,00	18,96	19
Soriano	1,21	10,90	20,58	24,21	31,48	18,16	60
Artigas	0,00	19,68	14,99	19,08	24,53	16,35	48
Lavalleja	5,10	13,60	13,60	18,70	17,00	14,88	35
Tacuarembó	3,33	7,77	18,88	13,33	13,33	12,49	45
Río Negro	0,00	5,48	16,43	25,56	0,73	12,49	28
Colonia	1,62	8,12	9,74	14,61	8,12	9,54	47
Salto	0,80	8,81	12,01	7,21	17,62	9,41	47
Durazno	1,75	0,00	0,00	26,28	0,00	8,32	19
Treinta y Tres	0,00	0,00	0,00	6,23	0,00	1,56	3
Cerro Largo	0,00	0,00	0,00	4,72	2,36	1,48	5
San José	0,00	0,00	1,85	0,92	1,85	0,92	4
Florida	0,00	0,00	1,49	1,49	0,00	0,75	2
Montevideo	0,00	0,45	0,30	0,68	0,76	0,45	24
Canelones	0,00	0,00	0,19	0,00	0,00	0,14	3

Desarrollo del proceso asistencial

El PCM se estableció en la emergencia del centro asistencial en 72,8% de los casos, en domicilio en 20,3%, en la vía pública en 1,5% y en otro lugar en 4,5%.

El tiempo medio transcurrido entre el inicio de síntomas y el PCM fue de 128 minutos (mediana=60 min, percentil 25 [P25]=30 minutos y percentil 75 [P75]=165 minutos). El tiempo medio PCM-ingreso a

puerta fue de 78 min (mediana=2 min, P25=0 min dado que más del 70% consultaron directamente en emergencia, P75=45 min). El tiempo medio PCM-aguja fue 103 min (mediana=65min, P25=40 min y P75=130 min). El tiempo medio puerta-aguja fue 77 min (mediana=45 min, P25=25 min y P75=100 min). Por último, el tiempo medio entre inicio de síntomas-aguja fue 227 min, (mediana=170 min, P25=90 min y P75= 350 min). En la figura 2 se ilustran los diferentes tiempos del proceso asistencial.

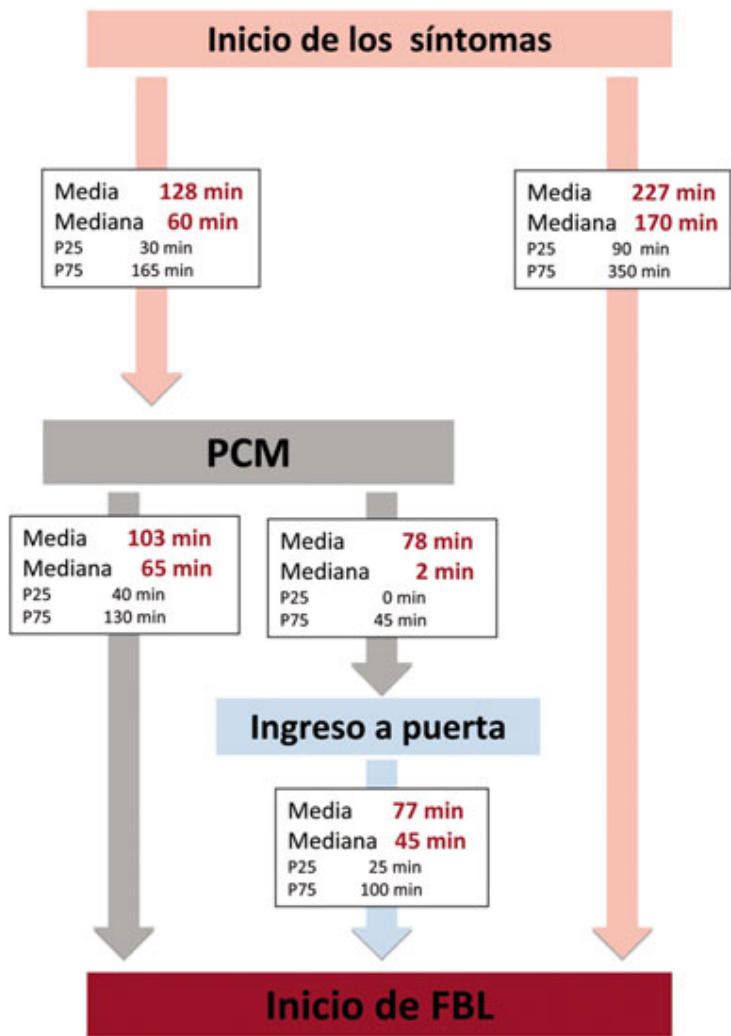


Figura 2. Tiempos transcurridos en minutos (min) entre el inicio de los síntomas, primer contacto médico (PCM), ingreso a puerta e inicio del tratamiento con fibrinolíticos (FBL).

Criterios de reperfusión

Se obtuvo alivio del dolor en 568 pacientes (67,5%), 293 tratados con SK (65,8%) y 275 tratados con TNK (69,6%), $p=0,24$.

Se obtuvieron datos sobre criterios electrocardiográficos de reperfusión en 582 pacientes. Hubo descenso del segmento ST $>50\%$ a los 90 minutos en 314 (54,1%); en 160 de 277 que recibieron SK (57,8%) y en 155 de 315 que recibieron TNK (50,8%), $p=0,09$. Las arritmias de reperfusión se consignaron en un total de 193 pacientes (23%); entre los que recibieron SK en 112 (25,2%) y entre los que recibieron TNK en 81 (20,5%), $p=0,1$. Se presentó ritmo idio-ventricular acelerado en 84 pacientes (10%) y otras arritmias de reperfusión en 97 (12%).

En la figura 3 se presentan los criterios de reperfusión discriminados por tipo de FBL. Ninguno de los criterios de reperfusión mostró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron SK o TNK.

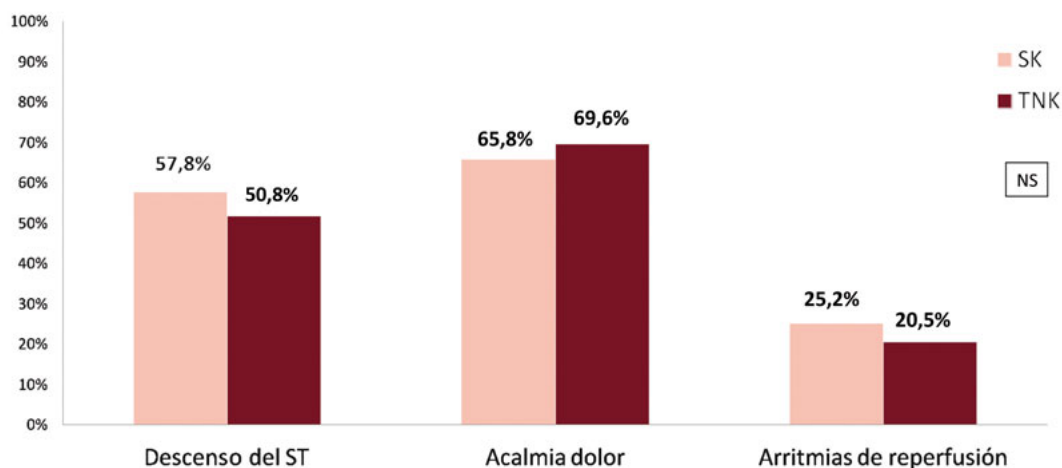


Figura 3. Criterios de reperfusión por tipo de FBL.

Complicaciones durante la internación

Las principales complicaciones ocurridas durante el período de internación en cada grupo de tratamiento se presentan en la tabla 3. Siete pacientes (0,8%) presentaron sangrado del sistema nervioso central sin diferencias en su incidencia en relación con el FBL empleado, cuatro casos en el grupo SK (0,9%) y tres casos en el grupo TNK (0,8%) $p=0,82$. Ocurrió sangrado digestivo en cuatro casos (0,5%) y otros sangrados que requirieron transfusión en cinco casos (0,6%).

Se presentó shock cardiogénico en 54 casos (6,4%) y grados menores de insuficiencia cardíaca en 47 (5,6%). Hubo una tendencia a más shock cardiogénico entre los pacientes que recibieron SK comparativamente a TNK, aunque no alcanza significación estadística. En cambio, cuando se analizan otros grados de insuficiencia cardíaca hay una incidencia significativamente mayor entre los que recibieron SK (tabla 3). Sin embargo, cuando se analizaron las características basales de ambos grupos, entre los pacientes que recibieron SK había 18 casos con historia previa de insuficiencia cardíaca, lo que ocurría solo en seis pacientes del grupo TNK ($p=0,002$).

Tabla 3. Principales complicaciones ocurridas durante la internación.

<i>Complicaciones</i>	<i>Total n(%)</i>	<i>SK n(%)</i>	<i>TNK n(%)</i>	<i>p</i>
Shock cardiogénico	54 (6,4%)	35 (7,9%)	19 (4,8%)	0,07
Insuficiencia cardíaca	47 (5,6%)	34 (7,6%)	13 (3,3%)	0,006
Reinfarto	33 (3,9%)	19 (4,3%)	14 (3,5%)	0,58
PCR	46 (5,5%)	22 (4,9%)	24 (6,1%)	0,17
Uso de marcapasos	7 (0,8%)	5 (1,1%)	2 (0,5%)	0,32
Sangrado SNC	7 (0,8%)	4 (0,9%)	3 (0,8%)	0,82
Sangrado digestivo	4 (0,5%)	2 (0,4%)	2 (0,5%)	0,9
Otro sangrado que	5 (0,6%)	4 (0,9%)	1 (0,3%)	0,22

requirió transfusión

Coronariografía posfibrinólisis

En el primer día de administrado el FBL se derivaron a CACG un total de 318 pacientes (37,8%), 146 del grupo SK (32,8%) y 172 del grupo TNK (43,5%), $p=0,001$. A los 30 días del infarto 547 (65,0%) fueron referidos a CACG, 272 del grupo SK (61,1%) y 275 del grupo TNK (69,6%), $p=0,002$. En la tabla 4 se presenta el detalle de pacientes referidos a CACG a 1, 7, 10 y 30 días después del tratamiento FBL.

Tabla 4. Realización de coronariografía (CACG) posfibrinólisis.

<i>CACG pos FBL</i>	<i>Total n (%)</i>	<i>SK n (%)</i>	<i>TNK n (%)</i>	<i>p</i>
Día 1	318 (37,8%)	146 (32,8%)	172 (43,5%)	0,001
Día 7	499 (59,3%)	243 (54,6%)	256 (64,7%)	0,003
Día 10	525 (62,4%)	257 (57,7%)	268 (67,8%)	0,003
Día 30	547 (65,0%)	272 (61,1%)	275 (69,6%)	0,002

Los pacientes que recibieron TNK fueron referidos a coronariografía con mayor frecuencia que los que recibieron SK en todos los períodos de tiempo considerados.

Medicación adjunta

En el primer día 773 pacientes (91,9%) recibieron ácido acetilsalicílico; 404 (90,8%) de los tratados con SK y 369 (93,4%) de los tratados con TNK ($p=0,1$). Se les suministró clopidogrel a 630 pacientes (74,9%); 304 (68,3%) del grupo SK y 326 (82,5%) del

grupo TNK, ($p=0,001$). Recibieron algún tipo de heparina 518 (61,6%); 204 (45,8%) del grupo SK y 314 (79,5%) del grupo TNK ($p=0,001$) (tabla 5).

Tabla 5. Medicación antitrombótica administrada el primer día.

<i>Medicación en el primer día</i>	<i>Total n (%)</i>	<i>SK n (%)</i>	<i>TNK n (%)</i>	<i>p</i>
AAS	773 (91,9%)	404 (90,8%)	369 (93,4%)	0,1
Clopidogrel	630 (74,9%)	304 (68,3%)	326 (82,5%)	0,001
Heparina	518 (61,6%)	204 (45,8%)	314 (79,5%)	0,001

Hay una diferencia significativa en mayor uso de clopidogrel y heparina, dentro de las primeras 24 horas, en los pacientes que recibieron TNK.

La medicación al alta consignada por los médicos tratantes en los formularios que referían al FNR está detallada en la tabla 6.

Tabla 6. Medicación indicada al alta.

<i>Medicación al alta</i>	<i>Total n (%)</i>	<i>SK n (%)</i>	<i>TNK n (%)</i>	<i>p</i>
AAS	500 (59,5%)	279 (62,7%)	221 (55,9%)	0,04
Betabloqueantes	297 (35,3%)	169 (38%)	128 (32,4%)	0,09
IECA	302 (35,9%)	174 (39,1%)	128 (32,4%)	0,04
Estatinas	466 (55,4%)	255 (57,3%)	211 (53,4%)	0,25

Mortalidad

La mortalidad total el primer día, a la semana y a los 30 días fue de 43 (5,1%); 66 (7,8%) y 92 pacientes (10,9%) respectivamente.

En el grupo tratado con SK la mortalidad en el primer día, una semana y a 30 días fue de 25 (5,6%), 40 (9,0%) y 55 pacientes (12,4%), respectivamente, mientras que en el grupo tratado con TNK

fue de 18 (4,5%), 26 (6,6%) y 37 pacientes (9,4%), respectivamente; (p=0,48; 0,19, y 0,16).

La mortalidad total a seis meses fue de 109 pacientes (13%); 65 (14,6%) en el grupo SK y 44 (11,1%) en el grupo TNK, (p=0,13). La mortalidad total a un año fue de 120 pacientes (14,3%); 71 (16%) en el grupo SK y 49 (12,4%) en el grupo TNK, (p=0,14). En la figura 4 se presenta la mortalidad global y discriminada para cada tipo de FBL. Aunque la mortalidad aparece menor en los pacientes tratados con TNK, la diferencia no resultó significativa en ninguno de los plazos analizados.

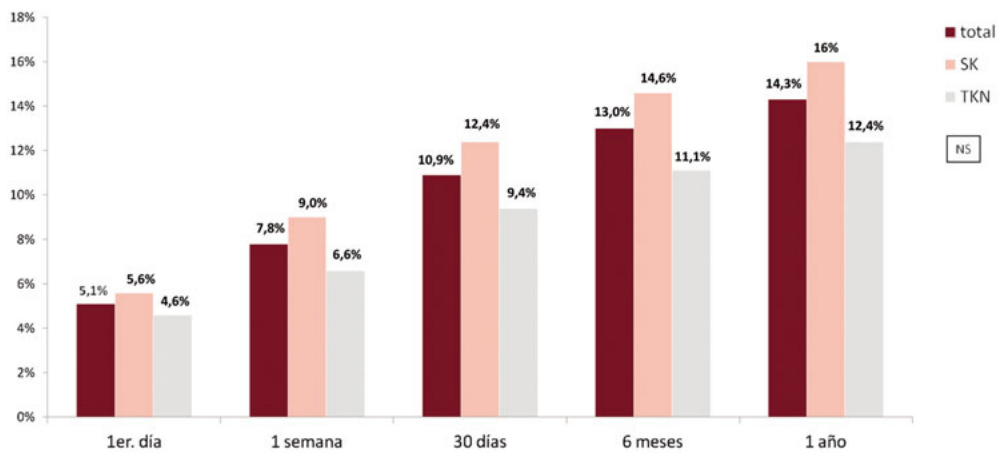


Figura 4. Mortalidad global y discriminada por droga FBL administrada.

Discusión

Hemos realizado un estudio descriptivo de la totalidad de los pacientes con IAMCEST que recibieron FBL bajo cobertura financiera del FNR entre junio de 2011 y julio de 2015. En este período de

cuatro años fueron tratados un total de 841 pacientes, lo que resulta en un promedio de 210 por año.

Según reporte de la industria farmacéutica, entre 2010 y 2014 se comercializaron en nuestro país un promedio de 460 unidades de drogas FBL (SK, TNK, rTPA), de las que un porcentaje menor se utiliza en indicaciones que no son IAMCEST. De modo que puede estimarse que aproximadamente la mitad de los IAMCEST tratados con FBL lo hacen bajo cobertura del FNR.

La incidencia anual de IAMCEST en Uruguay ha sido estimada en 100 casos por cada 100.000 habitantes, oscilando entre 94 en la investigación de Pouso y colaboradores⁽¹⁰⁾ y 112 en la de Sebríé, Sandoya y colaboradores⁽¹¹⁾. De acuerdo a las cifras del censo de población del año 2011 deberíamos esperar 3.286 casos por año, de los cuales 1.900 recibirían la primera asistencia fuera de Montevideo, donde no existen a la fecha centros con capacidad de realizar ACP.

No todos los pacientes que se presentan en Montevideo pueden tratarse con ACP en tiempos útiles, y, al mismo tiempo, hay casos que se presentan fuera de la capital pero en localidades cercanas que pueden acceder a la misma.

Si, como ejemplo, asumimos que para los 1.900 casos anuales que se presentan fuera de Montevideo el tratamiento inicial debería ser con FBL, vemos que en realidad poco más de 400 pacientes por año los reciben en todo el país.

De acuerdo a una investigación previa, en los centros uruguayos que participaron del estudio ISIS 4 a inicios de la década de 1990 (cuando la ACP era de uso excepcional), el 65% de los pacientes con IAMCEST recibieron FBL⁽¹²⁾. Más de 20 años después estamos muy lejos de esa cifra entre los pacientes que actualmente no pueden acceder a ACP.

Una primera conclusión es que las drogas FBL están subutilizadas y que dadas las limitaciones de acceso a ACP, hay un importante

número de pacientes con IAMCEST que no reciben tratamiento de reperfusión alguno, por lo que se privan de una intervención sencilla que ha demostrado 25% de disminución de mortalidad^(1,13).

Otros reportes recientes también han llamado la atención sobre la subutilización del tratamiento de reperfusión en nuestro país⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Cobertura asistencial, distribución regional y tiempo de acceso

Existe inequidad en la utilización de FBL financiado por el FNR, según que la cobertura asistencial sea pública o privada. El uso de estas drogas fue significativamente mayor en el subsistema privado y también fue más probable que la droga utilizada en el mismo fuera TNK. Debe tomarse en cuenta que el 97% de los tratamientos se realizaron en el interior del país y que el número de usuarios de ambos subsistemas es bastante similar fuera de Montevideo⁽¹⁷⁾.

En cuanto al uso de FBL por regiones o departamentos es difícil sacar conclusiones, pues la utilización de la cobertura del FNR fue opcional y puede no reflejar la verdadera tasa de utilización de las drogas. Sin embargo, resulta evidente que Montevideo y departamentos cercanos (Canelones, San José y Florida) tienen las tasas más bajas de empleo de FBL en esta serie, lo cual seguramente se debe a que muchos pacientes de estos departamentos fueron trasladados para ACP como tratamiento inicial de reperfusión.

En el registro de angioplastias realizadas dentro de las 24 horas de un IAMCEST en Uruguay entre 2004 y 2012, el 33,7% de los pacientes provenían del interior y 64% de ellos de los tres departamentos arriba citados, mientras que solo 16% había recibido

FBL antes del procedimiento⁽¹⁸⁾. Deberíamos conocer cuáles son los tiempos de acceso a ACP (PCM-balón) cuando se lo elige como tratamiento inicial, en casos que se trasladan desde fuera de Montevideo, pues posiblemente en muchos de ellos no estamos ofreciendo la estrategia de reperfusión más apropiada.

En la serie analizada el tiempo medio entre el primer contacto médico y la administración del FBL (PCM-aguja) fue de 103 minutos, mientras que entre el ingreso del paciente al servicio de urgencia y la administración de FBL (puerta-aguja) fue de 77 minutos y solo en la mitad de los pacientes la infusión comenzó dentro de los 45 minutos de su llegada. Estas cifras están lejos del máximo aceptable de 30 minutos que se establece en las guías de práctica clínica más recientes para el intervalo puerta-aguja^(4,5). Es imperativo mejorar los procesos asistenciales tanto en la etapa prehospitalaria como en el servicio de urgencia, para reducir el tiempo entre el PCM y la administración del FBL.

En nuestro país existe una experiencia exitosa de administración prehospitalaria de FBL en el departamento de Rocha, donde se logró reducir significativamente el tiempo PCM-aguja y tres de cada cuatro pacientes comenzaron la infusión de la droga antes de los 30 minutos del pedido de consulta⁽¹⁹⁾. Esto demuestra que con planificación y organización apropiadas es posible un tratamiento más precoz, aun con los recursos disponibles.

Manejo luego del tratamiento FBL

Casi dos de cada tres pacientes que recibieron FBL fueron referidos a CACG en los 30 días posteriores, mientras que el 37,8% fue derivado

precozmente dentro de las primeras 24 horas. No tenemos datos sobre las razones que llevan a la indicación de CACG en cada paciente, pero es razonable pensar que en el grupo de derivación precoz se suman casos de angioplastia de rescate frente a ausencia de criterios de reperfusión, y casos en que se adopta una estrategia fármaco-invasiva. Esta última, con CACG e intervención temprana, es preconizada por las guías de práctica clínica para todos los pacientes que han recibido tratamiento FBL como una recomendación clase I, nivel de evidencia B.

En cuanto a la medicación utilizada, en las primeras 24 horas se observa una indicación relativamente baja de heparina y clopidogrel, significativamente menor en los pacientes tratados con SK, que se aparta de las recomendaciones de las guías de práctica clínica. En cuanto a la medicación al alta, la indicación de aspirina, estatinas y betabloqueantes es sorprendentemente baja y contrasta con otros reportes de nuestro país^(21,22). Sospechamos que haya un subregistro de la misma en los formularios que los médicos tratantes envían al FNR, por lo que en este punto se hace necesario un estudio específico de prevención secundaria.

Complicaciones y mortalidad

Entre las complicaciones llama la atención la baja incidencia reportada de hemorragias del aparato digestivo u otras que requirieron transfusión (próxima a 1%), pues en otras experiencias la misma está por encima de 4%⁽⁴⁾. La incidencia de hemorragia cerebral fue menor de 1%, lo que se encuentra dentro de lo esperado y reafirma la seguridad del tratamiento.

El presente es un estudio observacional que no permite comparar la eficacia de SK contra TNK. En el mismo, los criterios clínicos de reperfusión y las complicaciones no mostraron diferencia significativa entre ambas drogas, a diferencia de lo reportado en estudios randomizados^(23,24). En los pacientes que recibieron TNK fue mayor el uso de clopidogrel y heparina así como la indicación de CACG en los días siguientes. La mortalidad fue ligeramente menor en el grupo tratado con TNK aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa.

En esta serie la mortalidad global a la semana fue de 7,8% y a 30 días 10,9%, mientras que a modo comparativo, en el registro GRACE la mortalidad hospitalaria del IAMCEST fue de 7% y en el Euro Heart Survey, registro prospectivo que nucleó a 10.484 pacientes de 103 hospitales en 25 países, la mortalidad hospitalaria fue de 7% y a 30 días de 8,4%^(25,26).

Limitaciones

Como ha sido dicho, esta serie no representa la totalidad de los tratamientos con FBL realizados en nuestro país, sino solamente los que fueron financiados por el FNR.

Si bien se utilizaron dos drogas diferentes (SK, TNK), este trabajo no permite extraer conclusiones sobre la eficacia comparativa de las mismas.

Es posible que el llenado de los formularios prealta de los pacientes, visto muchas veces como mero requisito administrativo, haya llevado al subreporte de la medicación utilizada en prevención secundaria.

Conclusiones

Las drogas FBL en el IAMCEST están subutilizadas en nuestro país y es posible estimar que un importante número de pacientes no reciben tratamiento de reperfusión alguno.

La cobertura del FNR es utilizada en aproximadamente la mitad de los tratamientos FBL realizados cada año y existe inequidad en su utilización entre el sector público y privado. El tiempo de acceso al tratamiento con FBL está todavía lejos de las recomendaciones aceptadas, por lo que hay una importante oportunidad para mejorar.

En casi dos tercios de los casos se realizó CACG en los 30 días siguientes, aunque menos del 40% de los pacientes la recibió dentro de las 24 horas. La mortalidad a la semana y 30 días en nuestra serie es comparable con otros registros internacionales.

Es necesario potenciar las estrategias existentes así como implementar nuevas medidas para ofrecer un tratamiento de reperfusión al mayor número posible de pacientes. A la hora de elegir el método de reperfusión, en cada caso se debe enfatizar el tiempo hasta la obtención de tratamiento y no solo la distancia al centro asistencial con disponibilidad de ACP. Dada la distribución geográfica de los centros que practican ACP en Uruguay, el tratamiento FBL debería jugar un papel muy importante en esta estrategia y el incremento en su utilización permitiría ofrecer a más pacientes un tratamiento precoz con la consiguiente mejoría en la expectativa y calidad de vida.

Agradecimientos

El autor agradece a los Dres. R. Gambogi, H. Albornoz y E. Sandoya del Fondo Nacional de Recursos por la colaboración brindada.

Bibliografía

1. **Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group.** 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. *Lancet* 1994; 343(8893):311-22.
2. **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(9351):13-20.
3. **Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al; DANAMI-2 Investigators.** A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(8):733-42.
4. **O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127(4):e362-425.

5. **Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology.** ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20):2569-619.
6. **Sociedad Uruguaya de Cardiología. Hospital de Clínicas, Departamento Clínico de Medicina.** Consenso uruguayo de manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Urug Cardiol* 2006; 21(1):48-95.
7. **Lluberías R, Buitrón F, Senra H.** Fibrinolíticos por vía sistémica en el infarto agudo de miocardio: experiencia inicial. *Rev Med Urug* 1986; 2(1):85-9.
8. **Grupo EMUFI.** Estudio Multicéntrico Uruguayo de Fibrinolíticos en el Infarto (EMUFI). *Rev Urug Cardiol* 1993; 8(1):16-20.
9. **Uruguay. Instituto Nacional de Estadística.** Censos 2011. Montevideo: INE, 2011. Disponible en <http://www.ine.gub.uy/censos-2011>. [Consulta: octubre 2016].
10. **Pouso J, Ruiz S, Viana E.** Aspectos epidemiológicos del infarto agudo de miocardio en Montevideo: un análisis retrospectivo. *Rev Urug Cardiol* 1989; 4(Supl 1):a4-10.
11. **Sebrié EM, Sandoya E, Bianco E, Hyland A, Cummings KM, Glantz SA.** Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after implementation of a comprehensive smoke-free policy in Uruguay: experience through 2010. *Tob Control* 2014; 23(6):471-2.
12. **ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.** ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium

sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995; 345(8951):669-85.

13. **Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML.** Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996; 348(9030):771-5.

14. **Díaz P, Sandoya E, Kuster F, Layerle B, Almeida C, Arambillete G, et al.** Programa de Infarto Agudo de Miocardio (PIAM). Rev Urug Cardiol 2010; 25(3):217-25.

15. **Díaz P, Niggemeyer A.** Proyecto de coordinación nacional para diagnóstico, valoración y tratamiento de los síndromes coronarios agudos en Uruguay. Rev Urug Cardiol 2013; 28(3):412-8.

16. **Junker G.** Tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo de miocardio. Rev Urug Cardiol 2013; 28(3): 430-6.

17. **Uruguay. Instituto Nacional de Estadística.** Uruguay en cifras 2009. Montevideo: INE, 2009. Disponible en: <http://ine.gub.uy/uruguay-en-cifras>. [Consulta: octubre 2016].

18. **Mayol J, Perna A, Albornoz H.** Angioplastia en el infarto agudo de miocardio dentro de las 24 horas de evolución: análisis de la casuística uruguaya 2004-2012. Rev Urug Cardiol 2014; 29(1): 6-16.

19. **Cardoso C, Arambillete G.** Uso de fibrinolíticos en el ambiente extrahospitalario en el síndrome coronario agudo con ST elevado. Experiencia en el Departamento de Rocha. Pac Crít 2010; 18(2):43-8.

20. **Gambogi R, Baldizzoni M, Saona G, Niggemeyer A, Wald MI, Nigro SE, et al.** Efectividad de un programa de prevención secundaria cardiovascular en Uruguay. Rev Med Urug 2013; 29(2): 74-84.

21. **Vázquez H, Burdiat G, Alonso P, Sandoya E, Tejada J.** Control del riesgo cardiovascular postinternación en pacientes coronarios. *Rev Urug Cardiol* 2011; 26(2):108-14.
22. **GUSTO investigators.** An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329(10):673-82.
23. **Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators.** Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet* 1999; 354(9180):716-22.
24. **Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al; GRACE Investigators.** Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002; 90(4):358-63.
25. **Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al.** A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23(15):1190-201.