

# **Efectividad de dos estrategias de reperfusión en el IAM bajo cobertura del FNR**

**Período Enero 2011 – Junio 2014**

**Unidad de Evaluación**

**FNR**

**Autores**

**Dr. Henry Albornoz, Dr. Abayubá Perna, MSc. Gustavo Saona,  
Dra. Carolina Majó, Dra. Rosana Gambogi.**

**Julio 2017**

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte y de pérdida de años vividos ajustado por calidad en nuestro país. El infarto agudo de miocardio (IAM) tiene alta incidencia, elevada mortalidad y determina una importante morbilidad. Se ha estimado en Uruguay una incidencia aproximada a 100 casos por 100.000 habitantes-año (1), similar a la estimada en la región(2). A nivel internacional la mortalidad en la fase intrahospitalaria reportada es cercana al 10% (6-14%), pero la misma se duplica o triplica si se considera la mortalidad asociada a arritmias fatales en la fase pre-hospitalaria (3-7).

El IAM con elevación del segmento ST (IAMST) se debe en la mayor parte de los casos a la oclusión coronaria aguda debido a la formación de un trombo oclusivo como consecuencia de la complicación de una placa de aterosclerosis, a lo que se asocia vasoconstricción y microembolización distal. Las investigaciones clínicas han demostrado que el tratamiento del infarto con ácido acetil salicílico y beta bloqueantes asociado a una terapéutica de reperfusión (desobstrucción de la arteria coronaria involucrada) reduce la mortalidad de estos pacientes (8-10).

En el IAMST la reperfusión del miocardio isquémico debe lograrse lo antes posible pues a partir de los 15-30 minutos de la oclusión comienza la necrosis muscular. Tanto los estudios randomizados como los registros de pacientes con IAMST han demostrado el beneficio en mejorar la supervivencia de la reperfusión lo más temprana posible (8-12). Las dos estrategias de reperfusión disponibles son la angioplastia coronaria (ATC) habitualmente con implante de stent coronario (estrategia mecánica o invasiva) y la administración de fármacos trombolíticos (estrategia farmacológica).

En la elección de la estrategia de reperfusión se recomienda tener en cuenta aspectos como: las posibilidades de acceso a un centro de hemodinamia experimentado; el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el primer contacto médico (PCM), el tiempo desde ese momento al tratamiento de reperfusión (según la estrategia elegida) y la severidad del infarto (topografía, extensión y presentación clínica); considerando además los riesgos y contraindicaciones para el uso de los trombolíticos (8-10, 13, 14).

Para ambas estrategias de reperfusión la efectividad es tiempo dependiente, aunque las ventanas de tiempo propuestas son diferentes, más corta para los trombolíticos. La administración de trombolíticos es más efectiva dentro de las dos horas de inicio de los síntomas y se recomienda que se administren dentro de los 30 minutos desde la consulta o el primer contacto médico (PCM). La ATC es muy eficaz en desobstruir la arteria coronaria relacionada al infarto, logrando restablecer el flujo TIMI 3 en el 90% de los pacientes dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas (15), y también la efectividad del tratamiento depende del tiempo, en cuanto a salvar miocardio lesionado por la isquemia y mejorar la evolución del paciente. Estudios recientes muestran que aún por debajo de los 90 minutos, la mortalidad intrahospitalaria aumenta con el tiempo hasta la reperfusión (16). Se recomienda que la ATC se realice dentro de los 60 minutos del PCM cuando el paciente se asiste en centros con disponibilidad *in situ* de realizarla o dentro de los 90-120 minutos para las situaciones que se asisten en centros sin disponibilidad *in situ* y que requieren por lo tanto de traslado (9, 10). En los casos en los que no se podrá cumplir con los referidos plazos para una angioplastia primaria (ATCp), se recomienda el uso de trombolíticos. La ausencia de reperfusión precoz determina además de aumento de la mortalidad, mayor deterioro de la calidad de vida, aumento de costos sanitarios y una mayor carga a la seguridad social.

En el Uruguay se ha estimado que entorno al 50% de los pacientes con IAMST no reciben tratamiento de reperfusión y en muchos casos éste se realiza en forma tardía (17). Las dificultades en el manejo inicial de estos pacientes obedecen a múltiples causas, entre las cuales se identificaron la demora en consultar, las dificultades de diagnóstico, los traslados innecesarios, los tiempos de traslado prolongado, la demora para realizar la ATC y la no administración de fármacos trombolíticos por temor o no disponibilidad (14).

Las dos estrategias de reperfusión se encuentran incluidas en las prestaciones cubiertas financieramente por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) (18, 19) El tratamiento trombolítico se incluyó a partir de febrero de 2011 con la finalidad de mejorar la asistencia de los pacientes con IAMST, basado en el Programa para el Manejo del Infarto Agudo de Miocardio (PIAM) (13). Los dos trombolíticos incluidos en la cobertura fueron la estreptoquinasa (activador no fibrino-específico) y la tenecteplasa (activador fibrino-específico).

## **Objetivo**

El presente estudio tuvo como objetivo comparar los resultados a corto y mediano plazo de los pacientes con IAM tratados bajo la cobertura del FNR con trombolíticos con los tratados con ATC en el período entre el enero de 2011 y el 30 de junio de 2014.

## **Material y Métodos**

Se realizó un estudio observacional, en el cual se incluyeron dos cohortes históricas contemporáneas de pacientes cursando IAM que fueron tratados con las dos estrategias de reperfusión incluidas en la cobertura financiera del FNR. Una cohorte incluyó los pacientes que recibieron tratamiento con trombolíticos entre el 1 de febrero de 2011 y el 30 de junio de 2014 y la otra incluyó los pacientes tratados con ATCp primaria entre el 1 de enero de 2011 y el 30 de junio de 2014.

Los trombolíticos incluidos en la cobertura fueron la estreptoquinasa (STK) y la tenecteplasa (TNK). Los pacientes tratados con trombolíticos fueron usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud que se asistieron en los prestadores integrales que solicitaron su inclusión en el programa y cumplieron los requisitos exigidos. Los criterios de inclusión, la forma de administración y el protocolo de tratamiento se estableció en la normativa de cobertura del FNR para el Tratamiento con trombolíticos en el Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST (18).

La ATCp como estrategia de reperfusión en el IAM se encuentra incluida para las situaciones establecidas en la Normativa de cobertura de los Procedimientos Coronarios Invasivos (PCI) y se realizó en 6 centros en Montevideo (19).

## **Variables**

Se registraron las siguientes variables descriptivas de la población en estudio: edad, sexo, procedencia geográfica y asistencial, antecedentes generales y cardiovasculares, clase de IAM de Killip y Kimball.

Respecto a variables referidas al proceso asistencial y al tratamiento, se registró la hora de inicio del dolor (síntomas), la hora del primer contacto médico, la hora del tratamiento de reperfusión (inicio de la administración del trombolítico o inicio de la insuflación del balón) y en la cohorte de pacientes tratados con trombolíticos se registró la realización de ATC posterior.

Se calculó el tiempo entre inicio del dolor (síntomas) y el primer contacto médico, el tiempo entre el primer contacto médico y el inicio del tratamiento de reperfusión y el tiempo entre el inicio del dolor (síntomas) y el inicio del tratamiento de reperfusión. Las definiciones de dichas variables fueron actualizadas en la normativa de Tratamiento con trombolíticos en el Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST.

La variable de resultado primaria fue la mortalidad a corto y mediano plazo. Se calculó el tiempo de supervivencia desde la fecha del IAM hasta el fallecimiento (eventos) o hasta la fecha de final de seguimiento (censurados).

#### Fuentes de Datos

Se utilizaron los datos de los formularios de solicitud y realización de cateterismo cardiaco, coronariografía y ATC coronaria y de los formularios de tratamiento trombolítico que son enviados al FNR y se ingresan en el sistema de base de datos. Se revisaron además los registros digitales de las historias clínicas en el sistema en los registros de los procedimientos en los que los datos estaban incompletos o fueron inconsistentes. El dato de la muerte y la fecha se obtuvo de la base de datos del FNR, en la misma se registran los fallecimientos ocurridos peri-procedimiento e informados en los formularios enviados al FNR, los fallecimientos registrados en el sistema de registro de fallecidos del Ministerio de Salud y en el registro de fallecimientos del Sistema de Seguridad Social.

#### Análisis

En la descripción de las variables cuantitativas se reportó la media y el desvío estándar para las que mostraron distribución normal y la mediana, los percentiles 25 y 75 y valores máximos y mínimos para las variables temporales y con distribución no normal. Para las variables categóricas se utilizaron proporciones. Se comparó el perfil de riesgo de las cohortes analizadas a través del test estadístico de chi cuadrado con las correcciones correspondientes para las variables categóricas y para las variables cuantitativas se utilizó pruebas paramétricas (test de student o análisis de varianza) o no paramétricas (test de Mann-Witney o Kruskal-Wallis), según las condiciones de aplicación.

Para la descripción de las variables de supervivencia se utilizó análisis de Kaplan-Meier, se estimó la proporción de supervivencia a distintos momentos del seguimiento y se calculó el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Para describir el tiempo de seguimiento se calculó su mediana e IC95% por el método de Kaplan-Meier inverso.

El tiempo hasta la muerte se analizó mediante tablas y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y mediante regresión de Cox estratificada, incluyendo como estratos el tiempo desde inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento de reperfusión categorizado en menor de 3 horas, de 3 a 6 horas y mayor de 6 horas (12, 20). La variable realización de procedimiento de revascularización posterior se consideró en el ajuste de la supervivencia y se incluyó el tiempo a un nuevo procedimiento como una covariable dependiente del tiempo en el análisis de Cox.

Para analizar factores asociados a la mortalidad a dos años desde el IAM se realizó una regresión logística binomial.

## Resultados

En el período del estudio 2952 episodios de IAM recibieron tratamiento de reperfusión bajo la cobertura financiera del FNR; 554 fueron tratados con trombolíticos y 2398 fueron tratados con ATCp. Las características de los pacientes y de los episodios de IAM tratados se muestran en las tablas 1 y 2.

Los dos grupos fueron similares en la edad, la distribución asistencial, la prevalencia de diabetes, de insuficiencia renal, de infarto de miocardio previo y de ATC previa. Mostraron prevalencias diferentes en otras características, menor prevalencia de hipertensión arterial (HTA), de tabaquismo, de mujeres en el grupo de trombolíticos y mayor de enfermedad pulmonar crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica previas. También fueron diferentes en la proporción de IAM clase I (menor en trombolíticos) e IAM clase II (mayor en trombolíticos) y en los tiempos asistenciales (significativamente menores en los tratados con trombolíticos).

En la tabla 3 se muestra las características del proceso asistencial de los episodios de IAM según la región geográfica dónde residió el paciente. Los tiempos fueron diferentes en las distintas regiones geográficas, Montevideo y la Zona 1 tuvieron tiempos asistenciales más prolongados, especialmente el tiempo entre el contacto médico y el tratamiento (medianas situadas en 2,3 y 2,7 horas, respectivamente) y también el tiempo total desde inicio de los síntomas hasta el tratamiento de reperfusión (medianas ubicadas en 4 y 4,7 horas, respectivamente). También tuvieron la proporción más baja de pacientes tratados dentro de las 3 primeras desde el inicio de los síntomas. En ambas zonas la ATCp fue el tratamiento de reperfusión para la amplia mayoría de los pacientes (más de 99% de los pacientes).

**Tabla 1. Características de los pacientes con IAM**

Característica	Trombolíticos N= 554	Angioplastia Primaria N= 2398	Total N= 2952
Edad (años)	62,7 (12,2)	63,4 (12,7)	63,0 (12,6)
Sexo femenino (*)	143 (25,8%)	742 (30,9%)	885 (30,0%)
<b>Procedencia Asistencial</b>			
-Subsistema público	140 (25,3%)	651 (27,1%)	(26,8%)
-Subsistema Privado	414 (74,7%)	1747 (72,9%)	(73,2%)
<b>Zona de Procedencia (***)</b>			
- Montevideo	14 (2,5%)	1640 (68,4%)	1654 (56%)
- Zona 1 (#)	3 (0,5%)	612 (25,5%)	615 (20,8%)
- Zona 2 (#)	153 (27,7%)	79 (3,3%)	232 (7,9%)
- Zona 3 (#)	116 (21,0%)	42 (1,8%)	158 (5,4%)
- Zona 4 (#)	267 (48,3%)	25 (1,0%)	289 (9,9%)
<b>Antecedentes</b>			
HTA (*)	328 (59,2%)	1555 (64,8%)	(63,8%)
Tabaquismo (*)	243 (43,9%)	1185 (49,4%)	(48,4%)
EPOC (**)	50 (9%)	63 (2,6%)	(3,8%)
Diabetes mellitus	109 (19,7%)	454 (18,9%)	(19,1%)
Insuf. renal previa	13 (2,3%)	46 (1,9%)	(2,0%)
Card. isquémica previa (**)	111 (20%)	414 (12,6%)	(14%)
Infarto miocardio previo	31 (5,6%)	102 (4,3%)	(4,5%)
ATCprevia	34 (6,1%)	190 (7,9%)	(7,6%)
Card. Valvular Previa	6 (1,1%)	10 (0,4%)	(0,5%)
Insuf. Cardíaca previa (**)	19 (3,4%)	23 (1%)	(1,4%)

# Zona 1: Canelones, San José, Florida;  
Zona 2: Colonia, Maldonado, Lavalleja;  
Zona 3: Rocha, T y Tres, Durazno, Flores, Soriano;  
Zona 4: Norte del Río Negro y Cerro Largo

HTA: hipertensión arterial  
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

\* valor p < 0,05; \*\* valor p < 0,01; \*\*\* valor p < 0,001

## Resultados de Supervivencia

La mediana del tiempo seguimiento se ubicó en 3,7 años (P25: 4,5 – P75: 2,8 años), en ese periodo ocurrieron 580 fallecimientos. La supervivencia cruda global de la población y según el tratamiento de reperfusión utilizado se muestra en la tabla 4 y en la figura 1. No hubo diferencia significativa en la supervivencia no ajustada por otros factores entre ambos grupos ( $p=0,567$ ).

En la tabla 5 se muestra la supervivencia según los estratos de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento de reperfusión. La supervivencia no ajustada disminuyó a medida que aumentó el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento de reperfusión (test de tendencia,  $p=0,018$ ). Tomando como referencia el grupo tratado en las primeras 3 horas, el riesgo relativo (RR) de fallecimiento en el seguimiento aumentó en los que recibieron tratamiento luego de las 6 horas de inicio de los síntomas (tratamiento entre 3 y 6 horas,  $RR= 1,16$  (IC 95%, 0,95-1,43)  $p=0,15$ ; tratamiento mayor a 6 horas,  $RR= 1,3$  (IC 95%, 1,05-1,6)  $p=0,02$ ). Las curvas de supervivencia se muestran en la figura 2.

**Tabla 2. Características de los episodios de IAM y del proceso asistencial**

Característica	Trombolíticos N= 554	Angioplastia Primaria N= 2398	Total N= 2952
<b>Clase de IAM de KK (***)</b>			
- KK I	399 (76,9%)	2055 (85,7%)	2454 (84,1%)
- KK II	81 (15,6%)	190 (7,9%)	271 (9,3%)
- KK III	13 (2,5%)	49 (2%)	62 (2,1%)
- KK IV	26 (5,0%)	104 (4,3%)	130 (4,5%)
<b>Tiempo Inicio síntomas- contacto médico (***)</b>			
Mediana (P25-P75)	1 (0,5-2,3)	1,3 (0,8 – 2,5)	1,2 (0,7 – 2,5)
Media (DE)	1,7 (1,7)	1,9 (1,7)	1,9 (1,8)
Mínimo – Máximo	0 – 10,2	0 - 10	0 – 10,2
<b>Tiempo Contacto médico-reperfusion (***)</b>			
Mediana (P25-P75)	1,1 (0,6 – 2)	2,5 (1,5 - 4)	2,2 (1,3 – 3,7)
Media (DE)	1,6 (1,6)	3 (2,1)	2,7 (2,1)
Mínimo – Máximo	0 – 9,7	0 - 11	0 – 11
<b>Tiempo Inicio síntomas-reperfusion (***)</b>			
Mediana (P25-P75)	2,7 (1,5 – 4,5)	4,4 (3 – 6,5)	4 (2,6 – 6,3)
Media (DE)	3,3 (2,3)	4,9 (2,5)	4,61 (2,6)
Mínimo – Máximo	0 – 11,3	0,25 – 11,3	0 – 11,3
<b>Tiempo Inicio síntomas-reperfusion (***)</b>			
Menor de 3 horas	298 (53,8%)	576 (24%)	874 (29,6%)
3-6 horas	173 (31,2%)	1068 (44,5%)	1241 (42%)
Mayor de 6 horas	83 (15%)	754 (31,4%)	837 (28,4%)
<b>ATC posterior al IAMST dentro de los 180 días</b>			
<b>Tiempo desde IAMST</b>			
<b>Total</b>	314 (56,7%)	285 (11,9%)	599 (20,3%)
0-1 día	164 (29,6%)	0	
2-7 días	115 (20,8%)	26 (1,1%)	
8-30 días	22 (4%)	81 (3,4%)	
31-180 días	12 (2,3%)	178 (7,4%)	
<b>Cirugía coronaria posterior al IAMST dentro de los 180 días</b>			
<b>Tiempo desde IAMST</b>			
<b>Total</b>	29 (5,2%)	368 (15,3%)	397 (13,5%)
0-1 días	0	0	
2-7 días	5 (0,9%)	8 (0,3%)	
8-30 días	11 (2%)	82 (3,4%)	
31-180 días	13 (2,3%)	143 (6%)	

\* valor  $p < 0,05$ ; \*\* valor  $p < 0,01$ ; \*\*\* valor  $p < 0,001$

KK: clase de IAM de acuerdo a clasificación de Killip-Kimball

**Tabla 3. Características del proceso asistencial según zonas geográficas de procedencia**

Característica	Mdeo N= 1654	Zona 1 N= 615	Zona 2 N=232	Zona 3 N=158	Zona 4 N=292	Total N= 2951
<b>Tiempo inicio síntomas - contacto médico (*) (horas)</b>						
Mediana (P25-P75) #	1,1 (0,8-2,5)	1,5 (0,8-3)	1 (0,5-2)	1 (0,5-3)	1 (0,5-2,5)	1,2 (0,7- 2,5)
Media (DE)	1,9 (1,6)	2,1 (1,8)	1,7 (1,6)	1,9 (1,8)	1,8 (1,9)	1,9 (1,8)
Mínimo – Máximo	0 – 10	0 - 10	0 - 8	0 - 8	0 – 10,2	0 – 10,2
<b>Tiempo Contacto médico – tratamiento de reperfusión (*) (horas)</b>						
Mediana (P25-P75) ##	2,3 (1,5-3,7)	2,7 (1,7-3,9)	1,5 (0,8-3,8)	1,6 (0,8-4)	1,3 (0,7-2,5)	2,2 (1,3- 3,7)
Media (DE)	2,8 (2,0)	3 (2,0)	2,5 (2,3)	2,5 (2,4)	2,0 (2,1)	2,7 (2,1)
Mínimo – Máximo	0 – 11	0 – 10,1	0 – 9,7	0 – 10,5	0 – 9,5	0 – 11
<b>Tiempo Inicio síntomas – tratamiento de reperfusión (*) (horas)</b>						
Mediana (P25-P75) ###	4 (2,8-6,3)	4,7 (3,3–6,6)	3,7 (1,8-6)	3,5 (2-6,5)	3 (1,8-5)	4 (2,6 – 6,3)
Media (DE)	4,7 (2,5)	5,1 (2,4)	4,1 (2,8)	4,4 (2,9)	3,8 (2,7)	4,61 (2,6)
Mínimo - Máximo	0,2 – 11,3	0 – 11,3	0,3–11,3	0,3 - 11	0,2-11,3	0 – 11,3
<b>Tiempo Inicio síntomas – tratamiento reperfusión (*)</b>						
Menor de 3 horas	458 (27,7%)	114 (18,5%)	101 (43,5%)	64 (40,5%)	136 (46,6%)	873 (29,5%)
3-6 horas	730 (44,1%)	303 (49,3%)	69 (29,7%)	43 (27,2%)	96 (32,9%)	1241 (42,1%)
Mayor de 6 horas	466 (28,2%)	198 (32,2%)	62 (26,7%)	51 (32,3%)	60 (20,5%)	837 (28,4%)

\* valor  $p < 0,001$

# - Zona 1 mayor que Mdeo ( $p=0,026$ ), Zona 2 ( $p=0,001$ ) y Zona 4 ( $p=0,02$ )  
- Mdeo mayor que Zona 2 ( $p=0,014$ ) y Zona 4 ( $p=0,036$ ).

## - Mdeo mayor que Zona 2 ( $p < 0,001$ ), Zona 3 ( $p < 0,001$ ) y Zona 4 ( $p < 0,001$ ).  
- Zona 1 mayor que Mdeo ( $p=0,001$ ), Zona 2 ( $p < 0,001$ ), Zona 3 ( $p < 0,001$ ) y Zona 4 ( $p < 0,001$ ).  
- Zona 3 mayor Zona 5 ( $p=0,021$ )

### - Mdeo mayor que Zona 1 ( $p < 0,001$ ), Zona 2 ( $p < 0,001$ ) y Zona 4 ( $p < 0,001$ )  
- Zona 1 mayor que Zona 2 ( $p < 0,001$ ), Zona 3 ( $p < 0,001$ ) y Zona 4 ( $p < 0,001$ )  
- Zona 3 mayor que Zona 5 ( $p=0,036$ )

La supervivencia en cada estrato no fue diferente entre los que recibieron tratamiento con trombolíticos y los que recibieron ATCp: a) estrato menor de 3 horas, RR= 1,064 (IC 95%, 0,752-1,505)  $p=0,726$ ; b) estrato 3 a 6 horas, RR=0,907 (IC 95%, 0,637-1,291)  $p= 0,586$ ; c) estrato mayor a 6 horas, RR=0,994 (IC 95%, 0,603-1,637)  $p= 0,98$ . Las curvas de supervivencia para cada estrato de tiempo se muestran en las figuras 3, 4 y 5.

**Tabla 4. Supervivencia no ajustada global y según el tratamiento de reperfusión**

Tratamiento	Supervivencia			
	30 días % (IC 95%)	6 meses % (IC 95%)	1 año % (IC 95%)	3 años % (IC 95%)
<b>Trombolíticos</b> N=554	90,8 (84-94,8)	88,2 (80,7-92,9)	87,2 (79,9-92)	83,5 (75,6-89)
<b>ATCp</b> N=2398	92,3 (89,8-94,2)	89,3 (86,4-91,6)	87,9 (84,6-90,5)	82,6 (79-85,6)
<b>Total</b> N=2952	<b>92,0</b> <b>(89,5-93,9)</b>	<b>89,1</b> <b>(86,2-91,4)</b>	<b>87,7</b> <b>(84,9-90)</b>	<b>82,8</b> <b>(79,7-85,5)</b>

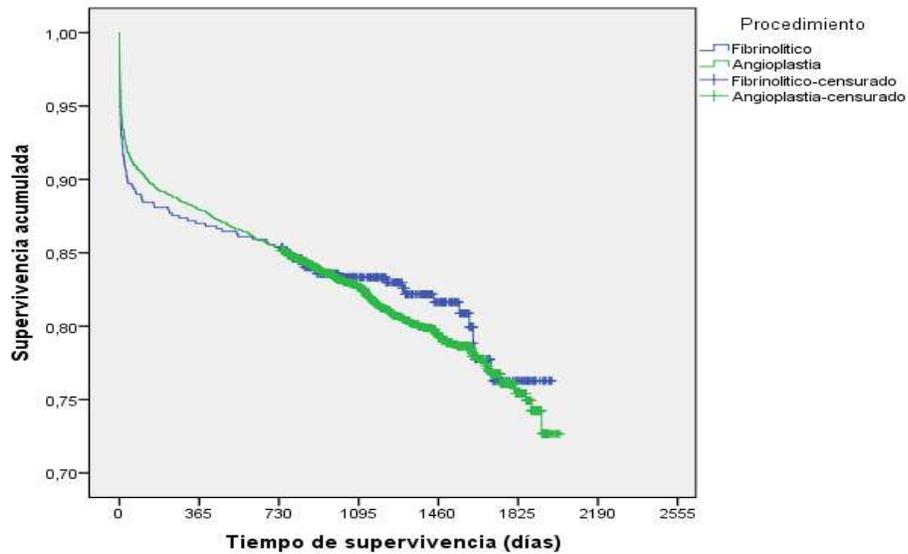
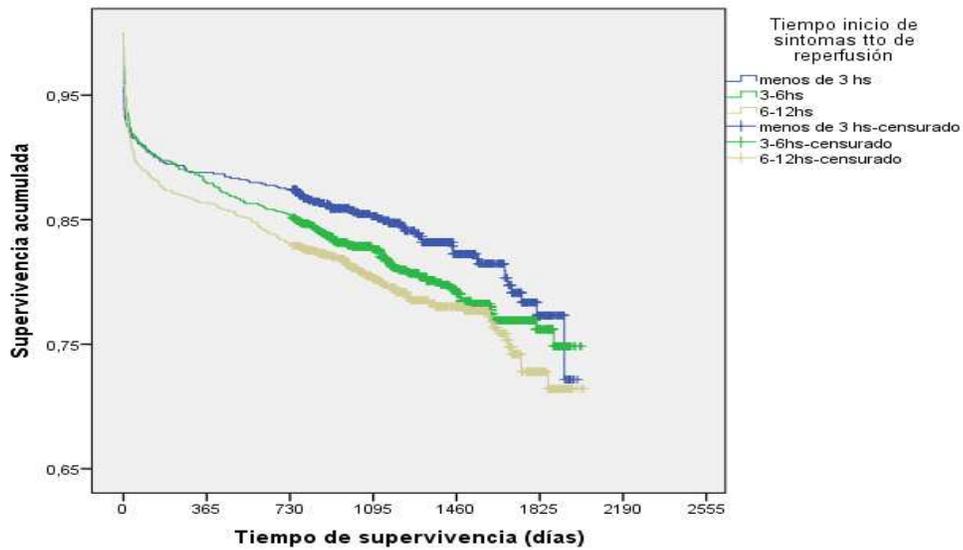


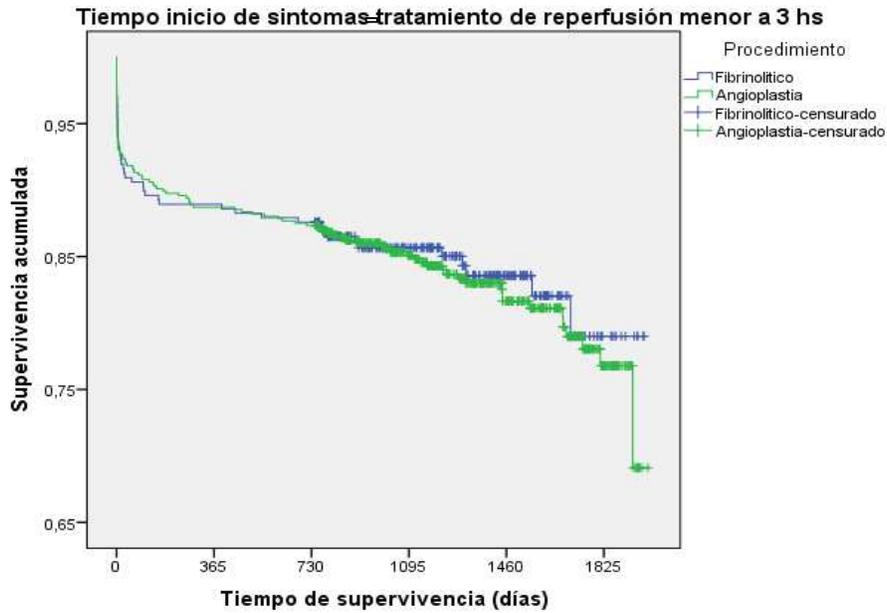
Figura 1. Curva de supervivencia según el tipo de tratamiento de reperfusión

Tabla 5. Supervivencia no ajustada según el tiempo entre inicio de síntomas y el tratamiento de reperfusión y el tipo de tratamiento en cada estrato de tiempo.

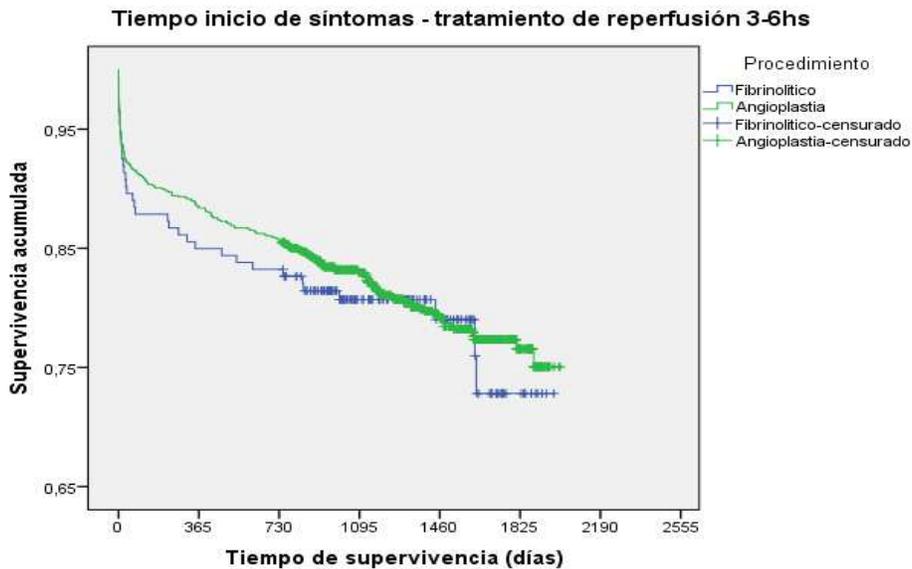
Tiempo inicio síntomas-tratamiento reperfusión	Tratamiento de Reperfusión	Supervivencia			
		30 días % (IC 95%)	6 meses % (IC 95%)	1 año % (IC 95%)	3 años % (IC 95%)
Menor a 3 horas	Trombolítico N=298	91,3 (81,2-96,1)	88,9 (78,3-94,5)	88,9 (78,3-94,5)	85,7 (74,1-92,4)
	ATCp N=576	92,4 (85,9-96)	89,9 (84-93,7)	88,7 (81,7-93,1)	85,1 (77,5-90,3)
	<b>Sub – total N=874</b>	<b>92,1 (87,1-95,2)</b>	<b>89,7 (84,5-93,2)</b>	<b>88,9 (83,2-92,8)</b>	<b>85,4 (79,5-89,7)</b>
3 a 6 horas	Trombolítico N=173	91,3 (76,3-97)	87,9 (72-95,1)	85,5 (69,5-93,5)	80,7 (64,9-89,9)
	ATCp N=1068	92,5 (88,1-95,3)	90,1 (85,5-93,3)	88,4 (83,4-92)	82,9 (77,3-87,2)
	<b>Sub – total N=1241</b>	<b>92,3 (88-95,1)</b>	<b>89,8 (85,2-93)</b>	<b>87,9 (83,5-91,2)</b>	<b>82,8 (77,7-86,8)</b>
Mayor a 6 horas	Trombolítico N=83	86,7 (60,6-96)	85,5 (59-95,5)	84,3 (58,3-94,7)	80,6 (54,8-92,6)
	ATCp N=754	92,0 (86,4-95,4)	87,7 (81,6-91,9)	86,6 (80,6-90,8)	80,3 (73,4-85,6)
	<b>Sub – total N=837</b>	<b>91,5 (86-94,9)</b>	<b>87,5 (82-91,4)</b>	<b>86,4 (80,4-90,7)</b>	<b>80,3 (73,9-85,3)</b>
<b>Total N=2952</b>		<b>92,0 (89,5-93,9)</b>	<b>89,1 (86,2-91,4)</b>	<b>87,7 (84,9-90)</b>	<b>82,8 (79,7-85,5)</b>



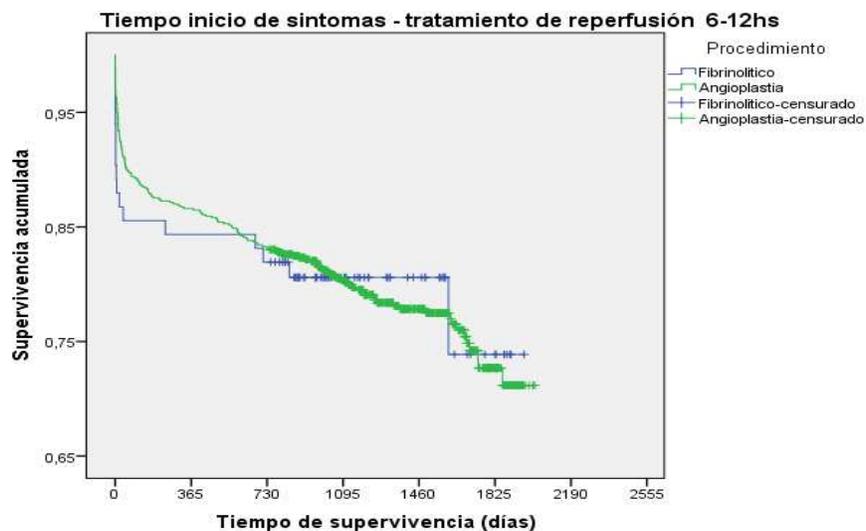
**Figura 2. Curvas de supervivencia según estratos de tiempo desde inicio de síntomas hasta el tratamiento de reperusión.**



**Figura 3. Curva de supervivencia según el tratamiento de reperusión en los pacientes en el estrato tiempo entre inicio de síntomas hasta el tratamiento de reperusión menor a 3 horas.**



**Figura 4. Curva de supervivencia según el tratamiento de reperusión en los pacientes en el estrato tiempo entre inicio de síntomas hasta el tratamiento de reperusión entre 3 y 6 horas.**



**Figura 5. Curva de supervivencia según el tratamiento de reperusión en los pacientes en el estrato tiempo entre inicio de síntomas hasta el tratamiento de reperusión mayor a 6 horas.**

Se consideró en el análisis la realización de angioplastia post-trombolíticos en las primeras 12 horas del IAM y se generaron 3 grupos: a) trombolíticos sin ATC posterior,

b) trombolíticos con ATC posterior y c) ATC primaria. La supervivencia en los grupos se muestra en la tabla 6. No hubo diferencia significativa en la supervivencia entre los grupos ( $p= 0,574$ ).

**Tabla 6. Supervivencia según el tratamiento de reperfusión, considerando la realización de angioplastia precoz post-trombolíticos**

Tratamiento de Reperfusión	Supervivencia			
	30 días % (IC 95%)	6 meses % (IC 95%)	1 año % (IC 95%)	3 años % (IC 95%)
Trombolíticos sin ATC posterior N=438	90,2 (82,2-94,7)	87,2 (78,6-92,5)	85,8 (76,9-91,5)	82,4 (73,5-88,5)
Trombolíticos con ATC posterior N= 116	92,2 (70,8-98,1)	91,4% (70,3-97,7)	91,4% (70,3-97,7)	87,0% (66,4-95,4)
ATCp N=2398	92,3% (89,8-94,2)	89,3% (86,4-91,6)	85,2% (82-87,9)	83,0% (79,4-86)
Total N=2952	92,0% (89,5-93,9)	89,1% (86,2-91,4)	87,7% (84,9-90)	82,8% (79,7-85,5)

#### Análisis multivariado de factores asociados a supervivencia

En el análisis de Cox se incluyeron las variables que inicialmente fueron significativas en un análisis bivariado, así como dos covariables dependientes del tiempo (tiempo hasta una ATC posterior y tiempo hasta una cirugía cardíaca posterior). Las variables significativas se analizaron en un nuevo modelo incluyendo la variable tipo de tratamiento de reperfusión y los estratos de tiempo desde inicio de los síntomas hasta el tratamiento como una variable de estratificación. El resultado de la regresión se muestra en la tabla. 7.

El análisis mostró que la supervivencia a mediano plazo se asoció significativamente a la edad (mayor mortalidad con aumento de la edad), a algunas comorbilidades (aumento de la mortalidad con la presencia de Insuficiencia renal o Diabetes), a la historia cardiovascular previa (aumento del riesgo de muerte ante cardiopatía isquémica previa o historia de insuficiencia cardíaca), a la presentación clínica del IAM valorada mediante la clasificación del Killip y Kimball (aumento del riesgo de muerte con mayor clase de KK) y al subsistema de asistencia en el cual el paciente se asiste (mayor mortalidad en los que se asisten en el subsistema público). El tiempo a un procedimiento de revascularización posterior, tanto por ATC como por cirugía cardíaca, se mantuvo en el modelo como una covariable significativa para el ajuste de la supervivencia. El tratamiento de reperfusión del IAM (ATCp o trombolíticos) no se asoció significativamente a la mortalidad, HR=1,344 (IC 95% 0,869-2,079)  $p=0,184$ , para ATCp respecto a trombolíticos.

**Tabla 7. Análisis de Regresión de Cox de factores asociados al tiempo a la muerte**

Variable	H.R.	IC 95% del H.R.		valor p
		L. Inferior	L. Superior	
Edad (años)	<b>1,057</b>	1,048	1,065	< 0,001
Sexo (masculino)	<b>0,870</b>	0,718	1,056	0,160
Diabetes	<b>1,548</b>	1,266	1,893	< 0,001
Insuficiencia Cardíaca previa	<b>1,685</b>	1,051	2,699	0,030
Insuficiencia Renal	<b>2,100</b>	1,417	3,113	< 0,001
Cardiopatía Isquémica previa	<b>1,345</b>	1,066	1,696	0,012
Clase de Killip y Kimball del Infarto a la presentación				< 0,001
Clase I (Referencia)	<b>1</b>	-	-	-
Clase II de KK	<b>1,556</b>	1,183	2,048	0,002
Clase III de KK	<b>2,895</b>	1,971	4,253	< 0,001
Clase IV de KK	<b>4,296</b>	3,271	5,640	< 0,001
Subsistema Asistencial (publico)	<b>1,547</b>	1,277	1,875	< 0,001
Zona de procedencia geográfica				0,228
Zona 4 (Categoría referencia)	<b>1</b>	-	-	-
Montevideo	<b>0,668</b>	0,406	1,099	0,112
Zona 1	<b>0,656</b>	0,389	1,105	0,113
Zona 2	<b>0,827</b>	0,535	1,279	0,394
Zona 3	<b>0,529</b>	0,298	0,939	0,030
Tiempo a ATC posterior	<b>0,997</b>	0,994	0,999	0,004
Tiempo a Cir. Cardíaca posterior	<b>0,997</b>	0,993	1,000	0,034
Tratamiento inicial ATC primaria	<b>1,335</b>	0,8410	2,120	0,221

H.R.: hazard ratio. KK: clase de IAM de acuerdo a clasificación de Killip-Kimball

Se realizó además un análisis de regresión logística binaria para el evento muerte a 2 años del infarto, considerando que todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 2 años. Las variables que resultaron significativas en el análisis se muestran en la tabla 8.

**Tabla 8. Análisis de regresión logística binaria para mortalidad a dos años del infarto**

Variable	O.R.	IC 95% del O.R.		valor p
		L. Inferior	L. Superior	
Edad (años)	<b>1,056</b>	1,045	1,067	< 0,001
Sexo (masculino)	<b>,953</b>	0,747	1,216	0,70
Diabetes	<b>1,714</b>	1,325	2,218	< 0,001
Insuf. Cardíaca previa	<b>2,282</b>	1,121	2,648	0,023
Insuficiencia Renal	<b>2,765</b>	1,506	5,074	< 0,001
Cardiopatía Isquémica previa	<b>1,383</b>	1,024	1,868	0,034
Clase de Killip y Kimball a la presentación				< 0,001
Clase I (Referencia)	<b>1</b>	-	-	-
Clase II de KK	<b>1,665</b>	1,180	2,349	0,004
Clase III de KK	<b>3,879</b>	2,212	6,801	< 0,001
Clase IV de KK	<b>6,165</b>	4,113	9,242	< 0,001
Subsistema Asistencial (público)	<b>1,687</b>	1,321	2,156	< 0,001
Procedimiento revascularización posterior (ATC o Cirugía Coronaria)	<b>0,438</b>	0,323	0,594	< 0,001
Tiempo inicio síntomas-inicio reperfusión (horas)	<b>1,046</b>	1,001	1,094	0,04
Tratamiento inicial ATC primaria	<b>1,184</b>	0,859	1,631	0,303

## Discusión

En el presente estudio se reporta la supervivencia a corto y mediano plazo de pacientes con IAMST tratados inicialmente con trombolíticos o con ATCp, bajo cobertura del FNR. Los resultados del estudio muestran que en la población analizada no hubo diferencia en la supervivencia a corto ni mediano plazo en los dos grupos. Las dos cohortes de pacientes mostraron características basales similares a las series de pacientes con IAMST publicadas internacionalmente (16, 21–31). Las cohortes mostraron algunas diferencias entre ellas en características como: sexo, prevalencia de tabaquismo, EPOC, HTA, presencia de cardiopatía isquémica previa, insuficiencia cardíaca previa y en la clase de KK del IAM. Sin embargo, la influencia de estas diferencias en la supervivencia de los dos grupos se consideró en el análisis mediante la utilización de métodos multivariados (regresión de Cox y regresión logística).

La mortalidad fue similar entre las dos estrategias de reperfusión cuando se comparó en forma cruda (sin ajustar por otros factores) y cuando se comparó en forma ajustada por los otros factores que significativamente se asociaron a la muerte. Otros estudios no han encontrado diferencias en la mortalidad entre las dos estrategias a corto o a

mediano plazo (7, 30–34). El registro francés (FAST-MI) no encontró diferencia en la mortalidad a 5 años entre los pacientes tratados inicialmente con trombolíticos y los tratados con ATCp (30). El tiempo entre el inicio de los síntomas y el tratamiento fue uno de los factores asociados a la mortalidad. La mortalidad en los dos grupos de tratamiento se comparó en un análisis estratificado por el tiempo y no fue diferente en ninguno de los estratos, de forma que el factor tiempo al tratamiento fue más importante como determinante de la mortalidad que la estrategia inicial de reperfusión.

El ajuste del riesgo se analizó mediante dos métodos multivariados y en ninguno de ellos el tipo de tratamiento de reperfusión se asoció a la mortalidad. La mortalidad se asoció

- a la edad (5,6-5,7% de aumento de la mortalidad por cada año de edad),
- a comorbilidades (diabetes o insuficiencia renal).
- a factores previos de la cardiopatía (cardiopatía isquémica previa o insuficiencia cardíaca previa)
- a la severidad de presentación del IAM (clase de Killip y Kimball).

Los factores previamente mencionados han sido reportados en otros estudios como variables independientes asociadas a la mortalidad en pacientes con IAMST (12, 23, 35–37).

Otros factores que se asociaron como variables significativas y que fueron importantes en el ajuste son:

- la procedencia asistencial,
- los tratamientos de revascularización posterior al IAM, asociación que no es interpretable como necesariamente causal, ya que la realización de un procedimiento posterior sólo se da en los pacientes que sobrevivieron a la etapa inicial del IAM y estuvieron en condiciones de ser evaluados para un procedimiento posterior.
- el tiempo desde el inicio de los síntomas al tratamiento de reperfusión.

**La regresión logística estimó que por cada hora de retardo en el inicio del tratamiento de reperfusión hay un 4,6% de aumento de la mortalidad a 2 años.** Resultados similares han sido encontrados en otros estudios (11, 12, 38).

El tiempo entre el inicio de los síntomas y el tratamiento de reperfusión (tiempo dolor-aguja o dolor-balón, para trombolíticos y ATCp, respectivamente) es uno de los factores potencialmente modificables y es el que mejor refleja el tiempo isquémico total (9). El mismo incluye el tiempo de retraso en la consulta y el tiempo desde el PCM hasta el tratamiento de reperfusión. El tiempo hasta el PCM fue de aproximadamente una hora (medianas de 1 y 1,3 horas para trombolíticos y angioplastia, respectivamente). El tiempo entre PCM y el tratamiento de reperfusión es altamente dependiente del proceso de atención (el retraso del sistema) y un predictor del resultado clínico, que podría ser una meta a optimizar sabiendo que es un indicador de la calidad asistencial (9, 23). De acuerdo a lo observado en este estudio existe un retardo muy importante con ambas formas de tratamiento, significativamente mayor en el grupo de ATCp (mediana de 1,1 hora comparada con 2,5 horas, tabla 2).

Los tiempos a la reperfusión fueron mayores a los mencionados en las guías y recomendaciones (8–10, 13) y ellos fueron particularmente prolongados en los

pacientes tratados con ATCp y en las zonas donde éste tratamiento fue la opción de reperfusión más frecuente (Montevideo y zona más cercana a Montevideo, 4 y 4,7 horas, respectivamente).

Los tiempos encontrados en los pacientes tratados con ATCp son similares a los reportados en el estudio RENATIA (39), realizados en centros de hemodinamia y ATC en nuestro país. El referido estudio incluyó 306 pacientes con IAMST tratados con ATCp en los años 2001 y 2002 y la media del tiempo dolor-balón fue 4,25 horas, no muy diferente al encontrado en nuestro análisis de 4,9 horas. Por otra parte, es de destacar que aún en los pacientes que consultaron en centros con disponibilidad de ATC y no requirieron traslado, el tiempo puerta-punción fue 1,3 horas.

Si bien existe evidencia de la mayor eficacia de la ATC en desobstruir la arteria involucrada, varios registros recientes han reportado que a pesar del aumento de la realización de ATCp en una proporción cada vez mayor de pacientes con IAMST, esto no ha impactado en descender la mortalidad (19, 27, 28, 29, 36). Parte de esto se ha explicado por el factor retardo a la reperfusión determinado por los mayores tiempos que determina la angioplastia, especialmente cuando requiere transferencia inter-hospitalaria (21, 25, 26, 28, 29). Otro factor que puede contribuir es el aumento de la cantidad de pacientes que llegan a la ATCp, incluyendo pacientes con mayor riesgo de muerte que previamente no accederían al procedimiento. Nallamothu et al han objetivado que a pesar de que no se constaten cambios a nivel poblacional, se mantiene una correlación consistente entre el descenso del tiempo puerta-balón y la mortalidad tanto intrahospitalaria como a los 6 meses, con beneficio en disminuir la mortalidad con cada reducción de 10 minutos a la terapia de reperfusión (36).

En nuestro medio se han elaborado distintas propuestas para mejorar el tratamiento de reperfusión del IAM (8, 14, 13, 39–41). Nuestro estudio encontró que se manejan tiempos de reperfusión sub-óptimos. Las propuestas para optimizar éstos tiempos en distintos momentos del proceso asistencial irían desde la instrucción a la población para una consulta precoz y la capacitación del cuerpo médico para un diagnóstico, tratamiento y derivación oportuna, también se ha resaltado la importancia de la creación de un centro coordinador que optimice el manejo de cada uno de estos eslabones. Se destaca la conveniencia de fomentar el uso de la trombolisis en el ámbito pre hospitalario y promover estrategias que eviten retrasos por traslados innecesarios en los pacientes tratados con ATCp.

Para mejorar el tiempo a la reperfusión está muy estudiado el uso precoz de trombolíticos en el manejo pre hospitalario y se ha demostrado su beneficio en la supervivencia de pacientes con IAMST. Dicha práctica no es habitual en nuestro medio a pesar de que ha sido estimulada tanto por la SUC en el consenso de síndromes coronarios con ST (8), como por las propuestas del PIAM desde el 2010 (13) y en la elaboración del Proyecto de coordinación nacional para diagnóstico, valoración y tratamiento de los síndromes coronarios agudos en Uruguay (14).

En Uruguay, en el año 2010 se publicó la experiencia en el departamento de Rocha con el uso de trombolíticos en el ámbito extra hospitalario. Reportaron una reducción de 30 minutos en el tiempo promedio del inicio de administración del fármaco y lograron que en el 78% de los pacientes el tiempo PCM-aguja fuera menor de 40 min. La presencia de criterios electrocardiográficos de reperfusión estuvo presente en 90% de los casos y la mortalidad intrahospitalaria fue 2,7% (42).

Este estudio presenta ciertas limitaciones:

- Los pacientes con IAMST incluidos en el grupo de trombolíticos representa una parte de los pacientes que recibieron este tratamiento como primera estrategia de reperfusión en el período estudiado. No disponemos información de los pacientes que recibieron trombolíticos a cargo del prestador integral. La posibilidad de sesgo se genera en la medida que los pacientes incluidos en el análisis no sean representativos del total de IAMST que reciben trombolíticos. Esta posibilidad de sesgo no se plantea para el grupo de pacientes que recibieron ATCp, ya que está incluida prácticamente toda la población en el presente estudio.
- Existe un sesgo de selección a la entrada al estudio, dado que contamos sólo con datos de aquellos pacientes que efectivamente llegaron a la realización de un procedimiento de reperfusión y no de todos en los que el mismo fue indicado. Especialmente, considerando que la mortalidad en el período precoz del IAMST es importante, la probabilidad de fallecimiento es significativa, sin que llegara a concretarse el tratamiento elegido. Esto implicaría un riesgo de subregistro de mortalidad precoz en ambas poblaciones de estudio, pero al ser los tiempos puerta-balón (angioplastia) mayores a los de puerta-aguja (trombolíticos), este subregistro podría afectar los resultados de mortalidad en perjuicio de los trombolíticos.
- No se analizó información respecto a si los pacientes recibieron tratamiento *in situ* en su institución o si fueron trasladados, ni los tiempos de traslado inter hospitalario. Tampoco se analizó la incidencia de complicaciones hemorrágicas y de accidente vascular encefálico o re-infarto en ambas poblaciones.

En conclusión, considerando que el factor tiempo es crucial y que la trombolisis está ampliamente disponible y puede ser administrada precozmente en todo el país, los resultados de este estudio están a favor de que su aplicación debería ser la primera opción para la gran mayoría de los pacientes y no parece justificarse el retardo generado por el traslado a un centro de hemodinamia, salvo cuando el tiempo para el mismo sea breve (43–45).

#### Bibliografía

1. Pouso J, Ruiz S, Viana E. Aspectos epidemiológicos del infarto agudo de miocardio en Montevideo. Rev Urug Cardiol 1989; 4(1):4-10.
2. Caccavo A, Álvarez A, Bello F, Ferrari A, Carrique A, Lasdica S EM. Incidencia poblacional del infarto con elevación del ST o bloqueo de rama izquierda a lo largo de 11 años en una comunidad de la provincia de Buenos Aires. Revista argentina de cardiología. Rev Argent Cardiol 2007; 75:185-188.
3. Krumholz HM, Wang Y, Chen J, Drye EE, Spertus 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(7):767.
4. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J. 2006; 27(19):2285–93.
5. Gagliardi J, Charask A, Higa C. Infarto agudo de miocardio en la República

- Argentina: Análisis comparativo en los últimos 18 años. Resultados de las Encuestas SAC. *Rev Argent Cardiol. Sociedad Argentina de Cardiología*; 2007;75(3):171–8.
6. Tajer CD, Mauro V, Charask A. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. En: Doval HC, Tajer CD, et al./Gagliardi J/GEDIC. Evidencias en Cardiología “De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas”. VII Edición. Argent.
  7. Lambert LJ, Brophy JM, Racine N, Rinfret S, L’Allier PL, Brown KA, et al. Outcomes of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Receiving and Not Receiving Reperfusion Therapy: The Importance of Examining All Patients. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1325.
  8. Sociedad Uruguaya de Cardiología, Departamento Clínico de Medicina del Hospital de Clínicas. Consenso uruguayo de manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Urug Cardiol* 2006; 21:48-95.
  9. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33(20):2569–619.
  10. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4):485–510.
  11. 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.
  12. Brodie BR, Stone GW, Cox DA, Stuckey TD, Turco M, Tchong JE, et al. Impact of treatment delay on outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: Analysis from the CADILLAC trial. *Am Heart J* 2006: 151(6):1231–8.
  13. Sociedad Uruguaya de Cardiología. Programa de Infarto Agudo de Miocardio (PIAM). *Rev Uruguaya Cardiol*. 2010; 25(3):217–25.
  14. Díaz P, Niggemeyer A. Proyecto de coordinación nacional para diagnóstico, valoración y tratamiento de los síndromes coronarios agudos en Uruguay. *Rev Uruguaya Cardiol*. 2013; 28 (3):412–8.
  15. Grines CL, Serruys P, O’Neill WW. Fibrinolytic Therapy: Is It a treatment of the past? *Circulation*. 2003; 107(20):2538–42.
  16. 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 May 19;338:b1807–b1807.
  17. Junker G. Tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo de miocardio. *Rev Uruguaya Cardiol*. 2013; 28(3):430–6.
  18. Tratamiento con fibrinolíticos en el IAM con elevación del segmento ST. Normativa de Cobertura. Fondo Nacional de Recursos. Montevideo, Uruguay. Febrero 2017.
  19. Procedimiento cardiológico intervencionista (PCI). Normativa de Cobertura del Fondo Nacional de Recursos. Fondo Nacional de Recursos. Montevideo, Uruguay. Diciembre 2016.
  20. Polanska-Skrzypczyk M, Karcz M, Bekta P, Kepka C, Sielatycki P, Ruzyllo W, et al. Total ischaemic time and 9-year outcomes in STEMI patients treated with pPCI. *Int J Cardiol*. 2015; 184(1):184–9.
  21. Wang TY, Fonarow GC, Hernandez AF, Liang L, Ellrodt G, Nallamothu BK, et al. The Dissociation Between Door-to-Balloon Time Improvement and Improvements in Other Acute Myocardial Infarction Care Processes and Patient Outcomes. *Arch Intern Med*. 2009 Aug 10; 169(15):1411.
  22. Flynn A, Moscucci M, Share D, Smith D, LaLonde T, Changezi H, et al. Trends in door-to-balloon time and mortality in patients with ST-elevation myocardial

- infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med.* 2010; 170(20):1842–9.
23. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted H-H, Trautner S, et al. System Delay and Mortality Among Patients With STEMI Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2010 Aug 18; 304(7):763.
  24. Spencer FA, Montalescot G, Fox KAA, Goodman SG, Granger CB, Goldberg RJ, et al. Delay to reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting to acute care hospitals: an international perspective. *Eur Heart J.* 2010; 31(11):1328–36.
  25. Viikilä J, Lilleberg J, Tierala I, Syväne M, Kupari M, Salomaa V, et al. Outcome up to one year following different reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: the Helsinki-Uusimaa Hospital District registry of ST-Elevation Acute Myocardial Infarction (HUS-STEMI). *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care.* SAGE Publications; 2013; 2(4):371–8.
  26. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med.* 2013; 369(10):901–9.
  27. Vora AN, Holmes DN, Rokos I, Roe MT, Granger CB, French WJ, et al. Fibrinolysis Use Among Patients Requiring Interhospital Transfer for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Care. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(2):207.
  28. Fordyce CB, Cairns JA, Singer J, Lee T, Park JE, Vandegriend RA, et al. Evolution and Impact of a Regional Reperfusion System for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Can J Cardiol.* 2016; 32(10):1222–30.
  29. Al'Aref SJ, Wong SC, Swaminathan R V., McNair P, Feldman DN, Kim LK, et al. Analysis of reperfusion time trends in patients with ST-elevation myocardial infarction across New York State from 2004 to 2012. *Int J Cardiol.* 2017; 232:140–6.
  30. Tran DT, Welsh RC, Ohinmaa A, Thanh NX, Kaul P. Temporal Trends of Reperfusion Strategies and Hospital Mortality for Patients With STEMI in Percutaneous Coronary Intervention - Capable Hospitals. *Can J Cardiol.* Canadian Cardiovascular Society; 2017; 33(4):485–92.
  31. García-García C, Ribas N, Recasens LL, Meroño O, Subirana I, Fernández A, et al. In-hospital prognosis and long-term mortality of STEMI in a reperfusion network. "Head to head" analysis: invasive reperfusion vs optimal medical therapy. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17(1):139.
  32. Danchin N, Puymirat E, Steg PG, Goldstein P, Schiele F, Belle L, et al. Five-Year Survival in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction According to Modalities of Reperfusion Therapy: The French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. *Circulation.* 2014; 129(16):1629–36.
  33. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: Data from the French registry on acute ST-elevation myocardial inf. *Circulation.* 2008; 118(3):268–76.
  34. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Boutitie F, Armstrong PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: A pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J.* 2011; 161(2):283–90.
  35. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, et al. Effect of Door-to-Balloon Time on Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(11):2180–6.
  36. Brodie BR, Hansen C, Stuckey TD, Richter S, Ver Steeg DS, Gupta N, et al.

- Door-to-Balloon Time With Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction Impacts Late Cardiac Mortality in High-Risk Patients and Patients Presenting Early After the Onset of Symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(2):289–95.
37. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AWJ, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(6):991–7.
  38. Nallamothu BK, Normand SLT, Wang Y, Hofer TP, Brush JE, Messenger JC, et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: A retrospective study. *Lancet* 2015;385(9973):1114–22.
  39. Registro Nacional del Tratamiento Intervencionista del Infarto Agudo de Miocardio en Uruguay (RENATIA). *Rev Urug Cardiol* 2006; 21(3):218–23.
  40. Grupo EMUFI. Estudio multicéntrico uruguayo de fibrinolíticos en el infarto (EMUFI). *Rev Urug Cardiol* 1993; 8:16-20.
  41. Simeone A. Reperusión del IAM en Uruguay 2016: A seis años del PIAM, ¿cómo estamos? *Rev Urug Cardiol.* 2016; 31(2):2.
  42. Cardozo C, Arambillete G. Uso de fibrinolíticos en el ámbito extrahospitalario en el síndrome coronario agudo con ST elevado. Experiencia en el departamento de Rocha. *Paciente Crítico* 2010; 18(2):43-8.
  43. Sinnaeve PR, Van De Werf F. Primary percutaneous coronary intervention not always the best reperfusion strategy? *Circulation.* 2014; 129(16):1623–5.
  44. Bogaty P, Brophy JM. STEMI Treatment 2016: Is Outcome Improvement Stalling and If So, Why? *Can J Cardiol.* Canadian Cardiovascular Society; 2016; 32(10):1193–6.
  45. Sinnaeve PR, Van De Werf F. Transporting STEMI patients for primary PCI: A long and winding road paved with good intentions? *Eur Heart J.* 2016; 37(13):1041–3.