**ESTRATEGIA FÁRMACO-INVASIVA EN EL MANEJO DEL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO CON SUPRADESNIVEL DEL ST**

“Estrategia fármaco-invasiva en IAM”

René Hameau D.1, Ricardo Blacud M.2, Mario Fanta A.2, Cristobal Alvarado L3,4., Cristobal Hameau D.5, Alfonso Olmos C.1, Osvaldo Perez P1.

1Unidad de Medicina Cardiovascular Integrada, Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile / Clínica Sanatorio Alemán, Concepción, Chile.

2 Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile

3 Unidad de Investigación Biomédica, Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile.

4 Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile

5 Alumno de Medicina, Universidad Andrés Bello, Chile.

Correspondencia a:

Dr. René Hameau Davanzo

Unidad de Medicina Cardiovascular Integrada, Hospital Las Higueras.

Alto Horno #777, Talcahuano, Chile.

Email: renehameau@gmail.com

Tablas: 2 / Figuras: 2

Recuento de palabras: 1515

Financiamiento externo. No

**ABSTRACT**

**Introducción**

En aquellos pacientes que no cuentan con acceso expedito a la angioplastia primaria, la estrategia fármaco invasiva, es decir, el uso de trombolisis como medida puente previo al estudio coronario, ha demostrado ser una alternativa segura.

**Objetivo**

Caracterizar a la población y los resultados clínicos de aquellos pacientes con infarto agudo al miocardio (IAMCEST) tratados mediante esta terapia fármaco-invasiva.

**Método**

Estudio observacional descriptivo de cohorte única que evalúo aquellos pacientes con IAMCEST que recibieron una dosis de trombolítico previo a su derivación para angioplastia primaria en el Hospital Las Higueras (HLH) entre los años 2018 y 2021. Para comparar los grupos se usó la prueba de Chi2 y/o regresión logística.

**Resultados**

Se identificó un total de 144 pacientes y con edad promedio de 45,5 años. No hubo diferencias al comparar la presentación clínica según score Killip al ingreso (p=ns). En pacientes no trombolizados, el 53,2% ingresó con el vaso ocluido (TIMI 0) vs un 26,57% en aquellos trombolizados (p <0.001). El grupo trombolizado requirió significativamente menos uso de tromboaspiración (3,47% vs 8,44%; p=0,014). A pesar de esto, ambos grupos lograron un flujo TIMI 3 post angioplastia en la mayoría de los casos (90,9 vs 92,3%; p= ns). La sobrevida a largo plazo fue similar en ambos grupos (Trombolizados 91% vs No-Trombolizados 86% ; p= ns)

**Conclusión:**

La estrategia fármaco-invasiva constituye una alternativa segura al compararla con la angioplastia primaria en centros que no disponen de acceso expedito a un centro con Hemodinamia.

**Palabras clave**: angioplastía primaria, infarto agudo al miocardio, estrategia fármaco invasiva, trombolisis.

**ABSTRACT**

**Introduction**

In those patients who do not have timely access to primary angioplasty, the pharmaco-invasive approach, that is, the use of thrombolysis as a bridging measure prior to the coronary angiography, has been shown to be a safe alternative.

**Ojective**

To characterize the population and clinical results of those patients with acute myocardial infarction (STEMI) treated with a pharmaco-invasive strategy.

**Methods**

Descriptive observational study of a cohort that evaluated patients with STEMI who received a dose of thrombolytic prior to their referral for primary angioplasty at Hospital Las Higueras (HLH) between 2018 and 2021. The Chi2 test and /or logistic regression was used for comparison.

**Results**

A total of 144 patients with a mean age of 45.5 years were identified. There were no differences when comparing clinical presentation according to the Killip score at admission (p=ns). In non-thrombolyzed patients, 53.2% were admitted with an occluded vessel (TIMI 0) vs 26.57% in thrombolyzed patients (p <0.001). The thrombolyzed group required significantly less use of thromboaspiration (3.47% vs 8.44%; p=0.014). Despite this, both groups achieved a post-angioplasty TIMI 3 flow in most cases (90.9 vs 92.3%; p= ns). Long-term survival was similar in both groups (Trombolized 91% vs. Non-Trombolized 86%; p= ns)

**Conclusion**:

The pharmaco-invasive strategy is a safe alternative when compared to primary angioplasty in centers that don`t have timely access to an Interventional Cardiology Cath lab.

**Keywords:** primary angioplasty, acute myocardial infarction, pharmaco- invasive strategy, thrombolysis.

**INTRODUCCIÓN**

El infarto agudo al miocardio con supradesniel del SDST (IAMCEST) continúa siendo uno de las principales causas de mortalidad en nuestro país y si bien la angioplastia primaria es el tratamiento de elección; sus beneficios dependen en gran parte de que esta sea realizada de forma oportuna.

Desafortunadamente, la evidencia actual muestra que un gran porcentaje de los IAMCEST no son revascularizados dentro de los tiempos sugeridos por las guías clínicas1 , impactando significativamente en la morbi-mortalidad de estos pacientes2

En este contexto surge la terapia “fármaco-invasiva” cuyo objetivo es administrar un trombolítico como terapia puente hasta la angioplastia primaria en centros que no cuentan con Hemodinamia in situ.

El objetivo de este trabajo será caracterizar a la población asi como los resultados clínicos inmediatos y a mediano plazo de pacientes con IAMCEST tratados mediante la estrategia fármaco-invasiva en nuestro centro.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional descriptivo de cohorte única que evalúo características clínicas y resultados de los pacientes con diagnóstico de infarto agudo al miocardio con SDST que recibieron una dosis de trombolítico previo a su derivación para angioplastia primaria en el Hospital Las Higueras de Talcahuano (HLH) entre Enero de 2018 y Junio de 2021. Este trabajo cumple con todos los requisitos del Comité de Ética del Hospital Las Higueras y con los principios éticos para la investigación en seres humanos de la Declaración de Helsinki año 2013.

Utilizando la base informática de Hemodinamia (“Cathreport”), se analizaron las variables clínicas , comorbilidades , características angiográficas y del procedimiento asi como las complicaciones intraoperatorias. Se consultó al Registro Civil para los datos de mortalidad y fecha de defunción de los pacientes.

También se revisó la ficha clínica y base de datos de FONASA para identificar eventos adversos reportados (Ej: Activación G.E.S. de IAM, G.E.S. de ACV, etc) durante el seguimiento.

Para la descripción de variables cualitativas se empleó tablas de frecuencia. Las variables cuantitativas se describieron con la media ± desviación estándar si su distribución es normal. En caso contrario, se utilizó mediana + valores min-max.

Se utilizó el test de Chi2 y/o una regresión logística para la búsqueda de asociaciones entre variables. Para el análisis de mortalidad se utilizó un gráfico de Kaplan Meier y test de Log rank . Cálculos estadísticos realizados con STATA 14.

**RESULTADOS**

**Características de la población**

Entre Enero de 2018 y Junio de 2021, se identificaron 938 pacientes cursando un IAM con SDST y de los cuales el 15% (n=144) fueron sometidos a la estrategia fármacoinvasiva.

La **Tabla 1** muestra las características clínicas de ambos grupos. Cabe destacar que el porcentaje de mujeres asi como la prevalencia de HTA y DM2 fueron superiores en el grupo trombolizado.

Todos los pacientes recibieron Tenecteplase ajustado por edad/peso y el tiempo promedio desde el momento de la trombolisis hasta su ingreso a Hemodinamia fue de 127 minutos (Rango 80 – 282 min).

Respecto de la presentación clínica , la presentación en Killip I correspondió al 95.4% del grupo trombolizado y al 93,3% del grupo no trombolizado. El shock cardiogénico correspondió al 2,08% y 1,01% respectivamente.

**Características del procedimiento**

El acceso radial se utilizó en la mayoría de los pacientes y cerca de un 2% requirió del acceso femoral.

Angiográficamente se encontró diferencias en el flujo del vaso al ingreso con un 26% de los pacientes trombolizados con TIMI 0 vs. un 53% en aquellos no trombolizados (p <0,05).

La **Tabla 2** muestra las características del procedimiento.

El grupo trombolizado requirió significativamente menos tromboaspiración que aquellos del grupo control (3,37 vs 8,44% ; p <0,05). A pesar de esto, no hubo diferencias en el resultado y ambos lograron un flujo TIMI 3 final en porcentaje similar.

**Complicaciones y resultados alejados**

La tasa de **complicaciones intraprocedimiento** (no reflow, disección coronaria, perforación, etc.) fueron comparables entre ambos grupos.

No hubo diferencias respecto de eventos hemorrágicos mayores (ACV hemorrágico, sangrado con necesidad de transfusión, etc) a 30 días.

En el grupo con trombolisis, se registró solo 1 evento de accidente cerebrovascular hemorrágico en una mujer de 73 años que fallece dentro de las primeras 24 horas. Dentro del grupo de angioplastia primaria, se registró 1 evento hemorrágico con desenlace fatal al 9º día de tratamiento , por sangrado desde una fístula AV en un hombre de 72 años.

Tanto la sobrevida a 30 días (Trombolisis 95,1% vs No Trombolisis 92,3%) como la del seguimiento alejado (91,1% vs 86,2%) fueron comparables en ambos grupos (p 0,096). (**Figura 1**)

**Análisis de subgrupos**

En este punto, destaca que las mujeres fueron un grupo con mayor prevalencia de patologías cardiovasculares (DM e HTA) y que los hombres tuvieron una sobrevida significativamente superior (89,5 vs 77,6%; HR 0,43; IC95% 0,29 -0,62)

**(Figura 2)**

Al estratificar estos datos, observamos que estas diferencia de mortalidad entre sexos , depende principalmente de los resultados del grupo no-trombolizado (HR hombres 0,43; IC95% 0,29 – 0,64) pero que el riesgo es similar en el grupo trombolizados (HR hombres 0,49 ; IC95% 0,13 – 1,79).

**DISCUSIÓN**

Esta serie que evalúa los resultados de la estrategia fármaco-invasiva frente a la angioplastia primaria muestra desenlaces comparables tanto en eficacia como en seguridad y corresponde a una de las mayores experiencias reportadas en Chile.

La angioplastia primaria es la terapia de elección del IAM ya que logra reducciones significativas en las tasas de mortalidad cardiovascular, reinfarto, eventos cardiovasculares mayores y tasas de sangrado frente a la trombolisis.

Sin embargo , el acceso a esta terapia no es uniforme para todos los territorios y es en ese escenario que surge el concepto de “estrategia fármaco – invasiva” que es definida como aquella fibrinolisis seguida sistemáticamente por una angioplastia diferida , habitualmente entre las 3 y las 24 horas posteriores.

Este estudio incluye una población del mundo real, sin criterios de exclusión, lo cual permite reflejar las condiciones actuales del manejo de estos pacientes en regiones. Cabe destacar que globalmente se trata de pacientes con alta carga de patologías cardiovasculares , muchos de ellos provenientes de sectores rurales y con acceso limitado a controles médicos.

Los buenos resultados de la estrategia fármaco-invasiva en términos de sobrevida a mediano plazo refuerzan esta alternativa especialmente para localidades alejadas de nuestro territorio aunque sin olvidar que estos pacientes deber ser derivados a la brevedad para un estudio invasivo.

En este grupo de pacientes que requieren tiempos de traslados prolongados, la trombolisis previa permitiría mantener la permeabilidad del vaso en un gran porcentaje de ellos ( Aunque 1 de cada 4 pacientes trombolizados persistió con oclusión total del vaso culpable).y disminuir la carga trombótica lo cual simplifica el procedimiento mismo de la angioplastia primaria.

Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por el estudio pivotal STREAM3 que aleatorizó a 1089 pacientes con IAMCEST (< 3 horas desde el inicio de los síntomas y sin posibilidad de angioplastia < 60 min) a una PCI primaria vs trombolisis seguido de Coronariografía entre las 6-24 horas posteriores.

De forma similar , en este estudio no hubo diferencias entre ambas estrategias al comparar el desenlace primario compuesto muerte por cualquier causa, shock, falla cardiaca o reinfarto a 30 días (TNK 12,4% vs PCI 14,3% , p 0,24). Tampoco hubo diferencias al comparar por separado la mortalidad, reinfarto, rehospitalizacion ni desarrollo de falla cardiaca. Sí hubo un incremento leve en la tasa de hemorragia intracraneal en el grupo trombolizado ( 1,0% vs 0,2% , p 0,04) pero esta diferencia no fue significativa tras la enmienda del protocolo de trombolisis.

La baja tasa de complicaciones post trombolisis en nuestro trabajo puede tener varias explicaciones. En primer lugar, al no tratarse de una intervención aleatorizada , es posible que los médicos a cargo excluyeran de esta terapia a aquellos pacientes de mayor riesgo o con mayor fragilidad. También pudo haber influido el ajuste de dosis en pacientes > 75 años. Por último, a pesar de haberse revisado numerosos registros (Ficha clínica, activación GES, certificados de defunción, etc) , existe la probabilidad de un subregistro de este tipo de complicaciones.

Respecto del análisis de subgrupos, la elevada mortalidad femenina es un elemento que se repite en numerosas series clínicas4 y es un reflejo de la urgente necesidad de políticas públicas enfocadas a este grupo. El hecho que esta diferencia se observe principalmente a expensas del grupo no-trombolizado , nos debe hacer recalcar la importancia de disminuir los tiempos de isquemia y lograr la reperfusión en tiempos cercanos a lo recomendado por las guías clínicas.

Respecto de las limitaciones de esta publicación podemos mencionar que se trata de un trabajo no aleatorizado y de un único centro por lo que no es totalmente extrapolable a los resultados en otros territorios del país . En la misma línea, la decisión de la trombolisis quedó a criterio del médico que deriva al paciente y el manejo post infarto se realizó en Hospitales de diversa complejidad lo cual pudo influir en los resultados alejados, especialmente respecto de la prevención 2ria posterior. Tampoco se cuenta con registro de las horas totales de isquemia, elemento que claramente influye en los resultados clínicos.

**CONCLUSIÓN**

La estrategia fármaco-invasiva constituye una alternativa segura al compararla con la angioplastia primaria en hospitales que no disponen de acceso expedito a un centro con Hemodinamia.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon C, Fonarow G, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2010;56:254-263

2. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted H, Traurner S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. JAMA 2010;304:763-771

3. Armstrong P, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med 2013; 368:1379-1387

4. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger C, Armstrong P, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;302:874-82.

**Figura 1: Curvas comparativas de sobrevida a mediano plazo entre pacientes trombolizados y no trombolizados.**

**Figura 2: Curvas comparativas de sobrevida a mediano plazo entre hombres y mujeres**

**Tabla 1: Características basales de la población**

HTA: hipertensión arterial, DM2 : Diabetes mellitus tipo 2, DLP: dislipidemia, IAM: Infarto agudo al miocardio, TACO: Terapia anticoagulante oral, ERC: Enfermedad renal crónica, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IMC: Índice de masa corporal , NS: valor no significativo

**Tabla 2:** **Características del procedimiento**

AHA: American Heart Association, ACC: American College of Cardiology, IVUS: Ultrasonido intravascular, OCT: Tomografía de coherencia óptica, TCI: Tronco coronario izquierdo, ADA: Arteria descendente anterior, ACX: Arteria circunfleja, ACD: Arteria coronaria derecha