

Tratamiento trombolítico en el manejo del infarto agudo del miocardio. Experiencia en San José, Costa Rica

María Lidiette Esquivel A.*, Mario Bolaños A.** , Luis Romero T.***

Resumen

Justificación y objetivos: Los medicamentos trombolíticos son actualmente drogas de primera línea en el manejo del infarto agudo del miocardio (IAM) y deben ser aplicadas lo más tempranamente después del inicio de los síntomas. En Costa Rica se utilizan desde 1986, por lo que se quiere conocer con qué frecuencia se administran, el tiempo que transcurre entre la aparición de los síntomas y la aplicación del medicamento, así como las razones por las que no se utilizan.

Métodos: El presente es un informe parcial de un estudio prospectivo, descriptivo y multicéntrico cuyo gran objetivo general era conocer el manejo actual que se le da al infarto agudo del miocardio en 4 países de América Latina incluyendo Costa Rica. El estudio se llevó a cabo en tres hospitales del área metropolitana entre el 01 de noviembre de 1993 y el 30 de setiembre de 1994. Para tal efecto se utilizó un cuestionario estandarizado que fue llenado por los médicos investigadores durante el internamiento. Se estudiaron todos aquellos pacientes que se presentaron al hospital durante las primeras 24 horas del inicio de los síntomas de infarto agudo del miocardio (IAM) como único criterio de inclusión. El diagnóstico de IAM fue hecho por los médicos tratantes.

Resultados: Se estudiaron 201 pacientes con infarto inminente con promedio de edad de 59.2 años, de los cuales el 53.7% recibieron trombolíticos, todos ellos estreptoquinasa (SK) endovenosa. El tiempo transcurrido para llegar al hospital a partir del inicio de los síntomas fue de 8.2 horas con mediana de 11 horas. Aquellos pacientes a los que se les aplicó SK, un total de 108, llegaron al hospital en un promedio de 6.27 horas con mediana de 5.3 horas. Las razones más frecuentes para no utilizar SK, fueron: el tiempo transcurrido mayor de 6 horas entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de infarto en 47 pacientes,

en 18 casos la edad mayor de 70 años y en once casos sin contraindicaciones aparentes no se les administró la droga a pesar de haberse presentado a urgencias durante las primeras 6 horas.

Conclusión: Más del 50% de los pacientes se vieron beneficiados al haber recibido SK. Sin embargo para el grupo general el tiempo que transcurrió entre el inicio de los síntomas y el momento de recibir atención en el hospital fue largo, de más de 8 horas. Si este período se acortara, un porcentaje más alto de individuos recibiría el medicamento y más importante aún, los beneficios de la reperfusión en cuanto a mortalidad serían mayores. (AMC, 1997; vol 39 (2):28-32)

Descriptor: trombolisis, infarto agudo del miocardio, estreptoquinasa, terapia de reperfusión.

Introducción

Dos décadas de investigación han demostrado el valor de la terapia de reperfusión en pacientes con IAM y la importancia de iniciar temprano el tratamiento^{1,2}. El infarto agudo del miocardio, usualmente resulta de una oclusión total o casi total de una arteria epicárdica, producida por la ruptura de una placa aterosclerótica compleja complicada con un trombo. Esta oclusión resulta en isquemia profunda y prolongada que lleva a daño irreversible de las células miocárdicas y a necrosis o muerte celular en una forma dependiente del tiempo. La terapia trombolítica al lisar los trombos intracoronarios libera la hipoxia y detiene la muerte celular. La razón para usar terapia de reperfusión se basa en dos observaciones: la alta prevalencia de trombos oclusivos en el infarto temprano y el conocimiento de que la progresión de la necrosis se puede parar con pronta reperfusión. Muchos estudios bien diseñados y al azar han demostrado el efecto beneficioso de los trombolíticos en la sobrevida después de IAM. Según se desprende de un mega estudio publicado recientemente³ que agrupó 58.600 pacientes, los trombolíticos reducen la mortalidad temprana post IAM en un 18% cuando se comparan con placebo. También ha sido demostrado que, entre más temprana sea la aplicación de los trombolíticos independientemente de cual se use, mayor es el beneficio en sobrevida, ya que con el avance del tiempo, la mortalidad aumenta en 1% con cada hora de retraso en el tratamiento. Así pues, la disminución en mortalidad es de 47% si son aplicados en la primera hora^{3,4,5} y de 25% si son aplicados en las primeras 6 horas⁵. La aplicación de trombolisis inclusive

* Servicio de Cardiología, Hospital México, San José. CCSS.

** Servicio de Cardiología, Hospital San Vicente de Paul, Heredia, CCSS

*** Servicio de Cardiología, Hospital Monseñor Sanabria, Puntarenas. CCSS

Dirección de la investigadora principal: Apdo 172 -1017 San José Costa Rica.

Abreviaturas: HM, Hospital México; HCG, Hospital Calderón Guardia; HSJD, Hospital San Juan de Dios; IAM, infarto agudo del miocardio; SK, estreptoquinasa; t-PA, activador tisular del plasminógeno; OMS, organización mundial de la salud; OPS, organización panamericana de la salud

hasta 12 horas después de haberse iniciado los síntomas del infarto ha mostrado una leve diferencia estadísticamente significativa en reducción de mortalidad si se comparan con placebo. Su administración 12 horas después del infarto no ha demostrado ningún beneficio³. La reducción absoluta en mortalidad es de 30 vidas por cada 1000 de aquellos que los reciben en las primeras 4 horas y de 20 en los atendidos en las primeras 6 horas. Sin embargo esta intervención conlleva a 3.9 accidentes cerebrales por cada 1000 pacientes, la mayoría de carácter hemorrágico.

Los trabajos iniciales en terapia trombolítica se concentraron en la administración intracoronaria de SK o agentes de reperfusión de primera generación. La investigación continua ha llevado al desarrollo de agentes tanto de segunda como de tercera generación y también al refinamiento en los esquemas de administración. Los trombolíticos disponibles para su uso clínico varían con respecto a su selectividad de la fibrina, antigenicidad, efectos colaterales y costo. La SK provoca antigenicidad, no tiene especificidad por la fibrina de los trombos y produce en algunos casos hipotensión arterial. El t-PA es más selectivo de la fibrina pero es 10 veces más caro que la SK. Dos grandes estudios, el GISSI 2^o y el ISSIS 3^o con un total 66.000 pacientes, no demostraron diferencia entre la estreptoquinasa y el t-PA utilizando el régimen convencional para la administración de t-PA con respecto a mortalidad por IAM y sí un aumento en el índice de accidente vascular hemorrágico con t-PA. Posteriormente se desarrolló un régimen acelerado para administrar el t-PA en menos tiempo tratando con esto de aumentar los índices de permeabilidad de los vasos. El régimen convencional consiste en administrar 100 mg de t-PA en infusión continua en un periodo de 180 minutos; mientras que en el régimen acelerado se administran dos tercios de la misma dosis en 30 minutos y el resto en una hora. El activador tisular recombinante del plasminógeno (t-PA o alteplasa) resultó ligeramente superior a la SK intracoronaria y endovenosa solamente en el estudio GUSTO 1 que utilizó el régimen acelerado para la administración del t-PA⁸ en 41.021 pacientes y comparó la t-PA con la SK. En este estudio la mortalidad del grupo bajo t-PA más heparina endovenosa fue un 1% inferior con respecto al grupo con SK más heparina. Aquí se demostró un ligero aumento en el riesgo de accidente vascular cerebral hemorrágico en los pacientes que recibieron t-PA. Actualmente la molécula de t-PA, llamada t-PA silvestre, se ha modificado con el objeto de lograr mayor poder lítico y menos riesgo de sangrado. Dentro de estas nuevas moléculas o agentes de tercera generación se encuentran el r-PA o reteplasa, el TNK mutante del t-PA, y el n-PA⁹. La reteplasa tiene una vida media prolongada y parece ofrecer trombolisis más rápida y alcanzar más permeabilidad de los lesiones coronarias. Las otras dos tienen una vida media prolongada, producen trombolisis más rápida y completa, y parecen disminuir el riesgo de sangrado en animales de laboratorio¹⁰. Sin embargo, más importante que la selección del agente trombolítico particular es evitar el retraso en su administración¹.

En Costa Rica se aplicaron por primera vez las drogas trombolíticas en 1986 durante un estudio piloto de 20 casos tratados en la unidad de terapia intensiva del Hospital México

(Artiñano M, comunicación personal). El programa oficial de la Caja Costarricense de Seguro Social empezó en 1989 e incluye todos los hospitales del país. Dada la importancia de los trombolíticos en la sobrevida de estos pacientes, se decidió investigar cual es la frecuencia con que se aplica en los hospitales del área metropolitana de San José, Costa Rica, así como el tiempo que se requiere para su administración, y las razones que justificaron no administrarlos.

Materiales y métodos

Esta investigación forma parte de un estudio prospectivo, descriptivo y multicéntrico efectuado en 4 países latinoamericanos, cuyo gran objetivo general era conocer sobre el estado actual del manejo del IAM como marcador de salud en Colombia, Venezuela, Uruguay y Costa Rica. Este proyecto fue financiado por la OPS y coordinado por el Instituto Mario Negri de Milán, Italia. El estudio principal de donde se derivan estos datos fue realizado entre el 01 noviembre de 1993 y el 30 de setiembre de 1994. Se utilizó un cuestionario estandarizado que fue diseñado por el grupo investigador de los cuatro países en un taller de trabajo efectuado en Costa Rica en marzo de 1993. Los datos aquí presentados son parte de los obtenidos sobre el uso de tecnologías médicas en el manejo del IAM en los hospitales Dr Calderón Guardia, San Juan de Dios y México. El único criterio de admisión al estudio consistió en que el paciente hubiera iniciado los síntomas de infarto durante las últimas 24 horas independientemente de su edad y sexo. En todos los casos los médicos tratantes hicieron el diagnóstico de infarto inminente sin interferencia de los investigadores. Asimismo, ninguno de los investigadores participó en el tratamiento de los pacientes. El médico investigador llenó el cuestionario diseñado para la recolección de la información durante el período de hospitalización directamente del paciente. Los datos sobre el uso de los agentes trombolíticos fueron tomados del expediente clínico así como el tipo de agente seleccionado, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la administración del medicamento y su vía de aplicación.

TABLA 1
Características de los Pacientes

	Si (%)	No conoce
Diabetes (n=201)	40 (20)	-
DM mal controlada (n=40)	5 (12.5)	7 (17.5)
Obesidad (n=201)	92 (45.7)	8 (4.0)
Hipert. Arterial (n=201)	111 (55.2)	-
Hta. Mal controlada (n=111)	20 (18.0)	33 (29.7)
Tabaquismo (n=201)	129 (64.2)	-
Fumador activo (n=129)	61 (47.3)	-

El análisis estadístico se realizó con el programa EPIINFO 6 versión 6.01: A Word Processing, Database and Statistics Program for Public Health del Center for Disease Control & Prevention (CDC), U.S.A. y de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra Suiza.

Resultados

Entraron en el estudio 204 pacientes de los cuales tres fueron excluidos durante las primeras 24 hs porque se descartó el diagnóstico de IAM. La muestra por lo tanto consiste de 201 pacientes de los cuáles 150 fueron hombres (75%) y 51 mujeres (25%).

La tabla 1 muestra las características de la población estudiada. La droga utilizada fue en todos los casos SK, y la vía de aplicación fue la endovenosa a dosis de 1.500.000 UI. A 108 pacientes se les administró SK (54%; tabla 2), 22 fueron mujeres (10.9%) y 86 hombres (42.7%). La edad promedio de hombres y mujeres en el grupo de los tratados con SK fue de 58,8 y 64.9 años respectivamente. La edad media del grupo total fue de 61.1 años con un rango de 14 a los 99 años. El Hospital Calderón Guardia presentó una frecuencia de utilización de la trombolisis más baja con una diferencia estadísticamente significativa entre éste hospital y los otros 2 ($p = 0.0012$; tabla 2).

El tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso al hospital fue de un promedio de 8.2 h con mediana de 11 h y de promedio 6.27 con mediana de 5.3 h para el grupo total y el grupo que recibió SK respectivamente.

La tabla 3 muestra el tiempo entre el inicio de los síntomas y la aplicación del medicamento en los 104 pacientes en que se documentó éste, en cuatro pacientes no se precisó la hora exacta a la que se les inyectó la SK. La tabla 4 muestra los criterios para no utilizar el tratamiento trombolítico en ciertos pacientes, para cada uno de los hospitales estudiados. El 50% fue debido a tiempo prolongado entre el inicio de los síntomas y el arribo al hospital y en el 19% se consideró la edad una contraindicación para utilizar el medicamento trombolítico. En el Hospital Calderón Guardia incidió tanto este factor como el factor edad y el hecho de que 9 pacientes que llegaron al hospital antes de las primeras 6 horas no fueron tratados a pesar de no tener contraindicación aparente.

Discusión

Proporcionalmente, el índice de utilización de los trombolíticos en el paciente en la fase aguda del IAM es alto en Costa Rica (53.7%), si se comparan estos resultados con dos registros contemporáneos relacionados con trombolisis. En el registro nacional de infarto de miocardio de los Estados Unidos, que contaba con 200.000 pacientes hasta 1993, el 25% de los pacientes que se egresaron con el diagnóstico de IAM recibieron trombolisis¹¹. En el registro MITI (Myocardial Infarction Triage

TABLA 2
Tratamiento trombolítico por hospital

	HCG n(%)	HM n(%)	HSJD n(%)	TOTAL n
SI	21 (34.4)*	51(63.8)	36(60.0)	108(53.7%)
NO	40 (65.6)	29(36.3)	24(40.0)	93(46.3%)
Total	61	80	60	201

* $p=0.0012$ comparado con el HM y el HSJD

TABLA 3
Tiempo entre el inicio de los síntomas
y la aplicación de SK

Tiempo (Hrs)	Nº de Pacientes	Porcentaje
0-1	7	6.5
1-2	9	8.3
2-3	18	16.7
3-4	20	18.5
4-6	25	23.1
6-8	8	7.4
8-12	6	5.5
> 12	11	10.2
Desconocido	4	3.7
TOTAL PACIENTES	108	100

and Intervention), de la gran área metropolitana de Seattle, llevado de 1988 a 1993 solo el 22% de los pacientes con diagnóstico de IAM recibieron terapia trombolítica¹². Sin embargo el tiempo que transcurrió entre el inicio de los síntomas y la presentación al hospital fue muy largo ya que la mediana fue de 11 horas, lo cual indica que la mayoría de los pacientes llegaron muy tarde. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de IAM y la presentación al hospital correlaciona con la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo¹³. Hallazgos de los estudios clínicos más grandes han mostrado consistentemente una relación entre tratamiento temprano y mejoría en la sobrevida a corto plazo y mejoría en la función ventricular¹. En el estudio GUSTO 11⁴ la mortalidad a 30 días fue de 5.6% en los pacientes que llegaron al hospital en la primera hora y de 8.6% en aquellos que retardaron su llegada por más de 4 horas. En base a esta evidencia científica, el Instituto Nacional de Corazón Sangre y Pulmón de los Estados Unidos lanzó un programa de alerta que promueve la meta de alcanzar el

TABLA 4
Criterios para no utilizar tratamiento trombolítico
por hospital

Criterio	HCG	HM	HSJD	TOTAL (%)
Tiempo de evolución	18	14	15	47 (50.5)
Edad del paciente	9	5	4	18 (19.4)
Causa desconocida	9	0	2	11 (11.8)
Duda	0	3	2	5 (5.4)
Otros	1	0	1	2 (2.2)
Úlcera péptica	0	2	0	2 (2.2)
Recusitación cardio-pulmonar al ingreso	0	2	0	2 (2.2)
Shock	1	1	0	2 (2.2)
SK previa	1	0	0	1 (1.1)
Cirugía Reciente	0	1	0	1 (1.1)
Sangrado digestivo	0	1	0	1 (1.1)
Taponamiento cardiaco	1	0	0	1 (1.1)
TOTAL	40	29	24	93 (100.0)

tratamiento en los primeros 60 minutos. Sin embargo se sabe que los pacientes con IAM frecuentemente se retrasan en presentarse al hospital. En un estudio de Minnesota¹⁵ que analizó 2409 pacientes de 37 hospitales con IAM, se encontró que el 40% de los pacientes se presentaron al hospital más de 6 horas después de iniciados los síntomas. Los factores relacionados en este caso incluyeron sexo femenino, edad avanzada, historia de insuficiencia cardíaca congestiva, y la aparición de síntomas en la tarde o la noche.

La mayoría de los estudios reportan que la mediana del tiempo para llegar al hospital está entre las 2 y las 6,5 horas^{15,16}, tiempo que es casi la mitad al encontrado en nuestros casos. Muchas investigaciones coinciden en que se necesita una estrategia multidimensional si se quiere disminuir la mortalidad acortando el tiempo de presentación al hospital. Sin embargo, es fundamental la identificación de los factores que contribuyen a este retraso en cada área de referencia de los diferentes hospitales. Además, se deben analizar los factores que producen retraso en la atención al paciente una vez que éste ha llegado al hospital. Por lo tanto, la proporción de pacientes que no reciben tratamiento podría ser reducida con medidas de salud pública como campañas educativas dirigidas a las personas de alto riesgo de desarrollar IAM y a aquellas que se identifiquen como personas con tendencia a acudir tarde al hospital. También deben tomarse en cuenta otros factores no menos importantes como medios de transporte y el tránsito hacia los centros de referencia. Por otro lado, los trombolíticos también deben ser aplicados a los pacientes que ingresan 6-12 horas después de iniciados los síntomas de IAM, ya que actualmente se sabe que también hay una reducción en la mortalidad temprana (hasta 35 días) en este grupo³. Además, el factor edad avanzada ya no se considera una contraindicación³, como ocurría en la época en que se realizó el presente estudio, con lo cual aumentaría el número de candidatos para tratamiento trombolítico.

Abstract

Objectives: Thrombolytic agents are considered first line drugs in the management of acute myocardial infarction (AMI), and therefore they must be given as early as possible after the onset of symptoms. They are available for clinical use in Costa Rica since 1986, however, it is important to know how often they are used, how early since the onset of symptoms and the reasons why they are not given in many cases.

Methods: This is a partial report from a prospective, descriptive and multicenter study aimed at assessing the current management of AMI in 4 Latin American countries including Costa Rica. It was carried out in 3 Hospitals from the Metropolitan Area of San José from November 1st, 1993 until September 4th, 1994. A standardized questionnaire was filled out by the investigators during the hospitalization of the patients studied. All the patients admitted to the hospitals with symptoms of AMI within the first 24 hours after the onset of symptoms were included. The diagnosis of AMI was made by the admitting physicians and the investigators did not participate in their management.

Results: 201 patients with AMI were studied. Average age was 59.2 years, of which 53.7% received thrombolytic therapy (intravenous SK). The mean time interval between the onset of

symptoms and arrival to the hospital was 8.2 hours with a median of 11 hours. 108 patients received SK, they arrived to the hospital in a mean time interval of 6.27 hours with a median of 5.3 hours. The reasons why in many patients SK was not administered were: time interval between onset of symptoms and diagnosis of AMI longer than 6 hours in 47 patients, age over 70 in 18 cases, and in eleven patients there were no obvious contraindications for SK despite the fact that the diagnosis of AMI was done in less than 6 hours since the onset of symptoms. **Conclusions:** More than 50% of the patients with AMI received SK. However, in general, the time lapsed between the onset of symptoms and the hospital arrival was over 8 hours. If this time lapse could be reduced, a higher percentage of patients would receive SK, and therefore the benefits of the reperfusion therapy would be greater.

Reconocimientos

Al Dr Julio González Molina asesor de la OMS para Centroamérica en ese momento y actualmente para México por su invaluable apoyo en la realización de este proyecto.

A la OMS a través de la OPS por la financiación completa del estudio.

A los Dres Gianni Tognoni y Aldo Maggioni del Instituto Mario Negri de Milán, Italia por su asesoría en el diseño del estudio.

Referencias

- 1 Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Problems in Cardiology* 1996;21:591-659.
- 2 Gunnar RM, Bourdillon PVD, Dixon DW, et al ACC/AHA Task Force report. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:249-92.
- 3 Fibrinolytic Therapy Trialists' Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;41:737-42.
- 4 Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-401.
- 5 Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al., for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Project Group. Prehospital-initial vs hospital initiated thrombolytic therapy. *JAMA* 1993;270:1211-16.
- 6 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-2. A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:65-71.
- 7 ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: A randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-70.
- 8 The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
- 9 Smalling RW. Molecular biology of plasminogen activators: what are the clinical implications of drug design? *Am J Cardiol* 1996;78 (12A):2-7.
- 10 Bode C, Nordt TK, Peter K, Samling RW, Runge MS, Kubler W. Patency trials with reteplase (r-PA): what do they tell us? *Am J Cardiol* 1996; 78 (12A):16-19.
- 11 The USA myocardial infarction registry. *Circulation* 1993;90:2103-2114.
- 12 Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al., for the MITI (myocardial infarction triage and intervention) Project Group. Early treatment with thrombolytic therapy: results from the myocardial infarction, triage, and intervention prehospital trial. *JAMA* 1993;270:1211-6.
- 13 Tury ZG, Stone PH, Muller JE, Parker C, Rude RE, Raabe DE, et al. Implications for acute intervention related to time of hospital arrival in acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1986;58:203-9
- 14 Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, et al. Time from symptom onset to treatment and outcomes after

thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1646-55.

15 Jerry H. Guwitz, MD; Thomas J. McLaughlin, ScD; Donald J. Willison et al. Delayed hospital presentation in patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1997;126:593-599.

16 Yarzebski J, Godberg RJ, Gore JM, Alpert JS. Temporal trends and factors associated with extent of delay to hospital arrival in patients with acute myocardial infarction: The Worcester heart Attack Study. *Am Heart J.* 1994;128:255-63.