

## ARTICULO ORIGINAL

**Resultados del tratamiento trombolítico con estreptoquinasa recombinante en pacientes ancianos y no ancianos.****Results of thrombolytic treatment with recombinant streptokinase in elderly and non elderly patients.**

Dr. René Tomás Manso Fernández<sup>1</sup>, Dr. Francisco Valladares Carvajal<sup>2</sup>, Dr. Claudio González Rodríguez<sup>3</sup>, Dr Marcos D. Iraola Ferrer<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Especialista de I Grado en Medicina Interna. Diplomado en Cuidados Intensivos. Profesor Asistente. Jefe de la sala municipal de terapia intensiva de Aguada. Cienfuegos. <sup>2</sup>Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de II Grado en Cardiología. Diplomado en Cuidados Intensivos. Unidad de Cuidados Integrales del corazón. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos. <sup>3</sup>Especialista de II Grado en Cardiología. Diplomado en Cuidados Intensivos. Profesor Asistente. Unidad de Cuidados Integrales del Corazón. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos. <sup>4</sup>Especialista de I Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva Y Emergencias. Vicedirector de Urgencias. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos. Cuba

**RESUMEN**

**Fundamento:** Los grandes avances acaecidos en la medicina moderna en los últimos 30 años, han impregnado al tratamiento del infarto agudo del miocardio un gran dinamismo y eficiencia, lo que permite hoy mostrar resultados alentadores, tanto en la disminución de la mortalidad como también en la mejoría de la calidad de vida del paciente. **Objetivo:** Precisar los resultados del tratamiento con estreptoquinasa recombinante, en ancianos y no ancianos con infarto agudo del miocardio. **Métodos:** Estudio prospectivo observacional de 325 pacientes ingresados con infarto agudo del miocardio en el Hospital Provincial Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", de Cienfuegos, que recibieron terapéutica trombolítica con estreptoquinasa recombinante (Heberquinasa) a la dosis de 1 500 000 unidades, y tratamiento conjunto con 325 mg de ácido acetilsalicílico. **Resultados:** La presencia de infarto fue más frecuente en el sexo masculino (68,31 %); asociado en mayor porcentaje al tabaquismo, la hipertensión arterial, la hipercolesteronemia en los pacientes menores de 74 años; la hipertensión arterial y la diabetes en los mayores de 75 años; la cara anterior (44,6 %), fue la más afectada y la terapia trombolítica se realizó con una media de 211, 76 minutos. Los fallecidos aumentaron con la edad. El

hecho de estar clasificado hemodinámicamente en un Killip-Kimball (K-K) grado III –IV, haber tenido arritmias graves y rotura cardiaca fueron la variables que se asociaron de forma significativa con la mortalidad.

**Palabras Clave:** Terapia trombolítica; infarto del miocardio

**ABSTRACT**

**Fundament:** The great advances of modern medicine in the last 30 years, have deepened on the treatment of acute myocardial infarct dynamically and efficiently, allowing at present to show good results not only in the decrease of the mortality rate but also in the improvement of the patient's quality of life. **Objective:** To offer the precise results with recombinant streptokinase in elder and non-elder patients with an acute myocardial infarct. **Method:** prospective observational study of 325 patients admitted with a diagnosis of an acute myocardial infarct at the "Dr. Gustavo Aldereguia Lima" Hospital. These patients received thrombolytic treatment with recombinant streptokinase (Heberkinase) i a dose of 1 500 000 units, and treatment with 325 mg of acetil salicylic acid too. **Results:** The presence of the infarct was more frequent in males (68,31%) mainly associated to the smoking habit, Hypertension, and

**Recibido:** 24 de enero de 2005

**Aprobado:** 15 de marzo de 2005

**Correspondencia:**

Dr. René Tomás Manso Fernández

J´ Sala Municipal de Terapia Intensiva de Aguada de Pasajeros. Cienfuegos.

cholesterolemia in patients less than 74 years of age and in those patients aged 75 or more, the infarct was associated to Hypertension and Diabetes. The most affected side of the heart was the anterior part(44,6%), and the thrombolytic treatment was developed in an average of 211, 76 minutes. Deaths increased with age. The most significant variables associated to mortality in the infarcted patients were the fact of being hemodinamically classified into a Killip-Kimball (K-K) Grade III-IV and having had arrhythmia and cardiac rupture.

**Key words:** Thrombolytic therapy; myocardial infarction

## INTRODUCCIÓN

Los grandes avances acaecidos en la medicina moderna en los últimos 30 años, han impregnado al tratamiento del infarto agudo del miocardio (IAM) un gran dinamismo y eficiencia, lo que permite hoy mostrar resultados alentadores, tanto en la disminución de la mortalidad como también en la mejoría de la calidad de vida del paciente, lo que le permite una reincorporación social y laboral satisfactoria.

Hoy existen dos estrategias de tratamiento, una de ellas conocida como conservadora, por utilizar trombolíticos por vía parenteral con el objetivo de producir lisis del trombofresco en el vaso responsable y otra llamada invasiva, en la que mediante cateterismo se logra reperfundir el vaso ocluido por medios mecánicos( angioplastia) (1).

A pesar del efecto probado de la terapia trombolítica en la reducción de la mortalidad en pacientes con sospecha de IAM, este tratamiento continúa infrautilizándose o administrándose más tardíamente de lo que sería óptimo (2,3).

La literatura médica describe que un gran grupo de enfermos es excluido de la terapia trombolítica y entre ellos los ancianos (4).

Las guías de cardiología de 1999, de la ACC/HHA establecen recomendaciones clase IIa, para la trombólisis en la edad superior a los 75 años (2).

Una investigación de cohorte que incluyó 6891 pacientes ancianos de 75 años y más, de los cuales 3897 fueron tratados con terapia trombolítica y 2994 no recibieron tratamiento, concluyó que el tratamiento trombolítico fue beneficioso, ya que redujo la mortalidad en un 13 %, después de un año en los ancianos que recibieron dicho tratamiento en comparación con los que no recibieron (5).

El estudio PRIAMHO, concluyó que los ancianos con IMA, que reciben tratamiento trombolítico tienen un curso evolutivo menos complicado y con menor mortali-

dad a los 28 días (6).

Por todo lo antes expuesto nos motivamos a realizar un estudio para abordar los resultados del tratamiento trombolítico con estreptoquinasa recombinante (Heberquinasa) en los ancianos en comparación con los no ancianos.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo correlacionar de una serie de casos de pacientes con infarto agudo del miocardio ingresados en el Hospital Provincial Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, que incluyó a todos los pacientes hospitalizados con este diagnóstico que recibieron terapéutica trombolítica con estreptoquinasa recombinante ( Heberquinasa) a la dosis de 1 500 000 unidades, y tratamiento conjunto con 325 mg de ácido acetilsalicílico (AAS). Fueron seleccionados todos los pacientes con IAM, de cualquier edad, femeninos y masculinos; que se estratificaron en dos grupos etáreos, uno menor de 60 años (no ancianos) y los ancianos se estratificaron a su vez, en dos grupos, (de 60 a 74 años y otro grupo de 75 años y más), que hubiesen tenido dolor en cara anterior del tórax, sugestivo de isquemia miocárdica de más de 30 minutos de duración en las 12 horas precedentes al inicio del tratamiento, acompañado de supradesnivel del ST en el electrocardiograma, de más de 1mm en 2 derivaciones contiguas o bloqueo de rama izquierda agudo o presumiblemente agudo (2).

La información se recogió de forma prospectiva en el registro, que existe en el Servicio de Cardiología, específico para el IAM, y fue procesada en el programa SPSS.1.1 para Windows 98. Los resultados se expresan en números y porcentajes, media y desviación estándar. Cuando procedía se aplicó el test de hipótesis para la comparación de porcentajes ( Chi Cuadrado) Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de  $p < 0,005$ . La regresión logística binaria, se realizó en función de buscar indicadores pronósticos de muerte en pacientes con IAM que fueron trombolizados, se estimaron  $Exp \beta$  (OR) de cada variable del modelo asociados al hecho de (vivir o morir). El OR se consideró de importancia pronóstica cuando su valor fue  $> 1$ , con un intervalo de confianza (IC) de 95 % y siempre que el valor del estadígrafo Z fuera  $> 1,96$ .

## RESULTADOS

De los 325 pacientes con IAM, 222 eran hombres ( 68,31 %) y 113 eran mujeres (31, 69 %). El sexo masculino fue el más frecuente en todo los grupos de edades, pero la diferencia fue disminuyendo a medida que aumentaban los años.

**Tabla No. 1.** Caracterización de los pacientes según grupos etáreos y sexo

Grupos etáreos	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	No	%	No	%	No	%
Menor de 60	99	30,46	20	6,15	119	36,61
60-74	76	23,39	50	15,39	126	38,77
75 y más	47	14,46	33	10,15	80	24,62
<b>Total</b>	<b>222</b>	<b>68,31</b>	<b>113</b>	<b>31,69</b>	<b>325</b>	<b>100</b>

El tabaquismo, seguido de la hipertensión arterial fueron los factores de riesgo cardiovasculares más frecuentes en los menores de 60 años con 63 pacientes (38 %) y 47 (28,48 %) respectivamente; en los pacientes de 60 a 74 años, se comportó de forma similar el tabaquismo y la hipercolesteronemia con 47 para un 21, 55 %. Después de los 75 años fue más frecuente la hipertensión arterial (40, 65 %), la diabetes mellitus (18,68 %) y la cardiopatía isquémica (14, 28 %).

**Tabla No. 2.** Factores de riesgo cardiovascular según grupos etáreos

Factores de riesgo cardiovascular	Grupos etáreos					
	Menor de 60 N=166		60-74 n=218		75 y (+) n=91	
	No	%	No	%	No	%
Tabaquismo	63	38	47	21,55	15	16,48
Hipertensión	47	28,48	46	21,10	37	40,65
Diabetes Mellitus	10	6,06	19	8,71	17	18,68
Cardiopatía Isquémica	14	8,48	24	11,00	13	14,28
Hipercolesteronemia	17	10,30	47	21,55	10	10,98
Ninguno	28	16,96	35	16,05	25	27,47

La localización topográfica más frecuente fue el infarto de cara anterior con 145 (44, 61 %) seguido del infarto de cara inferior con 133 (40,92 %) y por grupo de edades, en los menores de 60 años y en los de 75 años y más, predominaron el infarto de cara anterior, seguido del inferior, pero en el grupo etáreo de 60 a 74 años, esta situación se comportó de forma diferente pues predominó el inferior con respecto al anterior (Tabla 3).

La terapia trombolítica se aplicó con un tiempo medio desde que comenzaron los síntomas del IAM, hasta que se le administró el medicamento de 211,76 minutos (Tabla 4).

En el grupo de edad donde hubo mayor cantidad de fallecidos fue el de 75 años y más con 20 (40, 6 %),

seguidos del grupo de 60 a 74 años con 17 fallecidos para un (34, 7 %)  $p < 0,005$ . (Tabla 5)

**Tabla No. 3.** Localización topográfica del infarto según grupos etáreos

Localización topográfica del infarto	Grupos etáreos							
	Menor 60		60-74		75 y más		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Anterior	62	52,10	47	37,30	36	45	145	44,61
Inferior	50	42,02	61	48,41	22	27,5	133	40,92
Multiinfarto	6	5,04	7	5,56	10	12,50	23	7,08
Otras Caras	1	0,84	11	8,73	12	15	24	7,39
<b>Total</b>	<b>119</b>	<b>100</b>	<b>126</b>	<b>100</b>	<b>80</b>	<b>24,62</b>	<b>325</b>	<b>100</b>

**Tabla No.4.** Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de infarto y la aplicación de la terapia trombolítica

N= 325	
Media	211,76
Mediana	180,00
Desvi Típ	166,85
Varianza	13653,48
Rango	180
Percentiles	
25	120,00
50	180,00
75	270,00

**Tabla No. 5.** Estado al egreso según grupos etáreos

Grupos etáreos	Estado al egreso				Total	
	Vivos		Fallecidos			
	No	%	No	%	No	%
Menos de 60	107	38,8	12	24,5	119	36,6
60-74	109	39,5	17	34,7	126	38,8
75 y (+)	60	21,71	20	40,6	80	24,6
<b>Total</b>	<b>276</b>	<b>100</b>	<b>49</b>	<b>100</b>	<b>325</b>	<b>100</b>

$P < 0, 005$

En el análisis de la regresión logística ( RL), a medida que aumentaba la edad, aumentaba el riesgo de fallecer por IAM, aunque estos datos no fueron significativos, al igual que el sexo, pero tener una clase de Killip –Kimball III –IV; administrar el tratamiento trombolítico en un tiempo mayor de 3 horas del inicio del dolor, la localización del IAM (anterior y multiinfarto), y que se hayan

complicado con arritmias, insuficiencia ventricular izquierda y rotura cardiaca, se relacionaron de forma significativa con la mortalidad del paciente infartado.

**Tabla No. 6.** Regresión logística de los resultados del tratamiento trombolítico con estreptoquinasa recombinante en ancianos y no ancianos según las diferentes variables, el tiempo que se trombolizó y estado del egreso

Variables	Significación	Exp $\beta$ ( OR)	IC ) 95. % para EXP $\beta$	
			Inferior	Superior
Edad – 60 años	355			
60 – 74 años	186	360	079	1,637
75 y más años	887	907	236	3,483
Killip III – IV	000	3, 022	1, 004	5, 126
Sexo (1)	292	2,094	530	8,272
Tromb – 2 horas	264			
2-3 horas	179	355	078	1,605
+ 3 horas	040	1,291	1,05	2,230.
Loc inferior	002			
Otras caras	004	1,168	1,22	3,560
Anterior	004	3,028	2,03	4,321
Multinfarto	020	4,143	2,08	5,736
Arritmia	013	1,600	1,25	2,872
Comp( ninguna)	000			
Insuf vent Izq	000	1,001	000	1,009
Rotura Car.	000	2,005	1,963	3,068

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestra investigación coinciden con los resultados de otras investigaciones, donde el IAM es más frecuente en el sexo masculino (7 – 9) . También se observa que hay un incremento de la afección en el sexo femenino, a medida que aumenta la edad, entre otros factores, por la pérdida de la protección estrogénica en la mujer (7-9).

Los factores de riesgo cardiovasculares más frecuentes fueron el tabaquismo, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia , otros investigadores señalan resultados similares (9) .

La localización topográfica más frecuente del IAM fue la anterior, seguida de la inferior, excepto en el grupo de edad de 60 a 74 años donde predominó la inferior, no existieron diferencias significativas entre una y otra localización, estos resultados no se corresponden con lo reportado en la literatura, la cual señala que el más frecuente es el infarto de cara inferior (9).

La reducción de la mortalidad por IAM a partir de la terapia trombolítica es un hecho consumado y se han realizado varios estudios que corroboran este axioma (9-11).

Los resultados de estudios clínicos y experimentales han confirmado la opinión generalizada que la terapia trombolítica solo aporta beneficio si se realiza precozmente es decir, que solo se lograría salvar el miocardio, preser-

var función ventricular y disminuir mortalidad si se realiza de manera temprana (11) . El tiempo desde el inicio de los síntomas del IAM y la aplicación del tratamiento trombolítico en los pacientes de nuestra investigación estuvo por debajo de las 6 horas, es importante reducir el tiempo, ya que el beneficio de la terapia de reperfusión es consecuencia de la "apertura temprana de la arteria ", que implica que el mecanismo del beneficio esté relacionado con la salvación del miocardio y la subsecuente mejoría de la sobrevivencia temprana y tardía. De manera que es importante acortar la ventana de tiempo y lograr que el enfermo arribe al hospital en la llamada "hora de oro" para administrar esta medicación, con la que se logra reducir la mortalidad y muchas veces el IAM es abortado.

investigaciones realizadas al respecto reportaron que al aplicar el trombolítico antes de las 3 horas de iniciados los síntomas, la mortalidad fue de 3,4 %, en los pacientes que se encontraban en el rango de 4-6 y de 7-9 horas la letalidad mostró 6,8 % y 12, 8 % respectivamente, mientras el valor más alto de la mortalidad resultó el 20 % de los pacientes a los que se le aplicó el tratamiento entre 10 y 12 horas de haberse iniciado los síntomas (12).

Según aumentó la edad de los pacientes, aumentó el por ciento de los fallecidos por IAM. Se ha observado que a mayor edad existe mayor mortalidad sobre todo después de los 70 años (9,13).

Los ancianos constituyen un grupo particular, respecto a la administración de la terapia trombolítica se sabe, en algunos registros epidemiológicos, que la expectativa de vida en la población general es mayor y que el 20-25 % de los infartados son ancianos. La eficacia es controvertida. En primer lugar es importante diferenciar entre ancianos " jóvenes " ( 65 – 75 años ) y ancianos viejos ( 76 – 86 años ).

Los ancianos tienen generalmente enfermedades cardiovasculares preexistentes, consultan más tardíamente que los jóvenes, otro dato importante es que en muchos de ellos tiene presentación atípica (14).

De hecho, en todos los estudios el beneficio neto del tratamiento trombolítico sobre la supervivencia en enfermos con edad inferior a 60 años oscila entre el 1 y el 3 %. Sin embargo, no se ha dudado de la efectividad de esta modalidad terapéutica en este subgrupo de enfermos, a diferencia de lo sucedido en el grupo de edad avanzada. En el análisis conjunto de 58 600 pacientes recopilados por fibrinolytic therapy trialist collaborative Group (FTTCGG), se pudo apreciar que el beneficio absoluto es mayor en pacientes de edad avanzada, hasta el límite de 75 años, edad en la que se pierde el beneficio global del tratamiento trombolítico. En el mismo estudio pudo demostrarse que existe un exceso de mortalidad durante el primer día de evolución en los pacientes de edad avanzada que reciben fibrinolítico Este efecto se le atribuye a una mayor incidencia de hemorragias cerebrales y de roturas cardiacas, si bien el beneficio

neto a los 35 días de evolución es favorable a la fibrinólisis (15).

Hasta aquí hemos insistido en describir un grupo de variables que se cree que intervengan en el pronóstico de muerte de los pacientes con IAM que fueron trombolizados en esta serie. Este estudio carece de capacidad para dar respuesta a la pregunta: ¿Es superior el tratamiento trombolítico al tratamiento convencional en los ancianos y no ancianos?

Sin embargo, y aquí nos estamos aproximando a resolver problemas más concretos, este estudio pudiera ayudarnos a explorar qué variables están relacionadas con el pronóstico de muerte en los pacientes trombolizados. Dicho de otro modo, qué parámetros debemos vigilar más estrechamente en un paciente con IAM que ha sido trombolizado, de forma tal que mejore la efectividad y la eficacia del tratamiento impuesto. Casi siempre en el desencadenamiento de un efecto, participan o intervie-

nen diferentes variables o parámetros. En el caso que nos ocupa, que un paciente sobreviva o no a un episodio de IAM aun cuando ha sido trombolizado y en este estudio todos lo fueron, depende, entre otras cosas, de diferentes características del paciente y de su evolución. En esta serie de casos no fue significativo que la edad se relacionara con el estado final al egreso del enfermo, sobrevivir o morir, aunque sí hubo un incremento con la edad, del número de fallecidos. El sexo tampoco tuvo significación estadística en relación con los aspectos antes mencionados, pero sí se relacionaron de forma significativa con el riesgo de morir los estados hemodinámicos de Killip- Kimball III-IV, las localizaciones topográficas del infarto anterior y multiinfarto, tener arritmias durante el IAM y tener complicaciones como insuficiencia ventricular izquierda, así como rotura cardiaca. Otros estudios donde se ha aplicado regresión logística han demostrado datos similares a los resultados encontrados en este (9).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roca Goderich R. Temas de Medicina Interna. t.1. 4ta ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.p.411-2.
2. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand R, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. 2004. Available at myocardial <http://www.acc.org/clinical/guidelines/stem/index.pdf>
3. Vorchheimer ST. Current State of Thrombolytic therapy Current Cardiology. Reports 1999; I: 212 –220.
4. White HD, Barbush GI, Califf RM, Simes JR, Grager CB, Weaver WD, et al. Forth Gusto – I investigator age and outcomes with contemporary thrombolytic therapy: Results from the Gusto I Trials. Circulation 1996; 94: 1826-1883
5. Walleentin MD. Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST- segment - elevation myocardial infarction . Arch Intern Med 2003; 163: 965- 972.
6. Pabon Osvars PA , Borau F, San José Garagarza JM, Bermejo García J, López Besco, et al. Trombólisis en el anciano con infarto agudo del miocardio: estudio PRIAMHO. Rev Esp Cardiol 2000; 53 ( 11): 2443- 1450.
7. Piedrola Gil G, Domínguez Carmona M, Cortina Greus P, Gálvez Vargas R, Sierra López A, et al. Medicina Preventiva y Salud Pública. 8va ed. Barcelona:Salvat; 2003.
8. Despocheles Himeley E. Infarto del miocardio: Diez años de seguimiento. Rev Cubana Cir Car 2002; (2):116
9. Padrón Sánchez A, Cañedo Hernández O, Guzmán Noa ME, Véliz Martínez PL, Alonso Díaz T, Bravo Pérez R. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad del infarto agudo del miocardio. Congreso Internacional de Urgencia, Emergencia y Medicina Intensiva, La Habana 2004. La Habana:MINSAP;2004.
10. Kent DM, Lav J, Selker HP. Balancing the benefits of primary angioplasty against the benefits of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: The importance of timing. Eff Clin Pract 2001; 4 (5): 214-20
11. Ruíz Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Serrano Corcales MC, Diaz Castellanos MA, Ramos Cuadra JA, Reina Toral A. Efficacy of thrombolysis in patient with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation. Intensive Care Med 2001; 27(6): 1050-7
12. Negrín la Rosa R, Núñez Martínez JF, Jiménez Guerra S, Almeida MH, Gómez Castellanos R. Trombólisis farmacológica en el infarto agudo del miocardio. Nuestra experiencia. Congreso Internacional de Urgencia, Emergencia y Medicina Intensiva, La Habana 2004. La Habana:MINSAP;2004.
13. Barakat K, Wilkinson P, Deanner K, Fluck D, Ranjadayan K, Timis A. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. Lancet 1999; 32 (9): 355:955-9.
14. Mars Macin S. Agentes trombolíticos. Rev Med del Nordeste 2002; (3): 7-24.
15. Fibrinolytic therapy trial' s collaborative 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; 342: 311-322.