

República de Cuba

Facultad de Ciencias Médicas Ciego de Ávila.

Hospital General Provincial Docente

“Roberto Rodríguez Fernández “

Morón.

Titulo: Criterios de Retrombolisis con Estreptoquinasa Recombinante en
pacientes con infarto agudo del miocardio.

(En opción por el titulo de máster en Urgencias Medicas)

Autor: Dr. Juan Carlos Morales García.

Especialista de primer grado en Medicina Interna.

Diplomado en cuidados intensivos del adulto

Morón – 2009

República de Cuba.

Facultad de Ciencias Médicas Ciego de Ávila

Hospital General Provincial Docente

“Roberto Rodríguez Fernández “

Morón.

Titulo: Criterios de Retrombolisis con Estreptoquinasa Recombinante en pacientes con infarto agudo del miocardio..

(En opción por el titulo de máster en Urgencias Medicas)

Autor: Dr. Juan Carlos Morales García.

Especialista de primer grado en Medicina Interna.

Diplomado en cuidados intensivos del adulto.

Tutor: MSc. Dr. Luis Antonio Rodríguez Sánchez

Especialista de segundo grado en medicina interna

Profesor auxiliar.

Morón – 2009

Dedicatoria:

-A todos los trabajadores de la Salud Publica Cubana que cada día se empeñan en brindar lo mejor de si mismo por mantener la salud de nuestro pueblo.

Pensamiento:

“Los libros sirven para cerrar las heridas que las armas abren.”

José Martí

Resumen:

Se realizó una investigación pre experimental para determinar el comportamiento de algunas variables clínicas y electrocardiográficas en pacientes con Infarto Agudo del Miocardio en los que fue necesario la realización de una retrómbolisis. Para la obtención del dato primario se utilizó la información recogida en las historias clínicas de los pacientes ingresados en la sala de Cuidados Intensivos del Hospital Provincial Docente de Morón en el período comprendido desde el primero de enero del año 2008 hasta el 31 de diciembre del año 2008, El universo de nuestro estudio estuvo constituido por 60 pacientes trombolizados con estreptoquinasa recombinante en el período antes mencionado, de los cuales 12 fueron retrómbolisados teniendo en cuenta los criterios del autor, comparándose el comportamiento de algunas variables clínicas y electrocardiográficas antes y después de la aplicación de la retrómbolisis, entre los resultados más significativos se recogen la desaparición del dolor en el 70% de los pacientes retrómbolisados, así como la regresión del supradesnivel del segmento ST.

Palabras Clave: Trombolisis, Retrómbolisis, Infarto Agudo del Miocardio.

INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS.....	4
2.1 General	4
2.2 Específicos	4
III. Fundamentación teórica	5
IV. Diseño metodológico	13
V. Análisis y discusión de los resultados.....	15
VI. Conclusiones	21
VII Recomendaciones	22
VIII.Referencias bibliograficas	23
IX. Anexos	28

I. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados superando inclusive tres veces más a las enfermedades neoplasias, siendo además enfermedades de tratamiento costoso ¹. Por otra parte son enfermedades que producen alteraciones importantes tanto físicamente como psíquicamente en edades de la vida que el hombre todavía puede ser muy útil a la sociedad. Dentro estas enfermedades cardiovasculares las enfermedades isquémicas coronarias y el infarto agudo del miocardio (IAM) es la de mayor incidencia y mortalidad. Por esta razón la ciencia ha tenido grandes avances en el estudio y tratamiento de las mismas.

En Cuba particularmente las enfermedades isquémicas del corazón también constituyen la primera causa de morbilidad y mortalidad. Dentro de las enfermedades del corazón el IAM constituye el 75% de las causas de muerte²

Desde hace alrededor de 20 años se demostró a través del estudio con coronariografía que el IAM en las primeras horas desarrollaban trombosis coronarias en un porcentaje muy elevado y que esta prevalencia disminuía al cursar de las horas lo que se demuestra que la existencia del trombo es la causa real de todo este proceso y que por esa razón es tan necesario actuar farmacológicamente en este sentido. Se sabe que la trombolisis espontánea en un buen grupo de pacientes suceden mejorando la recanalización coronaria por lo que la trombolisis en las primeras horas puede ser mucho más útil que en las horas posteriores.

Los primeros trombolíticos utilizados son la Estreptoquinasa y la Urquinasa, aunque después aparecieron productos de una segunda generación como el Activador Tisular del Plasminógeno y el Activador Tisular tipo Prouroquinasa. Estos productos son muy útiles cuando se emplean en IAM con elevación del segmento ST en el electrocardiograma, pudiendo en fase temprana producir repercusión coronaria reduciendo el área de infarto, reducir la mortalidad temprana así como el grado de disfunción ventricular yes un objetivo importante que se ha

podido lograr con la Estreptoquinasa Recombinante en alrededor de un 30% en otros estudios.

En nuestro país se utiliza la Estreptoquinasa Recombinante que es una proteína derivada del Estreptococo Beta Hemolítico del grupo C cuyo mecanismo de acción farmacológica es a través de la conversión del Plasminógeno Endógeno en Plasmina que es una enzima (fibrinolisisina) que hidroliza a la fibrina disolviendo el trombo.

Este producto se ha utilizado en el tratamiento del IAM como fibrinolítico de primera generación demostrándose que produce mejoría franca del flujo sanguíneo en un 75% de los casos comprobados por angiografía coronaria.

Para demostrar la repercusión coronaria se emplean técnicas intervencionistas directas como la coronariografía y otras no invasivas como El Doppler y el Ecocardiograma Bidimensional.

En nuestro medio es difícil realizar estos estudios técnicamente pues no contamos con medios avanzados como ecocardiograma, coronariografía y angioplastia transluminal percutánea por lo que nos motivamos a hacer un estudio para comparar la eficacia de la retrombolisis con el mismo agente farmacológico en pacientes infartados que fueron trombolizados y no tuvieron criterios clínicos y electrocardiograficos de reperfusión coronaria. En este estudio hacemos un análisis teniendo en cuenta la mortalidad, tanto en los no trombolizados, los trombolizados y los retrombolizados para corroborar su eficacia.

Problema de investigación.

¿Como lograr la reperfusión coronaria en pacientes en los que a fallado la trombolisis con estreptoquinasa recombinante?

Aportes.

Científico: Esta dado por el incremento de los conocimientos sobre terapéutica trombolitico.

Práctico: Esta dado por los criterios de retrombolisis.

Social: Por la elevación de la calidad de la atención médica brindada a los pacientes con infarto agudo del miocardio.

Económico: Dado por la disminución de las complicaciones y la mortalidad en los pacientes con infarto agudo del miocardio con el consiguiente ahorro económico.

II. Objetivos:

2.1 General:

- Establecer los criterios de retrombolisis en pacientes con infarto agudo del miocardio.

2.2 Específicos:

- Determinar las edades más frecuentemente afectadas por IAM.
- Identificar topográficamente el área cardiaca más frecuentemente afectada por IAM.
- Evaluar el comportamiento de algunas variables clínicas y electrocardiograficas en pacientes con infarto agudo del miocardio antes y después de la retrombolisis.
- .Determinar el comportamiento de complicaciones durante la trombolisis y la retrombolisis.
- Distribuir a los pacientes trombolizados y retrombolizados según la forma de egreso hospitalario

III. FUNDAMENTACION TEÓRICA

El infarto agudo del miocardio (IAM) con elevación del segmento ST forma parte del Síndrome Coronario Agudo (SCA) que es un término que agrupa a un amplio espectro de cuadros de dolor torácico de origen isquémico que según variables electro cardiográficas y enzimáticas han sido clasificadas en términos que van desde el extremo de una Angina Aguda inestable hasta un infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST hasta el IAM con supra desnivel de segmento ST y muerte súbita.

Fisiológicamente el SCA sucede por la erosión o rotura de una placa aterosclerótica que determina la formación de un trombo dentro de una arteria coronaria. La cantidad, duración del trombo, la circulación colateral y la existencia de vasoespasma coronario en el momento de la rotura desempeñan un papel importante en la expresión clínica de los diferentes tipos de SCA.

La elevación del segmento ST casi siempre representa la aparición de un IAM con onda Q que es el que se asocia a trombolisis. Se considera un ascenso del segmento ST cuando se constata al menos en dos derivaciones contiguas un ascenso mayor de un milímetro. Generalmente se considera la aparición de un Bloqueo Agudo de Rama Izquierda (BRI) como un equivalente al ascenso del segmento ST^{4, 5, 6}

Un infarto Agudo del miocardio es la muerte celular de las miofibrillas causadas por falta del aporte sanguíneo y por consiguiente de oxígeno a una zona del musculo cardiaco que es consecuencia de la oclusión aguda y total de la arteria que irriga a dicho territorio.

En la mayoría de los casos la causa de la oclusión coronaria total es debida a la trombosis consecutiva a la fractura de una placa de ateroma intracoronaria. En otras ocasiones es el resultante de un espasmo coronario intenso (Angina de Prinzmetal) que aunque no existe arteria esclerosis coronaria se prolonga en el tiempo.

El IAM también ocurre cuando existe una obstrucción coronaria significativa por una placa de ateroma y los tonos normales de la arteria puedan ocluirlo completamente con o sin ruptura de la placa.

La isquemia aguda y total o casi total comienza a producir áreas de necrosis en el sub endocardio dentro de la primera hora posterior a la falta de sangre en la región. Después de las primeras tres horas posteriores a la oclusión coronaria comienzan a aparecer extensiones de la necrosis hacia el tercio medio de la pared en la región isquémica. La necrosis transmural de toda el área isquémica se logra ver al tercer día posterior a la oclusión coronaria. El infarto subendocárdico es consecuencia de una oclusión incompleta de la arteria coronaria, sea porque fue recanalizada mediante trombolisis o angioplastia dentro de las primeras horas de evolución del infarto, o sea porque en la oclusión coronaria aún cuando fue total, existe abundante circulación colateral. El infarto subendocárdico tiene buena evolución durante la fase aguda porque no se complica con insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico ni rupturas; sin embargo, dejado a su evolución natural, tardíamente es causa de re-infarto del miocardio, angina inestable o muerte súbita, porque en la gran mayoría de los casos queda isquemia residual que predispone a los eventos agudos mencionados. Por su parte, el infarto transmural, si es extenso, será causa de insuficiencia cardíaca, aneurisma ventricular, arritmias potencialmente letales y rupturas, lo cual aumenta la mortalidad temprana y evidentemente también lo hace en la fase tardía, aún cuando los cambios adaptativos del corazón intentan mejorar la función ventricular (remodelación ventricular). La trombolisis se considera en la actualidad el procedimiento terapéutico de elección en el tratamiento del IAM. Un uso correcto de los fármacos trombolíticos previene la muerte celular reduciendo la zona infartada, protege la función miocárdica y disminuye la morbilidad y mortalidad a corto, medio y largo plazo^{7,8,9} Sin embargo, el empleo de estos fármacos tiene algunas contraindicaciones y no está exento de producir ciertas reacciones adversas y complicaciones¹⁰. Actualmente existen cuatro fármacos trombolíticos aprobados por la Dirección General de Farmacia, los cuales se agrupan en dos clases atendiendo a su especificidad en el mecanismo de acción: 1. Activan tanto el plasminógeno

asociado a fibrina como el plasmático. De este grupo forman parte estreptoquinasa (SK), uroquinasa y anistreplasa (APSAC). 2. Presenta un mecanismo fibrinoespecífico al actuar sobre el plasminógeno en el lugar del trombo. Comprende un fármaco más reciente, alteplasa (rt-PA). El costo de los distintos tratamientos trombolítico es diferente según el fármaco utilizado, siendo la terapéutica con SK la de menor costo de adquisición¹⁰.

La SK es una proteína extracelular no enzimática, formada por una cadena polipeptídica compuesta por 414 aminoácidos sin puentes disulfuro¹¹. Esta proteína tiene su actividad máxima a pH 7.5 y su punto isoeléctrico es 4.7^{12,14}. En su estructura no contiene cistina, cisteína, fósforo, carbohidratos conjugados ni lípidos. Las estreptoquinasas producidas por diferentes grupos de estreptococos difieren en la estructura.^{15, 16} La activación del plasminógeno por la SK es especie específica¹⁷. Está formada por varios dominios estructurales (a, b y g) con diferentes propiedades funcionales: el análisis por Scanning calorimétrico sugiere que la proteína está formada por dos dominios estructurales¹⁸. Estos son: dominio amino-Terminal que comprende los residuos del 1 al 59 y que tiene una baja afinidad por el plasminógeno, y los residuos de la proteína del 60 al 414 que están relacionados con la formación del complejo con el plasminógeno.¹⁹ El dominio carboxilo-Terminal de la Sk está involucrado en el reconocimiento del sustrato: plasminógeno y en su activación^{20, 21} y específicamente la región Asp 41-His 48 de la molécula interviene en la unión al plasminógeno²², mientras que la función de la región adyacente de los residuos 48 al 59 ha sido muy discutida. La región enrollada del dominio g se considera esencial para la activación del plasminógeno y, de forma similar el dominio b, está involucrado en la formación del complejo SK-plasminógeno, que es el responsable de activar el plasminógeno. La SK se une al plasminógeno mediante los sitios de unión a la lisina, para lograr la estructura con formación adecuada para la activación del plasminógeno.^{22, 23} Los primeros 59 residuos de aminoácidos de la molécula tienen más de una función en el proceso de formación del complejo y de la activación del plasminógeno. Sin

estos residuos amino-Terminal, la SK tiene una estructura secundaria inestable y reducen significativamente la del fragmento restante de la SK. Se han realizado varios estudios con fragmentos de SK, los cuales han aportado información sobre la actividad fibrinolítica de estos cuando se combinan y forman el complejo activo con el plasminógeno. La SK por sí misma carece de actividad proteolítica. Es la unión de esta con el plasminógeno en proporción 1:1, la que forma el complejo activador, que hidroliza el enlace Arg 561-Val 562 del resto del plasminógeno la hemorragia, la cual se relaciona con la dosis y la duración de la infusión intravenosa.

Debido a su origen bacteriano, la SK es antigénica y, por tanto, puede producir reacciones alérgicas como fiebre, escalofríos, urticaria o rash, hipotensión arterial, el choque anafiláctico, afortunadamente es muy raro .

Producción de la Estreptoquinasa

La producción de la SK por estreptococos fue descubierta en 1874, por Billroth, en exudados de heridas infectadas. Posteriormente, en la sangre de pacientes con escarlatina se detectaron bacterias similares, y en 1919, los *Streptococcus* sp. Se clasificaron en las variantes a, b y g basados en las reacciones hemolíticas de estos sobre placas de agar sangre. En 1933, Lancefield logró una diferenciación de las cepas b hemolíticas en grupos del A al O a partir de análisis serológicos ²⁴. La SK se aisló de los grupos A, C y G, y la produce preferentemente el grupo C, el cual carece de algunas toxinas que son excretadas por los otros dos grupos. La cepa H46A (ATCC 12449) del grupo C de *Streptococcus equisimilis* aislada de una fuente humana en 1945, se ha utilizado con frecuencia para la producción. Esta se aisló entre cientos de cepas fibrinolítica porque la SK obtenida era más activa. La cepa H46A crece en un medio semisintético y excreta grandes cantidades de SK. También se ha utilizado con frecuencia en el aislamiento del gen de la SK para su expresión en otros microorganismos.

Estreptoquinasa recombinante

Existe suficiente información sobre el gen, su control transcripcional y su promotor, que han permitido la clonación y la expresión segura de la estreptoquinasa recombinante en bacterias no patogénicas al hombre.

Malke secuenció el gen de la SK.30 El control transcripcional de este se ha estudiado bastante, así como el análisis funcional de su promotor.

El aislamiento del gen y los estudios al respecto sugieren que sea un gen polimórfico. El gen aislado de la cepa H46A se ha clonado en varias cepas de bacterias Gram negativas, entre las cuales se incluye el *Bacillus subtilis* y la *Escherichia coli*. También se ha logrado la expresión de SK en la levadura *Pichia pastoris*. La inserción de una construcción genética con el gen de la SK y la eritromicina como marcador de selección se introdujo en la cepa de *S. equisimilis* H46A, con el objetivo de seleccionar clones sobreproductores de la proteína. El aislamiento de *S. equisimilis* de la secuencia nucleotídica del gen que codifica la Sk y su expresión en *Escherichia coli* y *Pichia pastoris* se patentó en 1992 y se demostró que la proteína obtenida se podía utilizar para el tratamiento de diferentes tipos de trombosis.

Actividad biológica

Los ensayos que se utilizan en la determinación de la actividad SK se basan en la activación del plasminógeno a plasmina, y se mide su actividad: por la acción proteolítica de la plasmina sobre algún sustrato indicador, entre ellos coágulos de fibrina, caseína, otras proteínas y varios ésteres sintéticos (lisina metil éster, lisina etil éster, p-sulfoniltolueno-L-arginina metil éster). En 1949, Chisrtensen estableció el primer método cuantitativo para medir la actividad de esta proteína, el cual determinaba la cantidad de SK necesaria para provocar la lisis de un coágulo de fibrina estándar en diez minutos a 37 °C y pH 7.4. Varias modificaciones de este procedimiento se han utilizado en la cuantificación de la SK. La digestión de la caseína para la cuantificación de SK fue establecida en 1947, y el método de

caseinólisis radial en gel de agarosa con el ejemplo de caseína y plasminógeno humano es comúnmente utilizado.

El método de placa de fibrina, en inicio utilizado para medir la actividad proteolítica en la sangre, ha sido ampliamente usado para medir la fibrinólisis. De este método se han realizado varias modificaciones. En los estudios de lisis de coágulos de fibrina por SK se han identificado el pH, la concentración de sales en la solución tampón y la concentración de plasminógeno como las variables que más pueden influir en la determinación. La concentración de fibrinógeno también afecta el ensayo. En los últimos años, los ésteres sintéticos de aminoácidos se han empleado como sustratos sensibles en el ensayo de actividad proteolítica adaptados para la determinación de plasmina. Se reportó un ensayo con un sustrato cromogénico en placas; la plasmina que se genera hidroliza un tripéptido específico, H-D-valyl-leucyl-lysine-pnitroanilide. Varias modificaciones de este ensayo se han establecido para la determinación de la actividad fibrinolítica de la SK, con estudio del efecto de la concentración de sales y de fibrinógeno en la generación de la actividad proteolítica de la plasmina. La cuantificación de la SK como producto farmacéutico para uso clínico se describe en la farmacopea británica. El método se basa en la formación de un coágulo in vitro y la lisis de este por la SK que se cuantifica contra una curva patrón. Es un método laborioso, caro y depende de la observación permanente del analista. En los últimos años, el Instituto Nacional de Control y Estándar de biológicos de Inglaterra (NIBSC), ha realizado estudios con vistas a la aprobación de un método cuantitativo para la determinación de SK, basados en el uso de un sustrato cromogénico para la plasmina. Los resultados indican que su aprobación pudiera estar lista para el año próximo cuando concluya el estudio colaborativo en el cual participan varios laboratorios de diferentes países. El estudio incluye la evaluación del método y el empleo de estreptoquinasas de diferentes orígenes y productores.

Mercado y costo de la Estreptoquinasa

En el mercado La SK natural como producto para uso clínico apareció hace varios años. Las compañías líderes de este producto fueron la Hoescht Marion Roussel y

la Kabivitrum (Pharmacia and Upjohn) que registraron el producto como Streptase® y Kabikinase®, que actualmente cubren una parte significativa del mercado. Otros productores farmacéuticos han obtenido la licencia para su producción. El producto genérico puede encontrarse bajo los nombres de Propinase® (Emcure Pharmaceuticals Ltd), Ekinase® (Dabur Pharmaceuticals Ltd), Stapase® (Cadila Pharmaceuticals Ltd), Iकिनase® (ICI India Limited), Thrombosolv® (VHB Life Sciences), Fibrokinase® (Otsira Genética), Solustrep® (DONG KOOK PHARM Co. Ltd), Zikinase® (Indon). A las preparaciones naturales de SK, se suman las recombinantes: heberkinasa®, comercializada por HEBER BIOTEC. Fue la primera SK recombinante que apareció en el mercado. Se evaluó clínicamente por los estudios TERIMA 31 que incluyó 224 pacientes y comparó una preparación natural con la recombinante. Se demostró que no existen diferencias entre ambos productos y que los beneficios que se obtienen con la preparación natural pueden ser esperados para SK recombinante. TERIMA-2, fue la extensión del uso de Heberkinasa® en 52 hospitales y 2 923 pacientes. De esta forma se amplió el empleo del producto y probó su potencialidad para disminuir la mortalidad (28% de reducción de la mortalidad intrahospitalaria) en pacientes con IAM. El nivel de anticuerpos y la actividad neutralizante en pacientes tratados con Heberkinasa® y Streptase® se evaluó en el estudio TERIMA, en el que se demostró que para ambas preparaciones el nivel de anticuerpos, un año después de la infusión del producto, fue baja, lo cual puede permitir la readministración del medicamento. Recientemente apareció en el mercado la Shankinase® de Shantha Biotechnics de origen recombinante. Dentro del mercado de los medicamentos trombolítico, la SK ocupa un segmento importante, sobre todo en el mercado de los países menos desarrollados. El costo de una dosis de un medicamento trombolítico de segunda o tercera generación puede superar los \$ 2 196.00* para Alteplase o Reteplase, y los \$ 2 750.00* en el caso de Tecneteplase, el costo de la SK puede ser 10 veces menor. Un análisis de la trombolisis temprana en el IAM y su evaluación económica se realizó por Boland et al. (2003). Este trabajo incluyó los análisis realizados desde 1980 hasta el año 2001 y el criterio fundamental para su inclusión fue la comparación entre las drogas (Alteplase, Reteplase, SK y

Tecteplase) en el tratamiento temprano del infarto agudo del miocardio. Finalmente, se consideraron los resultados de 20 trabajos reportados en 50 artículos, 14 de estos correspondían a estudios comparativos y la suma de los pacientes que recibieron algún tratamiento trombolítico fue de 142 907. Los resultados pretendían llegar a conclusiones que esclarecieran la incógnita de: ¿Cuál es el trombolítico más adecuado para el tratamiento del infarto agudo del miocardio? Las conclusiones de este trabajo se basaron en la eficacia del tratamiento trombolítico, La SK es tan efectiva como la infusión de Alteplase. El Tecneteplase es tan efectivo como la aplicación de un bolo de Alteplase y Reteplase es tan efectivo como la SK. Nuevas preguntas pudieran generar estos resultados: ¿Es Tecneteplase superior a la SK o no? ¿Puede Reteplase ser tan efectivo como Tecneteplase? Responder estas preguntas puede requerir la realización de nuevos estudios clínicos; un análisis estadístico por sí solo no ofrece la respuesta adecuada. Lo que sí queda claro del análisis realizado es que luego del tratamiento trombolítico con cualquiera de las drogas analizadas, la mortalidad es baja. Las complicaciones por enfermedades cerebro vasculares fueron significativas tras el empleo de estas drogas, con una velocidad menor para la SK, que sin embargo ocasionó el mayor porcentaje de reacciones alérgicas. La evaluación económica de la terapia trombolítica y la similitud de los resultados clínicos, evidencia que la relación costo-beneficio puede estar determinada por el costo de adquisición de la droga, lo cual, sin duda, desplaza ampliamente la balanza de costo efectividad hacia la SK. La SK es el medicamento trombolítico más antiguo. Sin dudas uno de los mejores caracterizados y evaluados clínicamente. El más prescrito aun para el tratamiento del infarto agudo del miocardio, con un costo de producción atractivo si se compara con sus homólogos. Sus reacciones adversas están muy bien definidas y pueden ser clínicamente tratadas. La comprensión de su estructura-función pudiera permitir, en un futuro cercano, la obtención de modificaciones de la molécula que ayuden a reducir las reacciones alérgicas que provocan y que le permitan permanecer en un mercado que por el momento comparte satisfactoriamente con las nuevas generaciones de medicamento

IV. Diseño Metodológico:

Se realizo una investigación pre experimental tipo antes-después para determinar el comportamiento de algunas variables clínico y electrocardiograficos en pacientes con IAM, que fueron retrombolizados según los criterios establecidos por el autor .La investigación se desarrollo entre el 1ro de enero y el 31 de diciembre de 2008.

El universo de nuestro estudio estuvo formado por 68 pacientes de los cuales 60 fueron trombolizados y de ellos 12 retrombolizados según los criterios establecidos por el autor.

Para la obtención del dato primario se confecciono una encuesta (anexo 1), se utilizo la proporción como estadígrafo de resumen de la información y se realizo la distribución de los datos en tablas tetragoricas y de frecuencia relativa.

Se confecciono un informe final teniendo en cuenta los requisitos metodológicos establecidos por el comité académico de la maestría.

Criterios de retrombolisis

1. Pacientes que fueron trombolizados y pasada 1 hora no tenían criterios clínicos ni electrocardiograficos de reperfusión.
2. Pacientes trombolizados que presentaron signos de reinfarto antes de las 72 horas.
3. Persistencia de sobre elevación del segmento ST posterior a la trombolisis.
4. Persistencia del dolor posterior a la trombolisis
5. Ausencia de pico enzimático precoz.

Objeto de estudio

El infarto agudo del miocardio.

Campo

Los criterios de retrombolisis en pacientes con IAM

Hipótesis.

Si se establecen criterios de retrombolisis en los pacientes con IAM, en los que la trombolisis ha fracasado, entonces se podría lograr la reperfusión de los mismos con un incremento de su calidad de vida

V. Análisis y discusión de los resultados

TABLA #1

Distribución de los pacientes con IAM según grupo de edades en la UCI. Año 2008.

GRUPO DE EDADES	No pacientes	%
40- 49 años	7	10.3
50- 59 años	17	25
60- 69 años	17	25
70- 79 años	16	23.5
80- 89 años	10	14.7
Más de 90 años	1	1.5
TOTAL	68	100

Fuente: Historias Clínicas

Como sucedió en otros trabajos revisados el mayor número de pacientes con IAM aparecieron en edades comprendidas entre los 50 y 69 años con un 50% del total de los casos. En esta etapa de la vida se observa con mas frecuencia las lesiones arterioescleróticas intracoronaria como causa común de este tipo de patología.

Varios autores han señalado que los ancianos representan el 60% del total de los pacientes con infarto agudo de miocardio y presentan alto riesgo de sufrir eventos coronarios, con frecuencia consultan tardíamente al hospital, presentan IAM complicados y de gran extensión, enfermedad coronaria avanzada y con morbilidades que aumentan aun más la tasa de episodios.^{25,26}

En el estudio GUSTO I, la edad se mantiene como un factor de riesgo de mortalidad fuerte e independiente y los pacientes mayores de 70 años presentan una mortalidad a corto plazo 3 a 5 veces mayor que los individuos más jóvenes²⁷

Un registro alemán, que incluyó a todos los pacientes con IAM ingresados en 136 hospitales mostró una edad promedio de 66 años.²⁸

La edad promedio de los casos incluidos en el estudio RICVAL fue de 65,1 años, un 36% de los casos tenían una edad mayor de 70 años. El porcentaje de mujeres fue del 23,9% y el de varones del 76,1%. Las mujeres tenían una edad media (71,9 años) significativamente mayor que la de los varones (62,9 años)²⁹.

En un estudio realizado en Cienfuegos, la edad media de los pacientes fue de 62.9 años. Respecto al sexo, la edad media de las mujeres fue mayor en relación con los hombres (67.7±12.3 contra 60.7±14.8, p=0.01848)³⁰

TABLA #2

Distribución de pacientes con IAM según localización topográfica y aplicación o no de trombolisis en la UCI. Año 2008.

LOCALIZACION	TROMBOLIZADO		NO TROMBOLIZADO		TOTAL	
	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%
Anterior	32	47	5	7.4	37	54.4
Inferior	26	38.2	3	4.4	29	42.6
Lateral	1	1.5	0	0	1	1.5
Septal	1	1.5	0	0	1	1.5
Total	60	88.2	8	11.8	68	100

En la tabla #2 se observa que el IAM fue topográficamente mas frecuente en la cara anterior, con 37 pacientes del total de casos para un 54.4%, Tanto en los pacientes trombolizados como en los no trombolizados predomino el IAM de la cara anterior con ligero predominio. Nuestro estudio señala un ligero aumento de caso trombolizados con relación a otros estudios.^{31, 32}

En el Registro Nacional de los EE.UU. únicamente el 35% de los pacientes eran elegibles. La proporción de pacientes de edad igual o superior a 75 años que recibieron trombolisis (30%) es anormalmente baja. Esta tendencia ha sido señalada por otros registros; así, en el registro americano se administró trombolisis al 39% de los pacientes de 60-69 años frente al 26% en los de 70-79 años. Además, las mujeres recibieron significativamente menos trombolisis que los varones en todos los grupos de edad ^{33, 34}

En el registro canadiense se señala una proporción del 43% de pacientes sometidos a trombolisis, inferior a la nuestra ³⁵

Cifras aún más bajas, del 34,9% se publicaron por un registro irlandés ³⁶

Sin embargo, un resultado similar al nuestro se obtuvo en el registro alemán (46%) y en el europeo, el 40% ³⁷

Datos preliminares del registro STIM español de IAM comunican un 44,1% de utilización de la trombolisis ³⁸

TABLA #3

Distribución de algunas variables clínicas y electrocardiograficos antes y después de la retrombolisis.

VARIABLES	ANTES DE LA RETROMBOLISIS		DESPUES DE LA RETROMBOLISIS	
	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%
Alivio del dolor	3	25	10	83,3
Arritmias de reperfusión	3	25	5	41.6
Descenso del segmento ST	2	16,6	6	50
Cambios enzimáticos	0	0	0	0

Se muestra en la tabla #3 el comportamiento de algunas variables clínicas y electrocardiograficos antes y después de la aplicación de la retrombolisis, se

constato como en 10 pacientes se logro el alivio del dolor precordial para un 83,3% de los mismos retrombolizados aspecto este que solamente se había logrado en 3 de ellos durante la trombolisis, las arritmias de reperfusión se observaron durante la realización del proceder en 5 pacientes para un 41,6% superior al 25% que lo logro durante la trombolisis, el descenso del segmento ST fue otro aspecto atender en cuenta lográndose en el 50% de los pacientes durante la retrombolisis contra el 16,6% que lo había hecho previo a la misma, todos estas variables nos demuestran lo efectivo de la retrombolisis en los pacientes cuando no se ha logrado la reperfusión posterior a la trombolisis y sobre todo cuando no tenemos a nuestro alcance otros procedimientos intervencionistas. En nuestra serie no se observaron cambios enzimáticos lo cual pensamos se deba a que en nuestro laboratorio solo contamos en estos momentos con determinaciones de TGO lo cual es una enzima que se mueve tardíamente en estos enfermos.^{39, 40}

TABLA# 4

Complicaciones más frecuentes observadas durante la trombolisis y retrombolisis en los pacientes con IAM en la UCI. Año 2008.

COMPLICACIONES	TROMBOLIZADO		RETROMBOLIZADO	
	No pacientes	%	No pacientes	%
Hipotensión	8	13.3	3	25
Escalofríos	6	10	3	25
Arritmias	6	10	2	16.6
Temblores	4	6.7	2	16.6
Nacías	4	6.7	2	16.6
Vómitos	2	3.3	1	8.3
TOTAL	60	100	12	100

En la tabla #4 se muestra las complicaciones mas frecuenten relacionada con la trombolisis constituyendo la hipotensión y los escalofríos el 50% de las mismas

tanto en la trombolisis como en la retrombolisis.- Estas complicaciones son de menor importancia y no impidieron la culminación exitosa del tratamiento.

Las complicaciones hemorrágicas no constituyeron complicaciones frecuentes como sucedió en el mega estudio GUSTO, el cual reporta la hemorragia cerebral en el 1.4% de casos trombolizados, a pesar de lo cual el beneficio clínico neto de este procedimiento es ampliamente reconocido, aún en personas de avanzada edad ⁴¹

En Uruguay, las complicaciones hemorrágicas se presentaron en el 9,6 por ciento, mientras que los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos ocurrieron en el 1,3 por ciento ⁴²

TABLA #5

Fallecidos por IAM en relación con la utilización o no de la trombolisis y retrombolisis en la UCI. Año 2008.

FALLECIDOS POR IAM	No. de pacientes	%
Total de Fallecidos	13	100
No trombolizado	7	53.8
Trombolizado	5	38.4
Retrombolizados	1	7.6

En la tabla #5 se puede apreciar que la mortalidad en los pacientes no trombolizado fue mayor que en los pacientes trombolizados y los retrombolizados. La retrombolisis fue mucho mas efectiva representando solo el 7.6% del total de fallecidos. Como ha sucedido en otros estudios realizados. ^{43, 44, 45.}

Sin embargo la Retrombolisis con el mismo agente farmacológico, particularmente con estreptoquinasa como se ha realizado en nuestro estudio no tiene trabajos similares con los cuales pudiéramos hacer un análisis comparativo en la bibliografía.

En el estudio PRIAMHO, la mortalidad fue 1,7 veces mayor entre los pacientes no tratados con fibrinolítico que entre los tratados.⁴⁶

VI. Conclusiones:

- El mayor número de pacientes con IAM aparecieron en las edades comprendidas entre los 50 y 69 años con un 50% del universo estudiado.
- El área cardiaca topográficamente mas afectada en los pacientes estudiados con IAM fue la cara anterior con un 54.4% del universo estudiado.
- Fue significativo el alivio del dolor, el descenso del segmento ST y la aparición de arritmias de reperfusión durante la retrombolisis.
- Las complicaciones más frecuentes durante la trombolisis fue la hipotensión y los escalofríos con un 25% para cada uno.
- Se observó que los pacientes trombolizados y retrombolizados tuvieron menor mortalidad.

VII. Recomendaciones:

- Realizar la retrombolisis en los pacientes trombolizados en los cuales no existan criterios clínicos ni electrocardiográficos de reperfusión coronaria.
- Continuar ampliando el número de casos en otro estudio prospectivo para obtener mayor información y poder comparativo, con vista a proponer un protocolo de tratamiento con este fármaco en unidades de salud con características similares a las nuestras.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. Iglesias CG, Rodríguez RJ, Barriales AV. Factores de riesgo coronario. Med. Clínica 2005; 104: 142-47.
2. Programa Nacional de Control de la Cardiopatía Isquémica. Ministerio de Salud Pública. Cuba. 2005.
3. Rodríguez Díaz JA, Pupo González PR, Mercado Guzmán E, Suárez Peña Y. Trombolisis en pacientes con Infarto Agudo del Miocardio ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos”, Las Tunas, Cuba. 2004
4. Kauffmann R. Utilidad de los bloqueadores de los receptores plaquetarios IIbIIIa en Síndromes Coronarios Agudos. Rev. Chilena de Cardiología Vol21 N° 2002; 37-44.
5. Bayón F.J, Alegría E.E., Bosch G.X., Cabadés O.A., Iglesias G.I., Jiménez N.J., Malpartida de T. F., Sanz R.G., en nombre del grupo de trabajo ad hoc de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología. Unidades de dolor torácico. Organización y protocolo para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. Rev. Esp. Cardiología 2002; 55(2):143:54.
6. Guarda E, Yovanovich J, Chamorro H, Prieto JC, Corvalán R. Pautas para el Manejo Intrahospitalario del Infarto Agudo del Miocardio. Rev. Chil Cardiología. Vol. 20 2001; N°1:52-66.
7. FTT Collaborative Group. Indications for fibrinolytictherapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and majormorbidity results from all randomised trials of morethan 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311-22.
8. Tiefenbrunn A J. Clinical benefits of thromboem -bolytic therapy in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 69: 3A-11A.
9. Fendrick A M, Ridker P M y Bloom B S. Improvedhealth benefits of increased use of thrombolytic the -rapy. Arch Intern Med 1994; 154: 1605-9.

10. Sanz Romero G, Cabadés O'Callaghan A, FernándezPalomeque C et al. Informe sobre tratamiento trombolítico en cardiología. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1994; 17: 265-73.
11. Malke H, Ferretti JJ. Streptokinase: cloning, expression and excretion by *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1984;81:3557-61.
12. De Renzo EC, Siiteri PK, Hutchings BL, Bell PH. Preparation and certain properties of highly purified streptokinase. *J Biol Chem* 1967;242:533-42.
13. Taylor FB, Botts J. Purification and characterization of streptokinase with studies of streptokinase activation of plasminogen. *Biochemistry* 1968;7:232-42.
14. Brockway WJ, Castellino FJ. A characterization of native streptokinase and altered streptokinase isolated from a human plasminogen activator complex. *Biochemistry* 1974;13:2063-70.
15. Huang TT, Malke H, Ferretti JJ. Heterogeneity of the streptokinase gene in group A Streptococci. *Infect Immun* 1989;57:502-6.
16. Malke H. Polymorphism of the streptokinase gene-implications for the pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis. *Zentralbl Bakteriol* 1993; 278:246-57.
17. McCoy HE, Broder CC, Lottenberg R. Streptokinases produced by pathogenic group C Streptococci demonstrate species-specific plasminogen activation. *J Infect Dis* 1991;164:515-21.
18. Welfle K, Pfeil W, Misselwitz R, Welfle H, Gerlach D. Conformational properties of streptokinase-differential scanning calorimetric investigations. *Int J Biol Macromol* 1992;14:19-22.
19. Nihalani D, Kumar R, Rajagopal K, Sahni G. Role of the amino-terminal region of streptokinase in the generation of a fully functional plasminogen activator complex probed with synthetic peptides. *Protein Sci* 1998;7:637-48.
20. Kim DM, Lee SJ, Yoon SK, Byun SM. Specificity role of the streptokinase C-terminal domain in plasminogen activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:585-8.

21. Zhai P, Wakeham N, Loy JA, Zhang XC. Functional roles of streptokinase Cterminal flexible peptide in active site formation and substrate recognition in plasminogen activation. *Biochemistry* 2003; 42:114-20.
22. Kim DM, Lee SJ, Kim IC, Kim ST, Byun SM. Asp4-His48 region of streptokinase is important in binding to a substrate plasminogen. *Thromb Res* 2000; 99:93-8.
23. Boxrud PD, Bock PE. Streptokinase binds preferentially to the extended conformation of plasminogen through lysine binding site and catalytic domain interactions. *Biochemistry (USA)* 2004; 39:13974-81.
24. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic Streptococci. *J Exp Med* 1933; 57:571-95.v
25. Udvarhelyi IS, Gatsonis C, Epstein AM, et al. Acute myocardial infarction in the Medicare population. Process of care and clinical outcomes. *JAMA* 1992; 268: 2530-2536.
26. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al. on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001 ; 22: 2085-2103)
27. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. For the GUSTO-1 investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41.021 patients. *Circulation* 1995;91:165-168.
28. Rustige J, Schiele R, Burczyk U, Koch A, Tebbe U, Senges J, for the ALKK Study Group. High hospital mortality despite a frequent use of thrombolysis in acute myocardial infarction [resumen]. *Eur Heart J* 1995; 16 (Supl): 9
29. Cabadés A, Valls F, Echanove I, Francés M, Sanjuán R. Estudio RICVAL. El infarto agudo del miocardio en la ciudad de Valencia. Datos de 1.1204 pacientes en los primeros 12 meses de registro (diciembre de 1993-noviembre 1994).*Rev. Española Cardiol* 1997 jun; 50 (6): 383-96
30. Iraola M, Santana A, Rodríguez B, Valladares F. Sobrevida en el infarto agudo del miocardio. Hospital Universitario "Dr Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba:

Federación Argentina de Cardiología; 1999-2001. URL disponible en:
<http://www.uninet.edu/cimc2001/comunicaciones.htm> - 25k

31. Doorey AJ, Michelson EL, Topol EJ. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Keeping the unfulfilled promises. *JAMA* 1992; 268: 3.108-3.114.
32. Ketley D, Woodss KL. Impact of clinical trials in clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 891-894. Rodrigues Felipe B, García Hernández R, Dacourt Noriega D, Acanda García J. Beneficios de la trombolisis en el infarto agudo del mio
33. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Lambrew CT et al, for the participants in the National Registry of Myocardial Infarction. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990-1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994; 90: 2103-2114.
34. Barron HV, Rundle A, Gurwitz J, Tiefenbrunn A. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: observations from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Cardiol Rev* 1999; 7: 156-160.
35. Rouleau L, Talajic M, Sussex B, Potwin L, Warnica W, Davies RF et al. Myocardial Infarction in 1990s. Their risk factors, stratification and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1.119-1.127
36. O'Callaghan P, Comerford D, Graham I, Higgins I, Daly L, Robinson W et al. National perspective of acute coronary care in the Republic of Ireland. *Br Heart J* 1995; 73; 576-580
37. Venturini F, Romero M, Tognoni G, on behalf of the SIFO/ESCP study group on acute myocardial infarction management. Patterns of practice for acute myocardial infarction in a population from ten countries. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 877-886.
38. Rodrigues Felipe B, García Hernández R, Dacourt Noriega D, Acanda García J. Beneficios de la trombolisis en el infarto agudo del mio

39 Guía de Manejo y Tratamiento de los Síndromes Coronario Agudo. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/tcvc/llave/guiafac/bono/index:htm#comite>.

40 DeGeare V, Boura J, Grines L, O'Neill W, Grines C. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;87: 1035-1038

41 The GUSTO Investigators. An International randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-682.

42 Pontet J; Pucurrull L; Méndez H; Pérez M, Bentancourt S. Infarto agudo de miocardio. Análisis de cinco años en el CTI del Hospital Pasteur Paciente crit. (Uruguay) 2001;14(1):5-26.

43 Manrique leal-Mateos, Roy Wong-Mclure, Nicolás Peña, Msc. Moraima Guevara Vigilancia epidemiológica para el infarto agudo al miocardio, experiencia obtenida en el Hospital Calderón Guardia Acta méd. Costarric 2005 abr;47(2) URL disponible en: www.scielo.sa.cr/scielo.—

44 Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F. “Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo del miocardio en la comunidad Valencia, en 1995: Resultados del Registro PRIMVAC (Proyecto del Registro de Infarto Agudo del Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón). *Rev Española Cardiol* 1999 feb; 52 (2):123-33.

45 Lupi E. El Registro nacional de los síndromes isquémicos coronarios agudos RENASICA. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72: 45-64.

46 Bosch X, Sambola A, Arós F, López BL, Mancisor X. Utilización de la trombolisis en los pacientes con infarto agudo del miocardio en España: Observaciones del estudio PRIAMHO. *Rev Española Cardiol* 2000 abr; 53 (4): 490-501.

IX. ANEXOS

Nombre y apellidos.

Edad.

Sexo.

HC:

Localización del IMA.

Anterior:

Inferior:

Lateral:

Septal:

Comportamiento de variables clínicas con la retrombolisis.

Alivio del dolor SI: NO:

Descenso del segmento ST SI: NO:

Arritmias de reperfusión: SI: NO:

Cambios enzimáticos: SI: NO:

Complicaciones durante la retrombolisis.

SI:

NO:

¿Cual? _____

Forma de egreso:

Vivos:

Fallecidos: