

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA DE SAN FERNANDO

UNIDAD DE POST GRADO

FACTORES ASOCIADOS A TROMBOLISIS FALLIDA CON

ESTREPTOKINASA POST INFARTO AGUDO DE

MIOCARDIO

AUTOR : JULIO CESAR GARCIA MATHEUS

TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OPTAR
EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA

ASESOR : Dr. MANUEL HORNA NORIEGA

LIMA - PERU 2002

INDICE

Resumen

Introducción

Métodos

Resultados

Discusión y Conclusiones

Bibliografía

Anexos

RESUMEN

Antecedentes.- En nuestro país, al igual que en el resto del mundo, la trombólisis intravenosa más aspirina y heparina es el tratamiento mas ampliamente utilizado en los pacientes que acuden en la fase aguda de un infarto de miocardio, siendo la estreptokinasa el agente trombolítico mas frecuentemente utilizado. Sin embargo, no todos los pacientes alcanzan la deseada reperfusión tisular y en ellos se ha observado mayores efectos adversos.

El propósito del presente estudio es identificar los factores clínico - epidemiológicos mas frecuentemente asociados al diagnóstico de trombólisis fallida, que contribuya a direccionar la terapia mas adecuada en este subgrupo de pacientes de alto riesgo.

Métodos y Resultados.- El presente estudio de tipo analítico retrospectivo (casos y controles) comprendió a 120 pacientes que acudieron dentro de las 6 horas de un infarto agudo de miocardio a la emergencia del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del Callao - EsSalud y fueron sometidos a terapia trombolítica con Estreptokinasa en el periodo comprendido entre

julio 1994 y abril 2002. Se definió la Trombólisis fallida por el criterio electrocardiográfico de ausencia de resolución del ST mayor al 50% dentro de las 2 horas de iniciada la trombólisis en relación a un ECG basal.

Un 53 % (n=64) de los pacientes sometidos a terapia fibrinolítica resultó en trombólisis fallida. Solo la presencia simultanea de múltiples (mayor de 3) factores de riesgo de Enfermedad coronaria se asoció a fracaso de la trombólisis (p=0,03). Estos pacientes tuvieron en general un menor promedio de edad (62,2 vs 67,4 años), una localización anterior del infarto (62% vs 50%) y se presentaron con signos de congestión pulmonar en la emergencia (37% vs 18%), sin embargo estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Por otro lado, la trombólisis fallida se asoció con disfunción severa del ventriculo izquierdo en el ecocardiograma de control (p=0,004) y mayores eventos adversos en el primer año (p=0,01).

Conclusiones.- La presencia de multiples factores de riesgo en los pacientes con infarto agudo de miocardio puede ser un predictor de fracaso de la terapia trombolítica con estreptokinasa. No se ha logrado establecer en el presente estudio el rol individual de los factores de riesgo mayores de enfermedad coronaria en el resultado final de la trombólisis.

El fracaso de la trombólisis se asocia con disfunción severa del ventriculo izquierdo, mayores eventos adversos y en consecuencia peor pronóstico.

Palabras Clave : Infarto de miocardio, Trombólisis, Estreptokinasa.

INTRODUCCION.

Las estrategias de reperfusión en la fase temprana del tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST permiten rápidamente normalizar y mantener la perfusión tisular. La angioplastia primaria es probablemente el mejor tratamiento actual, sin embargo la trombólisis sigue siendo el tratamiento más comúnmente utilizado. No todos los pacientes sometidos a la terapia trombolítica alcanzan la deseada reperfusión tisular y en ellos se ha observado mayores eventos adversos. En consecuencia, es fundamental reconocer tempranamente la trombólisis fallida y así mismo identificar los factores más frecuentemente asociados con este resultado.

Sobre la base de estudios recientes (1,2,5,7), los agentes trombolíticos actualmente usados fallan en alcanzar flujo normal TIMI 3 en aproximadamente 40 – 50% (50-75% a los 90 minutos), y fallan en alcanzar perfusión tisular normal en 60-75%; en consecuencia sólo 25-40% de pacientes alcanzan finalmente una perfusión tisular normal.

Algunos métodos se encuentran disponibles para identificar a estos pacientes, y aunque son imprecisos, un método conveniente y fácil de usar es

examinar el segmento ST en el ECG estándar de 12 derivaciones. Hecho el diagnóstico de trombólisis fallida, la angioplastia de rescate probablemente ofrece la mejor esperanza de restaurar el flujo y mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Los megaestudios han mostrado claramente que los mayores beneficios se ven en los pacientes que son tratados tempranamente ; los esfuerzos clínicos, en consecuencia, se han concentrado en la educación a la población, en el reconocimiento de los síntomas tempranos en busca de una rápida admisión al hospital y en minimizar los tiempos "puerta- a- aguja".

Habiendo sido tratados con terapia trombolítica y aspirina (y heparina si se usa t-PA), los pacientes caen en dos grupos – aquellos que se benefician y aquellos que no se benefician. Los primeros a su vez pueden ser reagrupados en aquellos que responden rápidamente y aquellos que parecen reperfundir relativamente tarde. El manejo de las fallas líticas y las reperfusiones lentas, es uno de los mayores problemas a los que se enfrentan actualmente los médicos que trabajan en las unidades de cuidados coronarios y los laboratorios de cateterismo.

El uso de la terminología debe ser preciso en este contexto (2). Reperfusion implica perfusion a nivel tisular. Esta puede sólo ser evaluada

precisamente con modernas técnicas de imágenes (no angiografía coronaria convencional) o por la casi completa normalización del ECG de 12 derivaciones. Patencia de vaso implica de que hay flujo a lo largo del vaso, sin embargo inefectivo. Recanalización implica que un vaso previamente ocluido se ha re-abierto. Recanalización y patencia son mejor evaluados por la angiografía. Perfusión tisular no necesariamente implica patencia, puesto que a veces el tejido es perfundido por colaterales. Contrariamente, patencia no necesariamente implica perfusión – por ejemplo, como en el fenómeno de “no reflujo”.

Es difícil definir precisamente la incidencia de trombólisis fallida, puesto que ella depende de múltiples factores como el momento y método de evaluación de la eficacia, definición de éxito y falla, agente trombolítico usado, régimen de dosis, características clínicas de los pacientes y el tiempo desde el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento.

El sub-estudio angiográfico GUSTO I mostró una tasa de patencia arterial a los 90 minutos, definida por la presencia de flujo TIMI grado 2 ó 3, en sólo 54% de pacientes que recibieron la dosis estándar de estreptokinasa y heparina subcutánea (11,12). Sólo 29% alcanzaron el más beneficioso flujo TIMI 3.

El flujo TIMI 3 se asocia con una menor mortalidad a los 30 días que el flujo TIMI 2 (13). Otros estudios angiográficos (14,15) han demostrado que el flujo en el vaso relacionado al infarto debe ser normal siguiendo a la trombólisis a fin de reducir la mortalidad y un meta-análisis no ha encontrado ventaja sobre la mortalidad para la presencia de flujo TIMI 2 comparado con flujo TIMI 1 ó TIMI 0 (16). Estudios usando angiografía y ecocardiografía contrastada, como el grado de flujo TIMI (TFGs), el TIMI frame count (CTFCs) y el grado de perfusión miocárdica TIMI (TMPG) han sido realizados en grupos seleccionados de pacientes y se han asociado a menor mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días en aquellos pacientes con excelente flujo epicárdico a los 90 minutos post administración de trombolíticos (22). Para aquellos pacientes elegibles para ensayos trombolíticos, la patencia general alcanzada con los agentes actuales es en el 60-85% de pacientes; pero sólo 50-60% alcanzan flujo TIMI3 y significativamente pocos lo alcanzan en los primeros 90 minutos (entre 25-50%). Alteplase y reteplase alcanzan más tempranamente la patencia y el flujo TIMI3 que Estreptokinasa; pero existe un fenómeno de "captura " con este último en las siguientes pocas horas. En general sólo un 25-40% alcanzan perfusión normal; en muchos pacientes con flujo angiográfico normal se puede demostrar que tienen perfusión tisular

incompleta. Además casi un 10% de pacientes reocluirá estando hospitalizado (manifiesta o silenciosamente) y 30% a los 3 meses (1,2,5,7,20).

Un estudio que investigó una serie consecutiva de pacientes no seleccionados sugiere que la mortalidad temprana de la reperfusión fallida definida electrocardiográficamente alcanza 16-20% (9).

Se han postulado criterios clínicos y electrocardiográficos para el diagnóstico de trombólisis fallida. Los pacientes cuyos ECGs retornan a lo normal tempranamente van bien, con baja mortalidad y función ventricular izquierda preservada. Desafortunadamente esta situación no es común. El alivio del dolor junto con la normalización de los segmentos ST y la identificación de arritmias de reperfusión sólo ocurren juntos en 15% de pacientes. El dolor puede estar disminuido o abolido con los opiáceos en muchos pacientes, incluyendo aquellos con vasos persistentemente ocluidos. Contrariamente, un dolor persistente ocurre con frecuencia en aquellos con un vaso abierto (posiblemente debido a falla de perfusión tisular). La edad, diabetes, umbral de dolor y pericarditis pueden también influenciar del dolor, en consecuencia la presencia o ausencia de dolor es una prueba diagnóstica limitada.

Muchos criterios ECG han sido examinados. Estos incluyen la relación de la altura de la máxima elevación del ST basal y pos-tratamiento (generalmente medido a 80 mseg luego del punto j), la relación de las sumas de las elevaciones de los segmentos ST, y la altura de la onda T. Hay pocos estudios prospectivos donde los ECGs han sido analizados en momentos predeterminados siguiendo a la trombólisis con respecto a los resultados de la angiografía. El criterio que parece ser el más establecido es la falla del segmento ST elevado (en la derivación con la máxima elevación del ST) en caer 50% o más (21).

Si se mide a las dos horas de iniciada la trombolisis, la precisión diagnóstica es casi 80-85% para la falla de alcanzar flujo TIMI3 (10). Esto significa que 15% de pacientes serían, en consecuencia erróneamente clasificados. Algunos pacientes tendrán una caída en la elevación del ST; pero el vaso permanecerá ocluido (falso negativo para trombólisis fallida). Se ha demostrado que aquellos que tienen caídas tempranas del ST son un grupo de buen pronóstico y, en consecuencia, es posible que aquellos que no alcanzan patencia están protegidos de algún modo (posiblemente por colaterales). El ECG de los 60 minutos después del inicio de la trombólisis identificará un

grupo de alto riesgo con mayor precisión que un ECG tomado a los 90 y 180 minutos (9).

Un estudio reciente (10) en 100 pacientes consecutivos con infarto agudo de miocardio evaluó la capacidad de varios criterios ECG simples para detectar flujo inadecuado en el vaso relacionado al infarto a las 2 horas de iniciada la trombólisis con estreptokinasa. El método electrocardiográfico simple de falla de disminución de al menos 50% del ST en la peor derivación fue el mejor indicador de ausencia de flujo TIMI y tuvo una sensibilidad del 81%, especificidad del 88%, valor predictivo positivo del 87%, valor predictivo negativo de 83% y una precisión general de 85% (10).

El monitoreo continuo del ST usando un número variable de derivaciones ECG ha sido estudiado por varios grupos. Esta técnica ha revelado la naturaleza muy dinámica del proceso de reperfusión. El monitoreo del segmento ST es atractivo en concepto, pues proporciona un medio de evaluar la elevación pico del ST, en lugar de su nivel estático basal previo al inicio del tratamiento. Esto podría mejorar la precisión pero se requiere equipamiento adicional. El análisis vectorial del segmento ST y el QRS son otros métodos en estudio pero no son de uso clínico rutinario.

Las arritmias de reperfusión son bien reconocidas; pero muy insensibles para la predicción de reperfusión. La aparición temprana y frecuente de ritmo idioventricular acelerado es quizás el marcador más útil de reperfusión y su ausencia puede ser incorporada como uno de varios criterios que ayuden al diagnóstico de falla de reperfusión.

La medición de la liberación de enzimas cardíacas ha sido una parte integral del diagnóstico retrospectivo de infarto de miocardio y sus concentraciones pico son útiles en el proceso de estratificación del riesgo. En general, sin embargo, ellos no han probado ser útiles para la toma de decisiones inmediatas en el manejo del infarto agudo de miocardio. Aunque las concentraciones de enzimas pueden ahora ser medidas rápidamente, una medición única no es útil, y aún mediciones secuenciales son difíciles de interpretar puesto que la curva enzimática está relacionada al momento desde el inicio del infarto (el cual es muy variable) y por supuesto el agente trombolítico usado.

Un pico temprano de creatinquinasa o sus isoformas se observa con la reperfusión (fenómeno de lavado enzimático), pero el momento en el cual ocurre su identificación es muy tardío para permitir añadir un segundo tratamiento, y existe considerable superposición con los pacientes no

reperfundidos. Más recientemente la atención se ha enfocado al uso de mioglobina o troponina (T ó I) (4).

Estas proteínas pueden ser identificadas tempranamente y su medición podría guiar a mayor precisión en la evaluación de la eficacia de la trombólisis, esto no ha sido el caso aún, y su uso es improbable hasta que los estudios que comparen su precisión predictiva con marcadores ECG sean realizados.

Los ensayos sobre trombólisis y angioplastía primaria (6,17) han demostrado que la patencia de la arteria coronaria y las características del flujo luego de la terapia trombolítica son importantes e independientes predictores pronósticos de resultados en el IAM. De los ensayos trombolíticos está claro que al menos 30% de los pacientes no alcanzan la recanalización 90 a 120 minutos después del tratamiento(3). Es también conocido que el pronóstico de los pacientes que no reperfundan es peor que el de los pacientes que sí lo hacen. Como detectar la trombólisis fallida ha sido el objetivo de muchos estudios; es conocido de datos previamente publicados que mientras hay marcadores que con más éxito predicen perfusión (tales como la completa resolución de los cambios del ST-T) su ausencia es mucho menos predictiva de perfusión fallida (18). Más aún nuevos datos sugieren que aún los niveles

más sutiles de la resolución de los cambios ST-T pueden predecir resultados a largo plazo (19). Sin embargo desconocemos cuántos de éstos indicadores de no reperfusión son buscados en la población trombolizada. Está claro que la reperfusión no se alcanza en una significativa proporción de pacientes, lo que no está claro es si los resultados pueden ser afectados beneficiosamente por terapia de reperfusión adicional. Aún sí prueban ser efectivos, las circunstancias locales pueden influenciar las decisiones sobre mayor tratamiento. La práctica actual está basada mas en la disponibilidad de facilidades locales. Es más probable el manejo conservador en presencia de reperfusión fallida si no se dispone de un laboratorio de cateterismo. En este contexto el presente estudio buscó identificar mediante la historia clínica y por métodos no invasivos al subgrupo de pacientes de alto riesgo para trombólisis fallida que permita un mejor estratificación de riesgo de los pacientes con IAM que acuden a nuestros hospitales.

METODOS.

El presente es un estudio analítico retrospectivo (casos y controles) que intenta identificar los factores clínico epidemiológicos más frecuentemente asociados con el diagnóstico de trombólisis fallida definida por un método electrocardiográfico simple dentro de las dos horas de iniciada la terapia trombolítica con estreptokinasa, el fibrinolítico más comúnmente utilizado en nuestro medio, entre los pacientes que acudieron por infarto de miocardio al servicio de emergencia del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del Callao - EsSalud en el período de estudio comprendido entre 1994-2002..

Los sujetos de estudio fueron los pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST que acudieron dentro de las 6 horas del inicio de los síntomas a la emergencia del hospital, y que fueron sometidos a tratamiento trombolítico con estreptokinasa a la dosis estándar de 1.500.000 unidades administrados en 60 minutos.

Los siguientes fueron considerados como criterios de exclusión: factores que dificultan la interpretación del ECG pre-tratamiento (por ejemplo, bloqueo de rama izquierda, marcapaso funcionante, etc), ausencia de ECG basal o de control (a los 60 a 120 minutos).

La muestra de estudio comprendió un total de 120, de 126 pacientes que entre julio de 1994 y abril del 2002 fueron sometidos a terapia trombolítica con estreptokinasa en los servicios de shock trauma y unidad de cuidados intensivos cardiológicos del hospital alberto Sabogal Sologuren del callao-EsSalud y que cumplieron los criterios de inclusión referidos.

Se identificó el infarto agudo de miocardio por la presencia de un dolor torácico isquémico, de duración mayor a 30 minutos, no aliviado por nitratos sublinguales y asociado con la presencia de elevación típica del ST mayor de 1 mm en dos derivaciones contiguas en el ECG de 12 derivaciones.

La Trombólisis fallida por Estreptokinasa se identificó por la falla de la elevación del segmento ST en la peor derivación (es decir la derivación que mostró mayor elevación del ST), dentro de las dos horas de iniciada la trombólisis con estreptokinasa, en caer mayor o igual al 50% y la ausencia de ritmo idioventricular acelerado. No se incluye al dolor torácico como criterio de trombólisis fallida por ser inespecífico.

Mediante una ficha de investigación se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes, los datos correspondientes a los Factores clínico-epidemiológicos asociados con el resultado final de trombolisis fallida (grupo

de estudio) y trombólisis exitosa (grupo control). Se estudiaron los siguientes factores:

- Factores demográficos : edad, sexo.
- Factores de riesgo: hipertensión, diabetes, tabaquismo, dislipidemia.
- Historia cardiovascular: infarto de miocardio previo, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, angina previa, previo intervencionismo coronario, previo Bypass coronario.
- Medicación en la presentación: betabloqueadores, calcio antagonistas, hipolipemiantes, antiarrítmicos.
- Características clínicas: hipotensión (PAS menor 90mmHg), bradicardia (Fc menor 60 lpm), taquicardia (FC mayor 100 lpm), Insuficiencia cardíaca al examen, intervalo de tiempo desde el inicio del dolor hasta el arribo a la emergencia y desde el inicio del dolor hasta el inicio de la trombólisis, localización del infarto.

Los datos relacionados a la secuencia de ECGs de cada paciente fueron revisados por el investigador y un médico especialista del servicio de cardiología del HASS.

Para su procesamiento, los datos obtenidos en la ficha de investigación fueron previamente revisados, clasificados y codificados, para luego realizarse

el recuento de los mismos en forma manual y según categorías pre-establecidas

El análisis de los datos se realizó con la ayuda de pruebas de significación estadística, "chi cuadrado" para las variables discretas y análisis no paramétrico de varianza para las variables continuas. Se usó Odds ratio e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para compara el riesgo relativo de variables específicas entre el grupo de estudio (trombólisis fallida) y el grupo de control (trombólisis exitosa). Se consideró significativo un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS.

De 120 pacientes que fueron sometidos a terapia trombolítica e incluidos en el presente estudio, 64 (53%) resultaron en trombolisis fallida (grupo de estudio) y 56 (47%) en trombólisis exitosa (grupo control).

TABLA 1. Distribución de pacientes según Factores de Riesgo y Resultado de la Trombólisis. HASS. 1994 - 2002.

| Factores de Riesgo | Trombólisis Exitosa (n = 56) | Trombólisis Fallida (n = 64) | Valor de P | OR |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------|-----|
| Hipertensión | 30 (53%) | 40 (62%) | NS | NS |
| Diabetes | 14 (25%) | 20 (31%) | NS | NS |
| Tabaquismo | 18 (32%) | 22 (34%) | NS | NS |
| Dislipidemia | 20 (36%) | 28 (44%) | NS | NS |
| Edad + 65 | 32 (57%) | 36 (56%) | NS | NS |
| Ninguno | 4 (07%) | 2 (03%) | NS | NS |
| Mayor 3 F.R.. | 2 (03%) | 14 (22%) | 0,03 | 7,5 |

NS = No significativo.

Fuente : Ficha de Investigación.

Los factores de riesgo mas frecuentemente encontrados en el grupo de trombólisis fallida en relación al grupo control fueron hipertensión (62% vs 53%), edad mayor de 65 años (56% vs 57%), dislipidemia (43% vs 36%), tabaquismo (34% vs 32%) y diabetes (31% vs 25%). Ninguno de estos factores epidemiológicos alcanzó en forma independiente significación estadística significativa como responsable de trombólisis fallida, sin embargo, la presencia simultanea de 4 ó mas factores de riesgo se asoció con una mayor probabilidad de trombólisis fallida (22% vs 3% en el grupo control) ($p = 0,03$).

La edad promedio de los pacientes en el grupo de trombólisis fallida fue de 62,2 años (32 a 84), que resultó algo menor en relación al grupo control que fue de 67,46 (39 a 83). Aproximadamente el 60% fueron varones.

TABLA 2. Distribución de pacientes según Antecedentes cardiovasculares

Y Resultado de la trombolisis. HASS. 1994 - 2002.

| Antecedentes Cardiovasc. | Trombólisis Exitosa (N = 56) | Trombólisis Fallida (N = 64) | Valor de P | OR |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------|------|
| IM previo | 04 (07%) | 05 (09%) | NS | NS |
| E. Vasc. Perif. | 04 (07%) | 00 | NS | NS |
| ACTP previa | 02 (03%) | 00 | NS | NS |
| A. Estable | 18 (32%) | 08 (12%) | 0,06 | 0,3 |
| E. Cerebrovas | 02 (03%) | 06 (09%) | NS | NS |
| ICC | 00 | 00 | -- | -- |
| I. Renal Cr. | 04 (07%) | 00 | -- | -- |
| Nnguno | 28 (50%) | 46 (72%) | 0,08 | 2,56 |

NS = No significativo.

Fuente: Ficha de Investigación

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los antecedentes cardiovasculares estudiados (infarto previo, enfermedad vascular

periférica previa, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, angioplastía o Bypass previos), sin embargo hubo una tendencia a ausencia de antecedentes cardiovasculares (72% vs 50%) ($p=0,08$), y una menor frecuencia de angina estable previa (12% vs 32%)($p=0,06$) en los pacientes con trombólisis fallida.

El promedio de tiempo de arribo a la emergencia desde el inicio de los síntomas fue similar en ambos grupos de pacientes, siendo en promedio de 2,6 horas. El tiempo promedio de inició de trombólisis luego del arribo a emergencia fue igualmente similar en promedio 1,35 horas.

TABLA 3. Distribución de pacientes según Congestión Pulmonar y Resultado de la Trombólisis. HASS. 1994 - 2002.

| Clase Killip | Trombólisis Exitosa (N = 56) | Trombólisis Fallida (N = 64) | Valor de P | OR |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------|-----|
| Killip 1 | 46 (80%) | 40 (63%) | NS | NS |
| Killip 2 | 10 (20%) | 24 (37%) | 0,09 | 2,7 |

NS = No significativo.

Fuente: Ficha de Investigación.

A su ingreso a la emergencia, una mayor proporción de los pacientes en el grupo de trombólisis fallida presentó congestión pulmonar (32% vs 18%) (p=0,09).

TABLA 4. Distribución de pacientes según Localización del Infarto Y Resultado de la Trombólisis. HASS. 1994 - 2002.

| Localización del Infarto | Trombólisis Exitosa (N = 56) | Trombólisis Fallida (N = 64) | Valor de p | OR |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|----|
| IM Anterior | 28 (50%) | 40 (62%) | NS | NS |
| IM Inferior | 28 (50%) | 24 (38%) | NS | NS |

NS = No significativo.

Fuente : Ficha de Investigación.

En relación a la localización del infarto, el IM anterior fue mas prevalente en el grupo de trombólisis fallida (62% vs 50%), sin embargo esta diferencia no alcanzó significación estadística.

TABLA 5. Distribución de pacientes según disfunción ventricular

Severa y resultado de la trombólisis .HASS.1994-2002.

| Severidad de Disfunción VI (% FE) | Trombólisis Exitosa (N = 40) | Trombólisis Fallida (N = 58) | Valor de p | OR |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------|-----|
| FE mayor 40 | 36 (90%) | 30 (52%) | NS | NS |
| FE menor 40 | 04 (10%) | 28 (48%) | 0,004 | 8,4 |

NS = No significativo.

Fuente : Ficha de Investigación.

FE = Fracción de Eyeción.

Los pacientes en el grupo de trombólisis fallida evolucionaron con disfunción ventricular izquierda severa (FE menor de 40%) en comparación a los pacientes trombolizados con éxito (48% vs 10%), siendo esta diferencia muy significativa ($p=0,004$). Por otro lado, entre los pacientes que alcanzaron una reperusión mas completa (mayor de 70% de resolución del ST a los 60-120 minutos), ninguno evolucionó con disfunción ventricular izquierda. Asi mismo, los pacientes del grupo de trombólisis fallida presentaron mayor

cantidad de eventos mayores como desordenes cerebro-vasculares, Re-infarto, angina recurrente, necesidad de procedimientos de revascularización como angioplastía o cirugía y muerte, en el primer año (47% vs 18%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$).

La mortalidad en el primer año de los pacientes con resultado de trombólisis fallida fue el doble que en los pacientes en quienes la trombólisis resultó exitosa (6,2% vs 3,1%) en el presente estudio, sin embargo esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Los pacientes que fueron sometidos a trombólisis con estreptokinasa y que según el criterio electrocardiográfico de resolución del ST mayor de 50% a los 60 a 120 minutos de iniciada la trombólisis, resultaron en trombólisis fallida, tuvieron menor edad, mayor cantidad de factores de riesgo asociados (mayor de 3), evolucionaron con mayor frecuencia a disfunción ventricular izquierda severa y tuvieron mayor cantidad de eventos mayores en el primer año post trombólisis ; así mismo, hubo una tendencia en este grupo de pacientes a tener localización anterior del infarto y presentarse en la emergencia con congestión pulmonar.

En relación a los factores clínico epidemiológicos estudiados, ninguno de los factores de riesgo mayores de enfermedad coronaria, ni los antecedentes de enfermedad cardiovascular se asoció a una mayor probabilidad de trombólisis fallida cuando fueron analizados en forma aislada, sin embargo, la presencia simultanea de múltiples factores de riesgo en un mismo paciente si fue un predictor del resultado no exitoso de la trombólisis. Esto podría estar en relación a una enfermedad mas avanzada en este subgrupo de pacientes y probablemente mayor resistencia al fibrinolítico empleado.

Igualmente la ausencia de resolución significativa del ST y la elevación persistente del ST pese al tratamiento se asoció con disfunción sistólica del ventriculo izquierdo y en consecuencia con peor pronóstico y mayor probabilidad de eventos en el corto y largo plazo. Este hallazgo es concordante con estudios previos (3, 23). Por el contrario, los pacientes que tuvieron la mayor resolución del ST (mayor del 70%) tuvieron una excelente evolución por lo general sin complicaciones, lo cual es muy sugestivo de que la reperfusión ocurrió tanto a nivel epicardial como microvascular.

Las limitaciones del presente estudio incluyen entre otras, su carácter retrospectivo, el tamaño de muestra reducido, la falta de uniformidad en la toma del ECG a los 90 minutos de la trombólisis en todos los pacientes, las diferencias que puedan originarse por variaciones en la procedencia y forma de utilización del fibrinolítico, el momento en que se realizó el estudio ecocardiografico de control y principalmente la ausencia de tecnología apropiada que permita confirmar el diagnostico de trombólisis fallida como la angiografía o el ecocardiograma de contraste.

Finalmente , la frecuencia de trombólisis exitosa con estreptokinasa en el presente estudio fue del 47%, alcanzando de estos solo el 23% una resolución más completa del ST y en consecuencia probable reperfusión

tisular. Este hallazgo concuerda con los encontrados en la literatura derivados de estudios previos (3,11,12) y confirma el bajo rendimiento de la estreptokinasa para lograr la patencia y reperfusión tisular en el territorio de la arteria relacionada al infarto. Esto motivo a los investigadores a desarrollar nuevos fibrinolíticos mas específicos y efectivos y aún a combinarlos con potentes antiagregantes plaquetarios como los inhibidores de los receptores 2b/3a con la finalidad de obtener mejores resultados, casi comparables a los obtenidos por la angioplastía primaria.

En nuestro medio, así como en la mayor parte del mundo, la fibrinólisis seguirá siendo probablemente por mucho tiempo el procedimiento mas comunmente utilizado en el tratamiento de los pacientes que se presentan en la fase temprana de un infarto agudo de miocardio con elevación del ST, consecuentemente es muy importante conocer y desarrollar alternativas no invasivas sencillas y costo-efectivas que permitan identificar precozmente a los pacientes en riesgo de resultar en trombólisis fallida y finalmente estratificarlos dentro de las primeras dos horas del tratamiento como pacientes de alto riesgo candidatos a retrombólisis o angioplastía de rescate según la disponibilidad de recursos a fin de prevenir los deletereos efectos adversos derivados de una trombólisis fallida. El electrocardiograma de doce

derivaciones es una herramienta simple, sencilla de utilizar, disponible universalmente y que nos permite, asociado a una adecuada evaluación clínica del paciente, tomar en forma oportuna la mejor decisión en cada caso particular, sin la necesidad de contar con recursos tecnológicos sofisticados y costosos.

El presente estudio entre otras cosas pretende motivar a los médicos especialistas y quienes tienen a su cargo el manejo inicial del paciente con infarto de miocardio a reconocer precozmente a los pacientes con trombólisis fallida y tomar las acciones necesarias para prevenir o retardar la inexorable progresión de estos pacientes hacia la insuficiencia cardíaca. El control estrecho de los factores de riesgo es probablemente el modo más eficaz de lograrlo.

En conclusión, el presente estudio demuestra la existencia de una relación entre la presencia de múltiples factores de riesgo y el resultado no exitoso de la trombólisis. Así mismo, estos pacientes con trombólisis fallida, evolucionan con frecuencia a disfunción ventricular izquierda y tienen mayor cantidad de eventos mayores adversos en el primer año, y en consecuencia peor pronóstico. La ausencia de resolución mayor del 50% del ST en el ECG de los 60-120 minutos en relación al ECG basal es un método sencillo y

confiable que tiene valor diagnóstico y pronóstico en estos pacientes. Se requieren mayores estudios prospectivos randomizados a fin de dilucidar el rol definitivo de los factores de riesgo individuales en el resultado de la trombólisis.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Topol EJ. Acute Myocardial Infarction: Thrombolysis. Heart 2000;83:122-126.
2. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? Circulation 1993;88:1361-1374.
3. Califf RM, Topol EJ, George BS, et al. Characteristics and outcome of patients in whom reperfusion with intravenous tissue-type plasminogen activator fase: results of the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) I Trial. (and the TAMI Study Group) Circulation 1988;77:1090-1099.
4. Steward JT, French JK, Theroux P, et al. Early noninvasive identification of failed reperfusion after intravenous thombolyc therapy in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998;31:1499-1505.
5. Davies CH, Ormerod OJN. Failed coronary thrombolysis. Lancet 1998;351:1191-1196.
6. The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;329:673-82.

7. Cannon CP. Overcoming thrombolytic resistance. Rational and initial clinical experience combining thrombolytic therapy and glycoprotein IIb-IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1999;34:1395-1402.
8. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994;343:311-22.
9. Purcell IF, Newall N, Farrer N. Change in ST segment elevation 60 minutes after thrombolytic initiation predicts clinical outcome as accurately as later electrocardiographic changes. Heart 1997;78:465-471.
10. Sutton AGC, Campbell PG, Price DJA, et al. Failure of thrombolysis by streptokinase: detection with a simple electrocardiographic method. Heart 2000;84:149-156.
11. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;329:1615-22.

12. The TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: Phase 1 findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-6.
13. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, et al. For the Gusto-I investigators. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomised trial of myocardial reperfusion. *Circulation* 1995;91:1923-8.
14. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, et al. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly evidence from the TEAM-2 study. Second multicenter thrombolysis trial of eminease in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1-10.
15. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, et al, and the TEAM-3 Investigators. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction: ventriculographic, enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study. *Circulation* 1993;87:1829-39.
16. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:1-8.

17. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC et al. A comparison of immediate angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;328:680-4.
18. TIMI Research Group. Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. J Am Med Assoc 1988;260:2849-59.
19. Kok Meng Yee, Pringle SD. Failure of reperfusion following thrombolysis in acute myocardial infarction: a survey of current views and clinical practice. Br J Cardiol 1998;5:35-40.
20. Ito H, Tomooka T, Sakay N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. Circulation 1992;85:1699-705.
21. De Belder , Mark A. Acute myocardial infarction: failed thrombolysis. Heart 2001;85:104-112.
22. Gibson et al. Relationship of the TIMI Myocardial Perfusion Grades, Flow Grades, Frame Count, and PCI to Long-Term Outcomes after Thrombolytic Administration in Acute Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1909-13.

23. van't Hof A, Liem A, de Boer M, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after succesful reperfusion therapy for acute myocardial infaction. Lancet 1997;350:615-619.

ANEXOS.

FICHA DE INVESTIGACION POST TROMBOLISIS CON STK FICHA No.....

FILIACION.

Nombre:..... edad:..... sexo:.....
 SS:..... Fono:..... fecha ingreso:.....

FACTORES DE RIESGO.

Hipertensión () Diabetes () Tabaquismo ()
 Dislipidemia () Edad +65 () Otro ().....

HISTORIA CARDIOVASCULAR.

I.M. previo () Enf.vasc.perif. () ACTP previa ().....
 Angina previa () ECV previa () Bypass previo ().....
 Hx Insuf. Card () Hx Insuf.renal () Otro ().....

MEDICACION HABITUAL (última semana): Regular () Irregular ()
 B-bloqueador () Ca-antagonista () AAS () Diureticos ()
 Estatinas () Antiarrítmicos () IECA() Otro ().....

PRESENTACION CLINICA (EMG):

Hora inicio angor:..... Arribo EMG:..... (Intervalo sintomas-arribo EMG:.....hs/min)
 Hora inicio STK:..... Fin STK:..... (Intervalo sintomas-trombólisis :.....hs/min)
 (Intervalo arribo EMG-trombólisis:..... min)

Angina típica () Angina Atípica () Disnea () Otro ().....
 PA:...../..... PAS <90 () PAS >200 ()
 FC:..... FC<60 () FC>100 ()
 Killip..... Insufic. Card./E AP () Soplo RM ()

LABORATORIO (valor pico).

CK total :..... CK-MB:..... PCR:..... cTnT :.....
 Hb(g/dl):..... Glicemia(mg)..... Creatinina:..... Fibrinogeno(post SK).....
 Col Total:..... HDL:..... LDL..... TG.....

ECG. (/ /)

| 0.08msJ | I | II | III | AVR | aVL | AVF | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | | Total |
|----------------------|---|----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|--|-------|
| ST Pre SK Hr: | | | | | | | | | | | | | | |
| ST post SK Hr: | | | | | | | | | | | | | | |
| ST Post SK Hr: | | | | | | | | | | | | | | |
| Variac. % | | | | | | | | | | | | | | |

EVENTOS DURANTE SK:.....

RESULTADO Trombolisis exitosa () Trombólisis fallida ()

DIAGNOSTICO ECG. IM anterior (I,L,V1-6) () IM inferior (II,III,F,V5-6)()
DIAGNOSTICO ECO.(/ /) FE:..... Hallazgos:.....

DIAGNOSTICO CAT.(/ /) Flujo TIMI:..... Hallazgos:.....

EVOLUCION CLINICA

Shock () Arritmia () Bloqueos () Pericarditis ()
 ICC () ACV () Re-isquem () Re-IAM ()
 Revasc () Muerte IH () Muerte 30d () Muerte 1año ()