

**TROMBOLISIS PREHOSPITALARIA Y HOSPITALARIA. ESTUDIO
DE TRES AÑOS. GUANTÁNAMO.**

Autores:

Dr. Max Santiago Bordelois Abdo.
Especialista 2do Grado Medicina Intensiva y Emergencias.

Dra. Tania Choo Ubals.
Especialista 2do Grado Medicina Intensiva y Emergencias.

Dr. José Alfredo Estevan Soto.
Especialista 2do Grado Medicina Intensiva y Emergencias.

Dr. Ernesto Díaz Trujillo.
Especialista 2do Grado Medicina Intensiva y Emergencias.

Hospital General Docente “Dr. Agostino Neto”
Dirección: Km. 1 ½ Carretera El Salvador. Guantánamo.
Teléfonos: (021) 382776, 382876
E-mail: jaes@infosol.gtm.sld.cu
CUBA

INTRODUCCION

El tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IMA Q) se basa en la revascularización miocárdica precoz, bien mediante fármacos trombolíticos o procedimientos invasivos de revascularización coronaria.¹⁻⁴ La mejoría de la supervivencia de los pacientes con IMA Q tratados con trombólisis está ampliamente demostrada y es inversamente proporcional a la demora en la administración del tratamiento, con un beneficio máximo en las primeras 6 horas, especialmente impactante en las tres primeras horas.¹ Parece lógico pensar que la trombólisis prehospitalaria permitiría disminuir la demora de administración del tratamiento y mejorar la mortalidad. Los estudios publicados han disipado las dudas sobre la factibilidad y la seguridad del uso de fármacos trombolíticos en el medio prehospitalario, con tasas de complicaciones similares a las de la trombólisis hospitalaria. En un metaanálisis realizado por Morrison y colaboradores, el conjunto de datos de 6 ensayos clínicos⁵ muestra una significativa disminución de la mortalidad hospitalaria en los pacientes tratados con trombólisis prehospitalaria. En nuestro país, el enfoque intervencionista de la cardiopatía isquémica tuvo su primer acmé en los primeros años de la década de 1990, con la producción de un fibrinolítico en nuestro país, obtenido por clonación bacteriana, empleando métodos de ingeniería genética. La Heberkinasa (Streptokinasa Recombinante) se incorpora en ese entonces al arsenal terapéutico, primero como parte de un ensayo clínico multicéntrico de fase IV (experimentación en humanos) y luego, y hasta el presente, como el trombolítico estándar del protocolo de manejo del infarto miocárdico. Desde ese momento, la supervivencia después de sufrir la oclusión coronaria y recibir el beneficio de la fibrinólisis, se modificó dramáticamente, a expensas sobre todo de la población trombolizada en las 6 primeras horas de comienzo de los síntomas. El análisis de los indicadores en los 10 primeros años mostró que nuestro programa trombolítico sufría dos problemas críticos: la captación del dolor torácico (baja proporción de pacientes trombolizados de los egresos por infarto del miocardio), y la poca precocidad en la implementación de esta terapéutica (tiempo dolor-aguja)⁶⁻⁹. A finales de la década del '90p, se implementa el concepto de trombólisis prehospitalaria, que luego fue sustituido, o mas bien complementado por el de trombólisis precoz. En otras palabras, lo verdaderamente perentorio es la ejecución temprana del proceder y no exactamente el escenario donde este se aplique. Sin embargo, por la complejidad de la geografía de la provincia Guantánamo, los distantes puntos de demanda, y la baja cultura de la población respecto a la conducta que debe seguirse frente aun dolor torácico con signos de alarma coronaria, el enfoque científico y gerencial apostó a la realización mayoritariamente prehospitalaria del proceder trombolítico. La caracterización del comportamiento de los indicadores de morbilidad y mortalidad y su relación con la realización prehospitalaria versus hospitalaria de la trombólisis farmacológica con Estreptokinasa Recombinante es la principal motivación para realizar esta investigación, que puede convertirse en una herramienta adicional para proyectar el ulterior desarrollo de este programa, que decide supervivencia y calidad de vida ante este azote que es la cardiopatía isquémica aguda.

OBJETIVOS

General:

Caracterizar el comportamiento de los indicadores de morbimortalidad por IMA en pacientes sometidos a trombolisis prehospitalaria y hospitalaria en Guantánamo, en el periodo 2002-2004.

Específicos:

1. Conocer las características epidemiológicas de los pacientes incluidos: edad, sexo, topografía del IMA, el tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la administración del tratamiento trombolítico y el sitio de aplicación de la trombolisis.
2. Discriminar las siguientes variables clínico-evolutivas entre los pacientes trombolizados prehospitalaria y hospitalariamente: estadía hospitalaria, efectos adversos, complicaciones y la supervivencia a los 90 días.

MÉTODO

➤ **Características generales de la investigación:**

Se realizó un estudio descriptivo con componentes analíticos y prospectivo de los pacientes trombolizados por infarto miocárdico agudo, durante el período comprendido entre el 1ro de enero de 2002 y el 31 de diciembre del año 2004 con el propósito de caracterizar el comportamiento de los indicadores de morbimortalidad por IMA en pacientes sometidos a trombolisis prehospitalaria y hospitalaria, de manera que se pueda demostrar la viabilidad, eficacia y seguridad de la realización de esta medida terapéutica por personal de las unidades intensivas móviles.

➤ **Muestra**

La muestra quedó conformada por el total de enfermos que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- 1- Pacientes con IMA que cumplan los requisitos que establece el protocolo cubano para recibir trombolisis con Estreptoquinasa Recombinante.
- 2- Haber recibido la trombolisis en un periodo menor de 6 horas.
- 3- Que se complete el proceder trombolítico.

Criterios de exclusión:

1. Recibir la trombolisis en el intervalo de más de 6 horas y hasta 12 horas.
2. No recibir la dosis completa del trombolítico (1.5 Mega UI)

Universo

Estuvo constituido por 222 pacientes que sufrieron un IMA y fueron trombolizados en el periodo que se estudia.

Muestra

La muestra quedó constituida por 159 pacientes que además de ser trombolizados cumplieron los criterios de inclusión y exclusión definidos previamente, a los efectos de homogeneizar la muestra.

➤ **Metódica**

▪ Para satisfacer nuestro primer objetivo caracterizamos la muestra, y los sujetos de la investigación quedaron agrupados de la siguiente manera:

1. La variable edad fue estratificada en los siguientes intervalos:
 - hasta 30 años
 - de 31 a 45 años
 - de 46 a 60 años, y
 - 61 ó más años.
2. El sexo, por supuesto, en femenino y masculino.
3. La topografía del IMA, a los efectos de este trabajo, fue agrupada en una de dos categorías: anterior (todas sus variantes) e inferior.
4. El tiempo de aplicación del trombolítico fue subdividido en dos intervalos:
 - hasta 3 horas (180 minutos)
 - más de 3 y hasta 6 horas (181 a 360 minutos)
5. Se registró el sitio de aplicación del proceder en dos categorías: prehospitalaria, cuando fue implementada en el escenario o en ruta al hospital por personal de las unidades móviles intensivas (ambulancias de apoyo vital avanzado), y hospitalaria cuando fue realizada en una institución hospitalaria terminal, independientemente del tipo de unidad donde se realizara (unidad coronaria, intensiva polivalente, UCIE, etc)

▪ El segundo objetivo fue cumplimentado a partir de que se definieron las siguientes variables:

1. Efectos adversos: se registraron todas las reacciones relacionadas con la administración de la estreptokinasa, a saber: reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia, hipotensión, shock, sangramiento, stroke, arritmias (excepto las consideradas de reperfusión) y cualquier otra manifestación que tenga explicación por los efectos biológicos y farmacológicos de la estreptokinasa recombinante
2. Complicaciones: fueron registradas cinco categorías: arritmias malignas, trastornos de la conducción, insuficiencia cardíaca y estados de bajo gasto, angina posinfarto y parada cardiopulmonar (PCP). En todos los casos, fueron usados los criterios corrientemente aplicados para el diagnóstico de estos eventos.
3. La estadía hospitalaria fue discernida en tres intervalos: hasta 6 días; entre 7 y 14 días y 15 días o más.
4. La supervivencia fue evaluada a los 90 días, de manera que quedara disminuido el sesgo de la mortalidad oculta generada por la evaluación de la mortalidad en las unidades de atención al grave e incluso la hospitalaria durante la admisión inicial.

➤ **Técnicas y procedimientos**

1- De Procesamiento De La Información

Los resultados parciales y finales del estudio se procesaron con el paquete Epiinfo v. 6.03, en una computadora apropiada, luego que conformamos la base de datos. Utilizamos como medida de resumen el porcentaje y aplicamos el estadígrafo χ^2 para la validación de nuestros resultados, aceptando un nivel de significación del 95 % ($p < 0,05$.)

2- De Discusión Y Síntesis

Los resultados obtenidos fueron analizados por el método inductivo-deductivo. Se han contrastado los datos primitivos y los resultados con reportes nacionales y foráneos. Hemos presentando los resultados finales en cuadros y gráficos para facilitar su comprensión.

RESULTADOS

1. Es considerablemente menor el tiempo dolor-aguja en los casos realizados prehospitalariamente (142.42 ± 70.34 minutos (diferencia estadísticamente significativa). ($p < .05$) (236.98 ± 77.93 minutos para las trombolisis institucionales)
2. Es mayoritaria la proporción de pacientes trombolizados en las tres primeras horas (180 minutos) en el ámbito prehospitalario (68.13 %), respecto a los tratados en las segundas tres horas (181 a 360 minutos) (17.65 %). Este comportamiento está invertido en las trombolisis institucionales. (17.65 % en las tres primeras horas y 82.35 % en las segundas tres horas) ($p < .05$) **Gráfico 1.**
3. Los valores mínimos y máximos son más críticos para las trombolisis realizadas en el hospital, mínimo de 75 minutos y máximo de 360 minutos, contra un mínimo de 45 minutos y 320 minutos de máximo en el ámbito prehospitalario. **(Cuadro 2)**
4. La tendencia de toda una cronología de tres años es, aunque ligera, francamente ascendente para la trombolisis hospitalaria, a diferencia de la tendencia que muestra la trombolisis realizada en los escenarios, que es descendente, aunque también con poca pendiente. Obsérvese en el gráfico 2 las diferencias de signo de las ecuaciones de los gráficos ($y = -0.7498x + 180.92$ para la línea de tendencia prehospitalaria y $y = 0.8968x + 206.05$ para la línea de tendencia hospitalaria)
5. Los valores de dispersión de los tiempos de esta cronología, de acuerdo con el análisis de la propia ecuación del gráfico, permiten aceptar que están más cerca de ser uniformes alrededor de la línea de tendencia los tiempos prehospitalarios que los valores de tiempo hospitalarios.

Cuadro 1. Características clínico epidemiológicas de los pacientes trombolizados. Guantánamo, 2002-2004.

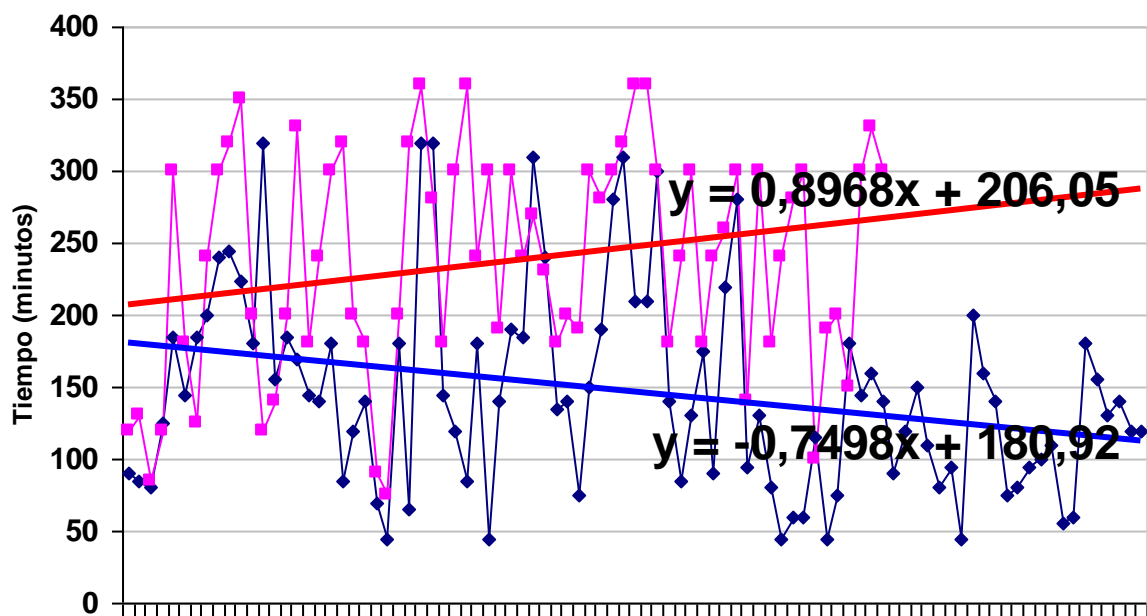
Perfil clínico-epidemiológico.	Trombolisis prehospitalaria *		Trombolisis hospitalaria **		p
	No	%	No	%	
Edad Hasta 30	2	2.19	1	1.47	= .013
(años) de 31 a 45	10	10.99	8	11.76	
de 46 a 60	36	39.56	26	38.24	

	61 y más	43	47.26	33	48.53	
Sexo	Femenino	56	61.54	42	61.76	= .61
	Masculino	35	38.46	26	38.24	
Topografía del IMA	Anterior	33	36.26	21	30.88	= .49
	Inferior	58	63.74	47	69.12	
Tiempo de aplicación (minutos)	Hasta 180	62	68.13	12	17.65	< .005
	181 a 360	29	31.87	56	82.35	

Cuadro 2. Análisis estadístico del tiempo dolor aguja en trombolisis prehospitalaria y hospitalaria.

Estadísticos	Trombolisis prehospitalaria	Trombolisis hospitalaria
Tiempo promedio (X)	146.428571	236.985294
DS	± 70.342518	± 77.9357739
Min	45	75
Max	320	360
Intervalo de Confianza	20.6981018	26.5276679
P	< 0.05	

Gráfico 1. Registro de tiempo dolor-aguja y tendencias. Trombolisis prehospitalaria vs. hospitalaria.



Cronología. Enero 2002/Diciembre 2004.

—◆— T.PreH. —■— T. Hosp. — Trendencia T. PreHosp. — Trendencia T. Hosp.

Cuadro 3. Estadía hospitalaria de los pacientes trombolizados. Guantánamo, 2002-2004.

Estadía hospitalaria	Trombolisis prehospitalaria		Trombolisis hospitalaria	
	No	%	No	%
Hasta 6 días	8	8.80	3	4.41
De 7 a 14 días	72	79.12	56	82.35
15 ó más días	11	12.08	9	13.24
Total	91	100	68	100

P >.005

Cuadro 4. Efectos adversos documentados durante la evolución hospitalaria de los pacientes trombolizados. Guantánamo, 2002-2004.

Efectos adversos	Trombolisis prehospitalaria		Trombolisis hospitalaria	
	No	% *	No	% *
Hipotensión	32	35.16	26	38.83
Hemorragia	1	1.09	1	1.47
Stroke	1	1.09	0	-
Alergia	2	2.19	1	1.47
Shock	1	1.09	0	-
Total de pacientes	91	40.62	68	41.37

* El porcentaje está expresado sobre el número de pacientes incluidos en la categoría. No se refiere al número total de reacciones. (frecuencias superpuestas)
p > .05

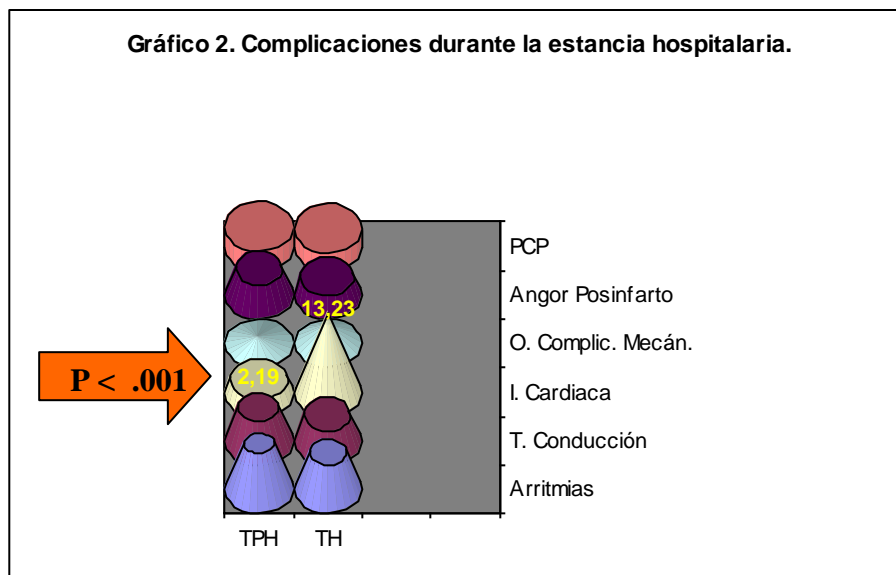
La incidencia de complicaciones en nuestra serie no difiere mucho de lo que se reportan en grandes estudios multicéntricos y en ensayos clínicos controlados.¹⁰⁻¹³ Sin embargo, en este aspecto, esta investigación arroja dos resultados sorprendentes: el primero, decepcionante para los defensores a ultranza de la fibrinólisis de campo, pues a pesar de los tiempos mucho menores entre el comienzo de los síntomas y el acceso al fármaco, se presentan las mismas complicaciones de la enfermedad durante la estancia en el hospital. Supuestamente, la mayor cantidad de miocardio salvado debía evitar o aliviar la intensidad de las complicaciones más frecuentes, y no sucede así, de acuerdo con lo encontrado por nosotros y por lo reportado por otros investigadores.¹⁴⁻¹⁶ La segunda, es que la insuficiencia cardíaca, como complicación subaguda de la cardiopatía isquémica tuvo una incidencia seis veces mayor –evaluada proporcionalmente al tamaño de la muestra- en los trombolizados hospitalariamente que en los que se beneficiaron de la trombolisis ejecutada por unidades intensivas móviles. (2.19 para la TPH vs. 13.23 para la TH)(p < .05). Parece razonable pensar que las otras complicaciones no difieren entre los dos grupos porque dependen más de factores locales, topográficos, metabólicos y otros quizás no bien identificados, a diferencia de la falla de bomba, que si es una expresión de la cantidad de músculo cardíaco funcional. Si la comunidad cardiológica y médica en general, acepta que la disminución del retraso en la aplicación del proceder fibrinolítico define la reducción del área

infartada, la diferencia de tiempo dolor-aguja, a favor de la trombolisis prehospitalaria encontrada por nosotros soporta perfectamente estas diferencias de incidencia para la falla de bomba, y al mismo tiempo la semejanza de ocurrencia de otro tipo de complicaciones. (Cuadro 5 y Gráfico 2)

Cuadro 5. Complicaciones durante la evolución hospitalaria de los pacientes trombolizados. Guantánamo, 2002-2004.

Complicaciones	Trombolisis prehospitalaria		Trombolisis hospitalaria	
	No	% *	No	% *
Arritmias malignas	7	7.69	4	6.23
Trastornos de conducción	5	5.49	3	4.41
Insuficiencia cardiaca	2	2.19	9	13.23
Otras complic. mecánicas	1	1.09	2	2.94
Angor posinfarto	4	4.39	2	2.94
PCP	3	3.29	2	2.94
Total de pacientes	91	24.14	68	35.69

* El porcentaje está expresado sobre el número de pacientes incluidos en la categoría. No se refiere al número total de complicaciones. (frecuencias superpuestas)



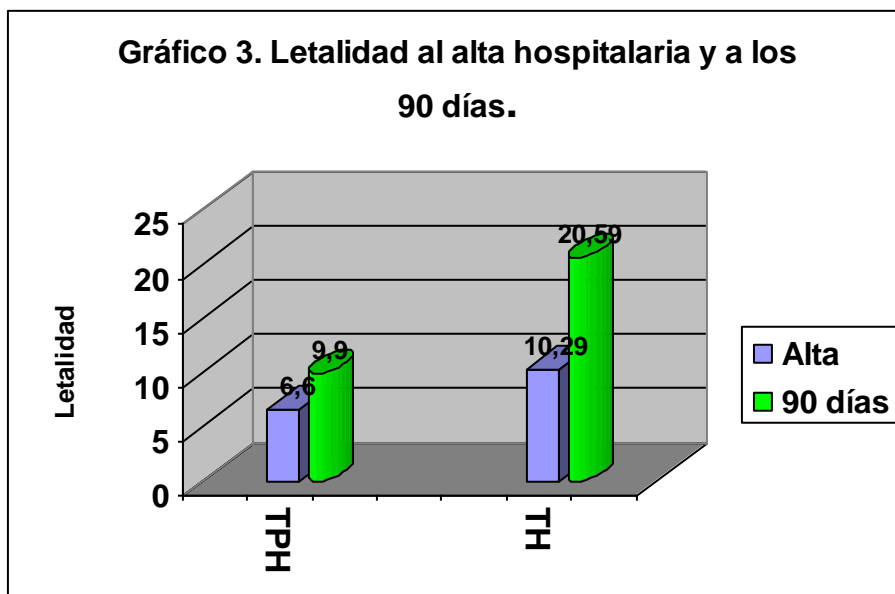
La mortalidad al alta en trombolizados prehospitalariamente fue de 6.6 % y se elevó a los 90 días a 9.9 %. En el grupo de pacientes que recibieron la fibrinolisis en el hospital la mortalidad al egreso fue de 10.29 % y ascendió a los 90 días hasta 20.59 %. Además de que estas últimas cifras representan más del doble de las primeras, la significación estadística aportada por las pruebas no deja lugar a dudas.

Si analizamos integralmente los elementos más sustantivos de esta investigación llegamos a una triple conclusión: la trombolisis prehospitalaria es más precoz, teóricamente salva más miocardio, disminuye la posibilidad de la aparición del fracaso de bomba y consecuentemente eleva la supervivencia. Coincidentemente, Costaigne et al, ¹⁸ en un ensayo con Anistreplase en 1989 demostraron una mortalidad menor en la trombolisis de campo que en la institucionalizada (5.2 y 6.9 % respectivamente), diferencias que no fueron significativas. Schofer et al, ¹⁹ en un estudio aleatorizado también, en 1990, reportaron una diferencia importante, con una mortalidad de 2.5 % para la trombolisis en campo contra 5.2 % en hospitales. Mas recientemente, un metaanálisis que incluyo el estudio de Roth,²⁰ el de Great,²¹ el ensayo EMIP ²² y el ensayo MITI, ²³ categorizó la definitiva diferencia de mortalidad a favor del proceder prehospitalario, con cifras que oscilaron entre 5.5 % vs 6.8 % y 6.7% vs 11.4 %, con grados de significación de **p** entre 0.01 y 0.001. De manera que nuestra investigación, además de corroborar estos resultados, permite darle mas sostén a la viabilidad, seguridad y eficacia de la trombolisis prehospitalaria, en razón de que todos estos estudios solo han evaluado la mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa, y el nuestro, considera la mortalidad evaluada a los 90 días, extinguiendo un sesgo de interpretación importante. (Cuadro 6 y Gráfico 3)

Cuadro 6. Supervivencia al alta y a los 90 días de los pacientes trombolizados. Guantánamo, 2002-2004.

Supervivencia	Trombolisis prehospitalaria				Trombolisis hospitalaria			
	Al egreso		A los 90 días		Al egreso		A los 90 días	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Vivos	85	93.4	82	90.10	61	89.71	54	79.41
Fallecidos	6	6.6	9	9.90	7	10.29	14	20.59
Total	91	100	91	100	68	100	68	100

P < .05



CONCLUSIONES

1. La trombolisis prehospitalaria disminuye significativamente el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el comienzo de la infusión.
2. No existe diferencia sustancial en la estadía hospitalaria en función del sitio de realización del proceder trombolítico.
3. El comportamiento de las reacciones adversas fue similar en ambos grupos de pacientes trombolizados.
4. Excepto la insuficiencia cardiaca, que tuvo una incidencia notablemente mayor en los trombolizados prehospitalariamente, no se apreciaron diferencias en cuanto a la incidencia de otras complicaciones.
5. La mortalidad al egreso y a los 90 días fue sustancialmente mayor en el grupo de pacientes que recibió trombolisis en el hospital con respecto a los que la recibieron prehospitalariamente.

BIBLIOGRAFIA

1. The European Myocardial Infarction Project Group: Prehospital thrombolytic therapy, - in patients with suspected acute myocardial infarction N Engl J Med. 1993;329:383-9.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2000;326:242-50
3. Every NR, Weaver WD. Prehospital Treatment of Myocardial Infarction Current Problems in Cardiology 1995;29:3-50.
4. Herlitz J, Hartford M, Aune S. Delay time between onset of myocardial infarction and start of thrombolysis in relation to prognosis. Cardiology. 1998;2:347-353.
5. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A meta-analysis. JAMA. 2000; 283:2686-92.
6. Herlitz J, Hartford M, Aune S. Delay time between onset of myocardial infarction and start of thrombolysis in relation to prognosis. Cardiology. 1993;2:347-53.
7. Rowley JM, Mounser P, Harrison EA. Management of myocardial infarction: implications for current policy derived from the Nottingham Heart Attack Register. Br Hear J. 1992;67:255-262.
8. Purvis J, McNeill A, Siddiqui R. Efficacy of 100 mg of Double -Bolus Alteplase in achieving complete perfusion in the treatment of acute myocardial infarction. JACC 1994;23:6-10
- 9 LATE Study Group. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase after onset of acute myocardial infarction. Lancet. 1993;342:759-66

10. Pacheco Rodríguez A, Ortega Carnicer J, Hermoso Gadeo FE, Muriel Villoria C. Fibrinolisis extrahospitalaria versus unidad coronaria en el infarto agudo de miocardio. *Emergencias* 1997;9:14-24.
11. Berck D, Daniels R, Listert K. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;33:321-6.
12. Rogers WJ, Chandra NC, Gore JM, for the NRM I Investigators: National Registry of Myocardial Infarction (NRM I): What have we learned from the first 100.000 patients (abstract) *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:349 A.
13. Muller DWM, Topol EJ. Selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med*. 1990;113:949-60.
14. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolysis therapy: The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1993;270:1211-6.
15. Topol EJ. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. En: Agnelli G, editor. *Thrombolysis Yearbook*; 1994. p.55-101.
16. Carpintero JL, Garcia A, Arribas P. Reduction delay of fibrinolytic treatment in acute myocardial infarction: the role of the audit and protocol of procedures implementing a fast track. . 8th European congress of intensive care medicine. Athens. International proceedings: 1051-1055 Monduzzi editore Bologna; 1995
17. Mercé J, Lindon RM, Escude T, Gallont E. Trombólisis en el infarto agudo del miocardio en la práctica clínica. Estudio prospectivo en un hospital terciario. *Rev Esp Cardiol*. 1996;49(3):112-6
18. Castaigne AD, Herve C, Duval-Moulin AM. Prehospital use of APSAC: results of a placebo-controlled study. *Am J Cardiol*. 1989;64:30A-33A.
19. Schofer J, Buttner J, Geng G. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:1429-33.
20. Roth A, Barbash GI, Hod H. Should thrombolytic therapy be administered in the mobile intensive care unit in patients with evolving myocardial infarction? A pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:932-6.
21. GREAT group. Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian Region Early Anistreplase Trial. *BMJ*. 1992;305:548-53.
22. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1993;329:383-9.

23. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1999;270:1211-6.