

Artículos originales

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Cardiocentro CIMEQ

MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES CON INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO TRATADOS CON ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE

Dr. Héctor Conde Cerdeira¹

RESUMEN

Aunque la trombólisis mejora el pronóstico de los pacientes con infarto miocárdico agudo se ha descrito incremento de la mortalidad el primer día. En un estudio terminado recientemente en el que se trató con Estreptoquinasa Recombinante a 2 915 pacientes con esa afección, se realizó el presente trabajo para conocer retrospectivamente, la distribución de las muertes en los primeros 7 días después de trombólisis, la relación entre la letalidad del primer día y las causas de muerte en los días posteriores y su distribución en el tiempo. El número de fallecidos fue mucho mayor en los 2 primeros días (27,8 y 21,5 %) y la letalidad del primer día fue significativamente más alta en los mayores de 60 años y en las mujeres. El fallo de bomba fue la causa de muerte más frecuente seguido por la rotura cardíaca y las arritmias. Estas ocurrieron fundamentalmente en los 3 primeros días después del infarto.

Descriptor DeCS: INFARTO DEL MIOCARDIO/quimioterapia; ESTREPTOQUINASA/uso terapéutico; TERAPIA TROMBOLITICA/mortalidad; INFARTO DEL MIOCARDIO/mortalidad.

El tratamiento trombolítico mejora el pronóstico de los enfermos con infarto miocárdico agudo (IMA) a corto y a largo plazo,¹⁻⁹ el fármaco de ese tipo más empleado en Cuba en esos pacientes ha sido la Estreptoquinasa Recombinante (SKr) con la que se han efectuado varios ensayos clínicos¹⁰⁻¹⁴ [Toruncha A, Sánchez C,

López-Saura P, Pascual MA, Marrero MA, Jiménez G, et al. Aplicación de la estreptoquinasa recombinante en el infarto miocárdico agudo. Extensión nacional. Informe final IG//SKI/IM/92/01] en los que se demostró que su comportamiento es similar al de la Estreptoquinasa natural (SK), que es uno de los medicamentos más utilizados en el mundo en este contexto.¹⁵⁻¹⁷

¹ Especialista de I Grado en Cardiología.

En una investigación multicéntrica llevada a cabo en Cuba entre noviembre de 1992 y mayo de 1995 se trató con SKr a 2 923 pacientes en 52 hospitales del país que ingresaron por sospecha de IMA. En ella, la letalidad fue semejante a la informada en los principales ensayos de fibrinolíticos que incluyeron enfermos en quienes el intervalo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el tratamiento fue ≤ 12 h.^{1,3,18-20} En ese estudio los principales efectos adversos de la SKr se presentaron en proporciones similares a las descritas en la literatura para la SK^{1,3,19-21} por lo que se consideró que la relación riesgo-beneficio de ambas era semejante, lo que hizo recomendar su uso en los pacientes con IMA.

Aunque se acepta universalmente que la trombólisis reduce significativamente la letalidad por IMA existen algunas cuestiones que preocupan a los investigadores, pues se ha descrito exceso de muertes (con respecto a los que no la reciben) durante las primeras 24 h después del tratamiento, que afecta fundamentalmente a las mujeres y a los ancianos.³

Sobre la base de esas inquietudes se realizó la presente investigación para conocer la distribución de la mortalidad en los primeros 7 días después de la terapia fibrinolítica en el estudio multicéntrico nacional ya mencionado. Otros propósitos fueron: estudiar las principales causas de muerte en la primera semana y su distribución en el tiempo.

OBJETIVOS

1. Conocer la distribución de las muertes en relación con el tiempo transcurrido después de la administración de la SKr.
2. Determinar si hubo diferencias en la letalidad durante el primer día con respecto al sexo o la edad (60 años o menos comparativamente con los mayores).
3. Determinar las principales causas de muerte en los primeros días después del tratamiento con SKr.
4. Conocer la distribución en el tiempo de las principales causas de muerte.

MÉTODOS

La investigación titulada «Aplicación de la Estreptoquinasa Recombinante en el infarto miocárdico agudo. Estudio multicéntrico nacional» fue un estudio abierto, no controlado.

Los pacientes elegibles fueron aquellos que ingresaron con la sospecha de padecer un IMA por presentar dolor torácico sugestivo de isquemia miocárdica de menos de 12 h de evolución más supradesnivel del segmento ST o bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma (ECG); los criterios de exclusión fueron los habitualmente empleados en los principales megaensayos de trombolíticos en el IMA.^{1-3,19-21} El tratamiento consistió en la inyección de 1,5 millón de unidades de SKr administrada por una vena periférica durante 1 h. En el 92,5 y 63,5 % de los pacientes se administró además, aspirina y betabloqueadores respectivamente. Otros fármacos fueron empleados por los métodos de asistencia según sus criterios y los requerimientos de cada paciente.

Los datos correspondientes a cada enfermo se registraron en planillas especialmente confeccionadas para esa investigación, las que fueron remitidas al Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos donde fueron almacenadas para su introducción en varias bases de datos diseñadas para su procesamiento automatizado. Para dar cumplimiento a los objetivos del presente estudio se revisó la base Ektsa.dbf que contiene los datos correspondientes a cada paciente. El

método estadístico utilizado fue el chi cuadrado. En ella se investigó la distribución en días del momento en que ocurrió el fallecimiento después de la administración de la SKr, y las principales causas de muerte en los primeros días. Se estudió la distribución según el sexo y la edad de los decesos ocurridos en las primeras 24 h.

RESULTADOS

En los 52 hospitales participantes en la investigación se trató con SKr a 2 923 pacientes por sospecha de padecer un IMA; se excluyó a los primeros 8 tratados en uno de los hospitales porque al efectuar un control de calidad se detectó que los datos contenidos en las planillas no coincidían con los de las historias clínicas. Por esa razón, los datos analizados corresponden a los 2 915 enfermos restantes. Entre estos murieron 302 antes del egreso hospitalario.

CAUSA DE MUERTE Y MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA SEGÚN EL TIEMPO TRANSCURRIDO DESPUÉS DE LA TROMBÓLISIS

Las principales causas de muerte intrahospitalaria fueron las de origen cardíaco (tabla 1), que en total fueron 274 (90,7 %), entre estas se destacaron el fallo de bomba (insuficiencia cardíaca o choque cardiogénico), responsable de 149 (49,3 %) defunciones, y la rotura cardíaca, que ocupó el segundo lugar y originó 54 (17,9 %) fallecimientos.

El número de muertes en relación con el tiempo transcurrido después de la inyección de la SKr aparece en la tabla 2.

La mayoría ocurrió el primer [n = 84 (27,8 %)] y segundo día [n = 65 (21,5 %)] luego del cual disminuyó progresivamente

hasta el final de la semana. Ese comportamiento fue similar para los 2 sexos y para cada uno de los grupos de edad estudiados.

TABLA 1. Principales causas de muertes intrahospitalarias*

Cardíacas	n	%
Fallo de bomba	149	49,3
Rotura Cardíaca ¹	54	17,9
Arritmia	39	12,9
Reacción adversa a la SKr.	12	4,1
Extracardíacas	16	5,2
Ignoradas ²	32	10,6
Total	302	100

¹ Comprobada por autopsia.

² Cuando la causa no pudo ser precisada clínicamente o por la autopsia y no se relacionó con una reacción adversa a la Estreptoquinasa Recombinante.

* Toruncha A, Sánchez C, López-Saura P, Pascual MA, Marrero MA, Jiménez G et al. Aplicación de la estreptoquinasa recombinante en el infarto miocárdico agudo. Extensión nacional. Informe final IG/SKI/IM/92/01.

TABLA 2. Distribución de las muertes según el tiempo transcurrido después de la trombólisis.

Días	Fallecidos	
	n	%
1	84	27,8
2	65	21,5
3	37	12,3
4	22	7,3
5	16	5,3
6	10	3,3
7	9	3,0
≥8	59	19,5
	302	100

MORTALIDAD EL PRIMER DÍA

El primer día fallecieron 50 hombres y 34 mujeres, como en la etapa intrahospitalaria murieron 179 y 123 de uno u otro sexo respectivamente, la proporción de muertes en ese período fue del 27,9 % en el sexo masculino y del 27,6 % en el femenino (diferencia no significativa). Al considerar la totalidad de enfermos de cada

sexo tratados (tabla 3) la letalidad en las primeras 24 h fue del 2,3 % entre los hombres y 4,6 % entre las mujeres ($p = 0,0008$).

TABLA 3. Letalidad por sexo y edad en los fallecidos el primer día después de la trombólisis

Sexo y edad (años)	n	Fallecidos el primer día		p
		n	%	
Masculino	2169	50	2,3	0,0008
Femenino	746	34	4,6	
60 o menos	1408	21	1,5	0,000007
Mayores de 60	1501	63	4,2	

Del total de fallecidos en el hospital entre los pacientes de 60 años o menos y en los mayores de esa edad se observó que murieron 67 entre los más jóvenes y 235 entre los más viejos; el porcentaje de muertes en el primer día fue 31,3 y 26,8 % respectivamente (diferencia no significativa). No obstante, cuando se tomó en cuenta el total de enfermos que recibieron SKr en cada uno de los subgrupos (tabla 3), la letalidad en el primer día fue significativamente más elevada en los de más de 60 años (4,2% vs 1,5% $p = 0,000007$).

CAUSAS DE MUERTE INTRAHOSPITALARIA EN LOS DÍAS INICIALES DESPUÉS DE LA TROMBÓLISIS

Con respecto a los principales motivos de muertes en los primeros 7 días después de la trombólisis se observó que en cada uno de ellos predominaron los de origen cardíaco; entre estos sobresalió el fallo de bomba que fue siempre superior al 40 %. La rotura cardíaca y las arritmias ocuparon los 2 lugares siguientes.

DISCUSIÓN

Una investigación de esta magnitud aporta datos valiosos para conocer la historia natural de los primeros días de evolución del IMA tratado con trombolíticos a la luz de los conceptos terapéuticos actuales, puesto que un gran número de enfermos recibió además, aspirina y betabloqueadores; se acepta que los 3 tipos de fármacos constituyen el tratamiento estándar de esa afección cuando no existen contraindicaciones para su empleo.¹⁵⁻¹⁷

Pensamos que el alto porcentaje de autopsias realizadas debe haber mejorado la calidad de las observaciones y que como el estudio se efectuó en un gran número de hospitales de diferentes niveles, los resultados reflejan realmente lo que ocurre en la práctica cuando se emplea la trombólisis en el IMA, acerca de lo cual no existían datos en el país.

En esta investigación se analizó fundamentalmente la mortalidad en los primeros días posteriores a la fibrinólisis y algunas de las complicaciones de esa terapéutica, puesto que aunque se acepta universalmente que mejora el pronóstico de aquéllos que la reciben^{1-9,15-17} entre los resultados del ensayo GISSI-1 llamó la atención que la trombólisis se asoció con un exceso de muertes en las primeras horas.^{1,18} En el ISIS-2 también hubo un exceso de muertes tempranas a causa de rotura o disociación electromecánica en los que recibieron SK comparados con los controles.²

En una revisión de los 9 mayores ensayos (más de 1 000 pacientes cada uno) en los que se confrontó algún fármaco fibrinolítico contra placebo o el tratamiento convencional, se encontró que en el total de más de 58 000 pacientes con IMA la mortalidad fue significativamente

superior en las primeras 24 h en los que recibieron el trombolítico, mientras que en los días subsiguientes ocurrió lo contrario, de manera que en el seguimiento a corto plazo se observó disminución significativa de la letalidad en el grupo tratado con el medicamento activo.³

Nuestros resultados permiten afirmar que el riesgo de morir fue superior en las primeras 48 h con relación a los días subsiguientes ya que en los 2 días iniciales se registró casi la mitad de las muertes. Esto concuerda con la información de otros megaensayos de diferentes trombolíticos^{1-3,18,22} y con el planteamiento de *Kleiman* y otros al revisar los datos del ensayo GUSTO-1 cuando afirmaron que después de la terapéutica de reperfusión en el IMA, hay una alta mortalidad temprana.²³

La influencia de la edad sobre el riesgo de morir por IMA durante toda la etapa intrahospitalaria, con o sin tratamiento trombolítico es muy conocida y universalmente aceptada,^{1-3,15,19-23} sin embargo, el papel del sexo sobre esa variable ha sido discutido, pues aunque en la mayoría de los trabajos se ha observado que las mujeres mueren más que los hombres, algunos afirman que ello constituye un factor de riesgo independiente^{24,25} mientras que otros lo atribuyen a que las mujeres con IMA son más viejas, reciben tratamiento más tarde o tienen otras condiciones o enfermedades que empeoran su pronóstico.^{3,26-28}

En el informe en que se analizaron los datos generales de nuestra investigación el porcentaje de muertes en el sexo femenino fue mayor que el masculino, pero cuando se controló la variable edad en un análisis multivariado apenas alcanzó el límite de la significación estadística ($p = 0,053$) en concordancia con las discrepancias comentadas. En la literatura no existe

mucha información acerca de la mortalidad por IMA el primer día y la diferencia según la edad o el sexo. En la presente investigación el porcentaje de fallecidos el primer día con relación al total de defunciones en cada sexo y en cada grupo de edad, fue semejante en cada uno de los subgrupos comparados, pero al considerar el total de pacientes tratados, la letalidad en ese período fue significativamente mayor en las mujeres y en los pacientes más viejos.

En la ya mencionada investigación de los 9 mayores ensayos se observaron resultados coincidentes con los nuestros, pues se informó que el exceso de muertes en las primeras 24 h en la cohorte de pacientes tratados con trombolíticos, predominaron las ocurridas en enfermos de edad avanzada y en las mujeres.³ En ese mismo sentido se expresaron *Kleiman* y otros cuando analizaron la mortalidad de ese período en los enrolados en el ensayo GUSTO-1 en el que todos recibieron trombolíticos.²¹ Según esos autores los que no sobrevivieron fueron más viejos y pertenecieron al sexo femenino.²³

Al estudiar la frecuencia de las causas de muerte hasta el séptimo día después de la fibrinólisis se comprobó que cada día se mantuvo la misma tendencia general, lo que equivale a decir que diariamente, en la mayor parte de los fallecidos, el deceso se originó por fallo de bomba y que la rotura de la pared y las arritmias fueron las que le siguieron aunque no siempre en el mismo orden.

Nuestros resultados coinciden con los de *Ohman* y otros que estudiaron las causas de muerte de 55 fallecidos en un total de 810 pacientes con IMA que recibieron de la serie trombolíticos; la causa de muerte más representada el primer día fue el fallo cardíaco que afectó al 48 % de los que murieron en esa etapa. Otras causas que se destacaron por su

frecuencia fueron las arritmias y la rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo.²⁹ Hallazgos similares fueron informados en el trabajo de *Kleiman* y otros en el estudio GUSTO-1.²³

Por lo que concluimos que en una población de pacientes con IMA de menos de 12 h de evolución, tratados con SKr la mortalidad fue mayor en los dos primeros

días. En esa etapa se produjo casi la mitad de las muertes; la letalidad del primer día fue significativamente superior en las mujeres y en los mayores de 60 años y que las causas de muerte temprana más frecuentes fueron el fallo de bomba, la rotura cardíaca y las arritmias que se presentaron fundamentalmente en los 3-4 días iniciales.

SUMMARY

Although thrombolysis improves the prognosis of the patients with acute myocardial infarction, an increase of mortality on the first day has been described. This paper, which is based on a recently finished study where 2 915 patients with this affection were treated with Recombinant Streptokinase, is aimed at knowing retrospectively the distribution of deaths in the first 7 days after thrombolysis, the relationship between letality on the first day and the causes of death during the following days and their distribution in time. The number of deaths was higher in the first 2 days (27,8 and 21,5%), whereas letality on the first day was significantly higher in patients over 60 and women. The fail of the pump was the most frequent cause of death followed by heart rupture and arrhythmias, which occurred mainly in the first 3 days after infarction.

Subject headings: MYOCARDIAL INFARCTION/drug therapy; STREPTOKINASE/therapeutic use; TROMBOLYTIC THERAPY/mortality; MYOCARDIAL INFARCTION/mortality.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-401.
2. ISIS-2 (Second Internal Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
3. Fibrinolytic Therapy Trialists' 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.
4. Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. Final report of the GISSI Study. *Lancet* 1987;2:872-4.
5. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995;346:329-36.
6. European Cooperative Study Group for Streptokinase Treatment in Acute Myocardial Infarction. Streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979;301:797-802.
7. Lenderink T, Simoons ML, Es Ga van, Werf F van de, Verstraete M, Arnold AER for the European Cooperative Study Group: benefit of thrombolytic therapy is sustained throughout five years and is related to TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 flow at discharge. *Circulation* 1995;92:1110-6.
8. Simoons ML, Vos J, Tijssen JGP, et al. Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5 years follow-up a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1609-15.

9. Koenig W, Löwel H, Lewis M, Hörmann A. Long-term survival after myocardial infarction: relationship with thrombolysis and discharge medication. Results of the Augsburg Myocardial Infarction Follow-up Study 1985 to 1993. *Eur Heart J* 1996;17:1199-206.
10. Toruncha A, Torres W, Mora E, León L, Padrón N, Castañeda M, et al. Comparative clinical trial in patients with acute myocardial infarction using recombinant and natural Streptokinase. *Biotechnol Aplicada* 1992;9:289-91.
11. Torres W, León L, Padrón N, Baltar R, Castañeda M, Martínez M, et al. Efectos de la estreptoquinasa recombinante sobre la hemostasia en pacientes con infarto miocárdico agudo. Comparación con estreptoquinasa tradicional. *Biotechnol Aplicada* 1992;9:226-7.
12. Llerena L, Llerena R, Rodríguez-de la Vega A, Valdés-Rucabado JA, Fernández-Felipe R, Rodríguez-Bereau C, et al. Trombólisis intracoronaria con Estreptoquinasa Recombinante (SK-r) en el infarto agudo del miocardio. Presentado en el XVII Congreso Nacional de Cardiología, Guadalajara, Jalisco (México) Septiembre 29-Octubre 3, 1991.
13. Toruncha A, Sánchez C, Torres W, Concepción R, Llerena L, Yunes P, et al. Estudio comparativo entre estreptoquinasa recombinante y natural en pacientes con infarto miocárdico agudo. Efectos sobre la permeabilidad coronaria, la hemostasia y la generación de anticuerpos anti-Estreptoquinasa. *Avan Biotechnol Moderna* 1994;2:215.
14. Toruncha A, Sánchez C, López-Saura P, Pascual MA, Llerena L, Yunes P, et al. Programa nacional de aplicación de la estreptoquinasa recombinante en el infarto miocárdico agudo. Informe preliminar. *Avan Biotechnol Moderna* 1994;2:203.
15. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 5^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997:1184-288.
16. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996;13:28-428.
17. Smith ST. Acute myocardial infarction. En: Rakel RE, ed. *Conn's current therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 1997:324-30.
18. Mauri F, De Biase AM, Franzosi M-G, Pampallona S, Foresti A, Gasparini M, GISSI: analisi delle cause di morte intraospedaliere. *Ital Cardiol* 1987;17:37-44.
19. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990;336:71-5.
20. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival). Collaborative Group. ISIS-3: A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-70.
21. The GUSTO Investigators. An International randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
22. Wilcox R, Olsson C, Skene A, Lippe G von Der, Jensen G, Hampton J. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988;2:525-30.
23. Kleiman NS, White HD, Ohman EM, Ross AM, Woodlief LH, Califf RM, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. *Circulation* 1994;90:2658-65.
24. Iezzoni LI, Ash AS, Schwartz M, Makiernan YD. Differences in procedure use, in-hospital mortality, and illness severity by gender for acute myocardial infarction patients. Are answers affected by data source and severity measure? *Med Care* 1997;35:158-71.
25. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Thompson MA, Rohrbeck SC, Deychak Y, et al. Gender and acute myocardial infarction: Is there a different response to thrombolysis? *J Am Coll Card* 1997;29:35-42.
26. Arveiler D. Epidemiologic de la maladie coronaire chez la femme. *Arch Mal Coeur* 1996;89:25-31.
27. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995;91:1861-71.
28. Vacek JL, Handlin LR, Rosamond TL, Beauchamp G. Gender-related differences in reperfusion treatment allocation and outcome for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:226-9.
29. Ohman EM, Topol EJ, Califf RM, Bates ER, Ellis SG, Kereiakes DJ, et al. An analysis of the cause of early mortality after administration of thrombolytic therapy. *Cor Art Dis* 1993;4:957-64.

Recibido: 18 de noviembre de 1999. Aprobado: 14 de enero del 2000.

Dr. *Héctor Conde Cendeira*. Calle 216 y 11B Reparto Siboney, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.