

TESIS DOCTORAL

DEL

L. JAUME ROCA VALLESPI

UNIVERSITAT DE LLEIDA
Biblioteca



1600116344

(043) "1996" Roc

1600116344



Universitat de Lleida
Registre General

- 8 FEB. 1996

E: 535 S:

UNIVERSIDAD DE LLEIDA
FACULTAD DE MEDICINA

Titulo de la Tesis

**“ CARDIOPATIA ISQUEMICA EN LA PROVINCIA DE LLEIDA
PROGRAMA DE TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO CON FIBRINOLITICOS “**



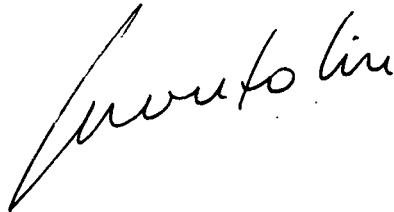
Tesis realizada por :
L.Jaume Roca Vallespi
para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugia
Lleida 1.996

0116-75960

Dr. Jesús Montoliu Duran, Catedrático de Medicina
de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida.

CERTIFICA:

Que el trabajo "CARDIOPATIA ISQUEMICA EN LA PROVINCIA DE LLEIDA. PROGRAMA DE TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON FIBRINOLITICOS", ha sido realizado bajo su dirección por el Ldo. Jaume Roca Vallespi y se encuentra en condiciones de ser leído ante el tribunal correspondiente a fin de optar al grado de Doctor.



Profesor Jesús Montoliu Duran

Lleida a 30 de enero de 1996

a Remei, Jordi y Oriol

Agradecimientos.

- Al Dr. Jesús Montoliu Duran, Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida y Profesor Titular de Patología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida, por quién siento una gran admiración científica y que ha dirigido la realización de esta Tesis.

- Al Dr. Manel Piqué Gilart, Médico Adjunto del Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, que participó conmigo en la realización del programa de divulgación en Lleida y provincia.

- A la Dra. Cristina Varas, del Servicio de Cardiología, sección Epidemiología, del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona por su apoyo táctico en esta tesis.

- A la Fundación Uriach en la persona de su delegado Manel Chine Samprieto, que nos ayudo en el trabajo de Organización : fechas, desplazamientos etc. para el programa de divulgación.

- Al ATS Antonio Ramirez Fernandez por su apoyo con el ordenador.

- A mi amigo Jose Maciá Virgili por su apoyo incondicional .

Indice

A.- Introducción.....	1
B.- Antecedentes del tema (revisión bibliográfica).....	3
1.-Lleida y comarcas.....	3
2.-Fármacos fibrinolíticos.....	3
2,1.-Farmacología de los fibrinolíticos.....	3
2,2.-Sistema fibrinolítico.....	3
2,3.-Fármacos activadores.....	4
2,4.-Indicaciones en el infarto agudo de miocardio.....	7
2,5.-Riesgo del tratamiento trombolítico.....	10
3.-Actualización del tratamiento con fibrinolíticos.....	12
C.- Objetivos del estudio.....	25
D.- Material y métodos.....	26
1.- Programa de divulgación.....	26
1,1.-Localidades elegidas para realizar el programa.....	27
1,2.-Fases.....	27
1,3.-Temática de las reuniones.....	29
1,4.-Lugar de las reuniones.....	30
1,5.-Destino.....	30
1,6.-Material didáctico.....	30

2.- Población a estudio.....	30
2,1.-Grupo A.....	31
2,2.-Grupo B.....	31
2,3.-Criterios para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio.....	31
2,4.-Variables del estudio.....	32
2,5.-Recogida de datos.	32
3.-Protocolo para el tratamiento fibrinolítico en nuestra Unidad.....	33
3,1.-Criterios de inclusión.....	33
3,2.-Contraindicaciones.....	33
3,3.-Procedimiento previo.....	35
3,4.-Administración del fibrinolítico.....	35
3,5.-Tratamiento posterior a la administración del fibrinolítico.....	36
3,6.-Controles posteriores.....	37
E.- Resultados.....	38
1.-Generalidades.....	38
2.-Mortalidad.....	44
F.- Discusión.....	51
G.- Conclusiones.....	54
H.- Anexos.....	55
1.-Anexo 1 : generalidades de Lleida y provincia.....	55
2.-Anexo 2 : carta al personal sanitario. Programa divulgación.....	65
3.-Anexo 3 : material de divulgación.....	68
I.- Bibliografía.....	95

A.- Introducción.

Las Unidades de Cuidados Intensivos cardiológicos, han demostrado su efectividad en disminuir la mortalidad en el infarto agudo de miocardio^{1,2}. El primer paso fue la disminución de la misma al evitar la muerte por arritmias³. Posteriormente la demostración de que el infarto de miocardio se debía en la mayoría de los casos a una trombosis intracoronaria^{4,5} y de que el tratamiento fibrinolítico precoz conseguía reabrir dicha arteria^{6,7,8,9} dio otro salto en la mejora de la supervivencia tras el infarto^{10,11,12,13}. Queda demostrado en numerosos estudios multicéntricos^{9,10,11,12,14} que es en las primeras horas desde que se produce el infarto de miocardio cuando se da la tasa más alta de mortalidad precoz debido a fibrilación ventricular^{15,16} y que dependiendo de si se instaura un tratamiento fibrinolítico precoz se puede conseguir una disminución de la mortalidad a corto y largo plazo^{17,18,19,20,21,22,23}.

En este trabajo nos planteamos, teniendo en cuenta de que disponíamos de una infraestructura adecuada para el tratamiento del infarto de miocardio agudo y dado que los pacientes acudían a nuestro Hospital más allá de las 6 horas de iniciado sus síntomas, poner en marcha un programa de divulgación en toda la provincia de Lleida. La observación de un retraso en la asistencia al paciente afecto de infarto agudo de miocardio ha sido también detectada en otras áreas sanitarias, de su competencia, Dres. F.Navarro y J.Landa^{24,25}. El programa, dirigido a todo el personal sanitario (médicos de cabecera, CAPS, Hospitales Comarcales etc.), incluía una revisión de la fisiopatología del infarto, actualización del tratamiento y demostrar lo importante que era el diagnóstico precoz.

Ante esta problemática: bajo porcentaje de pacientes lisados y sobre todo en el sexo femenino fue cuando se decidió el llevar a cabo un programa de divulgación del problema en el infarto agudo de miocardio en la provincia de Lleida.

Pensamos que era muy importante el poder contactar de forma organizada con los médicos de Lleida y provincia que reciben la primera llamada de asistencia del



paciente afecto de infarto agudo de miocardio. Hasta la fecha la relación con ellos era muy limitada.

Con nuestro programa pretendíamos en primer lugar contactar con dicho personal sanitario, después transmitirle nuestro problema en el manejo en la fase aguda de estos pacientes y ofrecerles por un lado una revisión teórico/práctica del tema en cuanto a fisiopatología/diagnóstico y tratamiento actualizado del infarto agudo de miocardio, para posteriormente incidir en la problemática del bajo porcentaje de pacientes lisados, bajo número de pacientes del sexo femenino, etc....

Nuestra meta primordial en el diseño del programa era conseguir que el paciente ingresase antes de las seis horas de evolución^{26,27}, desde el inicio de los síntomas.

Estos contactos con dicho personal han servido también para conocer su problemática y poderles ayudar desde nuestra Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida vía telefónica o con FAX a resolver sus problemas diagnósticos.

B.- Antecedentes del Tema.

- 1.- Aspectos demográficos y geográficos de la Región Sanitaria de Lleida.
- 2.- Fármacos fibrinolíticos o trombolíticos.
- 3.- Actualización del tratamiento con fibrinolíticos.

1.- Aspectos demográficos y geográficos de la Región Sanitaria de Lleida.: Se hace una revisión general de toda la provincia en el aspecto geográfico y de población.

ANEXO 1.

- 2.- Fármacos fibrinolíticos.

2.1.- FARMACOLOGIA DE LOS FIBRINOLITICOS

En la sangre en condiciones fisiológicas existe un perfecto equilibrio en la formación y lisado de trombos, el sistema fibrinolítico es el responsable del lisado de los coágulos y el hecho de poderse manipular farmacológicamente ha supuesto un gran avance en el tratamiento en Cardiología.

Esto se basa en la demostración angiográfica de que la causa final del infarto de miocardio se debe a la oclusión de la arteria coronaria por un trombo^{4,7}. También que tras la inyección precoz del fibrinolítico en el infarto de miocardio, se conseguía una reperfusión de dicha arteria^{6,9,28,29,30}. Los fibrinolíticos clásicos de que disponemos en la actualidad son bastante específicos y seguros y han demostrado su utilidad.

2.2.- SISTEMA FIBRINOLITICO

Podríamos decir en líneas generales que tanto la coagulación como la fibrinólisis se deben a reacciones proteolíticas. Los precursores proteicos inactivos se encuentran libres en el plasma y se inactivan mediante el concurso de enzimas que hidrolizan parcialmente su molécula. El objetivo último de la fibrinólisis es la

hidrólisis de la fibrina, cuyos productos de degradación son solubles³¹. El sistema comprende un proenzima, el plasminógeno, que se activa dando origen a la plasmina. La plasmina es el fibrinolítico fisiológico capaz de lisar la fibrina, componente principal del coágulo³².

Independientemente de la vía de administración del fibrinolítico, la activación, o sea el paso de plasminógeno a plasmina comprende la conversión de las formas de lis-plasminógeno en plasmina por rotura del enlace peptídico Arg-Val. Este mecanismo puede producirse tras activación por vía intrínseca o extrínseca. La vía que tiene interés en el aspecto terapéutico que nos ocupa es la que utiliza la activación extrínseca, que se produce tras la administración del agente fibrinolítico³³. El mecanismo de acción varía en cada caso dependiendo del fármaco empleado.

2,3.- FARMACOS ACTIVADORES DE LA FIBRINOLISIS

Existen tres generaciones de fibrinolíticos :

Primera : estreptokinasa y urokinasa.

Segunda : TPA, APSAC y prourokinasa.

Tercera : Investigaciones actuales en la búsqueda del fibrinolítico ideal.

Los fármacos que vamos a comentar son los que han sido aprobados internacionalmente y que usamos normalmente en nuestro Hospital.

ESTREPTOKINASA :

Proteína de cadena simple, no selectiva de la fibrina, que se obtiene a partir de cultivos de estreptococo beta-hemolítico del grupo C de Lancefield. Todos los fibrinolíticos ejercen su acción mediante la hidrólisis del enlace peptídico Arg-Val del plasminógeno, con la consiguiente formación de plasmina³³. Esta es el verdadero fibrinolítico.

La estreptokinasa es un activador indirecto del plasminógeno. Se combina en relación 1:1 con éste para formar un complejo activador, se convierte gradualmente en complejo estreptokinasa-plasmina que tiene la capacidad de activar el paso de plasminógeno a plasmina. La estreptokinasa no sólo activa el plasminógeno unido a la fibrina sino también el que se encuentra en sangre circulante, por lo que da lugar a un estado de hiperplasminemia, con el consiguiente riesgo de hemorragia^{34,35}.

UROKINASA :

La urokinasa es una proteasa tipo serina aislada originalmente de la orina humana, de cultivos de células renales y de ciertas células tumorales.

Actúa como un activador directo del plasminógeno convirtiéndolo en plasmina. Existe una relación directa entre dosis administrada y efecto fibrinolítico. A diferencia de la estreptokinasa tiene una mayor afinidad por el plasminógeno unido a la fibrina que por el del plasma. En teoría este efecto permitiría lisar el coágulo sin modificar la coagulación, sin embargo a las dosis utilizadas normalmente en clínica, la urokinasa produce también una fibrinólisis sistémica, no apreciándose diferencias entre la urokinasa y la estreptokinasa en cuanto a eficacia y a complicaciones hemorrágicas^{36,37,38}.

APSAC :

Es una combinación equimolecular de estreptokinasa y plasminógeno. Es inactivo en principio, pero se activa tras sufrir una desacilación formando el complejo activo estreptokinasa-plasminógeno, que posteriormente se transformará en estreptokinasa-plasmina, el más potente activador del plasminógeno conocido. Tiene una vida media prolongada^{39,40}.

rTPA :

Es una serín proteasa. Puede aislarse en distintos tejidos pero es particularmente abundante en el útero y en células endoteliales. Mediante ingeniería genética se ha conseguido clonar y expresar el gen responsable de la producción de TPA en el estreptococo coli y célula de ovario de hámster chino⁴¹.

El TPA activa el plasminógeno con una cinética mucho más rápida en presencia de fibrina que en presencia de fibrinógeno⁴².

La fibrina actúa como un cofactor para la activación eficaz del plasminógeno en el trombo sin que aparezca activación en el plasma, evitando la degradación del fibrinógeno circulante^{43,44}.

2,4.- INDICACIONES DEL TRATAMIENTO TROMBOLITICO EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

La sospecha clínica de infarto de miocardio basada en la presencia de dolor precordial sugestivo de isquemia miocárdica de más de 30 minutos de duración y acompañado de alteraciones electrocardiográficas, es suficiente para establecer la indicación de tratamiento fibrinolítico^{45,46}.

En un sentido estricto puede exigirse que el dolor precordial no ceda con la administración de nitroglicerina sublingual, así como la presencia de elevación del segmento ST en el ECG.

La indicación del tratamiento trombolítico debe fundamentarse en la posible relación riesgo/beneficio en cada caso concreto. A continuación se discuten distintas situaciones prácticas fundamentadas en la reducción de la mortalidad comparativa entre el tratamiento activo y el placebo.

2,4,1.- TIEMPO LIMITE DE ADMINISTRACION DEL TROMBOLITICO :

En los estudios iniciales se demostró una relación directa entre la precocidad del tratamiento de reperfusión y su beneficio, siendo máximo en la primera hora de la evolución del infarto y prácticamente inaparente después de transcurridas las 6 primeras horas de la evolución de los síntomas^{10,47,48,49}. Entre estos estudios destaca el GISSI⁴⁷, en el que claramente el beneficio de la administración de estreptokinasa es máximo cuando se utiliza en la primera hora de evolución; sin embargo, en este mismo estudio no se observaron diferencias apreciables en el beneficio sobre la supervivencia entre la administración de estreptokinasa en pacientes con 0 a 3 horas de retraso y de 3 a 6 horas. En los estudios AIMS⁴⁹ y ASSET¹³ tampoco se observaron diferencias en la

mortalidad de los subgrupos tratados durante las 3 primeras horas o las 4 a 6 horas del inicio de los síntomas. En síntesis es necesario hacer énfasis en la conveniencia de reducir el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la administración del agente trombolítico. La efectividad para reducir la mortalidad está plenamente demostrada en las primeras 6 horas de evolución^{14,52,53,54,55}.

2,4,2.- EDAD LIMITE :

Existe la hipótesis (nunca demostrada) de que los pacientes de edad avanzada que son tratados con fibrinolíticos presentan un mayor número de complicaciones. Aunque la incidencia global de hemorragias era superior, las complicaciones severas (hemorragias cerebrales, anafilaxia) no aumentaban con la edad. Por otra parte, al ser superior el riesgo de muerte en los pacientes de edad más avanzada, la reducción de la mortalidad con tratamiento trombolítico también es mayor^{56,57,58}.

Más de la mitad de los enfermos con infarto agudo de miocardio tienen una edad superior a los 65 años⁵⁹.

2,4,3.- LOCALIZACION INFERIOR DEL INFARTO :

En algunos estudios no pudo demostrarse el beneficio de la administración de trombolíticos en el infarto de localización inferior. Sin embargo, en los estudios AIMS¹² y el multicéntrico alemán de APSAC⁶⁰ en los que sólo se incluyeron enfermos con elevación del ST y dolor persistente después de la administración de nitritos sublinguales se comprobó que la administración del fármaco trombolítico (en este caso el APSAC) reduce significativamente la mortalidad en este tipo de infartos.

2,4,4.- ALTERACIONES ESPECIFICAS EN EL ECG :

La mayor eficacia del tratamiento trombolítico se consigue en los enfermos con elevación del segmento ST, siendo muy dudosa en su ausencia como puede comprobarse en los resultados de los estudios ISIS-2¹⁰ y ASSET¹³, así como en los datos preliminares del estudio ISIS-3⁵². Asimismo se ha demostrado beneficioso en los bloqueos de rama⁶¹.

2,4,5.- INSUFICIENCIA CARDIACA Y SHOCK CARDIOGENICO :

Si se considera que la eficacia de un tratamiento puede ser mayor cuanto más grave sea el riesgo del subgrupo que va a recibir el tratamiento, los enfermos con insuficiencia cardiaca grave y shock serían los que más podrían beneficiarse del tratamiento fibrinolítico; sin embargo, los enfermos más graves han sido excluidos de los estudios comparativos de mortalidad y no se dispone de datos concretos que permitan afirmar la hipótesis señalada. En el estudio GISSI⁴⁷ solo se logró demostrar una reducción significativa de la mortalidad en los enfermos en clase funcional I y II de Killip, pero el número de pacientes en clase III y IV era muy reducido¹⁴. Por el contrario lo que sí ha podido comprobarse es que la incidencia de shock es menor en los enfermos tratados con fibrinolíticos¹⁰.

En los pacientes que después del infarto presentan shock cardiogénico, se ha observado que al realizar una angioplastia coronaria transluminal percutanea (técnica que consiste en la introducción de un catéter con un globo en la punta, que se lleva vía retrógrada hasta la arteria coronaria afectada y se procede a dilatar la estenosis producida por el trombo repermeabilizando la arteria) disminuye significativamente la mortalidad a corto y largo plazo²⁹, por lo que también podría suponerse que el tratamiento fibrinolítico tuviese el mismo efecto. Aunque esta hipótesis necesita comprobarse, parece lógico indicar tratamiento fibrinolítico en los enfermos que

ingresan con infarto de miocardio complicado con shock, siempre y cuando el tiempo de evolución sea razonablemente corto, ya que la eficacia de la angioplastia se comprobó hasta las 24 horas de evolución de los síntomas.

2,5.- RIESGO DEL TRATAMIENTO TROMBOLITICO EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

2,5,1.- COMPLICACIONES HEMORRAGICAS :

Las complicaciones hemorrágicas son muy frecuentes. La incidencia de hematomas y hemorragias menores generalmente localizadas en lugares de punciones venosas o arteriales oscilan entre el 5 y el 30 %, dependiendo de los criterios empleados para definir las, fundamentalmente para definir los hematomas^{62,63}.

Las hemorragias mayores (consideradas arbitrariamente como las que necesitan administración de plasma o sangre completa) son poco frecuentes, pero todos los fármacos trombolíticos pueden producir hemorragias digestivas, pulmonares, etc.. importantes.

Evidentemente, los enfermos con antecedentes hemorrágicos, úlcus activo, etc., son los de mayor riesgo y el tratamiento trombolítico puede considerarse como contraindicado, excepto quizás en los casos de máximo riesgo de muerte por el infarto. El ictus hemorrágico es la complicación más temible; su incidencia oscila entre el 0.5 y 1.5 de los casos, siendo más frecuente cuando se empleaban dosis altas de rTPA (150 mg). No obstante la incidencia de ictus isquémico es menos frecuente después de la administración de trombolíticos, motivo por el que la incidencia global de ictus suele ser similar en los grupos tratados con placebo y con tratamiento activo^{10,47}.

En ningún estudio han podido establecerse los criterios de riesgo de hemorragias cerebrales, si bien se recomienda no utilizar fármacos trombolíticos en los 3 a 6 meses siguientes a un episodio isquémico cerebral.

2,5,2.- REACCIONES ALERGICAS :

Las reacciones alérgicas incluyen desde un rash cutáneo transitorio hasta el shock anafiláctico, pero la incidencia de reacciones graves (que precisan tratamiento) es muy baja, con pocas diferencias con respecto a la administración de placebo. En cualquier caso, las reacciones alérgicas son más frecuentes cuando se emplea estreptokinasa o APSAC, que tienen propiedades antigénicas^{10,47}, que cuando se emplea rTPA¹³ o urokinasa³⁸. Si es necesario repetir el tratamiento trombolítico por reinfarto o nuevo episodio de infarto antes de los 6 meses, no se debe emplear nuevamente estreptokinasa o APSAC por el peligro potencial de las reacciones alérgicas.

2,5,3.- ARRITMIAS POR REPERFUSION :

La reperfusión del territorio isquémico no se acompaña de un aumento de arritmias ventriculares importantes, fenómeno que llegó a considerarse, en los estudios iniciales, como criterio ECG de reperfusión coronaria. No obstante en los grandes estudios de mortalidad^{10,12,13}, nunca ha podido comprobarse un aumento de la incidencia de fibrilación ventricular después de la administración de agentes trombolíticos con respecto a la observada en los grupos que recibieron placebo.

2,5,4.- HIPOTENSION Y BRADICARDIA :

En algunos caso, la administración de estreptoquinasa y APSAC produce hipotensión. Este efecto generalmente es transitorio y no constituye un problema grave^{47,60}.

3.- Actualización del tratamiento con fibrinolíticos :

Desde que De Wood⁴ objetivó la trombosis coronaria como la causa última del infarto agudo de miocardio el tratamiento trombolítico, destinado a disolver el coágulo formado al complicarse una placa aterosclerótica frecuentemente poco estenosante⁶⁴, ha conseguido una rápida y extensa implantación en las unidades de atención al paciente cardíaco agudo. Con todo, a pesar de los beneficios observados y que se analizan mas adelante, el número de enfermos con infarto agudo de miocardio sometidos a tratamiento fibrinolítico es muy variable entre los distintos hospitales. Así, en 1.988 en el estado español se realizó tratamiento fibrinolítico al 18% de los infartos agudos de miocardio, con variaciones interhospitalarias del 0 al 35%²⁷; las tasas en los hospitales de EEUU alcanzaron el 10% en 1.989 y el 20% en 1.990, oscilando también estos porcentajes entre un 5 y un 85%^{65,66}. Estos datos nos indican una falta de uniformidad, con una clara tendencia restrictiva, a la hora de seleccionar los pacientes candidatos basada en un supuesto importante riesgo de complicaciones que el tratamiento comporta y un desconocimiento de sus beneficios. Afortunadamente en estos últimos años, el tratamiento fibrinolítico presenta una justificada expansión que, por otro lado, podría ser mucho más importante.

Gran cantidad de estudios, englobando un elevado número de pacientes con infarto agudo de miocardio, han puesto de manifiesto una disminución de la mortalidad en los tratados respecto a placebo, que oscila entre un 18 y un 48% según series, con un beneficio global esperado alrededor del 24%^{10,12,13,47} en el primer mes de evolución

post-infarto. Este aumento de supervivencia global en los tratados se mantiene al cabo de un año de seguimiento^{12,47}, aumentando incluso, en el infarto de cara anterior, en el transcurso de los cinco primeros años²¹. Esto hace que en los últimos años ya no se plantee la realización de estudios de mortalidad controlados con placebo, dado que no se considera ético mantener un grupo control que no reciba tratamiento fibrinolítico.

Para justificar la mejoría en la mortalidad se argumenta una disminución del área de necrosis que preservaría la fracción de eyección, cosa no confirmada en todos los estudios, con importantes diferencias relacionadas con el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la instauración del tratamiento fibrinolítico^{6,7}. En muchas ocasiones, no se consigue establecer una relación clara entre mortalidad y fracción de eyección en los grupos tratados dentro de las seis primeras horas de evolución de los síntomas, encontrando que aumentos significativos de la fracción de eyección no comportan mejoría en la mortalidad o que ésta disminuye significativamente sin variar la fracción de eyección entre el grupo control y el grupo tratamiento (tabla 1)⁸⁰.

ESTUDIO (n)	FRACCION EYECCION (%)		MORTALIDAD (%)	
	Control	Trat ^o	Control	Trat ^o
ISAM ⁴⁹ (1741)	53.9	56.8*	7.1	6.3
White ²⁸ (219)	50.7	54.0	12.5	3.7*
W Washington ⁶ (368)	50.7	54.3	9.6	6.3
Guerci ²⁹ (138)	46.4	53.2*	7.6	5.6
O'Rourke ³⁰ (147)	54	61*	5.6	5.4
Australian ¹⁹ (145)	51.7	57.7*	4.2	9.6
Van de Werf ¹⁸ (721)	48.5	50.7*	5.7	2.8
Meinertz ⁶⁰ (313)	54	53	12.6	5.6*

* p<0.05

Tabla 1.- Relación entre fracción de eyección y mortalidad.

Cuando la ventana terapéutica se limita a las cuatro primeras horas desde el comienzo de los síntomas, la relación entre fracción de eyección y mortalidad parece

ser más estrecha y pueden llegar a correlacionarse^{17,30} aunque es difícil que los moderados aumentos conseguidos en la fracción de eyección puedan justificar los marcados descensos de mortalidad encontrados. Abundando en el tema, a un grupo de 331 pacientes consecutivos, integrantes del estudio GISSI, se les hizo un seguimiento ecocardiográfico determinando la fracción de eyección, volúmenes ventriculares sistólico y diastólico y estimación semicuantitativa del tamaño del infarto de miocardio valorando el número de segmentos acinéticos o discinéticos en un modelo ventricular izquierdo con once segmentos referenciales⁶⁷. Los resultados, en el momento del alta hospitalaria y posterior seguimiento se muestran en la tabla 2.

	AL ALTA HOSPITALARIA			A LOS 6 MESES		
	C	SK	P	C	SK	P
N	170	161		122	110	
VTDVI (Vol telediastólico VI)	134	119	0.011	127	110	0.001
VTSVI (Vol telesistólico VI)	74	65	0.036	69	54	0.001
IMP (Indice segmentario)	2.7	2.2	0.019	2.3	1.8	0.001
FE (%)	45.9	46.6	NS	45.4	47.4	NS

C= control

SK=streptoquinasa

Tabla 2.- Estudio ecocardiográfico, grupo control y grupo tratado con estreptokinasa.

Además, con el mismo tamaño estimado de necrosis, los volúmenes del ventrículo izquierdo fueron menores, tanto inicialmente como a los seis meses de seguimiento, en los tratados con estreptokinasa respecto al grupo control. Dado que la relación directa entre volumen telesistólico de ventrículo izquierdo y la mortalidad ha quedado bien establecida⁶⁸, la fracción de eyección perdería su condición de *patrón oro* como único indicador pronóstico post-infarto de miocardio. No obstante, algún autor⁶⁹ considera que los datos de fracción de eyección/mortalidad pueden ser confusos debido a que, en el grupo de enfermos lisados, se incluyen pacientes salvados con infartos extensos y de muy mal pronóstico que, en el grupo control habrían fallecido previamente a la determinación de la fracción de eyección, sobrevalorando ésta en éste grupo e infravalorándola en aquel. Sobre este punto incide de forma importante el factor tiempo, tanto el de evolución de los síntomas como el retraso sufrido en

practicar la angiografía coronaria. Así, en un estudio que incluye a 533 pacientes randomizados para recibir estreptokinasa o placebo, con menos de cuatro horas de evolución de síntomas, se estimó enzimáticamente el tamaño del infarto, consiguiéndose una reducción del área de necrosis del 51% en los tratados durante la primera hora de evolución de los síntomas, un 31% en los que se retrasó el tratamiento entre 1 y 2 horas y un 13% entre 2 y 4 horas; el estudio hemodinámico se realizó en el momento del alta hospitalaria, encontrándose un incremento significativo de la fracción de eyección semejante en todos los grupos tratados con estreptokinasa respecto a los controles; la mortalidad, asimismo, sufrió un significativo descenso tanto en el global del grupo como en cada uno de los subgrupos¹⁷. La reducción estimada del tamaño del infarto se correlaciona bien con los resultados de mortalidad del estudio GISSI e ISIS-2 respecto a los mismos tiempos de evolución:

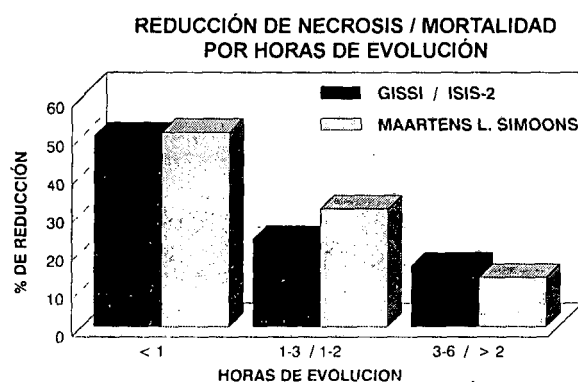


Figura 1.- Relación necrosis/mortalidad por horas de evolución.

Parece clara, dentro de las primeras cuatro horas, la relación entre mortalidad, reducción del tamaño de la necrosis y fracción eyección y que el fibrinolítico disminuye la mortalidad en este intervalo al reperfundir la zona lesional y salvar miocardio que, de evolucionar más tiempo la isquemia, se habría necrosado. Sin embargo, aún dentro del límite de las cuatro horas, el grado de permeabilidad conseguida va a tener una gran influencia en la preservación de la fracción de eyección, como lo demuestra un reciente trabajo⁷⁰, en el que la permeabilidad grado 3 del TIMI se acompañó de un significativo aumento de la fracción de eyección y un

menor pico enzimático, respecto a los grados 0/1 y 2, en un grupo de 298 pacientes randomizados para recibir activador tisular del plasminógeno o complejo acilado estreptokinasa-plasminógeno en las cuatro primeras horas de evolución de los síntomas; la perfusión grado 2 no mejoró los resultados de los grados 0 ó 1, presentando incluso una tendencia peor aunque sin significación estadística, hecho que los autores interpretan como el probable grupo en el que las reoclusiones fueron mayores por lesiones ateromatosas más extensas. Los resultados se presentan en los siguientes gráficos:

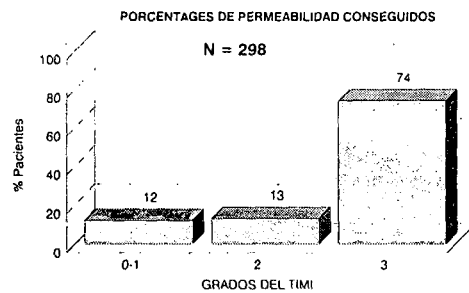


Figura 2.- Porcentajes de permeabilidad de la arteria conseguidos.

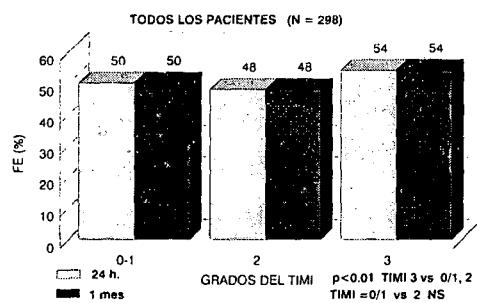


Figura 3.- Permeabilidad de la arteria y fracción de eyección.

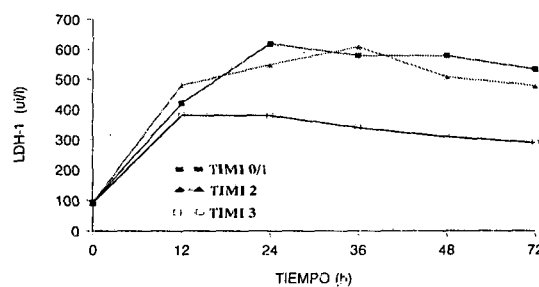


Figura 4.- Permeabilidad de la arteria y pico enzimático.

Cuando el tiempo de evolución de los síntomas supera las cuatro horas, la disminución de la mortalidad, menos manifiesta pero presente, no se correlaciona bien con la fracción de eyección ni hay una reducción clara del área de necrosis. Para interpretar estos datos es preciso recurrir a otros mecanismos implicados en la mortalidad, agrupados en torno al concepto de *remodelado ventricular* y que vendría condicionado por la existencia o ausencia de flujo anterógrado de la arteria responsable del infarto (teoría de *la arteria abierta*). Califf⁷¹ resume estos mecanismos en la tabla 3. Entendemos por remodelado ventricular a una serie de profundos cambios en la arquitectura ventricular, mucho más evidentes en los infartos extensos y transmurales, que afectan tanto a la zona necrosada como al área no infartada⁷². La zona de infarto puede sufrir un proceso de expansión, descrito por Hutchins y Bulkley⁷³ en 1.978 como "adelgazamiento y dilatación agudos del área de necrosis sin que haya una necrosis adicional". La expansión del infarto conlleva un aumento de rotura cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva y formación de aneurismas⁷⁴. La distorsión del contorno ventricular por la formación de un aneurisma ocurre frecuentemente en infartos anteriores extensos, conllevando un aumento en la mortalidad, independiente de la fracción de eyección⁷⁵. La preservación del flujo anterógrado, en la arteria relacionada con el infarto de miocardio, mejoraría el proceso de cicatrización al circunscribir el área de necrosis y permitir la llegada de los elementos plásticos reparadores a la zona. Eléctricamente, la arteria abierta, proporciona estabilidad con disminución en la frecuencia de aparición de potenciales tardíos, taquicardia ventricular espontánea e inducible por estudio electrofisiológico^{76,77}. El flujo mantenido permitiría, asimismo, la llegada de fármacos directamente a la zona afectada y posibilitaría la formación de colaterales.

1.- Reducción del tamaño del infarto

2.- Factores mecánicos

Mejor curación

Menor expansión.

Menor formación de aneurismas.

Menor tensión de pared.

Mejor función diastólica.

Prevención de roturas

Reparación

3.- Función electrofisiológica

Protección de arritmias

Preservación de las fibras simpáticas

4.- Suministro de flujo colateral

5.- Terapias auxiliares

6.- Mejor selección de pacientes

Tabla 3.- Posibles mecanismos de reducción de mortalidad en el infarto agudo de miocardio tras una terapia de reperfusión.

La reperfusión parcial y la posterior reoclusión se han acompañado de una mortalidad superior a la registrada en pacientes con arterias permanentemente permeables. Analizando los datos de ensayos TAMI, fases 1-4⁷⁸, observamos que la mortalidad mínima se asocia con permeabilidad precoz y mantenida de la arteria relacionada con el infarto en angiografías practicadas a los 90 minutos y 7 días tras infusión del fibrinolítico; la reoclusión de arterias previamente abiertas se asoció con un marcado aumento de mortalidad, siempre inferior al que presentaron los pacientes en los que la reperfusión fracasó. Otro punto que parece importante es la permeabilidad precoz de la arteria. El impacto de la reperfusión precoz respecto a la diferida, nos lo muestra el estudio TAPS⁷⁹, donde se relaciona la mortalidad con la permeabilidad del vaso a los 90 minutos y 24 horas, en dos grupos de pacientes randomizados para recibir TPA o APSAC (tabla 4). Los resultados del TAPS pueden ser matizados debido a la agresiva utilización de angioplastia coronaria transluminal percutánea, realizada sobre estenosis residuales mayores o iguales al 50%, aunque

aportan cierta evidencia de que la permeabilidad a las 24 horas puede no suponer una ventaja para la mortalidad equivalente a la observada en los casos en que la reperfusión se consigue precozmente.

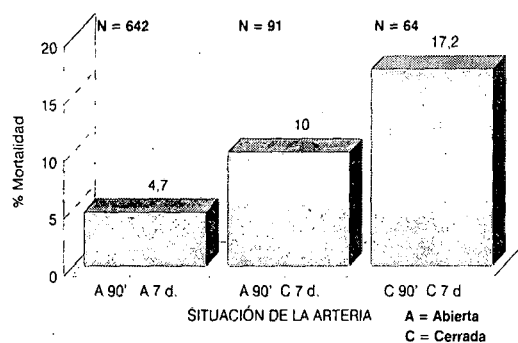


Figura 5.- Relación entre permeabilidad de la arteria y mortalidad.

Agente Trombolítico	Permeabilidad 90 minutos (%)	Permeabilidad 24 horas (%)	Mortalidad 28 días (%)
TPA	84.4	84.9	2.4
APSAC	70.3	93.4	8.1
	P = 0.0007	NS	P = 0.0095

Tabla 4.- Relación entre permeabilidad de la arteria y mortalidad.

El seguimiento, al cabo de un año, confirma los resultados de mortalidad precoz referidos al grado de permeabilidad conseguida. Así, en el estudio Western⁶, la reperfusión completa se acompañó del mejor índice de supervivencia, siendo la reperfusión parcial (correspondería al grado II del TIMI) la que mayor mortalidad comportaría, indicando una cierta inestabilidad de las lesiones que aumentaría los fenómenos isquémicos.

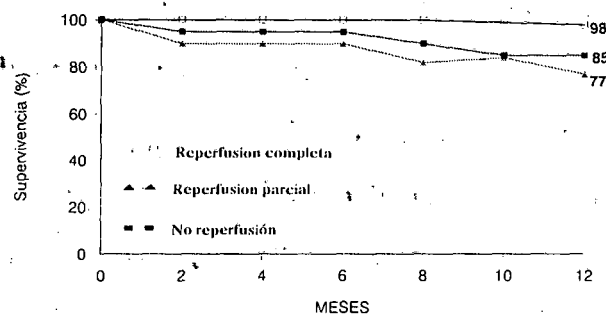


Figura 6.- Permeabilidad de la arteria y supervivencia.

Aunque parece bien establecida la bondad del tratamiento fibrinolítico en cuanto a la disminución de la morbi-mortalidad en el infarto agudo de miocardio, un gran número de pacientes son rechazados en los protocolos de inclusión. La edad avanzada, superior a 75 años, y un tiempo de evolución de síntomas mayor de seis horas, fueron los mayores determinantes a la hora de establecer las exclusiones.

La edad se ha mostrado como un indicador pronóstico independiente de mortalidad, siendo marcadamente superior en el grupo de mayores de 70 años (32%) respecto a los menores de esta edad (8,2%)⁵⁶. Además de la edad en sí misma, otros factores influyen en la baja utilización de los fibrinolíticos en los ancianos, como son la presentación atípica o silente, mayor retraso en acudir al hospital y menor expresividad electrocardiográfica con prevalencia de lesión subendocárdica⁵⁷. Dado que el 80% de todas las muertes por infarto tienen lugar en pacientes mayores de 65 años, el número de vidas salvadas por enfermos tratados sería teóricamente superior en los ancianos respecto de los más jóvenes, a pesar del aumento del riesgo hemorrágico, tras tratamiento trombolítico, que la edad comporta⁵⁸. En varios grandes estudios^{10,47} se demuestra que, a pesar un aumento en las complicaciones, la disminución neta de mortalidad obtenida es muy superior en los pacientes de más de 70 años que en los más jóvenes, manteniéndose este beneficio al año de seguimiento. El estudio ISIS-2 es muy demostrativo al respecto, observándose que, si bien el porcentaje de reducción de

mortalidad es menor en los mayores de 70 años, el número absoluto de vidas salvadas por mil tratados es muy superior al incidir en este grupo de edad los porcentajes más elevados de mortalidad. Las recomendaciones actuales de la ACC/AHA⁴⁵, que en cierta medida restringen el empleo de fibrinolíticos en los mayores de 70 años, han causado polémica, no del todo resuelta⁵⁹. Probablemente una posición ecléctica sería lo más adecuado. Podría consistir en utilizar tratamiento trombolítico en todos los pacientes menores de 75 años. A partir de esta edad valorar individualmente, prodigándolo el máximo posible, según el riesgo relativo de cada infarto evaluado con el ECG del ingreso (tabla 5) y teniendo en cuenta que, en el último gran estudio publicado¹⁴, la incidencia de hemorragia cerebral en los mayores de 75 años fue de 1,23 y 2,08% para estreptokinasa y TPA respectivamente.

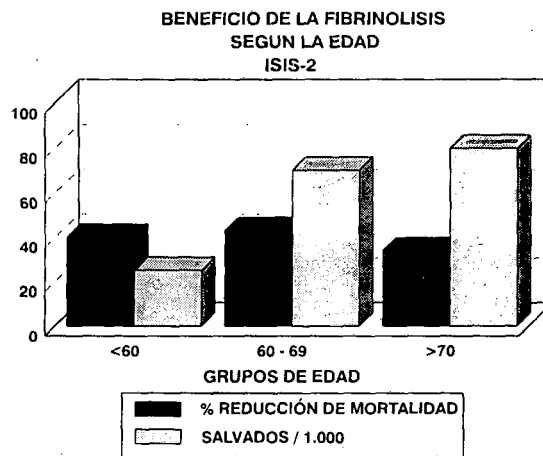


Figura 7.- Beneficio de la fibrinólisis según la edad.

El otro gran grupo de pacientes, excluidos del tratamiento trombolítico, lo constituyen aquellos que acuden al hospital habiendo transcurrido más de seis horas desde el inicio de los síntomas del infarto agudo de miocardio. Aproximadamente corresponde a un 30% de los ingresos por infarto⁶¹.

PACIENTES SALVADOS CON TT SEGUN EL ECG AL INGRESO	%
Bloqueo de rama	13,7
↑ ST Anterior	10,6
↑ ST Anterior + Inferior	5,8
↑ ST Inferior estricto	3,4
↓ ST	1,4
Normal	1,2
ISIS-2 (SK + AAS)	

Tabla 5.- Riesgo relativo del infarto según ECG al ingreso

En muchas ocasiones establecer el tiempo de inicio de los síntomas no resulta fácil, especialmente si el dolor es fluctuante, ya que podría tratarse de cuadros anginosos repetidos o incluso oclusiones incompletas de la arteria, aunque lo más probable, dada la característica dinámica trombosis/fibrinólisis, es que se produzcan oclusiones intermitentes con periodos de flujo conservado que mantendría la viabilidad del miocardio. Además, a pesar de oclusión completa, la presencia de colaterales puede alargar el tiempo necesario para completar la necrosis, y preservar la fracción de eyección, incluso en las doce primeras horas de evolución de síntomas⁵⁰. El primer gran estudio que reportó beneficio, en términos de mortalidad, más allá de las seis primeras horas desde el inicio de síntomas, fue el ISIS-2¹⁰. En él, los pacientes tratados con estreptokinasa entre las 4 y 12 horas de evolución, presentaban una reducción de mortalidad de un 4% respecto al grupo control y los que se incluyeron entre las 12 y 24 horas, del 4.1%. Recientemente se han publicado dos estudios que evalúan la fibrinólisis más allá de las seis horas de evolución. El estudio EMERAS⁵¹, realizado con estreptokinasa entre las 6 y 24 horas de evolución de síntomas, aunque encuentra una tendencia a disminuir la mortalidad en el grupo de 6 a 12 horas, ésta no consigue significación estadística. Este estudio ha sido muy criticado por los criterios de inclusión empleados, ya que englobaba a aquellos pacientes que, en el momento del ingreso, el médico responsable tenía dudas acerca de si debía o no iniciar tratamiento

trombolítico. El estudio LATE⁵³, realizado con TPA, recluta dos grupos de pacientes, los ingresados entre 6 y 12 horas de evolución y los que llevaban entre 12 y 24 horas de síntomas. En el primer grupo, la mortalidad de los tratados con TPA fue 8.9% (control 11.9%, P=0.002); en el grupo de más de 12 horas, la mortalidad fue 8.7% (control 9.2%, NS). Los investigadores del LATE intentaron perfilar subgrupos en los que el beneficio del tratamiento fibrinolítico fuera mayor. La única relación diferenciadora, respecto de la mortalidad, fue el que se iniciara el tratamiento fibrinolítico antes o después de tres horas de haber ingresado en el hospital. Los pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico en las tres primeras horas tras el ingreso, considerados como de diagnóstico claro, en el grupo de 6 a 12 horas, tuvieron una mortalidad del 9.2% (control, 13.1%, P=0.004), los mismos criterios en el grupo de 12 a 24 horas no alcanzaron significación estadística. Cuando la aplicación del fibrinolítico se realizó más allá de las tres horas del ingreso, en ambos grupos, correspondientes a infartos considerados como no claros, tampoco se encontró significación estadística. En el LATE, los pacientes con diagnóstico claro, ingresados en las 12 primeras horas de evolución de síntomas, tuvieron una reducción de mortalidad del 25% a los 35 días de seguimiento, semejante a la obtenida por el estudio ASSET¹³, aunque ahora se utilizaba TPA con AAS y heparina coadyuvante. Las complicaciones: rotura cardíaca, disociación electromecánica y asistolia fueron similares en todos los grupos. En el estudio EMERAS, se encontró un ligero aumento de roturas cardíacas en el grupo tratado con una evolución desde el inicio de los síntomas superior a las 12 horas, pero sin alcanzar significación estadística.

Otra cuestión, motivo de controversia, es determinar cual es el mejor fármaco fibrinolítico. Tanto uroquinasa como pro-uroquinasa, si bien han demostrado gran capacidad para repermeabilizar arterias responsables de infarto, la ausencia de estudios de clase I de mortalidad, hacen que su uso no pueda recomendarse por el momento⁸⁰. Los otros tres fibrinolíticos, estreptokinasa, APSAC y TPA han motivado muchos estudios para comparar su eficacia frente a placebo o entre ellos mismos, como el

estudio ISIS-3⁵². En este estudio no se encontró ninguna diferencia que apoyara el uso de cualquiera de ellos frente a los otros, aunque es preciso aclarar que, si bien estreptokinasa y APSAC se administraron en la forma que hoy creemos adecuada, el TPA bicatenario, distinto del monocatenario actual, no se acompañó de heparina ni se administró en la forma que hoy se considera necesaria. Quizás, lo que sí clarificó el estudio ISIS-3 fue que estreptokinasa y APSAC obtienen los mismos beneficios en cuanto a mortalidad. El elevado coste de APSAC (9 veces mayor que estreptokinasa) hace que su uso vaya declinando de forma muy importante.

El Dr. Valentin Fuster jefe del del Servicio de Cardiología del Hospital Monte Sinai de New York, recomienda que⁸¹ :

- Todo paciente ingresado en las primeras seis horas de un infarto reciba entre 160 y 325 mg de AAS y un fibrinolítico, en ausencia de contraindicaciones.
- Que reciba un agente trombolítico es más importante que el tipo de trombolítico en sí.
- Debe usarse heparina sódica e.v. a dosis plenas si se usa TPA, con estreptokinasa o APSAC no se precisa heparina e.v..
- Los pacientes con contraindicación para tratamiento fibrinolítico o con severo compromiso hemodinámico serian candidatos para ACTP.

Finalmente cabe remarcar que las investigaciones actuales se centran en la búsqueda de nuevos fibrinolíticos tales como la estafiloquinasa o el TPA de vampiro. La administración de TPA en forma más acelerada o las modificaciones de esta misma sustancia permitirían aumentar la eficacia. Para encontrar el fibrinolítico ideal, potente, selectivo y barato falta, al parecer, algún tiempo. No obstante, mucho mas importante que la elección del fibrinolítico es el conseguir tratar el máximo número de pacientes, lo más precozmente posible.

C.- Objetivos del estudio.

1.- Divulgar, entre los profesionales de la medicina de la Región Sanitaria de Lleida, las ventajas de un diagnóstico precoz del infarto agudo de miocardio con el fin de referirlos al hospital para que reciban tratamiento fibrinolítico.

2.- Aumentar el número de pacientes de ambos sexos con infarto de miocardio referidos al hospital.

3.- Incrementar el número de enfermos ingresados antes de las seis horas del inicio de los síntomas de infarto de miocardio.

4.- Tratar precozmente con fibrinolíticos a un mayor porcentaje de pacientes.

5.- Reducir, de esta manera, la mortalidad precoz del infarto de miocardio.

D.- Material y métodos.

- 1.- Programa de divulgación.
- 2.- Población de estudio.
- 3.- Protocolo de tratamiento fibrinolítico de nuestra Unidad.

- 1.- Programa de divulgación.

Este programa consistía en organizar una serie de charlas en Lleida y provincia ante el hecho de que la terapéutica trombolítica ha demostrado ser eficaz en el infarto agudo de miocardio, en mejorar la función ventricular izquierda, disminuir el tamaño de infarto, aumentar la permeabilidad y lo que es más importante reducir la mortalidad en todos los subgrupos analizados, pero debe utilizarse el fibrinolítico en las primeras 6 horas. También que las arritmias más graves se producen en las primeras horas.

Por lo que el tiempo juega en nuestra contra, el infarto agudo de miocardio se convierte en una carrera contra reloj y el ingreso debe hacerse lo más precoz posible, para poder salvar el mayor número de vidas.

El estudio de los pacientes ingresados desde enero de 1.987 hasta finales de 1.989 mostraban que solo un 15 % de pacientes tenían acceso a recibir un tratamiento correcto para su infarto agudo de miocardio. Por lo que a lo largo de 1.990 se procedió al diseño y ejecución de dicho programa de divulgación.

1,1.- LOCALIDADES ELEGIDAS

DISTRIBUCION	Ciudad/Municipio	Kilómetros/Lleida
Zona A :	Lleida	0
Zona B :	Pons	65
	Cervera	55
	Tárrega	47
	Balaguer	27
	Mollerussa	22
	Borges Blanques	24
Zona C :	Vielha (Hospital)	167
	Seu d'Urgell (Hospital)	140
	Tremp (Hospital)	96
Zona D :	Binefar	45
	Barbastro (Hospital)	90

1,2.- FASES:

1,2,1.- Puesta en conocimiento a las Autoridades Sanitarias de la provincia de los objetivos de dicho programa.

1,2,2.- Carta a todos los médicos de la provincia.

1,2,3.- Conferencias en los distintos municipios de la provincia.

1,2,1.- Se contactó con las Autoridades Sanitarias de la provincia de Lleida y se inició el programa con su consentimiento.

1,2,2.- En primer lugar se mando una carta personalizada a todos los médicos de familia de Lleida y provincia, en la que se intentaba concienciar de la problemática del infarto agudo de miocardio. Fue enviada en mayo de 1990.

ANEXO 2.

1,2,3.- Posteriormente realizamos un estudio estratégico según la orografía de la provincia, teniendo en cuenta la distribución de la población, la red viaria, dividiéndose la provincia en tres zonas :

A B C

1,2,3,1.- La Zona A, es Lleida ciudad. Se realizaron charlas partiendo del Hospital Arnau, CAPS y Colegio de Médicos.

1,2,3,2.- La Zona B, incluía los municipios grandes, en los que la red viaria y la distancia permitía poder trasladar un paciente afecto de infarto agudo de miocardio en un tiempo inferior a una hora y media.

1,2,3,3.- La Zona C, tiene una problemática especial. Por un lado dispone de hospitales comarcales. La distancia a nuestro hospital es mayor. Y la red viaria es más complicada.

1,2,3,4.- Zona D, tiene unas características especiales. Constituye la parte denominada "La Franja", poblaciones limítrofes a Lleida pero que pertenecen al Insalud de Aragón. En las localidades de Binefar

(ambulatorio) y Barbastro (Hospital) realizamos también una formación docente en relación con los fibrinolíticos, ayudándoles a su comprensión y manejo. Se consiguió el inicio de este tratamiento en el Hospital de Barbastro.

1,3.- TEMATICA DE LAS REUNIONES

Por medio de charlas, con material didáctico, se remarcaba :

- Fisiopatología del infarto agudo de miocardio.
- Tratamiento del infarto agudo de miocardio.
- PROBLEMATICA ACTUAL :

Como queda demostrado en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, disponemos de dos armas terapéuticas importantes. Las dos tienen poco valor si se produce un retraso en reconocer al paciente afecto de infarto. Por un lado sabemos que el 6 % de arritmias letales se producen en las primeras horas de evolución del infarto y también que el fibrinolítico debe administrarse de forma lo más precoz posible. Por lo que insistíamos en un buen diagnóstico, situar al paciente cerca de un desfibrilador y administrar el fármaco fibrinolítico.

En estudios realizados en nuestras comarcas quedó demostrado que el retraso en la asistencia al paciente coronario excede a las 6 horas. La eficacia de nuestra Unidad de Cuidados Intensivos cardiológicos en la reducción de la mortalidad ya sea actuando sobre la arritmia y/o evitando con el fibrinolítico que el infarto sea más extenso, tiene que ser forzosamente muy limitada si tenemos en

cuenta que el 43 % de los fallecimientos por infarto se producen en las dos primeras horas, como demostró el registro comunitario de la OMS.

En las charlas, aparte de las explicaciones sobre la más reciente fisiopatología del infarto, se hacía hincapié en un mejor diagnóstico, comentándose el hecho de que el número de pacientes del sexo femenino que ingresaban en nuestra unidad y que recibían tratamiento fibrinolítico era muy bajo. Se analizaba esta circunstancia.

1,4.- LUGAR DE LAS REUNIONES:

Se realizaron en Lleida Ciudad (Hospital Arnau-Urgencias-UCI), CAPS y en cada uno de los hospitales y/o CAPS de los municipios elegidos.

1,5.- DESTINO:

Las charlas, en contexto eminentemente práctico, eran dirigidas al personal médico. Pero eran abiertas a todo el personal sanitario.

1,6.- MATERIAL DOCENTE:

Constituido por transparencias y diapositivas, utilizado en las distintas charlas. ANEXO 3.

2.- Población de estudio :

Se estudiaron 1164 pacientes con su primer infarto agudo de miocardio que llegaron vivos a Urgencias del Hospital Arnau y que fueron ingresados de forma

consecutiva en la Unidad de Cuidados Intensivos, de forma retrospectiva desde enero de 1.987 hasta diciembre de 1.993. Se dividió toda la población con su primer infarto agudo de miocardio en dos grupos:

2,1.- Grupo A : Los pacientes ingresados entre el 1 de enero de 1.987 y el 30 de junio de 1.990, ambos inclusive. El número total es de $n= 561$. No se había realizado el programa de divulgación.

2,2.- Grupo B : A este grupo pertenecen los pacientes ingresados entre el 1 de julio de 1.990 i el 31 de diciembre de 1.993, ambos inclusive. El número total es de $n= 603$. Se había realizado el programa de divulgación.

2,3.- Los criterios diagnósticos del infarto fueron los clásicos , en las primeras horas solo la clínica y el electrocardiograma, ya que las CPK no sirven para el diagnóstico precoz.

2,3,1.- Clínica : Dolor intenso y opresivo en cara anterior del tórax. Puede irradiar hacia alguna de las extremidades superiores o las dos, maxilares u otras regiones del tórax. Es habitual que no exista un desencadenante y que se acompañe de vegetatismo (sudor, nauseas, etc...). Duración superior a veinte minutos.

2,3,2.-Electrocardiograma: Ondas Q o QS anormales y persistentes y signos de lesión actuales (normalmente elevación del segmento ST). Con una duración de más de 24 horas.

2,3,3.- Laboratorio: Cambios enzimáticos, con aumento progresivo hasta un valor máximo y posterior normalización de la

creatinfosfokinasa (CPK, pico máximo al primer o segundo día tras el inicio de los síntomas), de la glutamicooxalacética (GOT, pico máximo al segundo o tercer día), y de la lactodehidrogenasa (LDH, pico máximo hacia el cuarto día). En caso de existir alguna destrucción músculo esquelética o cerebral, se considera igualmente útil la isoenzima miocárdica de la CPK, específica y con un pico máximo en las primeras 24 horas.

2,4.- Variables del estudio: Son los parámetros recogidos en una hoja precodificada, donde se registran las variables de identificación, demográficas y de diagnóstico.

2,4,1.- Nombre

2,4,2.- Número de historia clínica

2,4,3.- Edad

2,4,4.- Sexo

2,4,5.- Tratamiento fibrinolítico: Variable codificada como Sí o No (verdadero o falso) y se refiere a si han recibido o no el tratamiento fibrinolítico.

2,4,6.- Fallecimiento: Recoge si el paciente ha fallecido en el periodo que va desde su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos hasta el alta a planta. Se codifica como Sí o No (verdadero o falso).

2,4,7.- Diagnóstico

2,5.- Recogida de datos: Todos los datos correspondientes a las variables objeto de estudio fueron consignadas en una hoja de recogida de datos precodificada y diseñada para este fin.

- Análisis estadístico: Toda la información de los pacientes es almacenada en una base de datos informatizada. En dBase IV y Excel, empleando filas y columnas que puedan ser tratadas por el programa informático SPSS/PC+⁸².
- Se ha realizado con la ayuda de diversos programas informáticos, especialmente el programa SPSS/PC+ SPSS Inc, 1.985(Microsoft). El empleo de uno u otro método depende del tipo de variables estudiadas^{83,84} y del cumplimiento de determinadas condiciones de aplicación de las pruebas⁸⁵. El nivel de significación se ha establecido para una $P < 0.05$.

3.- Protocolo de tratamiento fibrinolítico :

Se utilizaba en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, para el tratamiento con fibrinolíticos en el infarto agudo de miocardio.

3,1.- Criterios de inclusión : Se incluían los pacientes afectos de infarto agudo de miocardio con edad igual o inferior a 75 años, que ingresan con menos de seis horas de evolución (a partir del inicio de los síntomas), y no tenían contraindicaciones para el tratamiento fibrinolítico.

3,2.- Contraindicaciones :

3,2,1.- ABSOLUTAS :

- Hemorragia activa.
- Aneurisma disecante de aorta.

3,2,2.- CONTRAINDICACIONES MAYORES :

- Hipertensión severa (PAS > 200 ó PAD > 110) y rebelde al control farmacológico. Los antecedentes de hipertensión arterial no constituirían contraindicación de trombolisis.
- Accidente vascular cerebral en los 6 meses previos.
- Cirugía o traumatismo en los 10 días precedentes.
- Enfermedad severa con expectativa vital corta.
- Embarazo.
- Masaje cardíaco prolongado.
- Trastorno de la coagulación sanguínea.
- Endocarditis infecciosa activa.

3,2,3.- CONTRAINDICACIONES RELATIVAS :

- Punción vascular en lugares de difícil compresión.
- Retinopatía diabética proliferativa.
- Insuficiencia renal o hepática importantes.

- Menstruación.
- Punción intramuscular en las 48 horas previas.
- Otras condiciones de riesgo según el médico responsable.

Las contraindicaciones eran siempre valoradas en relación con el potencial beneficio del tratamiento, variable según las particularidades de cada caso.

3,3.- Procedimiento previo :

- Se admitía el paciente, se monitorizaba. Catéter venoso central por vía antecubital, siempre que fuese fácil y no retrasase la puesta en marcha de la fibrinólisis.
- Se extraía sangre para análisis y bajaba al laboratorio junto con el papel de petición de urgencias. Se solicitaba en dicho volante : urea, glucosa, Na, K, CPK, tasa de protrombina, fibrinógeno, PTTA y plaquetas. Se anotaba en la gráfica diaria la hora de inicio de la infusión del fibrinolítico.

3,4.-Administración del fibrinolítico :

Una vez extraídos los tubos de analítica se administraba:

* Acido Acetilsalicílico 250 mg. e.v. (Inyesprin).

* Tratamiento fibrinolítico:

3,4,1.- ESTREPTOKINASA e.v.

Procedimiento : 500.000 u. en 100 ml de s. glucosado en 10 minutos.
Seguir con 1.000.000 u. en 250 ml de s. glucosado al 5% a pasar con sistema de perfusión a 400 ml/hora.

3,4,2.- rTPA e.v.

Procedimiento : Bolo e.v. de 5000 u. de heparina Na.

Reconstituir dos frascos de liofilizado de 50 mg. con el disolvente de 50 ml, que lleva incorporado cada uno de ellos. Cargada la mezcla 15 ml (15 mg) se administraba en vena en 1-2 minutos, se reservaban los 35 ml restantes del frasco. Inmediatamente se perfundía el otro frasco de 50 ml, con bomba a 100 ml/hora. Finalizado el primer frasco se seguía con la infusión de los 35 ml reservados, con bomba a 35 ml/hora.

3,4,3.- APSAC 30 unidades. Dilución en suero y pasar en 5-10 minutos.

3,5.- Tratamiento posterior a la administración del fibrinolítico.

Heparina sódica e.v. , a dosis de 1.000 u./h. (4 ml al 5 % + 4 ml al 1 % en 500 ml de s. glucosado al 5 % con bomba a 21 ml/h.) que iniciábamos según trombolítico :

-Si se ha usado APSAC o estreptokinasa, no es necesario el empleo de heparina Na e.v. .Se pasaba a heparina cálcica 0,3 s.c./12 h. como profilaxis de trombosis venosa profunda.

-Si se ha usado rTPA, inmediatamente después de finalizar la infusión del fármaco mantener la perfusión de heparina durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

3,6.- Controles posteriores :

- * Hematológicos: Dependiendo si se ha utilizado rTPA o SK.
- * Bioquímicos: Creatinfosfokinasa (CPK) y CK-MB seriadas.
- * Electrocardiográficos: ECG seriados

E.- Resultados.

1.- Generalidades.

2.- Mortalidad.

1.- Generalidades.

Este programa de divulgación sobre el infarto agudo de miocardio se realizó a lo largo del año 1.990 al apreciar la problemática de que eran pocos los pacientes que se beneficiaban del tratamiento trombolítico, principalmente por llegar a nuestro Hospital fuera del tiempo prudencial para aplicarse dicha terapia. En nuestro protocolo el tiempo mínimo para utilizar este tratamiento estaba dentro de las primeras 6 horas. La población total estudiada es de 1.164 pacientes.

Se dividió toda la población con su primer infarto agudo de miocardio en dos grupos:

- Grupo A : Los pacientes ingresados entre el 1 de enero de 1.987 y el 30 de junio de 1.990, ambos inclusive. El número total es de $n= 561$. No se había realizado el programa de divulgación.

- Grupo B : A este grupo pertenecen los pacientes ingresados entre el 1 de julio de 1.990 y el 31 de diciembre de 1.993, ambos inclusive. El número total es de $n= 603$. Se había realizado el programa de divulgación.

Grupo A :

El número de pacientes por año es :

1987	143
1988	197
1989	158
1990	63

Tabla 6.- Pacientes por año en el grupo A.

En 1.990 solo los ingresados hasta el 30 de junio. La media de edad de este grupo fue de 64 ± 10.4 años. Valor mínimo 18 y valor máximo 85. En relación al sexo, 482 (86 %) eran hombres y 79 (14 %) mujeres.

El número de pacientes que recibieron tratamiento trombolítico tiene la siguiente distribución : No la recibieron 508 pacientes y sí 53. El tratamiento estadístico en este grupo, en relación con el sexo y sí habían recibido el fibrinolítico se expresa a continuación :

- Sobre 430 hombres, recibieron tratamiento 52, lo que representa un 10.7% de pacientes tratados. En relación al sexo femenino, de 78 mujeres solo 1 lo recibió, siendo el porcentaje de 1.2 %.

Grupo B :

Los pacientes de este grupo expresan el resultado después de realizado el programa de divulgación sobre el infarto agudo de miocardio en Lleida y comarcas.

El número de pacientes por año es :

1990	91
1991	186
1992	168
1993	158

Tabla 7.- Pacientes por año en el grupo B.

En 1.990 solo los ingresados desde el 1 de julio a 31 de diciembre. Ambos inclusive. La media de edad es de 63 ± 10.68 años. Valor mínimo 38 y máximo 76. En relación al sexo, 489 son varones y 114 mujeres con un total de 603.

La distribución sobre un total de 603 pacientes en relación al tratamiento fibrinolítico es la siguiente: El número de enfermos que recibieron tratamiento fibrinolítico.

No	409
Sí	194
Total	603

Tabla 8.- Relación de pacientes y tratamiento fibrinolítico en el grupo B.

En relación con el sexo y con el tratamiento fibrinolítico :

- De 489 hombres, 323 no recibieron tratamiento y sí 166 pacientes, lo que representa un porcentaje de 33.9% de pacientes tratados.

- En el sexo femenino 86 pacientes no lisadas y 28 que sí fueron tratadas de un total de 114. El porcentaje es de 24.5%.

- Tratamiento fibrinolítico y programa de divulgación :

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

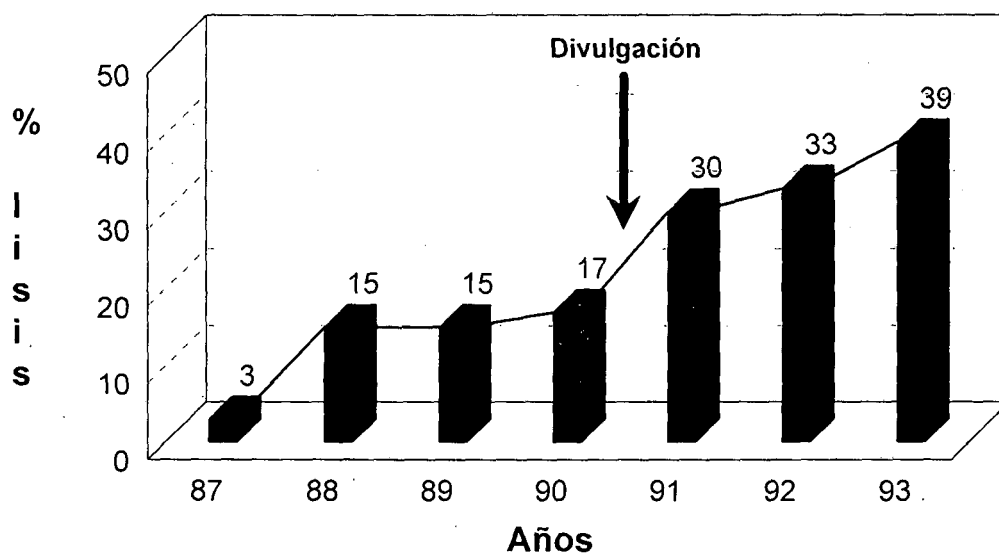


Figura 8.- Porcentaje anual de tratamiento fibrinolítico.

	Sin programa Grupo A	Con programa Grupo B	Total
Lisis NO	508	409	917
Lisis SI	53	194	247
	561	603	1164

Tabla 9.- Relación de tratamiento fibrinolítico y programa de divulgación.

Sin programa de divulgación hay 508 pacientes no lisados y 53 lisados de un total de 561.

Tras dicho programa hay 409 no lisados y 194 que sí han recibido el tratamiento fibrinolítico. Se encuentra relación entre el porcentaje de pacientes lisados. Apreciándose que pasa de 9.4% en el grupo A sin programa de divulgación a 32,1% en el grupo B tras el programa de divulgación. $P < 0.0001$.

- Edad y sexo :

Se aprecian 971 hombres con una media de edad de 62.5 años y 193 mujeres con una media de edad de 68 años. La diferencia media es de 5.5 años mayor la mujer al presentar el primer infarto agudo de miocardio. $P = 0.0001$.

- Relación infarto agudo de miocardio y sexo.

Hombre : 971

Mujer : 193 Lo que da una relación hombre/mujer de 5 a 1. $P = 0.0001$.

IAM Varones/Hembras

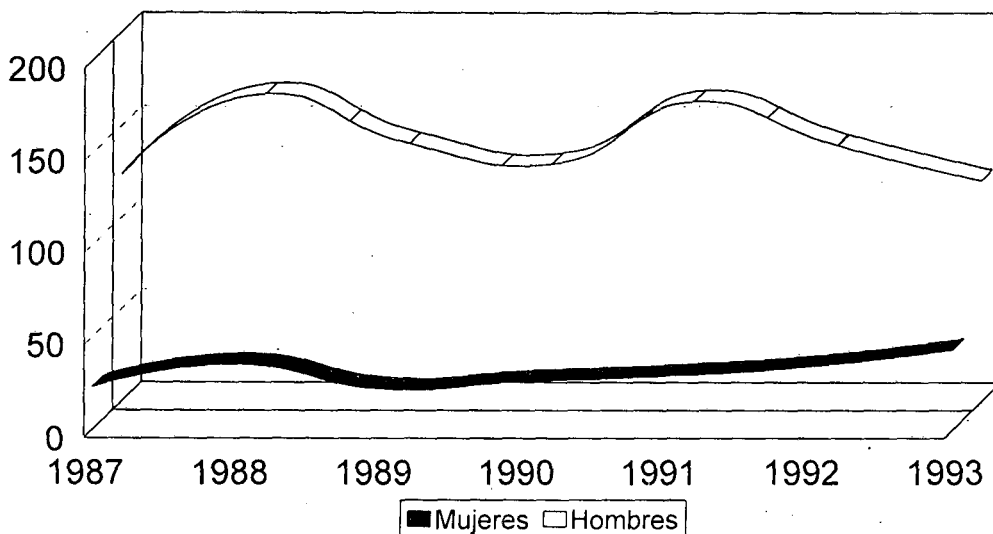


Figura 9.- Relación infartos anuales y sexo.

- Sexo y programa de divulgación:

	Sin programa. Grupo A	Con programa. Grupo B	Total
Hombre	482	489	83,4% 971
Mujer	14% 79	19% 114	16,6% 193
	561	603	1164

Tabla 10.- Relación sexo y programa de divulgación.

Sin programa de divulgación el número de hombres es de 482 y tras el programa de 489. En relación con las mujeres se pasa de 79 a 114, se aprecia tras el programa de divulgación un aumento del porcentaje de mujeres ingresadas. De 14% a 19%. $P=0.0270$.

- Edad y tratamiento fibrinolítico.

En números totales hay 917 pacientes que no recibieron tratamiento fibrinolítico que tienen una media de edad de 64.5 ± 10.5 y 247 que sí lo recibieron con una edad media de 59.2 ± 9.7 . La distribución por grupos respecto al programa de divulgación es la siguiente:

	Grupo A	Grupo B
Lisis no	$64,74 \pm 10,3$	$64,36 \pm 10,8$
Lisis sí	$57,84 \pm 9,2$	$59,70 \pm 10$

Tabla 11.- Relación entre edad y tratamiento fibrinolítico.

- Sexo y tratamiento fibrinolítico.

	No fibrinólisis	Si fibrinólisis	Total
Hombre	753	218	971
Mujer	164	29	193
Total	917	247	1164

Tabla 12.- Relación sexo y tratamiento fibrinolítico.

La relación hombres/mujeres como ya hemos comentado es de 5 a 1 a favor del hombre. De cada 5 hombres que presenta un infarto agudo de miocardio hay una mujer. $P=0.0212$.

La relación de porcentaje de pacientes lisados según el sexo, es inferior en la mujer. Un 22.4% en el hombre contra un 15 % de mujeres que han recibido tratamiento fibrinolítico.

2.- Mortalidad.

Sobre un total de 1164 pacientes ingresados consecutivamente, tras presentar su primer infarto agudo de miocardio, desde el 1 de enero de 1987 hasta el 31 de diciembre de 1993 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida se ha dado una mortalidad de 120 pacientes, lo que da un porcentaje del 10.3 %.

- Sexo y mortalidad:

El análisis estadístico de estas variables demuestra, que sobre un total de 971 varones, 83 han fallecido, lo que da un porcentaje de 8,5 % y en relación al sexo femenino de un total de 193 mujeres han fallecido 37, dando un porcentaje de 19.1 %. $P < 0.00001$.

	Total	Muertos	Porcentaje
Hombres	971	83	8.5
Mujeres	193	37	19.1

Tabla 13. Mortalidad y sexo.

Mortalidad y grupos: Siguiendo en el estudio de la mortalidad pero ahora teniendo en cuenta la división de los pacientes en los dos grupos, A y B.

El grupo A con los pacientes ingresados desde el 1 de enero de 1.987 hasta el 30 de junio de 1.990. En un total de 561. Son los pacientes del período de tiempo en que el personal sanitario no ha recibido el programa de divulgación.

El grupo B con los pacientes ingresados desde el 1 de julio de 1.990 hasta el 31 de diciembre de 1.993. Son un total de 603. Este grupo pertenece al período en que se ha iniciado y realizado el programa de divulgación dirigido al personal sanitario de Lleida y comarcas.

En el grupo A: De un total de 561 pacientes fallecieron 61. Al relacionar con el sexo se observa que de 482 varones fueron 46 lo que representa un porcentaje de 9.5% de mortalidad. En el sexo femenino de 79 mujeres fallecieron 15 que da un porcentaje de 19 %. $P = 0.0124$

	Pacientes	Muertos	Porcentaje
Total	561	61	10.8
Hombres	482	46	9.5
Mujeres	79	15	19.5

Tabla 14.- Mortalidad y sexo en el grupo A.

En el grupo B con el programa de divulgación, de un total de 603 pacientes fallecieron 59. Si relacionamos de nuevo la mortalidad con el sexo se observa que de 489 hombres fallecieron 37 con un porcentaje de 7.5%. En el sexo femenino de 114 mujeres fallecen 22 que da un porcentaje de 19.3%. $P=0.0015$.

	Pacientes	Muertos	Porcentaje
Total	603	59	9.7
Hombres	489	37	7.5
Mujeres	114	22	19.3

Tabla 15.- Mortalidad y sexo en el grupo B.

- La relación de mortalidad con o sin programa de divulgación es:

	Sin programa	Con programa
Vivos	500	544
Muertos	61	59
Total	561	603

P=0.5415

Tabla 16.- Mortalidad y programa de divulgación.

- Relación de programa de divulgación y tratamiento fibrinolítico:

	No lisis	Si lisis	
Vivos	815	229	1044
Muertos	102	18	120
Total	917	247	1164

P=0.0784.

Tabla 17.- Relación de programa de divulgación, tratamiento fibrinolítico y mortalidad en toda la población.

En el grupo A sin programa de divulgación de 508 pacientes que no han recibido tratamiento fibrinolítico fallecen 57 y de 53 que sí lo han recibido fallecen 4. Da una diferencia de porcentaje de 11.2% sin tratamiento a 7.5% en los pacientes tratados.

Pacientes	NO t. fibrinolítico	SI t. fibrinolítico
Vivos	451	49
Muertos	57	4
Total	508	53

P=0.4136.

Tabla 18.- Tratamiento fibrinolítico y mortalidad en el grupo A.

En el grupo B, en programa de divulgación. De 409 pacientes sin tratamiento fallecen 45 y de 194 tratados fallecen 14. La diferencia de porcentaje va de 11% en los no tratados a 7.2% en los que han recibido el fibrinolítico.

Pacientes	NO t. fibrinolítico	SI t. fibrinolítico
Vivos	364	180
Muertos	45	14
Total	409	194

P=0.1438.

Tabla 19.- Tratamiento fibrinolítico y mortalidad en el grupo B.

- La media de edad en los pacientes fallecidos y en relación con los que han recibido tratamiento fibrinolítico fue :

Tratamiento fibrinolítico	SI	66.2 ± 7	(18)
“	“	NO	70.7 ± 8 (102)

- Por ultimo relacionamos la mortalidad con los grupos de edad:

Pacientes que **NO** han recibido tratamiento fibrinolítico:

Grupos / Edad	Vivos	Muertos	Total
< de 60 a.	253	12	265
61-70 a.	341	32	373
> de 71 a.	221	58	279
Total	815	102	917

$P < 0.0001$.

Tabla 20.- Relación de mortalidad y grupos de edad sin tratamiento fibrinolítico.

Pacientes que **SI** han recibido tratamiento fibrinolítico :

	Vivos	Muertos	Total
< de 60 a.	118	4	122
61-70 a.	91	9	100
71-75 a.	20	5	25
Total	229	18	247

$P < 0.0094$.

Tabla 21.- Relación de mortalidad y grupos de edad con tratamiento fibrinolítico.

- Tabla años/pacientes vivos/muertos.

Año	Vivos	Muertos	Total	Porcentaje
1987	125	18	143	12.5
1988	177	20	197	10.1
1989	140	18	158	11.3
1990	140	18	154	11.6
1991	168	18	186	9.6
1992	154	14	168	8.3
1993	140	18	158	11.3

Tabla 22.- Porcentaje de mortalidad anual.

- Tabla años/pacientes vivos/muertos/ fibrinolisis.

Tratamiento fibrinolítico	No tratamiento fibrinolítico
---------------------------	------------------------------

	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Total
1987	5	0	120	18	143
1988	15	1	162	19	197
1989	22	2	118	16	158
1990	25	1	115	13	154
1991	51	3	117	15	186
1992	57	6	97	8	168
1993	54	5	86	13	158
Totales	229	18	815	102	1164

Tabla 23.- Porcentaje de mortalidad anual en relación con el tratamiento fibrinolítico.

F.- Discusión.

El objetivo principal antes de iniciar el programa era aumentar el número de pacientes tratados con fibrinolítico tras presentar un infarto agudo de miocardio. El porcentaje de pacientes tratados pasó de 9,4 % a 32,2 % después de realizado el programa.

A pesar que la tendencia ante la implantación de un tratamiento efectivo es siempre progresiva, en nuestro caso estábamos estancados y, tras el programa de divulgación, se apreció un cambio brusco en la incidencia de aplicación del tratamiento que se situó alrededor del 30 %.

El protocolo se mantuvo invariable durante estos años, el problema del bajo porcentaje de pacientes tratados era principalmente el retraso en el acceso del paciente al hospital desde que se inician los síntomas de un infarto. Este aspecto ya fue evidenciado por nosotros y otros autores^{27,92}, observando que hay retrasos por parte del paciente en pedir asistencia, retrasos debidos al médico, al sistema de traslado y, dentro del hospital, desde urgencias hasta recibir el tratamiento.

Este aumento del número de pacientes que han recibido tratamiento fibrinolítico, refleja que la problemática que planteamos al personal sanitario, que una de las causas de no poder tratar adecuadamente era llegar el paciente más allá de las seis horas, ha sido asumida con éxito y el médico remite sin pérdida de tiempo el paciente al hospital.

En relación al personal sanitario que recibió el programa de divulgación, cabe destacar que la asistencia fue superior al 80 % del personal destinado en cada zona. En el diseño del programa se decidió que era mejor trasladarnos nosotros a su lugar de trabajo y no al revés, para facilitar la concurrencia del personal sanitario.



En relación al sexo femenino se intentó transmitir su peculiar problemática en relación con la cardiopatía isquémica^{86,89}. Tienen el infarto de miocardio en edades más avanzadas^{87,93}, se diagnostican menos⁸⁸, se tratan insuficientemente no solo con fibrinolíticos sino también con betabloqueantes⁹⁵. Otro aspecto negativo a resaltar es que también son sometidas a menor número de pruebas diagnósticas, como puede ser la ergometría, la angiografía coronaria⁹⁷ y las medidas terapéuticas como la angioplastia y el by-pass coronario⁸⁶. La respuesta obtenida es haber conseguido un doble objetivo, aumentar el número de ingresos y de tratamiento fibrinolítico.

La edad de las mujeres, en nuestro estudio, al presentar el infarto de miocardio es de 5,5 años mayor que el hombre. Este dato ha sido también observado por otros grupos^{95,97}.

La incidencia de infarto agudo de miocardio en la mujer es inferior al hombre en una relación de cinco a uno⁹³.

La mortalidad en nuestros pacientes se estudió desde su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos hasta que fueron dados de alta a la planta de hospitalización. Es, por lo tanto, un estudio de mortalidad precoz. En relación con el programa de divulgación y el tratamiento fibrinolítico, se aprecia una mejora porcentual pasando del 11 % de mortalidad en los pacientes sin tratamiento fibrinolítico, a un 7,2 % de mortalidad en los que sí han recibido el tratamiento. En los dos grupos A y B se aprecia una disminución de la mortalidad.

Aunque nuestra casuística es corta, se pone de manifiesto lo refrendado en la bibliografía mundial, de que el tratamiento fibrinolítico disminuye la mortalidad a corto plazo^{10,,12,13,14,47}.

Sobre una mortalidad global de 10,3% se observa, en relación al sexo, que en el varón es de 8,5% y en la mujer de 19,1%. Al refrendarlo con la bibliografía^{95,96} constatamos que estos resultados son similares a otros grupos. La hipótesis sería multifactorial, pero sobretodo se debería a que la mujer tiene una media de 5-6 años más que el hombre al presentar el infarto de miocardio. Todos los estudios están de acuerdo en que la mortalidad en el infarto aumenta con la edad^{94,97}. Aunque las mujeres tienen menos infarto agudo de miocardio que los hombres, su pronóstico es mucho más adverso, debido fundamentalmente a su más alta mortalidad precoz^{90,91,94,95}.

G.- Conclusiones.

- 1.- Tras el programa de divulgación, el porcentaje de pacientes susceptibles de ser tratados con fibrinolíticos aumentó del 9,4 % al 32 %.
- 2.- El porcentaje de mujeres tratadas aumentó del 1,2 % al 24,5 %. El de hombres pasó de 10,7 % a 33,9 %.
- 3.- La mortalidad global es del 10,3 %.
- 4.- En el sexo femenino la mortalidad es del 19,1 % y en el masculino del 8,5 %.
- 5.- Tras la implantación del tratamiento fibrinolítico la mortalidad pasó del 11,1 % al 7,2 %.

Con lo que se cumplen los objetivos del estudio.

H.- Anexos.

1.-Anexo 1

Generalidades de la provincia de LLEIDA

1.- Estructura de la población : Se reparte aproximadamente el 50% entre los dos sexos. Es algo mayor en los hombres hasta los 50 años, y en las mujeres a partir de esta edad.

La pirámide de edad de la población en la provincia de Lleida refleja en relación al resto de Cataluña que esta más envejecida.

El índice de ancianidad es superior al de Cataluña (108,36 contra 80,24). Censo 1991, datos del Instituto de Estadística de Cataluña.

El porcentaje de fecundidad y de natalidad son los mas bajos de la región.

El crecimiento vegetativo ha disminuido progresivamente. Como dato anecdótico el movimiento migratorio ha tenido hasta 1986 un balance negativo, apreciándose en los últimos años un aumento en la población extranjera que, procedente sobretodo de Marruecos y Golfo de Guinea, viene asentándose en nuestra provincia.

2.- Población de derecho :

El 81.1 % de la población ha nacido en Cataluña (el 73.15 % en la provincia de Lleida).

El 17.93 % de la población es originaria de otras zonas de España (Andalucía, Aragón y otras).

El 0.81 % es originario del extranjero. Aunque faltaría cuantificar la presencia de inmigrantes extranjeros, en aumento desde 1986.

3.- Distribución geográfica y densidad de población :

La densidad de población en la provincia de Lleida es de 29.1 habitantes/Km².

En las zonas montañosas de la provincia, la densidad es mas baja, alrededor de 13 hab/Km². Los núcleos de población están muy dispersos. El 37 % de los municipios están situados por encima de 1000 metros de altura.

Presentan un clima mas riguroso, una peor red viaria y telefónica. Lo que da a este conjunto unas características especiales por la dificultad de acceso.

El 50 % de la población vive en municipios con menos de 5.000 habitantes.

El 95 % de los municipios tienen menos de 5.000 habitantes.

El 50 % de los municipios tienen menos de 5.00 habitantes.

4.- Actividad y ocupación de la población :

El porcentaje de actividad de la población en la provincia de Lleida es de 46,9 %, cinco puntos mas bajo que el de Cataluña.

El porcentaje de paso es también mas bajo que el resto de Cataluña.

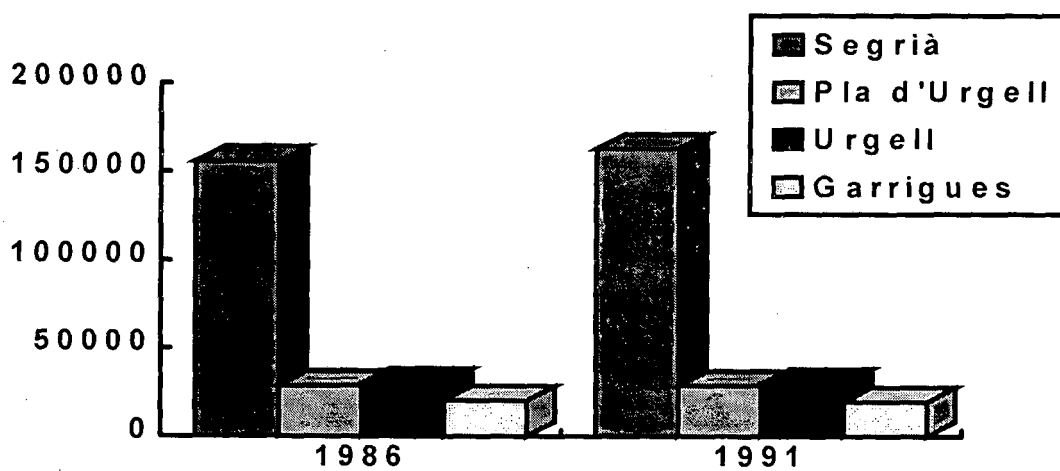
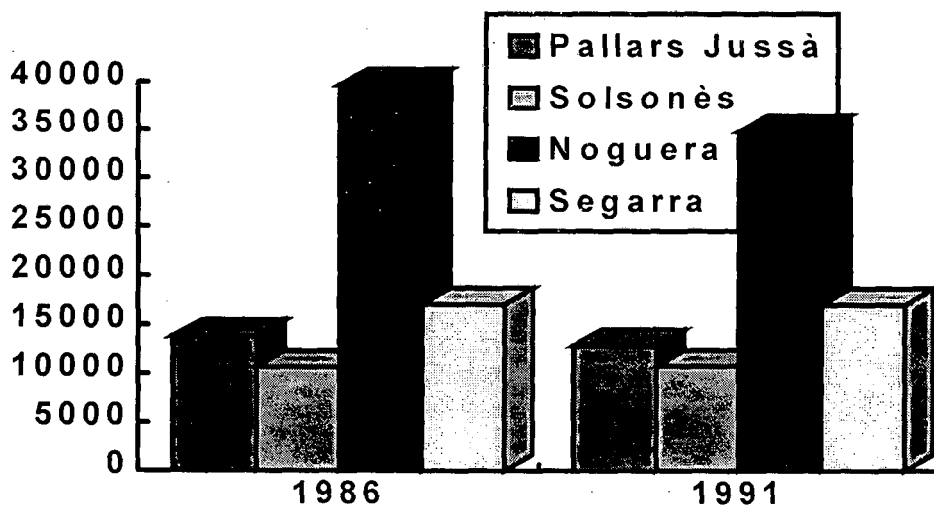
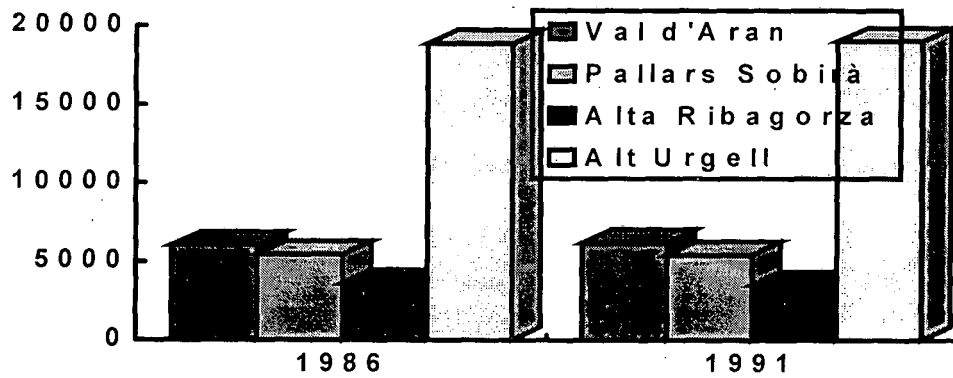
Sectores de actividad y población ocupada. Datos 1986.

Población ocupada

SECTOR	%
Agricultura	24,23
Comercio	11,24
Construcción	7,04
Alimentación	5,85
Administración pública	5,46
Educación	5,21
Maq. y material eléctrico	4,82
Hostelería	4,63
Transporte	3,57

DATOS DEMOGRAFICOS DE LLEIDA Y COMARCAS

COMARCA	SUPERFICIE	HABITANTES	HABITANTES	DENSIDAD
	Km ²	1986	1991	hab/ Km ²
Val d'Aran	620,4	6.034	6.184	10
Pallars Sobirà	1355,2	5.464	5.418	4
Alta Ribagorça	1399,8	3.626	3.514	2,5
Alt Urgell	1425,9	18.865	19.010	13,3
Pallars Jussà	1290,4	13.817	12.860	10
Solsonès	1045,9	10.661	10.792	10,3
Noguera	1756,7	39.662	34.782	19,8
Segarra	646,1	17.085	17.040	26,4
Segrià	1369,8	155.801	162.904	118,9
Pla d'Urgel	307,7	28.674	28.802	93,6
Urgell	530,7	29.896	29.789	56,1
Garrigues	799,7	20.214	19.429	24,3
Cerdanya				
TOTAL	12.548,3	349.799	350.524	

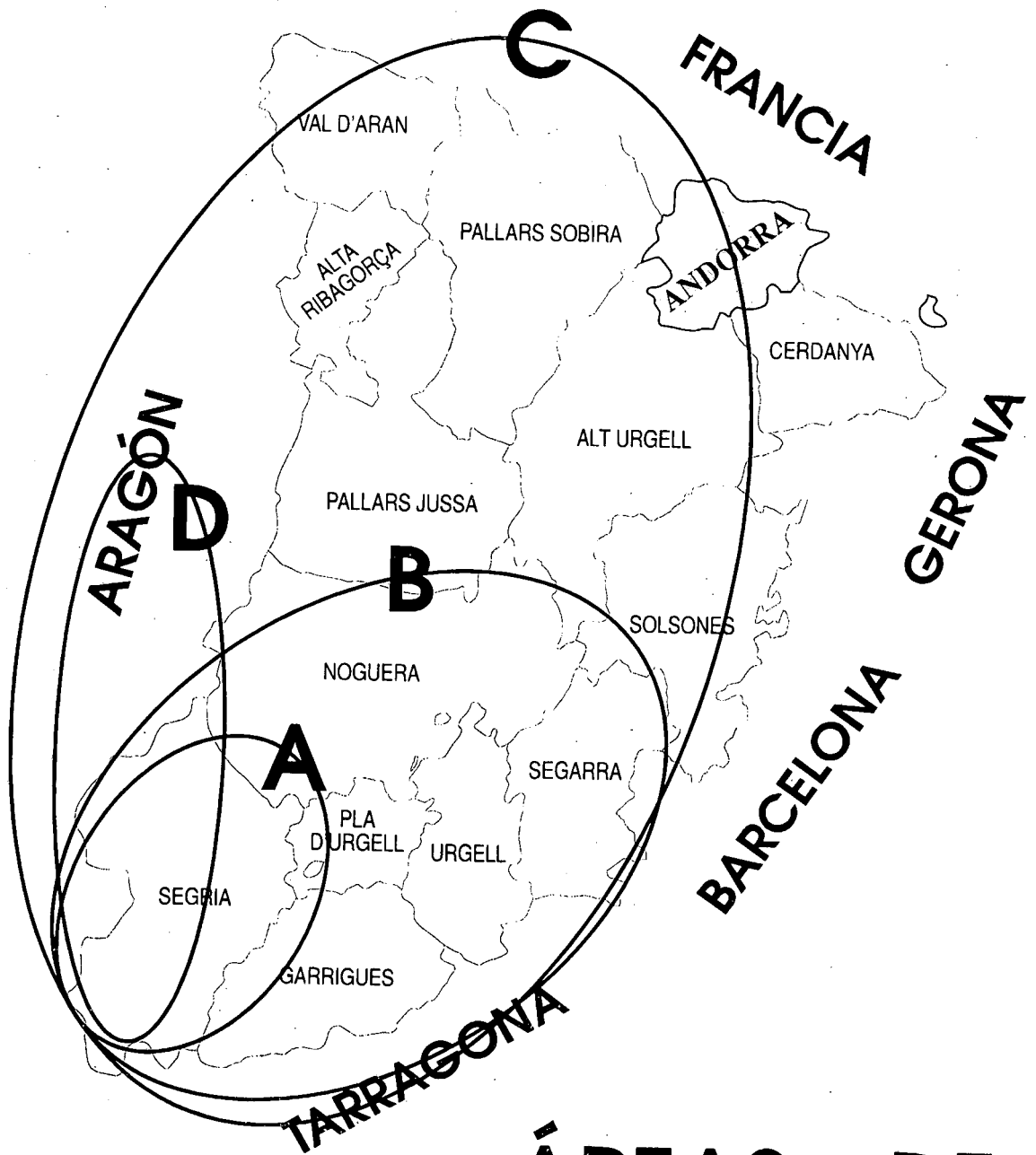


DISTANCIA EN KILOMETROS DESDE LLEIDA CAPITAL

BALAGUER	27
MOLLERUSSA	22
BORGES BLANQUES	24
TARREGA	47
CERVERA	55
PONTS	65
TREMP	96
SEU D'URGELL	140
VIELHA	167
BINEFAR	45
BARBASTRO	90



COMARCAS DE LLEIDA



ÀREAS DE DIVULGACIÓ

GENERALIDADES SOBRE LAS COMARCAS DE LLEIDA

Val d'Aran

- Aumento de la población en un 6.4 %.

Agricultura / Ganadería / Construcción / Turismo / Hidroeléctrica.

Pallars Sobirà

- Aumento de la población en un 3 %

Ganadería / Agricultura / Industria eléctrica y agropecuaria / Turismo / Comercio.

Alta Ribagorça

- Se crea en 1988.

Ganadería / Turismo.

Alt Urgell

- Descenso de la población en un 1.6 %. Seu d'Urgell tiene el 54 % .

Agricultura / Ganadería / Turismo / Aduana.

Hospitales : de la Seu.

Pallars Jussà

- Descenso de la población en 9.5 %. Poble de Segur / Tremp.

Agricultura / Construcción / Turismo / Transporte / Ganadería / Textil / Metal.

Hospitales : del Pallars.

Solsonès, el

- Descenso en 1.1 % .

Agricultura / Construcción / Ganadería / Turismo / Industria-Madera.

Malas vías de comunicación. Cerca de Manresa.

Noguera

- En 1990 La Portella y Alfarràs pasaron al Segrià. Descenso en un 3.5 % .

Agricultura / Ganadería / Industria.

No hospitales.

Segarra

- Disminución de la población en 1.9 %. Cervera y Guissona los únicos en aumento.

Agricultura / Ganadería / Cooperativas / Madera / Metal / Piel.

Buenos enlaces viarios.

No hospitales.

Segrià

- En 1988 pierde siete municipios que pasan a formar el Pla d'Urgell. Incorpora la Portella y Alcarràs en 1990. El 69% de la población están en Lleida.

Aumento de la población en 3.6%.

Agricultura / Ganadería / Industrias cárnicas y de piensos / Construcción

Química / Comercio / Transportes.

Hospitales : Arnau / Santa María / Clínicas : Alianza-Montserrat-Perpetuo-Cruz

Roja.

Pla d'Urgell

- Creada en 1988.

Agricultura / Ganadería e industrias / Construcción.

Urgell

- Incorpora Montornès de Segarra en 1987. Su capital Tárrega. Liger descenso en 0.3%.

Agricultura / Ganadería -Industrias de la misma y agropecuarias-metalúrgicas y textiles.

Garrigues

- Descenso de la población en un 5%. En 1988 pierde Torregrossa.

Agricultura (aceite-vid) / Ganadería / Industria.

Cerdanya

- Depende del Alt urgell.

Bibliografia:

- Pla de Salut. Regió Sanitària de Lleida. Servei Català de la Salut.
Dr. Gerardo Ferrer Valdés.
- Enciclopedia Catalana.

2.- Anexo 2

Carta enviada a los médicos de familia

HOSPITAL DE LLEIDA "ARNAU DE VILANOVA"

SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA

UNIDAD CORONARIA

Distinguido compañero:

Nos permitimos robarte unos minutos de tu valioso tiempo para hacerte llegar una serie de circunstancias que afectan a nuestros pacientes coronarios.

Como bien sabes, *la disfunción del ventrículo izquierdo*, reflejada en forma de fracción de eyección (FE), es el indicador pronóstico de la morbi/mortalidad más fiable en los pacientes que han sufrido un Infarto Agudo de Miocardio (IAM). Un 44% de pacientes post-IAM que presentan una FE inferior al 30% fallecen en el transcurso del primer año tras el episodio de IAM, por complicaciones eléctricas y/o mecánicas. La FE viene determinada por el tamaño de IAM en forma inversamente proporcional: infartos extensos comportarán FE bajas, oscureciendo marcadamente el pronóstico de estos pacientes.

Afortunadamente *la situación puede mejorar...*

Fisiopatológicamente, se ha objetivado que, con una frecuencia superior al 90%, la trombosis coronaria, asentada sobre una placa ateromatosa, es la causa de la necrosis miocárdica. En esta última década, varios estudios multicéntricos han demostrado la posibilidad de conseguir la *repermeabilización de la arteria coronaria afectada*, mediante el empleo de fármacos trombolíticos, consiguiendo una reperfusión de la zona isquémica. Estos fármacos, mediante la intensa

activación del sistema fibrinolítico, consiguen una marcada *reducción del tamaño del IAM* y una *disminución de la mortalidad* de incluso hasta un 50%, en distintas series de pacientes.

Desafortunadamente no todos los pacientes pueden verse favorecidos por la aplicación del tratamiento trombolítico; básicamente podemos considerar tres tipos de exclusiones del tratamiento :

- 1) *edad*, establecida en nuestro protocolo en una máxima de 75 años,
- 2) *problemas médicos puntuales*, tales como ulcus gastroduodenal activo, ACVA reciente, traumatismos recientes, etc.,
- 3) *precocidad de llegada a la Unidad coronaria*.

Este ultimo punto, cuantitativamente el más importante y también el único modificable, es el que nos ha decidido a recabar tu atención y colaboración.

La eficacia del tratamiento trombolítico, que es máxima si se aplica dentro de las dos primeras horas de iniciados los síntomas, decrece con el transcurso del tiempo y no presenta diferencias, estadísticamente significativas con el tratamiento estándar, aplicado más allá de las seis horas de iniciados los síntomas. Varios trabajos han revisado las causas de la tardanza en la llegada de los enfermos a la Unidad Coronaria en nuestro medio; entre ellas destacan el retraso de los pacientes en solicitar ayuda médica una vez iniciados los síntomas y el medio de transporte utilizado para el traslado al Hospital, siendo el tiempo empleado en ello sensiblemente menor si se trasladan en coche propio o en taxi que si recurren a una ambulancia.

Como puedes ver tras la revisión de estos sencillos datos, algo importante está acaeciendo en el campo del tratamiento del infarto agudo de miocardio. Nuestra pretensión al remitirte estas notas intenta un claro objetivo, **como es la llegada,**

lo mas precoz posible, de los pacientes con accidente coronario agudo al hospital. Para conseguirlo solicitamos tu inestimable colaboración, que creemos debería apoyarse básicamente en dos puntos :

1.- *campaña de información*, clara y sencilla, dirigida a la población que sanitariamente esta a tu cargo y en la que nos comprometemos a ayudarte, hasta donde nos sea posible, y

2.- *rápida remisión*, cuando los síntomas sean claros, del paciente al Hospital.

Probablemente el medio de transporte no tenga que ser específicamente una ambulancia, si ello va a retardar el envío, mientras éstas no cuenten con un equipo mínimo de reanimación, como ocurre en la actualidad. Una llegada precoz al Hospital no solamente permitirá un tratamiento trombolítico sino que, a buen seguro, disminuirá la muerte por fibrilación ventricular primaria, cuya máxima incidencia se da en las primeras horas, de los pacientes con infarto.

Solamente nos resta agradecerte tu atención e interés y ponernos a tu disposición en cuantas dudas puedan surgir. Si lo deseas puedes contactar con nosotros en el teléfono 24.81.00, extensión 402, del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. Nos ilusiona que podamos colaborar contigo en beneficio de nuestros pacientes.

Recibe un cordial saludo.

Jaime Roca Vallespí
Jefe de Sección U.Coronaria

Manuel Piqué Gilart
Adjunto U.Coronaria

Lleida Mayo de 1990

3.-Anexo 3
Material divulgación

FISIOPATOLOGIA DEL IAM

MECANISMOS DE LA OCLUSION CORONARIA

- TROMBOSIS

- VASOESPASMO

FISIOPATOLOGIA DEL IAM

Factores que inician la Oclusión y/o la trombosis

- **Alteraciones Agudas de la Placa.**
 - **Agregación plaquetaria.**
 - **Vasoespasmó.**
-

FISIOPATOLOGIA DEL IAM

Mecanismo de Rotura de Placa

- 1.-Zona con gran contenido lipídico (blanda).**
 - 2.-Digestión química de la pared por los macrófagos.**
 - 3.-Cambios geométricos regionales secundarios a espasmo**
 - 4.-Turbulencias creadas por la propia estenosis.**
 - 5.-Fluctuaciones en la presión arterial.**
 - 6.-Movimientos vibratorios debidos al propio latido cardiaco.**
-

TROMBOLISIS EN EL IAM

MANEJO DEL IAM

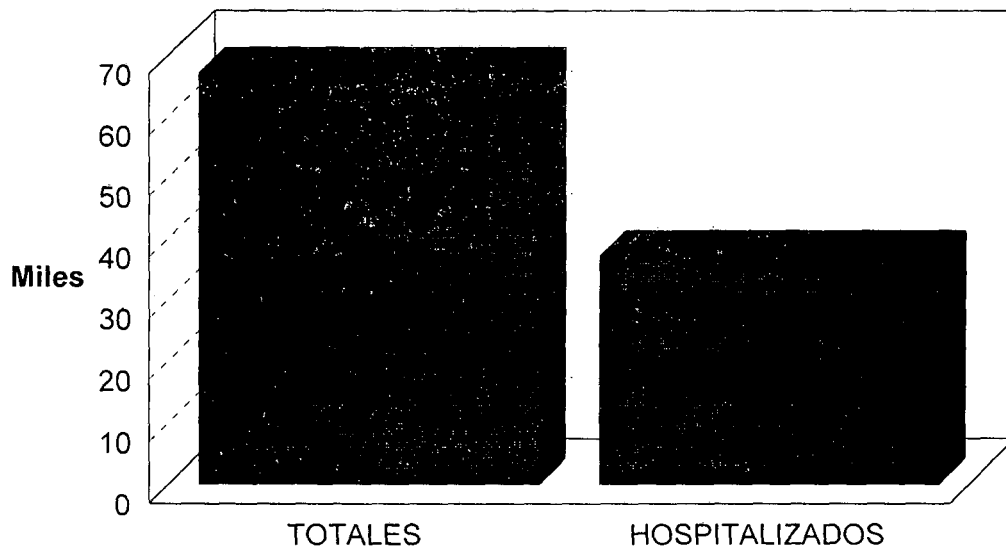
TRATAMIENTO ANTIARRITMICO (años 60)

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA (años 70)

PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA (años 80)

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

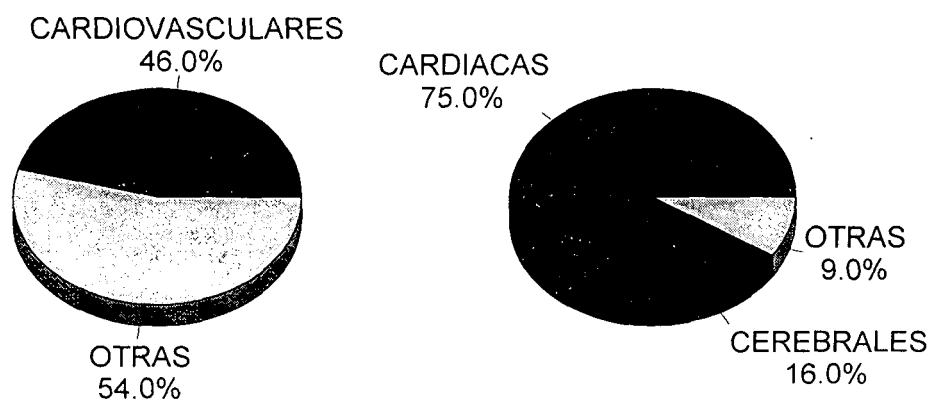
INCIDENCIA EN ESPAÑA



Estudio BEECIM, 1989

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

CAUSAS DE MUERTE EN ESPAÑA



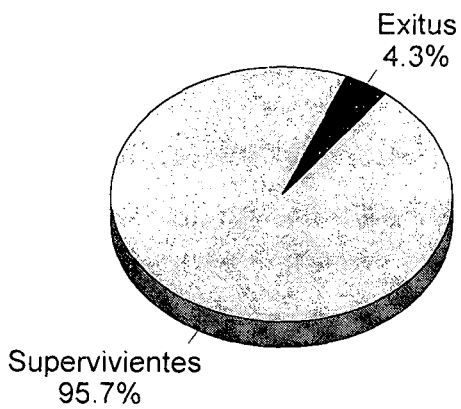
Estudio BEECIM, 1.989

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

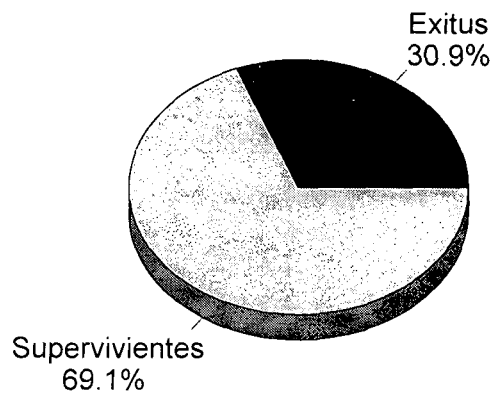
PRIMER IAM Y EXITUS

N = 851

SIN I.C.
n = 670 (78,7%)



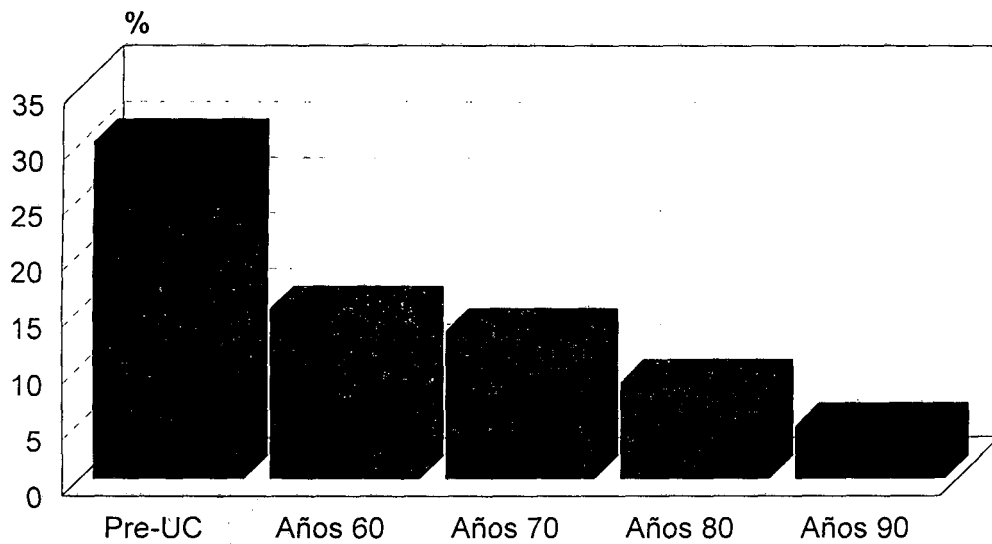
CON I.C.
n = 181 (22,3%)



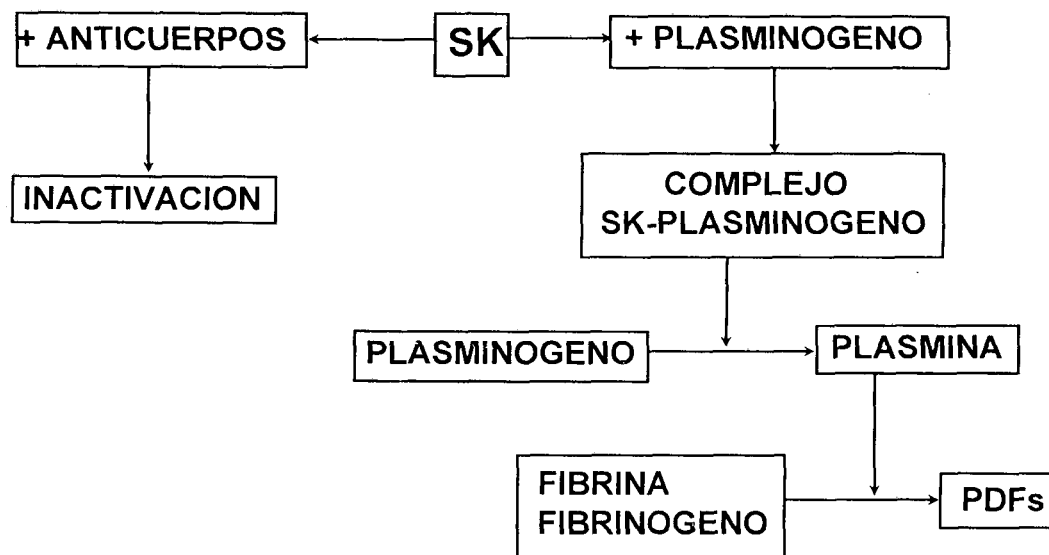
Betriu, A. Actualidades en antiagregantes y trombolíticos. Ed. Prous, Barcelona. 1.989

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

MORTALIDAD HOSPITALARIA

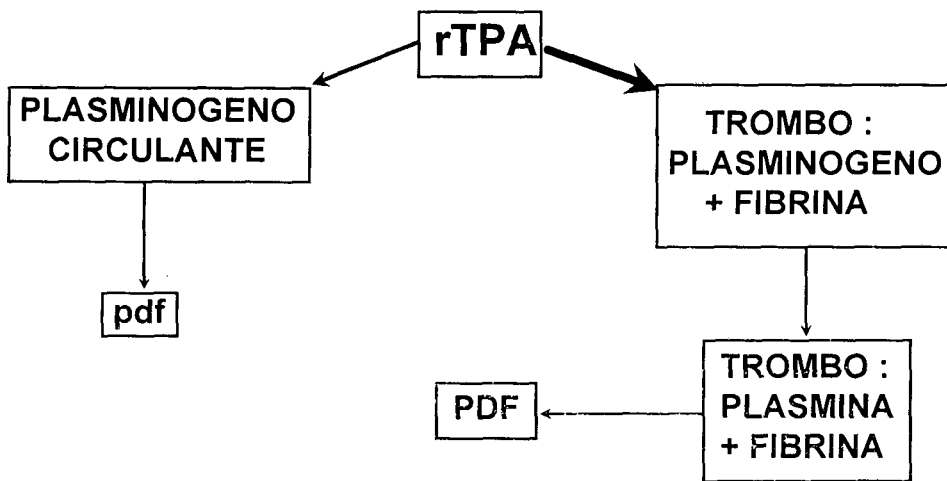


TROMBOLISIS EN EL IAM ESTREPTOQUINASA



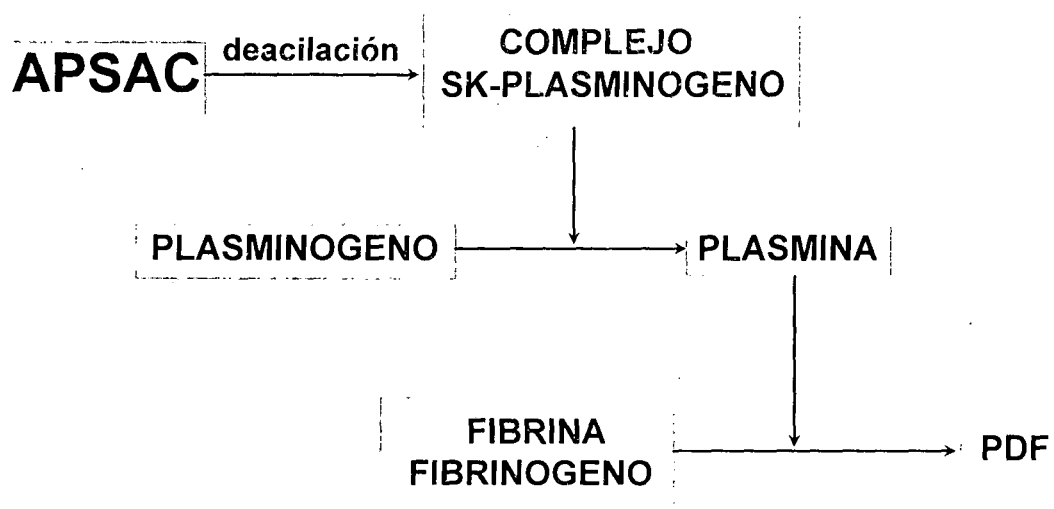
TROMBOLISIS EN EL IAM

ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO



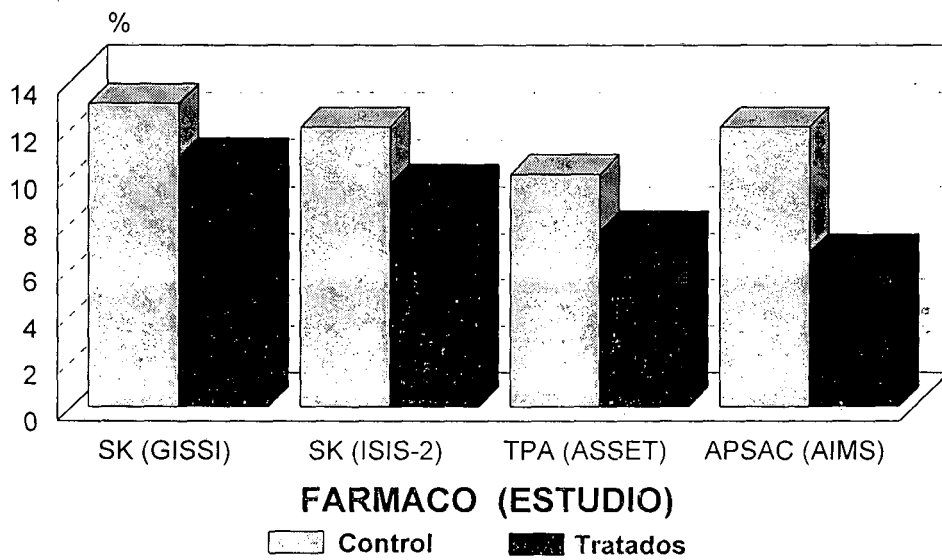
TROMBOLISIS EN EL IAM

COMPLEJO ACILADO SK- PLASMINOGENO



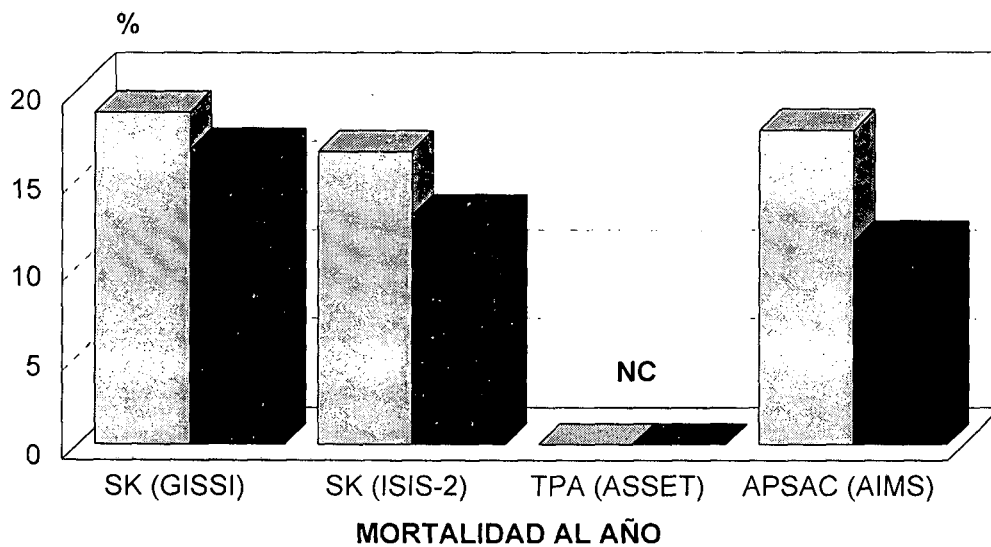
TROMBOLISIS EN EL IAM

MORTALIDAD PRECOZ



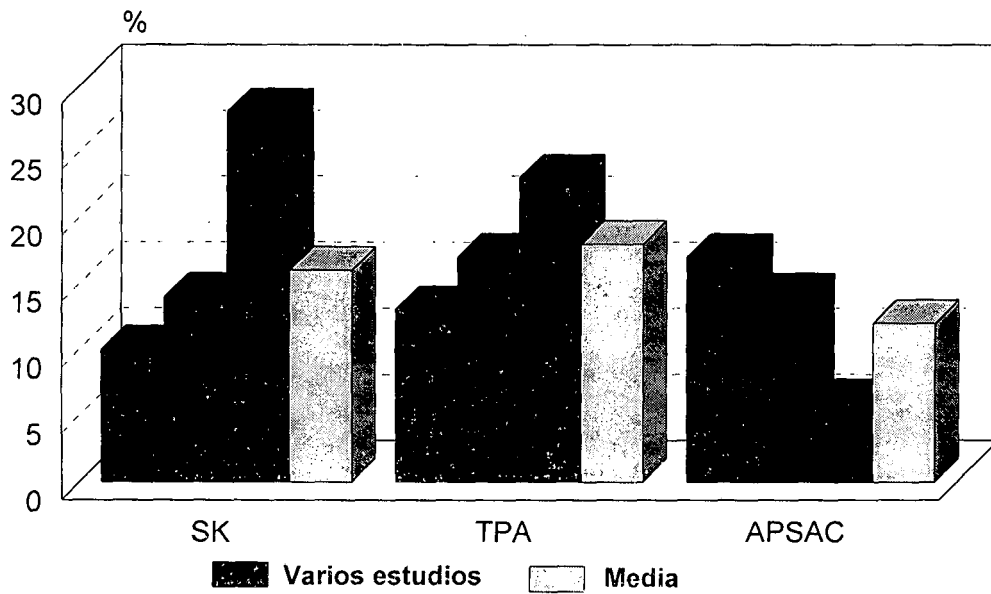
TROMBOLISIS EN EL IAM

MORTALIDAD TARDIA



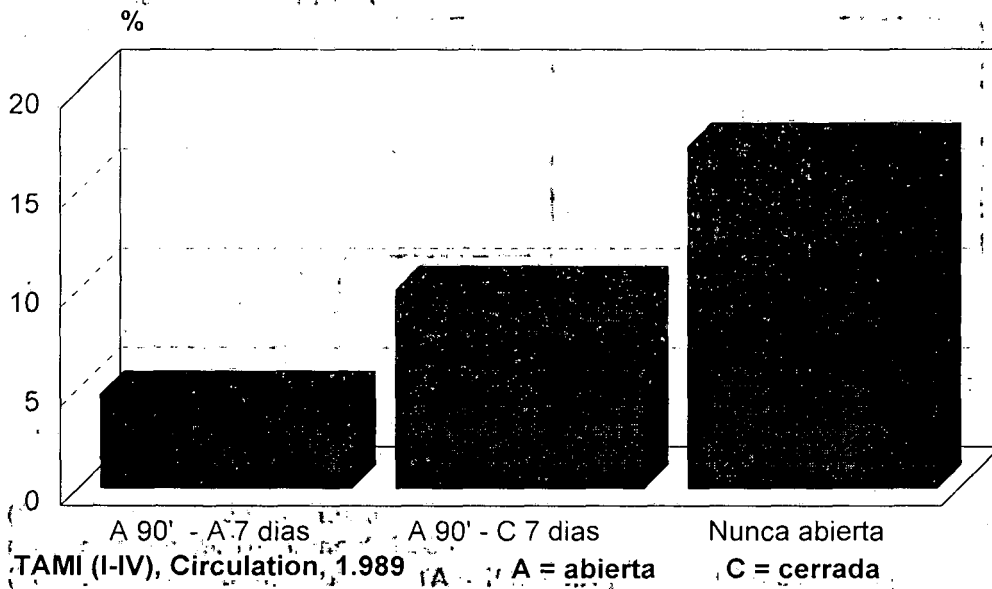
TROMBOLISIS EN EL IAM

REOCCLUSION

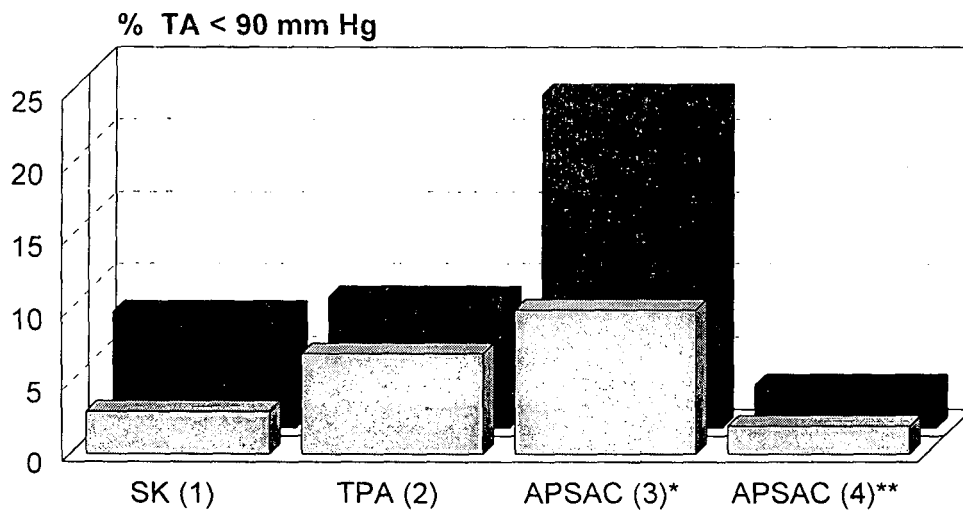


TROMBOLISIS EN EL IAM

PERMEABILIDAD Y MORTALIDAD



TROMBOLISIS EN EL IAM HIPOTENSION



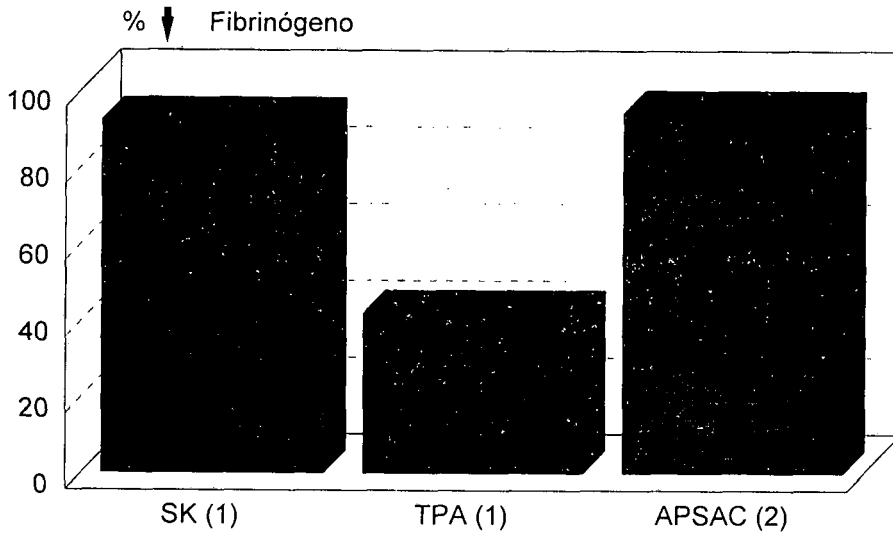
(1) ISAM. N Engl J Med, 1.986

(2) Verstraete, M. The Lancet, 1.986

(3) AIMS. Circulation, 1.989 * TA < 100 mmHg ** TA < 80 mmHg

TROMBOLISIS EN EL IAM

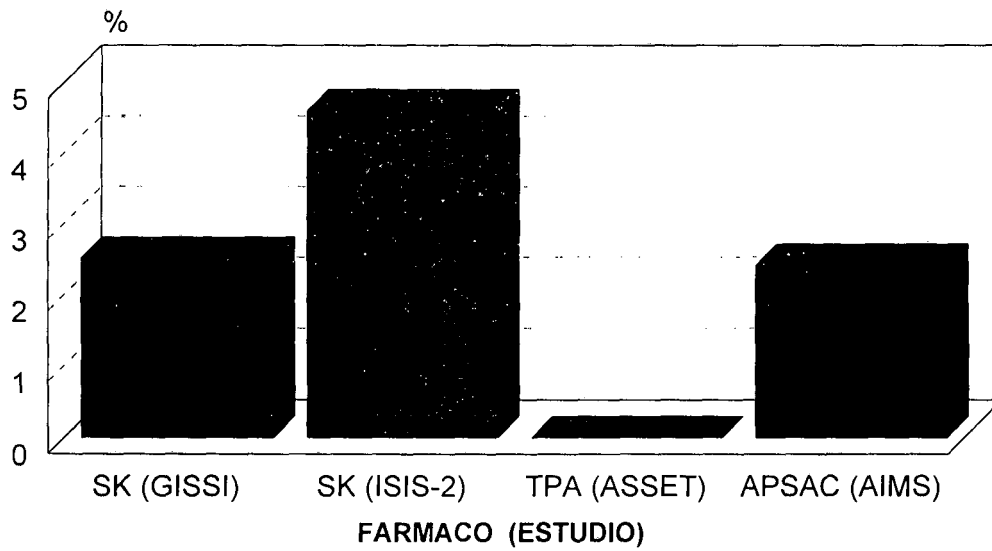
ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA



(1) Collen, D. Circulation 1.988(2) Renkin, J (E.M.S.). Drugs 1.987

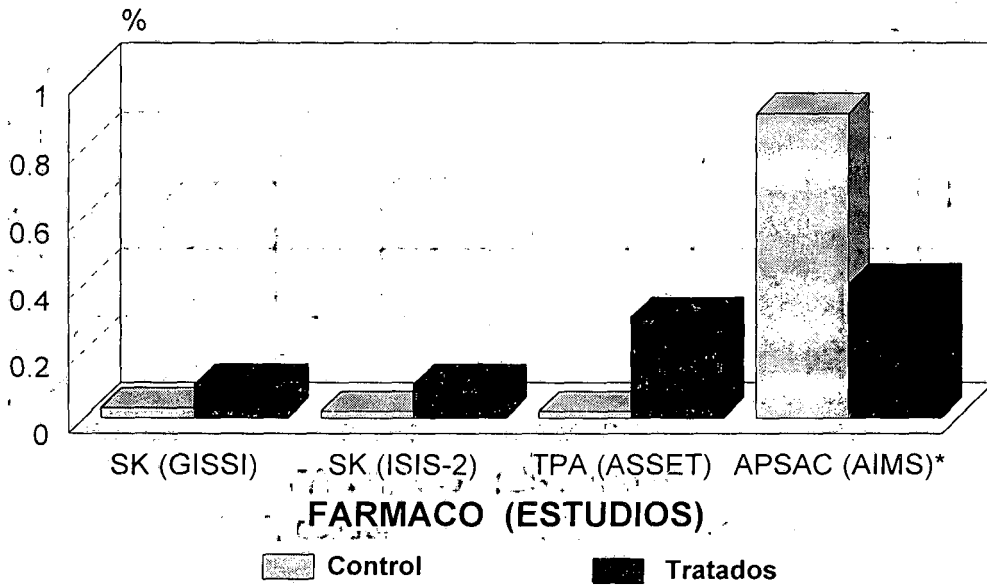
TROMBOLISIS EN EL IAM

REACCIONES ALERGICAS



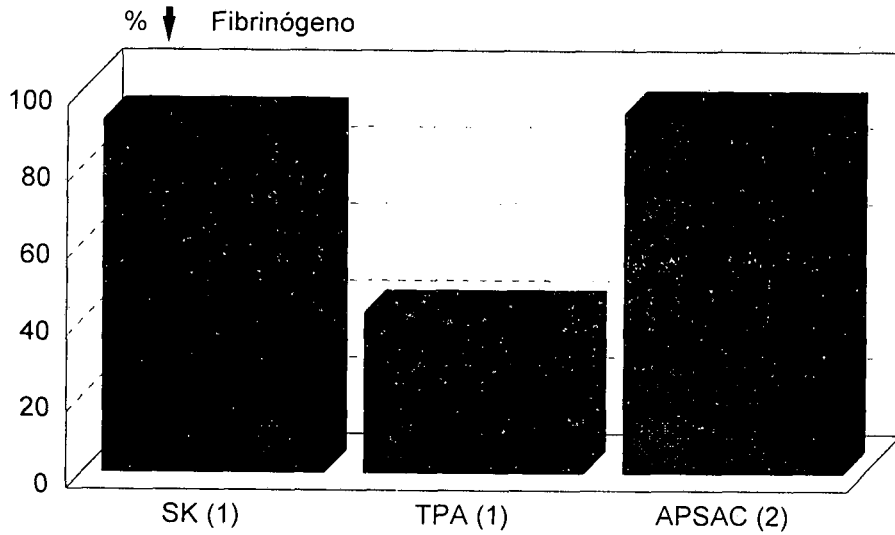
TROMBOLISIS EN EL IAM

HEMORRAGIAS CEREBRALES



TROMBOLISIS EN EL IAM

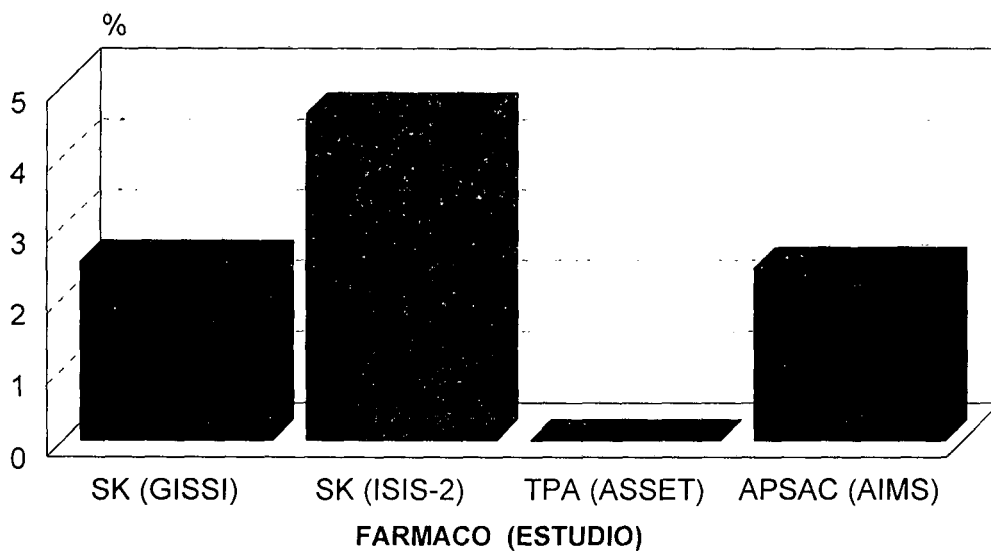
ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA



(1) Collen, D. Circulation 1.988(2) Renkin, J (E.M.S.). Drugs 1.987

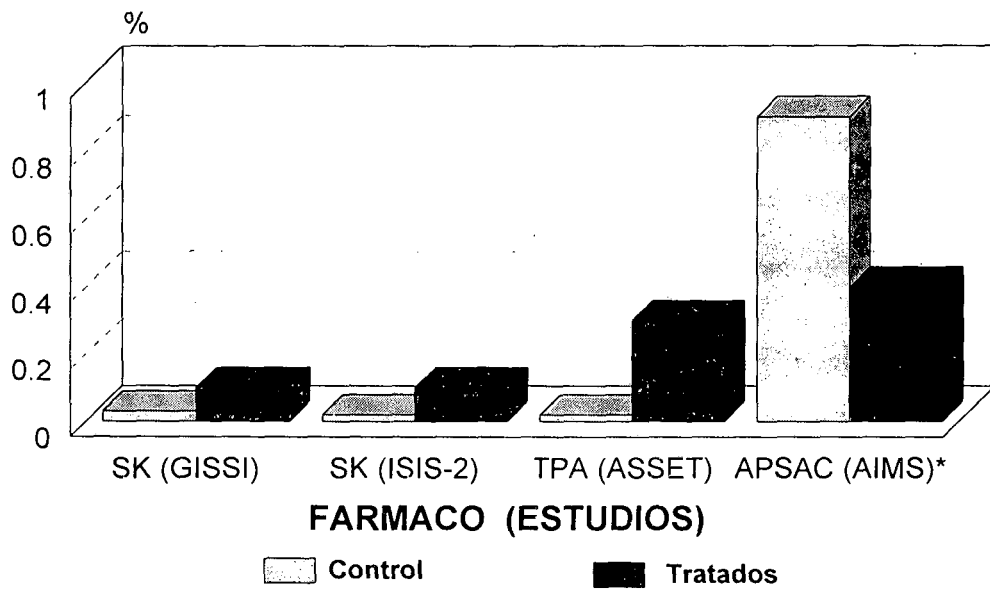
TROMBOLISIS EN EL IAM

REACCIONES ALERGICAS



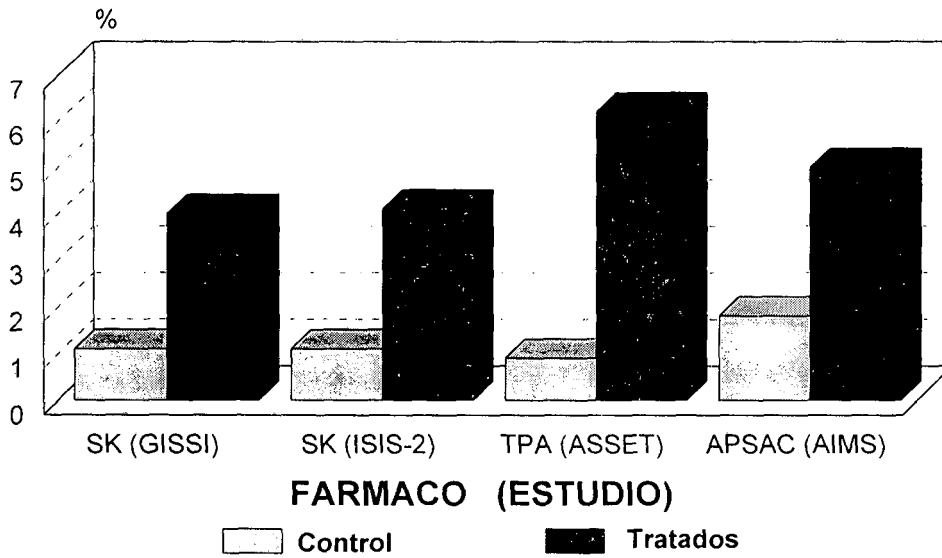
TROMBOLISIS EN EL IAM

HEMORRAGIAS CEREBRALES



TROMBOLISIS EN EL IAM

TOTAL HEMORRAGIAS



TROMBOLISIS EN EL IAM

POSIBLES MECANISMOS BENEFICIOSOS

La arteria abierta :

POSIBILITA FLUJO CORONARIO COLATERAL

FACILITA PERFUSION DE FARMACOS

MEJORA CICATRIZACION, REDUCE EXPANSION

TROMBOLISIS EN EL IAM

REPERFUSION Y ARRITMIAS

El restablecimiento del flujo coronario, aunque sea tardíamente, disminuye la incidencia de :

POTENCIALES TARDIOS

TAQUICARDIA VENTRICULAR INDUCIBLE

FIBRILACION VENTRICULAR PRIMARIA

Braunwald, E. Circulation 1.989

TROMBOLISIS EN EL IAM

CRITERIOS DE INCLUSION

EDAD

< 75 años -----> TODOS

> 75 años -----> VALORAR

TROMBOLISIS EN EL IAM

CRITERIOS DE INCLUSION

HORAS DE EVOLUCION

< 6 horas -----> TODOS

> 6 horas -----> VALORAR
(dolor, ST, extensión)

LOCALIZACION

Lesión regional

Todas las localizaciones

TROMBOLISIS EN EL IAM

CRITERIOS DE EXCLUSION

TRAUMATISMO reciente y grave

**MANIOBRAS de RCP
(CV/D no contraindica)**

**HTA que no se controla
Sistólica > 200
Diastólica > 110**

EMBARAZO

TROMBOLISIS EN EL IAM

CRITERIOS DE EXCLUSION

ACVA reciente (2 últimos meses)

PROCESO expansivo intracraneal

HDA/B reciente (últimos 10 días)

RETINOPATIA diabética hemorrágica

**CIRUGIA mayor, parto, biopsia o punción
de vasos no compresibles (10 últimos días)**

TROMBOLISIS EN EL IAM

OPTIMIZACION DEL TRATAMIENTO

RETRASO MINIMO EN LA APLICACION

AMPLIACION DE CANDIDATOS

USAR EL TROMBOLITICO MAS EFICAZ

MANTENIMIENTO DE LA ARTERIA ABIERTA

I.- Bibliografía

- 1.- Restieaux N; Bray C, Bullard H. et al. 150 patients with cardiac infarction treated in a coronary care unit. *Lancet* 1967; 1:1.285-1.289
- 2.- Marshall, R.M.; Blunt, S.G.; Genton, E. Acute myocardial infarction. Influence of coronary care unit. *Arch. Int. Med.* 122:472-476, 1968.
- 3.- Meltzer, L.E.; Kitchell, J.B. The incidence of arrhythmias associated with acute myocardial infarction. *Prog. Cardiovas. Dis* 9:50-63, 1.966.
- 4.- De Wood MA, Spores J, Notske R et al: Prevalence of total coronary occlusion duringh de early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl.J Med* ·03-897_902, 1980.
- 5.- Falk, E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerosis plaque underlying fatal occlusive thrombi. *Br. Heart. J.* 50:127, 1.983.
- 6.- Kennedy WJ, Ritche JL, Kathryn BD, Fritz JK. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 1.983; 309, 24:1477-1482.
- 7.- Hugenholtz P. Acute coronary obstruction in myocardial infarction: overview of thrombolytic therapy. *JAAC* 1.987; 9:1375-1384.

- 8.- Van de Werf F. Discrepances between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet* 1.989; 1:1367-1369.
- 9.- 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* 1.993; 329:1.615-1.622.
- 10.- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1.988; 2:349-360.
- 11.- Gruppo Italiano per lo Estudio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1.986; 1:397-401.
- 12.- AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: Preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1.988; 1:545-549.
- 13.- Wilcox RG, Olson CG, Skene AM, and the ASSET Study Group: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1.988; 2:525-530.

- 14.- The GUSTO Investigators. An International Randomised Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1.993; 329:673-682.
- 15.- Davis M.J., Thomas A.C.. Thrombosis and acute coronary artery lesion in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 310: 1137, 1.984.
- 16.- Davis M.J., Thomas A.C.. Plaque fissuring- The cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 53:363, 1.985
- 17.- Maartens L Simoons, Patrick W Serruys, Marcel van den Brand, et al. (Working Group on Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction of the Netherlands). Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 1.986; 7:717-728.
- 18.- Van de Werf F, Arnold AER. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1.988; 297:1374-1379.
- 19.- National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours after onset of myocardial infarction. *Lancet* 1.988; 1:203-208.
- 20.- ISAM Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): mortality, morbidity and infarct size at 21 days. *New Engl J Med* 1.986; 314:1456-1471.

- 21.- Maartens L Simoons, Frank Vermeer, Jeroen Vos, Hanno Kraus. Improved survival after thrombolytic therapy is maintained at 5 years follow-up. *Circulation* 1.988; Supl Part II, Vol 78, 4:II-501.
- 22.- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Long term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. Final report of de GISSI study. *Lancet* 1.987; 2:871-874.
- 23.- AIMS Trial Study Group. Long term effects of intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS study. *Lancet* 1.990; 335:427-431.
- 24.- Navarro Lopez F, Oriol Palou A, Roca Vallespi J et al. Registro de pacientes con infartos de miocardio y anginas inestables hospitalizados en Barcelona (I). La demanda asistencial. *Rev Esp Cardiol* 1987; 41: 3-10.
- 25.- Landa Goñi J, Garcia de Blas F, et al. Estudio prospectivo sobre el tiempo transcurrido hasta el ingreso en una unidad coronaria de los enfermos con infarto agudo de miocardio. A propósito de 180 casos. *Med Clin (Barc)* 1.990; 94:241-245.
- 26.- Navarro-Lopez F, Caminal J, Roca Vallespi J, et al: Registro de infartos de miocardio y anginas inestables hospitalizados en Barcelona (II). La calidad de la asistencia comunitaria. *Rev.Española de Cardiol* vol 41, núm 2:70-77, 1988.
- 27.- Lopez Sendón J, Rivera R, Anguita A, Ginestal R, por el grupo de trabajo BEECIM. Infarto agudo de miocárdio en España. Incidencia, mortalidad y tratamiento fibrinolítico. *Rev Esp Cardiol* 1.990; 12:234-256.

- 28.- White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 1.987; 317:850-855.
- 29.- Guerci AD, Gerstenblith G, Brinke JA, et al. A randomized, placebo-controlled, double blind trial of intravenous plasminogen activator for acute myocardial infarction with subsequent randomization to elective coronary angioplasty. *New Engl J Med* 1.987; 317:1613-1618.
- 30.- O'Rourke M, Baron D, Keogh A, et al. Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1.988; 77:1311-1315.
- 31.- Collen D. On the control and regulation off fibrinolysis. *Thromb Haemost*, 1.980; 43:77-89.
- 32.- Holden RW. Plasminogen acivators: pharmacology and therapy. *Radiology*, 1.990; 174:993-1001.
- 33.- Brodgen RN, Speight TM, Avery GS. Streptokinase. A review of its clinical pharmacology, mechanism of action and therapeutic uses. *Drugs* 1973; 357-445.
- 34.- Schöder R, Biamino G, Leitner ER et al. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 536-548.

- 35.- Rogers WJ, Mantle J.A. Prospective randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;68: 1051-1061.
- 36.- Fletcher AP, Alkjaersig N, Sherry S, Genton E, Hirsh J, Bachmann F. The development of urokinase as a thrombolytic agent. Maintenance of a sustained thrombolytic state in man by its intravenous infusion. *J Lab Clin Med* 1970;75:619-621.
- 37.- White WF, Barlow GA, Mozen MM. The isolation and characterization of plasminogen activators (urokinase) from human urine. *Biochemistry* 1966;5: 2160-2169.
- 38.- Mathey DG, Svchofer J, Sheehan FH et al. Intravenous urokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985;55: 878-882.
- 39.- Smith RAG, Dupe RG, English PD, Green J. Fibrinolysis with acyl-enzymes: a new approach to thrombolytic therapy. *Nature* 1981; 290: 505-508.
- 40.- Been M, de Bono DP, Muiz AI et al. Clinical effects and kinetic properties of intravenous APSAC, anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex (BRL26921), in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1986;11:53-61.
- 41.- Páramo JA, Collen D. Activador tisular del plasminógeno : mecanismo de acción y propiedades trombolíticas. *Sangre (Barc)* 1984; 29: 767-773.
- 42.- Loscalzo J, Baunwald E. Tissue Plasminogen activator. *N Engl J Med* 1988; 319 : 925-931.

- 43.- Collen D, Lijnen HR, Todd PA, Goa KL. Tissue type plasminogen activator. A review of its pharmacology and therapeutic use as a thrombolytic agent. *Drugs* 1989; 38: 346-388.
- 44.- Williams DO, Borer J, Braunwald E et al Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. a report from the NHLBI trombolysis in myocardial infarction trial. *Circulation* 1986; 73: 338-347.
- 45.- Guidelines for de the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Aasesment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1.990; 82:664-707.
- 46.- Bates ER. Expanding indications for thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*, 1.993; 9:152.
- 47.- GISSI (Gruppo Italiano per lo Estudio della Streptochinasi nell'Infarto de Miocardio). Efectiveness of intravenous trombolitic treatement in acute myocardial infarction. *Lancet* 1:397-402, 1986.
- 48.- AIMS Trial Study Group: Effect of APSAC mortality after acute myocardial infarction: Preliminari report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1:545-549, 1988.



- 49.- ISAM Study Group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 314:1.465-1.471, 1986.
- 50.- Topol EJ, Califf RM, Vandormael M, for the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-Study Group. A randomised trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1.992; 85:2.090-2.099.
- 51.- EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1.993; 342:767-772.
- 52.- ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41.299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1.992; 339:753-770.
- 53.- LATE Study Group. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1.993; 342:759-766
- 54.- ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41.299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1.992; 339:753-770.
- 55.- LATE Study Group. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1.993; 342:759-766

- 56.- Latting CA, Silverman ME. Acute myocardial infarction in hospitalized patients over age 70. *Am Heart J* 1.980; 100:311-317.
- 57.- Nadelmann J, Frishman WH, Ooi WL, et al. Prevalence, incidence and prognosis of recognized and unrecognized myocardial infarction in persons aged 75 years or older: The Bronx Aging Study. *Am J Cardiol* 1.990; 66:533-537.
- 58.- Anderson JL, Karagounis L, Allen A, et al. Age and systolic hypertension are risk factors for intracranial hemorrhage after thrombolysis. *Circulation* 1.990; 82(Supl III):III-431.
- 59.- Sherry S, Marder VJ. Mistaken Guidelines for the Thrombolytic Therapy of acute myocardial infarction in the Elderly. *J Am Col Cardiol* 1.991; 17:1.237-1238.
- 60.- Meinertz T, Kasper W, Schumacher M, Just H. APSAC Multicenter Trial Group. The German multicenter trial of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus heparin for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1.988; 62:347-351.
- 61.- Muller DW, Topol EJ. Selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1.990; 113:949-960.
- 62.- Fennerty AG, Levine MN, Hirsh J. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest* 1989; 95: 88-97

- 63.- Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial-Phase Y. Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1987; 11:1-11.
- 64.- A Pajarón, J.M San José, J.A. Vazquez de Prada. *Cardiopatía isquémica. Jornadas con el Dr. Fuster. Cardona 1.991. Ed. MCR, pag 33.*
- 65.- Congress of American College of Cardiology. New Orleans, marzo 1.990.
- 66.- Congress of American College of Cardiology. Atlanta, marzo 1.991.
- 67.- Paolo Marino, Luisa Zanolla, Piero Zardini and GISSI Group. Effect of Streptokinase on Left Ventricular Modeling and Function After Myocardial Infarction: The GISSI Trial. *J Am Coll Cardiol* 1.989; 14:1149-1158.
- 68.- White HD, Norris RM, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1.987; 76:44-51.
- 69.- Van de Werf FJ. Thrombolytic benefits: The mortality versus LV function paradox. Presented at the Fifth International Workshop-Thrombolysis and Interventional Therapy in Acute Myocardial Infarction. November 12, 1.989. New Orleans, Louisiana.
- 70.- Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC et al, del grupo investigador TEAM-3. TIMI Perfusion Grade 3 but Not Grade 2 Results in improved

outcome after thrombolysis for myocardial infarction. *Circulation* 1.993; 87:1829-1839.

71.- Califf RM, Topol EJ, Gersh BJ. From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction: the role of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 1.989; 14:1.382-1.388.

72.- Erlebacher JA, Weiss JL, Eaton LW, Kallman C, Weisfeldt ML, Bulkley BH. Late effects of acute infarct dilatation on heart size: a two dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1.982; 49:1120-1126.

73.- Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: Two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1.978; 41:1127-1132.

74.- Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 1.979; 300:57-62.

75.- Meizlish JL, Berger HJ, Plankey M, Errico D, Levy W, Zaret BL. Functional left ventricular aneurysm formation after acute anterior transmural myocardial infarction: Incidence, natural history and prognostic implications. *New Engl J Med* 1.984; 311:1001-1006.

76.- Lange RA, Cigarroa RG, Wells PJ, Kremers MS, Hillis LD. Influence of anterograde flow in the infarct artery on the incidence of late potentials after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1.990;65:554-558.

- 77.- Sager PT, Perlmutter RA, Rosenfeld LE, McPherson CA, Wackers FJT, Batsford WP. Electrophysiologic effects of thrombolytic therapy in patients with a transmural anterior myocardial infarction complicated by left ventricular aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol* 1.988; 12:19-24.
- 78.- Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1.990; 82:781-791.
- 79.- Von Essen R, Vogt A, Roth M, et al. Early patency of infarct-related vessel after accelerated infusion of 100 mg rt-PA as compared to 30 mg APSAC: Results of the TAPS Study. *Eur Heart J* 1.991; 12(Suppl):30
- 80.- Cairns JA, Fuster V, Kennedy JW. Coronary thrombolysis. *Chest* 1.992; 102:502S-504S
- 81.- Fuster V. Coronary thrombolysis - A perspective for the practicing physician. *N Engl J Med* 1.993; 329: 723-725.
- 82.- Doménech Massons, J: Introducción al análisis de la supervivencia. Documentos del Laboratorio de Psicología Matemática. Universitat de Barcelona. Editado por la Univ. de Barcelona; Barcelona 1989.
- 83.- Schawrtz,D: Métodos estadísticos para médicos y biólogos.En: Monografias de bioestadística y psicología matemática. Editor. Doménech Massons, J Riba Lloret,MD. Editorial Herder , Barcelona 1998

- 84.- Armitage P, Berrey G : Estadística para la investigación biomédica. Ediciones Doyma Barcelona 1992.
- 85.- Doménech y Massons, J : Tablas de estadística. En monografías de Bioestadística y psicología matemática. Editor Doménech Massons J, Riba Lloret MD. Editorial Herder Barcelona, 1988.
- 86.- Steingart RM, Packer M. Hamm P et al, for the Survival and Ventricular Enlargement Investigator (SAVE). Sex differences in the management of coronary artery disease. N Engl J Med 1991; 325: 226-230.
- 87.- Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Effects of estrogen replacement therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. Am J Cardiol 1992; 176-178.
- 88.- Hendel RC. Myocardial infarction in women. Cardiology 1990; 77 (supl. 2): 41-57
- 89.- Dustan HP, Coronary artery disease in women. Can J Cardiol 1990; 6 (supl,B) 19-21
- 90.- Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26- year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111: 383-390.
- 91.- Puletti M, Sunseri L, Curione M et al. Acute myocardial infarction sex-related differences in prognosis. Am Heart J 1984; 108: 63-66.

- 92.- Navarro-Lopez F, Caminal J, Roca Vallespi J, et al: Registro de infartos de miocardio y anginas inestables hospitalizados en Barcelona (II). La calidad de la asistencia comunitaria. Rev.Española de Cardiol vol 41, núm 2:70-77, 1988.
- 93.- Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham Study . Am J Cardiol 1979 ; 44: 53-59.
- 94.- Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S. In-hospital and 1-year mortality in 1.524 women after myocardial infarction. Comparison with 4.315 men. Circulation 1991; 83: 484-491.
- 95.- Ferriz JA, Vera a, Suárez G et al Sexo femenino y mortalidad tras infarto agudo de miocardio.Rev.Esp.Cardiol 1993;46:794-799.
- 96.- The Principal Investigators of the MÓNICA Project. WHO MONICA Project: Geographic variation in mortality from cardiovascular diseases. Baseline data on selected population characteristics and cardiovascular mortality. World Health Statistics Quarterly, 1.987; 41:171-184
- 97.- Fiebach NH, Viscoli CM,Horwitz RI. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. Biology or methodology? JAMA 1990; 1.092-1.096.

