

11203  
2ej.  
11



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Instituto Nacional de Cardiología  
"Ignacio Chávez"

**EVOLUCION CLINICA DURANTE LA FASE HOSPITALARIA DEL  
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO TRATADO CON ESTREPTO-  
QUINASA INTRAVENOSA COMPARADA CON  
TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

**T E S I S**

Que para obtener el título de Especialista en

**C A R D I O L O G I A**

P r e s e n t a

**DR. ENRIQUE FRUTOS RANGEL**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1989



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Página
I.- INTRODUCCION .....	1
II.- ANTECEDENTES .....	2
III.- FARMACOLOGIA Y ENSAYOS CLINICOS ....	7
IV.- OBJETIVO .....	11
V.- PACIENTES Y METODOS .....	12
VI.- RESULTADOS (Tablas y Gráficas) .....	14
VII.- DISCUSION .....	19
VIII.- CONCLUSIONES .....	22
IX.- BIBLIOGRAFIA .....	23

EVOLUCION CLINICA DURANTE LA FASE HOSPITALARIA DEL INFARTO AGUDO  
DEL MIOCARDIO TRATADO CON ESTREPTOQUINASA INTRAVENOSA COMPARADA  
CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL.

1.- INTRODUCCION

Este trabajo pretende revisar la experiencia con el empleo de Estreptoquinasa intravenosa en el Infarto Agudo del Miocardio en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, mediante el análisis de la evolución clínica de los pacientes durante la fase hospitalaria.

## 11.- ANTECEDENTES

### Trombolisis y Protección Miocárdica:

Una variedad de factores intervienen en la oclusión trombótica de una arteria coronaria. 1) La progresión de una placa aterosclerosa complicada con ruptura o ulceración, 2) el daho profundo en la pared arterial (fisural), con exposición de colágena fibrilar principalmente tipos I y III, 3) activación plaquetaria con interacción de factor de Von Willebrand, receptores en la pared plaquetaria Ia y IIb/IIIa. Y vasoconstricción inducida por la liberación de Serotonina y la generación de Tromboxano A2. 4) La activación de factores de coagulación con generación de Fibrina y el establecimiento de un coagulo estable en el sitio de una placa aterosclerosa complicada. Lo anterior nos lleva a el desarrollo de un síndrome coronario agudo como un infarto agudo del miocardio, angina inestable o muerte súbita (1).

Si la isquemia miocárdica por la ocusión coronaria aguda persiste, resulta en necrosis miocárdica y a su vez en disfunción ventricular. El grado de disfunción es proporcional al tamaño del infarto. En infartos extensos se establece una disfunción ventricular grave que conlleva una alta mortalidad en la fase intrahospitalaria y en los primeros meses después del infarto o se asocia a insuficiencia cardiaca y muerte súbita con mortalidad tardía. El propósito de la trombolisis es interrumpir el proceso descrito mediante la recanalización de la arteria

coronaria relacionada al infarto, en un intento de limitar la extensión de la necrosis, la disfunción ventricular y por consiguiente disminuir la morbi-mortalidad post-infarto (2).

#### El Tratamiento Trombolítico Moderno:

Es el resultado de los avances en tres líneas diferentes de investigación : 1) Identificación de la trombosis coronaria como causante del infarto, 2) limitación del daño miocárdico por isquemia, 3) el desarrollo de agentes trombolíticos (2).

#### Trombosis Coronaria e Infarto Agudo del Miocardio:

En 1910 dos médicos rusos, Obratsov y Strazhesko describieron 5 pacientes con infarto miocárdico y 3 de ellos tenían trombosis coronaria en el estudio de autopsia (2,3). Dos años después en 1912 James Herrick describió en un trabajo clásico a 2 pacientes con infarto agudo del miocardio y uno de ellos tenía trombosis coronaria en el estudio post-mortem (4).

En la actualidad De Wood y colaboradores en 1980, establecieron el papel de la trombosis coronaria en la génesis del infarto agudo del miocardio transmural. Mediante la realización de estudios coronariográficos en las primeras horas después del comienzo de los síntomas, se encontró que el 87 % de los pacientes con Infarto Agudo del Miocardio tenían una obstrucción coronaria total por trombosis (5).

#### Limitación del Daño Miocárdico por Isquemia :

Desde Herrick (4) se planteó que la restitución del flujo sanguíneo podría restaurar dentro de lo posible la integridad funcional del miocardio con daño isquémico.

En 1935 Tennat y Wiggers demostraron en un modelo experimental con perros anestesiados y con tórax abierto que la reperfusión después de una oclusión temporal de una arteria coronaria se acompañaba de restitución de la función miocárdica y quedó claramente demostrado que la isquemia podría resultar en alteraciones transitorias de la función miocárdica (6).

A fines de la década de los sesentas se emplearon otras medidas de protección del miocardio isquémico como el empleo de bloqueadores beta adrenérgicos (7,8,9,10,11). Sin embargo se identificó que la reperfusión miocárdica era de mayor efectividad que el tratamiento farmacológico en la limitación del tamaño del infarto (12,13,14).

Estas modalidades de tratamiento no son excluyentes, podrían ser incluso aditivas o sinérgicas. Como la reperfusión asociada a betabloqueadores y "depredadores" de radicales de Oxígeno libres (15).

#### Desarrollo de Agentes Trombolíticos :

Finalmente la tercera línea de investigación fue el desarrollo de agentes con efecto fibrinolítico.

En 1933 Tillet y Garner encontraron que algunos productos derivados del Estreptococo Hemolítico podían disolver coágulos de plasma humano (2,16). En 1959 un año antes del desarrollo de técnicas para arteriografía coronaria, Fletcher y colaboradores

reportaron 22 pacientes con Infarto Agudo del Miocardio (IAM) tratados con Estreptoquinasa intravenosa. Aunque no se realizó un estudio controlado, se encontró que el tratamiento fue tolerado por los pacientes con ausencia relativa de complicaciones y que podría ser de beneficio en pacientes con IAM (17).

Chazov y Cois en 1976 realizaron arteriografía coronaria selectiva y demostraron lisis de trombos mediante la infusión de Estreptoquinasa intracoronaria (12, 18). Desde entonces se han realizado una gran cantidad de estudios con Estreptoquinasa por vía intravenosa o intracoronaria y en la última década se demostró mediante estudios angiográficos la recanalización de la arteria coronaria relacionada al IAM (19,20,21,22).

La Estreptoquinasa fue el agente trombolítico que se estudió en la mayoría de los primeros protocolos con agentes trombolíticos y aunque su empleo por vía endovenosa es menos efectivo en lograr la recanalización y se acompaña de una mayor frecuencia de reoclusiones que con la administración intracoronaria (23), su bajo costo relativo y la facilidad para la administración intravenosa motivaron la realización de un número mayor de estudios clínicos.

Además de la Estreptoquinasa se han empleado otros agentes trombolíticos como la Uroquinasa. En 1982 Collen y cols (24) reportaron el aislamiento del activador del plasminógeno tipo tisular humano (t-PA) de un cultivo de células de melanoma, y en 1983 Pennica (25) logró obtener Activador del Plasminógeno tipo Tisular recombinante de doble cadena (rt-PA). A partir de entonces se ha obtenido una nueva generación de trombolíticos con

mayor efectividad en reperfusión, selectividad y menos efectos colaterales, como el Activador del Plasminógeno tipo Tisular recombinante de cadena única, el complejo acilado Estreptoquinasa Plasminógeno (APSAC) y la Pro-Uroquinasa (scu-PA) (26, 27).

### III.- CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS Y EXPERIENCIA CLINICA CON EL EMPLEO DE ESTREPTOQUINASA INTRAVENOSA.

La Estreptoquinasa es una proteina de cadena única con peso molecular de 47 000 Daltons, que no posee actividad de proteasa o esterasa y es producida por Estreptococos beta-hemolíticos (28, 29).

Cuando la Estreptoquinasa se pone en contacto con el Plasminógeno humano forma un complejo estequiométrico y expone un centro activo para hidrólisis de Serina, por lo que el complejo Estreptoquinasa-Plasminógeno adquiere actividad proteolítica (28, 29). Este complejo actúa sobre otras moléculas de Plasminógeno y las convierte en Plasmina con lo que da comienzo la fibrinólisis. La Estreptoquinasa tiene una vida media plasmática de aproximadamente 25 minutos (30). Posee poca afinidad específica sobre la Fibrina; actúa sobre el Plasminógeno circulante además del Plasminógeno unido a Fibrina en el sitio de trombosis y produce un estado trombolítico sistémico una vez que disminuye la actividad de factores neutralizantes de Plasmina como la alfa-2-antiplasmina. La Plasmina residual degrada otras proteínas como Fibrinógeno, Factor VIII, Factor V y puede ocasionar complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves como la Hemorragia Intracraneal (28, 29, 30). La fibrinogenólisis reduce los niveles plasmáticos de Fibrinógeno que tardan en regresar a su estado basal entre 12 y 36 horas (31).

La Estreptoquinasa es una proteina de origen bacteriano y como tal, tiene propiedades antigénicas e inmunogénicas.

En estudios clínicos causó reacciones febriles hasta en el 25 %

de los pacientes por interacción con anticuerpos anti-estreptococo. También se ha reportado Urticaria, Angioedema, Broncoespasmo e Hipotensión Arterial en menor proporción. Se ha informado de Enfermedad del Suero, una semana después del tratamiento debido a la formación de complejos inmunes (29, 30). Se ha recomendado la heparinización 4 a 8 horas después del tratamiento con Estreptoquinasa intravenosa para evitar la retrombosis (29).

Desde Fletcher en 1959 se han llevado a cabo numerosos estudios clínicos con Estreptoquinasa intravenosa. En 1985, Yusuf y cols (32) reunieron los principales estudios de fibrinolíticos hasta 1984. Se analizaron los resultados de 20 estudios con Estreptoquinasa I.V. y de 24 estudios controlados, aleatorios, con agentes trombolíticos por vía endovenosa. Los resultados mostraron una tendencia global a la reducción de mortalidad y solo en una minoría de los estudios controlados la reducción de la mortalidad fue estadísticamente significativa.

En 6 estudios que incluyeron 2 687 pacientes con IAM se realizó un análisis con retraso al comienzo del tratamiento fibrinolítico menor de 6 horas, entre 6 y 12 horas y mayor de 12 horas. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos (32).

En 1986 se publicaron los resultados de uno de los principales estudios, realizado por el Grupo Italiano para el estudio de la Estreptoquinasa intravenosa en el Infarto Miocárdico (GISSI) (33). Se incluyeron 11 806 pacientes con IAM en 176 unidades de cuidados coronarios, los enfermos se dividieron al azar en 2 grupos de tratamiento abierto. En 5 860

enfermos se empleó Estreptoquinasa intravenosa y en 5 852 se empleó el tratamiento convencional, fueron excluidos los pacientes restantes por diversos motivos. La mortalidad hospitalaria fue del 10.7 % en el grupo con Estreptoquinasa y del 13 % en el grupo control con reducción del 18 % de mortalidad que fue estadísticamente significativo ( $P=0.0002$ , riesgo relativo 0.81). La mortalidad se redujo en los grupos tratados tempranamente, antes de 6 horas después del comienzo de los síntomas. Esta disminución de la mortalidad fue importante en los enfermos tratados dentro de las primeras 3 horas ( $P=0.0005$ , riesgo relativo 0.74), y en especial en la primera hora ( $P=0.0001$ , riesgo relativo 0.49).

Seis meses después de la publicación del estudio Italiano se dieron a conocer los resultados del grupo para el estudio de la Estreptoquinasa intravenosa en el IAM (ISAM) (34), con centros clínicos en Alemania Federal, Suiza y Canadá. Se comparó el empleo de la Estreptoquinasa intravenosa o placebo con diseño aleatorio y prospectivo en 1 741 enfermos. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a 21 días, ni aún en los pacientes tratados dentro de las primeras 3 horas. La fracción de expulsión global y regional en la ventriculografía fue mayor en el grupo tratado tanto en infartos de localización anterior como inferior.

Otro estudio importante es el Western-Washington (35) en el que se incluyeron 368 enfermos con Infarto Agudo del Miocardio y se distribuyeron al azar en 2 grupos de tratamiento, 191 enfermos recibieron Estreptoquinasa intravenosa y 177 pacientes

tratamiento convencional como grupo control. La mortalidad a 14 días fue del 6.3 % en el grupo tratado y del 9.6 % en el grupo control (P=.23). En pacientes con IAM de localización anterior, la mortalidad fue del 10.4 % y en el grupo control fue del 22.4 % (P=.06). En los pacientes tratados antes de 3 horas la mortalidad fue menor: 5.2 % vs 11.5 % (P=.11). Se encontró una tendencia a la disminución en mortalidad entre los pacientes tratados tempranamente y con localización en la región anterior. Recientemente se publicó el estudio ISIS-2 del grupo Internacional de sobrevida en el infarto (36). Se trata de un estudio a gran escala que incluyó 17 187 pacientes y 417 hospitales en 17 países con distribución al azar y controlado con placebo. Los pacientes con sospecha de IAM se distribuyeron en 4 grupos de tratamiento 1) Estreptoquinasa intravenosa 2) Ac. Acetilsalicílico durante 1 mes 3) Ambos tratamientos o 4) ninguno. Hubo reducción en la mortalidad por causas vasculares en todos los grupos que recibieron tratamiento comparados con placebo, aún los tratados tardamente ( 6-24 hrs después). Los enfermos con Estreptoquinasa-AAS tuvieron una reducción en la mortalidad del 42 % en comparación con placebo y se mantuvo durante el seguimiento por 15 meses.

De los trabajos descritos surge la importancia del tratamiento fibrinolítico en los pacientes con IAM.

En nuestro medio se ha reportado la experiencia con el empleo de Estreptoquinasa intravenosa en el IAM, con evaluación de la reperfusión coronaria y la importancia del retraso en el tratamiento fibrinolítico con respecto al éxito de la reperfusión (37).

#### IV.- OBJETIVOS

Este trabajo tiene la finalidad de analizar la mortalidad y evolución clínica en la fase hospitalaria de los enfermos con Infarto Agudo del Miocardio tratados con Estreptoquinasa intravenosa, comparados con un grupo control que recibió tratamiento convencional.

## V.- PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio con diseño de casos y controles mediante la revisión de expedientes clínicos de los enfermos que ingresaron a la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología, a quienes se les realizó el diagnóstico de Infarto Agudo del Miocardio mediante síntomas, hallazgos electrocardiográficos y/o elevación enzimática.

Se incluyeron los pacientes con edad entre 21 y 70 años, sin infarto miocárdico previo ni antecedentes de hemorragia, cirugía, resucitación cardiopulmonar reciente prolongada, Hipertensión Arterial descontrolada, úlcera péptica activa u otras contraindicaciones para el empleo de anticoagulantes y sin otros padecimientos sistémicos graves.

Se estudiaron los pacientes que ingresaron entre Mayo de 1986 y Septiembre de 1988.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos: El grupo A se trató de enfermos quienes ingresaron antes de 6 horas del comienzo de los síntomas y que recibieron tratamiento con Estreptoquinasa intravenosa. En todos los pacientes se administró Heparina en infusión intravenosa entre 4 y 8 horas después de la dosis de Estreptoquinasa para mantener el tiempo de Tromboplastina parcial o el tiempo de coagulación de sangre activada entre 1.5 y 2 veces el control.

El grupo B consistió en un grupo control de enfermos, quienes ingresaron a la Unidad Coronaria en el mismo período de estudio, sin contraindicaciones para la administración de Estreptoquinasa y que no recibieron el tratamiento fibrinolítico por retraso a su

llegada mayor de 6 horas después del comienzo de los síntomas. Se analizaron las diferencias en edad y sexo. Antecedentes de tabaquismo, Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus e Hiperuricemia. Localización del Infarto, clase funcional clínica, complicaciones tempranas y tardías del Infarto durante la fase hospitalaria. Duración del internamiento en la Unidad Coronaria y en piso de hospitalización. Procedimientos de revascularización para tratamiento de isquemia residual (Cirugía o Angioplastia con balón).

#### METODO ESTADISTICO:

Las diferencias entre los grupos se sometieron a un análisis de resultados de 2 muestras, con aplicación de la prueba de T para promedios poblacionales, se consideró significativo un valor de  $P < .05$ . También se empleó la prueba de  $X^2$  para bondad de ajuste de proporciones.

## VI.- RESULTADOS (Ver tablas y gráficas).

### PACIENTES Y TRATAMIENTO FIBRINOLITICO

En el período de estudio ingresaron a la Unidad Coronaria (U.C.) 48 pacientes con diagnóstico de Infarto Agudo del Miocardio (IAM) a quienes se administró tratamiento con Estreptoquinasa intravenosa. Fueron excluidos del análisis 4 pacientes que después de su vigilancia en la Unidad Coronaria fueron trasladados a otros centros hospitalarios por diversos motivos (derechohabientes de otras instituciones).

Se incluyeron 44 enfermos quienes constituyeron el grupo (A). A 41 pacientes de les administraron 1.5 millones de unidades de Estreptoquinasa intravenosa en 60 minutos, los otros 3 pacientes recibieron 0.9, 1.0 y 1.2 millones de unidades respectivamente. Se compararon con un grupo control (grupo B) que se constituyó de 44 pacientes a quienes no se administró la estreptoquinasa por un retraso mayor de 6 horas a su llegada a la U.C.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en edad y proporción entre los sexos en ambos grupos. El retraso a su llegada en el grupo tratado fue  $X = 3.2 \pm 1.2$  horas y de  $X = 10.4 \pm 3.4$  horas en el grupo control (tabla 1).

### FACTORES DE RIESGO

En el análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad aterosclerosa coronaria se encontró una mayor proporción de pacientes con Diabetes Mellitus (50 % vs 18.1 %  $P = .0013$ ) e Hipertensión Arterial (63.6 % vs 15.9 %  $P < .00001$ ) en el grupo control comparado con los pacientes que recibieron

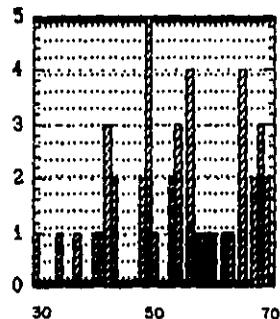
	EQ-I.V. N=44	CONTROL N=44	VALOR P*
EDAD (AÑOS)	55.7 ± 8.4	53.9 ± 10.3	NS
SEXO (M/F)	38/6	33/11	NS
RETRASO A SU LLEGADA	3.2 ± 1.2	10.4 ± 3.4	P< .00001
DIABETES MELLITUS	8/44 (18.1%)	22/44 (50.0%)	P=.0013
HIPERTENSION ARTERIAL	7/44 (15.9%)	28/44 (63.6%)	P<.00001
TABAQUISMO	32/44 (72.7%)	28/44 (63.6%)	NS
HIPERURICEMIA	3/44 (6.8%)	9/44 (20.4%)	NS

TABLA 1.- CARACTERISTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO Y FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD ATEROESCLEROSA CORONARIA

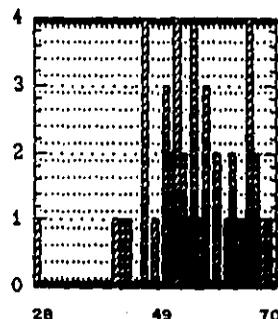
\* ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO P ≤ .05

## HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS

FRECUENCIA



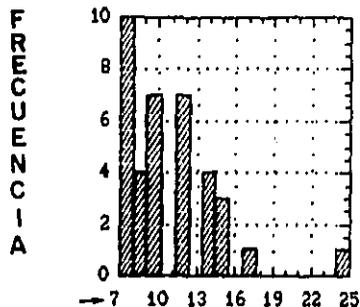
GRUPO CONTROL



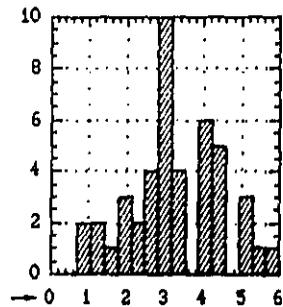
GRUPO CON E. Q.  
INTRAVENOSA

GRAFICA DE DISTRIBUCION POR EDADES (AÑOS)

## HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS



HORAS  
GRUPO CONTROL



HORAS  
GRUPO CON E.Q.  
INTRAVENOSA

GRAFICA DE RETRASO A SU LLEGADA A U.C.(HORAS)

Estreptoquinasa. No hubo diferencias significativas en tabaquismo, Hiperuricemia o Gota (tabla 1). No se realizó análisis de Hiperlipidemia dado que en la mayoría de los enfermos se desconocía el antecedente de Hiperlipidemia y no se realizaron determinaciones de lípidos séricos durante la fase hospitalaria del IAM.

#### CARACTERISTICAS CLINICAS Y EVOLUCION (FASE HOSPITALARIA)

##### LOCALIZACION DEL INFARTO

No hubo diferencias en la localización del infarto entre el grupo tratado (Anterior 52.3 % y Posteroinferior 47.7 %) y el grupo control (Anterior 47.7 % y Posteroinferior 52.3 % P= NS) (tabla 2).

##### CLASE FUNCIONAL CLINICA

La mayoría de los pacientes se encontraron en clases funcionales I y II en ambos grupos (Dif= NS. Tabla 2). Un paciente tratado con Estreptoquinasa desarrolló choque cardiogénico y 2 pacientes del grupo control tuvieron bajo índice cardíaco e hipertensión venocapilar pulmonar, sin hipotensión arterial sistémica (se les colocó cateter de flotación).

##### ARRITMIAS

No hubo diferencias significativas en la incidencia de arritmias supraventriculares (52.2 % vs 36.3 % P= .13), extrasístoles ventriculares (86.3 % vs 81.8 % P= .56) y Fibrilación Ventricular (4.5 % vs 9.0 % P= .40) entre los grupos A y B respectivamente (tabla 2).

Fue más frecuente la Taquicardia Ventricular en el grupo tratado

	EQ - I.V. No. 44	CONTROL No. 44	VALOR P *
<b>LOCALIZACION DEL INFARTO</b>			
Anterior (%)	23 (52.5%)	21 (47.7%)	NS
Posteroinferior (%)	21 (47.7%)	23 (52.5%)	NS
<b>CLASE FUNCIONAL CLINICA</b>			
I - II	40 (90.9%)	34 (77.2%)	NS
III - IV	4 (9.0%)	10 (22.7%)	NS
<b>MORTALIDAD</b>			
	1 (2.2%)	2 (4.5%)	NS
<b>ARRITMIAS</b>			
Supraventriculares (%)	52.2%	36.3%	NS
Extrasistolos ventriculares (%)	86.3%	81.8%	NS
Taquicardia ventricular (%)	61.3%	20.4%	P<.00005
Fibrilación ventricular (%)	4.5%	9.0%	NS
<b>DIAS DE ESTANCIA</b>			
Unidad coronaria	5,4 ± 1,2	4,2 ± 0,8	P<.00001
Hospitalización en piso	15,0 ± 9,6	10,0 ± 4,0	P<.0026
<b>PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACION **</b>			
	13/43(30,2%)	16/42(38,0%)	NS
Cirugía	12	14	
Angioplastia	1	2	

TABLA 2. EVOLUCION CLINICA. FASE HOSPITALARIA

\* Estadísticamente significativo P < .05

\*\* Los enfermos que fallecieron en la U.C. fueron excluidos.

(61.3 % vs 20.4 %  $P = .00005$ ) y se presentó durante la infusión de Estreptoquinasa en la mayoría de los pacientes. En 6 enfermos del grupo tratado se requirió tratamiento con Cardioversión eléctrica, colocación de Marcapasos transitorio y/o tratamiento farmacológico por taquicardia ventricular sostenida con deterioro hemodinámico. La mayor incidencia de arritmias en los pacientes tratados con trombolisis se debió probablemente a arritmias de reperfusión.

#### MORTALIDAD

En el grupo con Estreptoquinasa falleció un paciente (2.27 %) y el fallecimiento ocurrió durante la realización de una Coronariografía al segundo día post-infarto. El enfermo tenía 43 años de edad, era diabético y había desarrollado un IAM Anteroseptal sin reperfusión con Estreptoquinasa. El estudio mostró una oclusión total de la A. descendente anterior distal a la primera diagonal y lesiones obstructivas con reducción del diámetro del 80 % en la primera diagonal, del 50 % en la Circunfleja proximal y del 80 % en el origen de la rama obtusa marginal. Tenía una presión telediastólica ventricular izquierda de 32.2 mmHg con hipocinesia posteroinferior y discinesia anterolateral y apical en la ventriculografía. Durante la canulación de la A. coronaria derecha desarrolló ensanchamiento de los complejos QRS del electrocardiograma y evolucionó con ritmo ideoventricular y asistolia que no revirtió con Atropina, colocación de Marcapasos transitorio y maniobras de reanimación cardiopulmonar.

En el grupo control fallecieron 2 pacientes (4.54 %) en los 2

primeros días de estancia en la U.C., uno de ellos había desarrollado choque cardiogénico. No hubo más fallecimientos durante la estancia en piso o por procedimientos de revascularización.

Aunque hubo una reducción del riesgo de mortalidad en el grupo tratado, la diferencia no fue significativa por el bajo número de pacientes (Razón de momios 0.48).

#### DURACION DE LA HOSPITALIZACION

Los pacientes tratados con Estreptoquinasa tuvieron una mayor estancia en la U.C. (Grupo A  $X = 5.4 \pm 1.2$  días vs grupo B  $X = 4.2 \pm 0.84$  días  $P < .00001$ ) y en Piso (Grupo A  $X = 15.0 \pm 9.6$  días vs grupo B  $X = 10.0 \pm 4.0$  días  $P = .0026$ ). En gran parte el motivo fue la realización de los estudios del protocolo de trombolisis.

#### PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACION

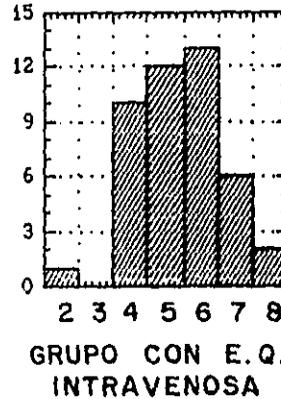
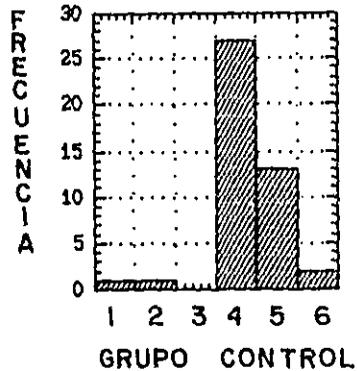
No existieron diferencias entre los grupos en cuanto a la realización de procedimientos de revascularización (Grupo A 30.2% vs 38.0 % en grupo B  $P = .06$ ). Se excluyeron del análisis los pacientes que fallecieron en la U.C., sin embargo no existieron diferencias cuando se consideraron todos los pacientes de cada grupo.

Se realizó Cirugía de revascularización coronaria en 12 pacientes del grupo A y en 14 pacientes del grupo B. Una Angioplastia transluminal percutanea con balón en el grupo con Estreptoquinasa y 2 Angioplastias en el grupo control.

#### COMPLICACIONES HEMORRAGICAS

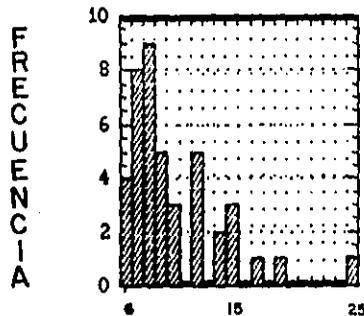
Un paciente del grupo tratado con Estreptoquinasa tuvo hemorragia de tubo digestivo alto, conjuntival y en sitios de venopunción, 24 horas después del comienzo de la infusión de

## HISTOGRAMA DE FRECUENCIA

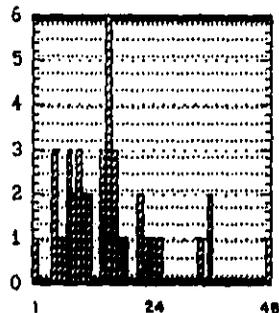


GRAFICA DE ESTANCIA EN LA UNIDAD CORONARIA (DIAS)

## HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS



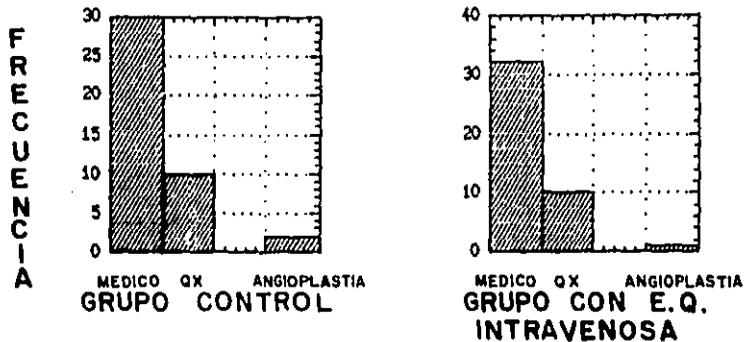
GRUPO CONTROL



GRUPO CON E. Q.  
INTRAVENOSA

GRAFICA DE ESTANCIA EN PISO (DIAS DE HOSPITALIZACION)

## HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS



GRAFICA DE DISTRIBUCION DE TRATAMIENTO MEDICO QUIRURGICO Y ANGIOPLASTIA.

Heparina post-Estreptoquinasa y requirió de la administración de Sulfato de Protamina, 2 Unidades de sangre y plasma fresco. No hubo complicaciones hemorrágicas en el grupo control.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## VII.- DISCUSION

En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la evolución clínica de los pacientes tratados con Estreptoquinasa intravenosa comparados con un grupo control tratado convencionalmente.

Aunque hubo una reducción del riesgo de mortalidad, la diferencia no fue significativa por el bajo número de pacientes y la baja mortalidad en los grupos estudiados.

En trabajos clínicos prospectivos, aleatorios como el GISSI (33) se requirieron más de 11 000 pacientes para encontrar una diferencia significativa en la mortalidad (10.7 % en el grupo con Estreptoquinasa vs 13 % en el grupo control. Riesgo relativo 0.81). En el estudio del grupo ISAM (34) no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad en 1741 enfermos estudiados en forma prospectiva, aleatoria y controlada con placebo.

En el presente estudio fue notable la baja mortalidad comparativamente con la mortalidad esperada durante la fase hospitalaria, en los pacientes con IAM (38). Esto se debe en parte a la selección de candidatos a trombolisis y el mismo fenómeno se ha encontrado en otras series como en el estudio TIMI Fase I (39) en el que la mortalidad de los 147 pacientes tratados con Estreptoquinasa fue del 5 % y en el grupo tratado con rt-PA (143 pacientes) fue del 4 %.

No se encontró una reducción en la duración de la

hospitalización, por el contrario, los enfermos tratados con Estreptoquinasa tuvieron una hospitalización más prolongada por la realización de los estudios del protocolo de trombolisis (coronariografía y estudios de laboratorio). Un paciente tratado con Estreptoquinasa y Heparinización tuvo una complicación hemorrágica mayor que requirió transfusiones y reversión de la anticoagulación.

Tampoco hubo diferencias en la indicación y realización de procedimientos de revascularización (Cirugía o Angioplastia). Las indicaciones de estos procedimientos dependieron de los síntomas y demostración de isquemia residual en la prueba de esfuerzo de bajo nivel antes del egreso hospitalario y/o de las alteraciones en la anatomía coronaria.

#### Limitaciones del estudio:

Se trata de un estudio de casos y controles contemporáneos sin distribución aleatoria entre los grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo control tuvieron un retraso mayor de 6 horas a su llegada a la U.C. que pudo haber modificado los resultados ya que la mayor ocurrencia de fallecimientos en pacientes con IAM sucede antes de su ingreso al hospital, tempranamente en la evolución.

No se consideró ético dejar sin tratamiento un grupo control de pacientes candidatos a trombolisis, que acudieron tempranamente, antes de 6 horas del comienzo de los síntomas. Y menos válido escoger un grupo de controles históricos.

Como se mencionó antes, fue un bajo número de pacientes y dado que el grupo control ingresó con más de 6 horas de retraso no

fue posible realizar un análisis del efecto en la mortalidad por el retraso en el tratamiento.

A pesar de que los pacientes del grupo control eran candidatos a trombolisis excepto por el retraso a su llegada al hospital, los grupos no resultaron totalmente comparables por una mayor proporción de diabéticos e hipertensos entre los controles. También se encontró una mayor proporción de pacientes con clase funcional clínica III y IV en el grupo control que no fue estadísticamente significativa, pero pudo favorecer los resultados en el grupo tratado con Estreptoquinasa.

En este trabajo no se realizó análisis de la función ventricular ni seguimiento a largo plazo, ya que gran parte de los pacientes continuaron su control con diferentes Médicos fuera de la Institución y no fue posible evaluar los beneficios de la reperfusión en cuanto a disfunción ventricular izquierda, expansión del infarto y supervivencia a largo plazo (40).

## VIII.- CONCLUSIONES

En este estudio se comparó la evolución clínica de los pacientes con IAM tratados con Estreptoquinasa intravenosa versus tratamiento convencional.

Aunque hubo una reducción en la mortalidad, no fue estadísticamente significativa por el número pequeño de pacientes estudiados. No hubieron otros beneficios como reducción en la estancia hospitalaria o un mayor número de procedimientos de revascularización coronaria después de la administración del fibrinolítico. Solo hubo una complicación hemorrágica mayor en el grupo tratado con trombolisis.

IX.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Penny WJ, Chesebro JH, Heras M y cols. Antithrombotic Therapy for Patients with Cardiac Disease. *Curr Prob Cardiol* 13: 425-513, 1988.
- 2.- Braunwald E. The Path to Myocardial Salvage by Thrombolytic Therapy. *Circulation* 76: 2 II- 7 II, 1987.
- 3.- Obratsov VP, Strazhesko ND. Simptomatologiii II Diagnostike Tromboza Venechinikh Arterii Cerdtsa. En Voroveva VA, Konchalovski MP editors: Trudi Pervogo Sesda Rossushkinh Terapevtov 1910, Comradship Typography of AE Mamontov, pp 26-43.
- 4.- Herrick JB. Clinical Features of Sudden Obstruction of the Coronary Arteries. *JAMA* 59: 2015, 1912.
- 5.- De Wood MA, Spores J, Notske RN y cols. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *N.Engl.J.Med.* 303: 897, 1980.
- 6.- Tennant R, Wiggers CJ. The Effect of Coronary Occlusion on Myocardial Contraction. *Am J Physiol* 112: 351, 1935.
- 7.- The Pathogenesis and Treatment of Shock in Myocardial Infarction. *John Hopkins Med J* 121: 421, 1967.
- 8.- Braunwald E, Covell JW, Maroko PR, Ross J Jr. Effect of Drugs and of Counterpulsation on Myocardial Oxygen Consumption. *Circulation* 40: Supp IV - 220, 1969.
- 9.- Maroko PR, Braunwald E, Covell JW, Ross J Jr. Factors Influencing the Severity of Myocardial Ischemia Following Experimental Coronary Occlusion. *Circulation* 40: Supp III-140, 1969.
- 10.- Epstein SE, Braunwald E. Beta Adrenergic Receptor Blocking Drugs. Mechanisms of Action and Clinical Applications. *N. Engl. J. Med.* 275: 1106, 1966.
- 11.- Maroko PR, Kjekshus JK,, Sobel BE y cols. Factors Influencing Infarct Size Following Coronary Artery Occlusion. *Circulation* 43: 67, 1971.
- 12.- Maroko PR, Libby P, Ginks WR y cols. Coronary Artery Reperfusion I. Early Effects on Local Myocardial Function and the Extent of Myocardial Necrosis. *J Clin Invest* 51: 2710, 1972.
- 13.- Ginks WR, Sybers PR, Maroko PR y cols. Coronary Artery Reperfusion II. Reduction of Myocardial Infarct Size at One Week after the Coronary Occlusion. *J Clin Invest* 51: 2717, 1972.
- 14.- Maroko PR, Braunwald E. Modification of Myocardial Infarct Size After Coronary Occlusion. *Ann Int Med* 79: 720, 1973.
- 15.- Braunwald E, Kloner RA. Myocardial Reperfusion: A Double Edged Sword ? *J Clin Invest* 76: 1713, 1985.
- 16.- Tillett WS, Garner RL. The Fibrinolytic Activity of Hemolytic Streptococci. *J Exp Med* 58: 485, 1933.
- 17.- Fletcher AP, Sherry S, Alkjaersig H y cols. The Maintenance

of a Sustained Thrombolytic State in Man II. Clinical Observations on Patients with Myocardial Infarction and Other Thromboembolic Disorders. *J Clin Invest* 38: 1111, 1959.

- 18.- Chazov EI, Mateeva LS, Mazaev AV. Intracoronary Administration of Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction. *Ter Arkh* 48: 8, 1976.
- 19.- Ganz W, Buchbinder N, Marcus H y cols. Intracoronary Thrombolysis in Evolving Myocardial Infarction. *Am Heart J* 101: 4, 1981.
- 20.- Markis JE, Malagold M, Parker JA y cols. Myocardial Salvage After Intracoronary Thrombolysis with Streptokinase in Acute Myocardial Infarction Assessed by Intracoronary Thallium 201. *N Engl J Med* 305: 777, 1981.
- 21.- Rentrop KP, Blanke H, Karsh KR y cols. Selective Intracoronary Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction and Unstable Angina Pectoris. *Circulation* 63: 307, 1981.
- 22.- Rentrop KP. Thrombolytic Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 71: 627, 1985.
- 23.- Lafel GL, Braunwald E. Thrombolytic Therapy a New Strategy for Treatment of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 311: 710 y 770, 1984.
- 24.- Coilen D, Rijken DC, Van Damme J y cols. Purification of Human Tissue-Type Plasminogen Activator in Centigram Quantities from Human Melanoma Cells Culture Fluid and its Conditioning for Use in Vivo. *Thromb Haemost* 48:294, 1982.
- 25.- Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ y cols. Cloning and Expression of Human Tissue-Type Plasminogen Activator cDNA in E. Colli. *Nature* 301: 214, 1983.
- 26.- Verstraete M. New Thrombolytic Drugs in Acute Myocardial Infarction: Theoretical and Practical Considerations. *Circulation* 76: Supp II-31, 1987.
- 27.- Coilen D. Molecular Mechanisms of Action of Newer Thrombolytic Agents. *J Am Coll Cardiol* 10: 11-15 B, 1987.
- 28.- Verstraete M. The Search for the Ideal Thrombolytic Agent. *J Am Coll Cardiol* 10:4-10 B, 1987.
- 29.- Handin RI, Loscalzo J. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis and Cardiovascular Disease. En Braunwald E. *Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine*, Chap 56, pp 1758. WB Saunders Co, 1988.
- 30.- Wasserman AG, Ross AM. Coronary Thrombolysis. *Curr Prob Cardiol* 14: 1-54, 1988.
- 31.- Sharwn GVRK, Cella G, Parisi AF y cols. Thrombolytic Therapy. *N Engl J Med* 306: 1268, 1982.
- 32.- Yusuf S, Collins R, Peto R y cols. Intravenous and Intracoronary Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction: An Overview of Results on Mortality, Reinfarction and side effects from Randomized Controlled Trials. *Eur Heart J* 4: 556-585, 1985.
- 33.- Gruppo Italiano Miocardico (GISSI). Effectiveness of Intravenous Thrombolytic Treatment in Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 1: 397-401, 1986.
- 34.- The ISAM Study Group. A Prospective Trial of Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (ISAM). *N Engl*

- J Med 314: 1465-71, 1986.
- 35.- Kennedy JW, Martin GV, Davis KB y cols. The Western Washington Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction Randomized Trial. *Circulation* 77: 345-52, 1988.
  - 36.- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. A Randomized Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both or Neither Among 17 187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. *Lancet* 2: 351-360, 1988.
  - 37.- Martínez-Ríos MA, Levy J, Gil M y cols. Importancia del Inicio Precoz en la Administración de Estreptoquinasa Intravenosa en el Infarto Agudo del Miocardio. *Arch Inst Cardiol Mex* 58: 307-311, 1988.
  - 38.- Pasternak RC, Braunwald E, Sobel BE. Acute Myocardial Infarction. En Braunwald E. *Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine*, Chap 38, pp 1222. WB Saunders Co. 1988.
  - 39.- Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R y cols. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A Comparison Between Intravenous Tissue Plasminogen Activator and Intravenous Streptokinase. *Clinical Findings Through Hospital Discharge*. *Circulation* 76: 142-154, 1987.
  - 40.- Braunwald E. Myocardial Reperfusion, Limitation of Infarct Size, Reduction of Left Ventricular Dysfunction and Improved Survival. Should the Paradigm Be Expanded? Editorial. *Circulation* 79: 441-4, 1989.