



11224
N-21
2Ej

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
The American British Cowdray Hospital

EXPERIENCIA CON DOS REGIMENES DE
TRATAMIENTO TROMBOLITICO EN EL
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

TESIS DE GRADO

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRITICO

p r e s e n t a

DRA. REBECA SARMINA DIAZ



Profesor Titular y Asesor de Tesis:
Dr. Jesús Martínez Sánchez

Profesor del Curso: Dr. José J. Elizalde G.

México, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

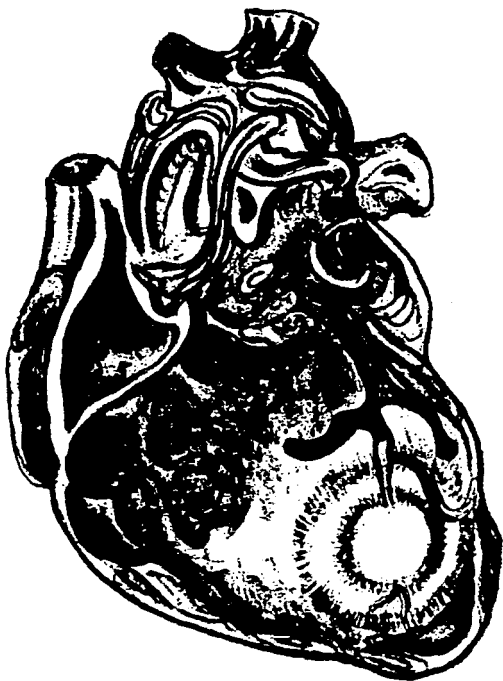


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.



"Guillermo Harvey a cuyo nombre honorable se ponen de pie todas las academias en señal de respeto, fue el primero después de muchos miles de años, en descubrir la circulación de la sangre, procurando así salud al mundo y a si mismo la inmortalidad"

Epitafio.

DEDICATORIA

**A DIOS : Por iluminar mi camino y darme la oportunidad de ser mejor
cada día**

**A MIS PADRES: Ignacio Sarmina Jiménez
Guillermina Díaz Infante de Sarmina
Con especial agradecimiento, sin cuyo amor, aliento y espíritu de
superación no me hubiera sido posible realizar mis estudios.**

**A MIS HERMANOS: Guadalupe, Maria Luisa
Guillermina, Jose Ignacio
Alfredo y Diana
Por su cariño y apoyo incondicional.**

**A MIS MAESTROS : Dr. Jesús Martínez Sánchez
Dr. José Javier Elizalde González
Dr Juvenal Franco Granillo
Por la enseñanza,conflanza y amistad que nos
brindan diariamente**

**A MIS COMPAÑEROS : Por todo lo que vivimos y aprendimos
durante estos 3 años.**

**A todo el personal que labora para el Departamento de
Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro", Enfermería,
Inhaloterapia, Administrativo, Medicina Nuclear, Medicina
Preventiva, por su esfuerzo diario en el cuidado del
paciente crítico y la amistad que nació durante nuestra
convivencia.**

INDICE

TITULO	1.
INTRODUCCION	2.
HIPOTESIS	5.
PACIENTES Y METODOS	6.
RESULTADOS	8.
DISCUSION	19.
BIBLIOGRAFIA	26.

**EXPERIENCIA CON DOS REGIMENES DE
TRATAMIENTO TROMBOLITICO EN
EL INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO**

INTRODUCCION :

A nivel mundial, en los últimos 40 años, se ha observado una disminución sustancial de la mortalidad y un aumento en la esperanza de vida, tanto en los países industrializados como en muchos de los países en vías de desarrollo.

En México la mejoría en las condiciones de salud y bienestar social han contribuido a establecer una transición epidemiológica caracterizada por una reducción en la mortalidad por enfermedades infecciosas y un aumento en las enfermedades crónico-degenerativas.

Aunque con las limitaciones que los datos estadísticos puedan tener en nuestro país, se sabe que las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la principal causa de muerte en México en adultos, en que el número total de defunciones en 1988 fue por ejemplo de 55,857 casos. La cardiopatía isquémica ocasionó el 44% (24,748 defunciones) de estas, el 78% (19,408) correspondieron a infarto agudo del miocardio (IAM)(1).

Desde principios de siglo la trombosis coronaria ha sido reconocida como la principal causa de infarto agudo del miocardio, sin embargo fue hasta los años sesenta que se estableció que la trombosis coronaria era un fenómeno secundario a la fractura de la placa ateroesclerótica (2,3).

La trombosis coronaria es la resultante de una estimulación normal del sistema de coagulación con la consecuente formación del trombo "in situ". Siendo la placa fisurada el fenómeno desencadenante, es fácil el asumir que este fenómeno induce la formación de protombina a trombina. La trombina activa la conversión de fibrinógeno (proteína soluble) a fibrina (proteína insoluble), que atrapa elementos sanguíneos (eritrocitos, plaquetas, etc), desarrollándose finalmente un trombo (4).

El sistema de fibrinólisis es activado por la presencia de un trombo intravascular. La conversión de plasminógeno en plasmina es una reacción involucrada en la fibrinólisis. La plasmina no solo inhibe varios factores de coagulación (V,VII,XII) sino que también lisa los trombos de fibrina y degrada el fibrinógeno circulante (5). Los productos de degradación de la fibrina inhiben la formación de fibrina a partir del fibrinógeno.

El plasminógeno puede ser activado por enzimas presentes en el endotelio vascular, estos activadores tisulares del plasminógeno se unen a la fibrina y plasmina que se forma en el sitio del trombo (6). Siendo la trombosis coronaria la principal causa del IAM, la terapia trombolítica representa sin duda el mayor avance en el tratamiento del IAM

Desde los años cincuenta hasta la actualidad donde se han desarrollado estudios multicéntricos tanto en los Estados Unidos de Norteamérica como en Europa tendientes a establecer la terapia trombolítica que rinda los mejores beneficios en el paciente con IAM.

En nuestro medio solo han existido tradicionalmente dos tipos de trombolíticos la estreptoquinasa (STK) y el activador tisular del plasminógeno humano (rt-PA), habiéndose agregado en fecha reciente la uroquinasa.

La estreptoquinasa fué el primer trombolítico descrito por Tillet y Garner en 1933 (7). Este es un polipéptido de cadena única derivado de cultivos de estreptococo del grupo C, activa la fibrinólisis a través de un mecanismo indirecto, se combina con el plasminógeno circulante para formar un complejo activador. Este complejo convierte el plasminógeno circulante en plasmina que posteriormente actúa sobre la fibrina (8). Su uso fue inicialmente aprobado para embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda y fue hasta 1982 que se utilizó en forma intracoronaria y en 1984 por vía intravenosa (9).

Aunque el activador tisular recombinante del plasminógeno humano (rt-PA) fué identificado en 1947 y aislado hasta los años sesenta, no estuvo disponible hasta 1982 en grandes cantidades para iniciar su uso clínico(10). El activador tisular del plasminógeno es uno de los activadores del plasminógeno encontrado en la sangre. Se conoce un rt-PA tanto de doble cadena como de cadena única ,ambas son enzimas activas.El activador tisular del plasminógeno es relativamente inactivo en ausencia de fibrina. Su gran afinidad por el plasminógeno en presencia de fibrina traduce su gran afinidad por el coágulo.La vida media del rt-PA es de aproximadamente 5 minutos (11,12).

Existen otros agentes trombolíticos utilizados en otras partes del mundo sin embargo tanto en GISSI-2 como en ISIS 3 los agentes trombolíticos utilizados fueron (STK vs rt-PA), los cuales mostraron que ambos agentes eran los más efectivos en el tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio (13,14).

HIPOTESIS

Si la trombosis coronaria es la causante del IAM, la activación del sistema fibrinolítico mediante el uso temprano de los trombolíticos actualmente disponibles, es capaz de condicionar reperfusión y mejoría en la función contráctil del miocardio, lo que consecuentemente redundará en una disminución en la morbilidad y mortalidad.

El objetivo del presente estudio es reportar la experiencia en el Departamento de Medicina Crítica del Hospital A.B.C. con el uso de STK y rt-PA y determinar el tratamiento trombolítico óptimo en nuestra población mediante el uso de ambos regímenes.

PACIENTES Y METODOS.

Estudio prospectivo, longitudinal, no controlado que incluyó a los pacientes ingresados al Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro" del Hospital A. B. C., en el período comprendido de marzo 1987 a septiembre de 1993, con diagnóstico de IAM y que recibieron tratamiento trombolítico.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes :

- a).- Dolor torácico característico clínicamente de angina mayor de 30 minutos y menor de 6 horas de duración.**
- b).- Cambios electrocardiográficos al menos en dos derivaciones estándar o dos precordiales contiguas, consistentes en supradesnivel del ST mayor de .2mv .**
- c) .- Elevación enzimática, se consideró la fracción MB de la CPK, positiva con valores mayores a 10 unidades por litro (U/l).**

Criterios de exclusión:

- a).- Antecedente en las últimas 6 semanas de cirugía o trauma mayor .**
- b).- Cirugía del S.N.C. o accidente vascular cerebral en los últimos 6 meses .**
- c).- Diagnóstico documentado de tumor intracraneal.**
- d).- Sospecha de pericarditis o disección aórtica.**
- e).- Antecedente de coagulopatía , sangrado activo genitourinario o digestivo.**
- f).- Fibrilación auricular de larga evolución con sospecha de trombos intracavitarios.**

La selección del trombolítico fue a criterio del médico tratante responsable del paciente y los regímenes trombolíticos utilizados fueron estreptoquinasa (STK) y activador tisular recombinante del plasminogeno (rt-PA).

El protocolo de aplicación para la STK fue el siguiente : 1.5 millones de unidades a infusión continua intravenosa durante 60 minutos, mientras que para rt-PA inicialmente un bolo de 10 mg y los 90 mg restantes a pasar en 60 minutos en infusión intravenosa continua.

Ambos protocolos de trombolisis recibieron tratamiento adyuvante semejante y que consistió en :

Aspirina 165 mgs via oral cada 24 hrs.

Heparina a fin de mantener TPT entre 1.5 y 2 veces al valor normal.

Nitroglicerina IV iniciando con 16 microgramos minuto y ajustando segun dosis- respuesta.

El tratamiento médico adicional subsecuente se consideró de acuerdo a las condiciones clínicas de cada paciente.

Se les determinaron enzimas cardiacas y coagulograma cada 4 hrs durante las primeras 24 hrs y posteriormente cada 24 hrs , la toma de electrocardiogramas se realizó cada 30 minutos durante las primeras 4 hrs y posteriormente cada 4 hrs durante 24 horas.

Se analizó edad, sexo, localización del IAM, tiempo de retraso en el inicio del trombolítico, reperfusión en base a criterios clínicos, sangrado y mortalidad .

La reperfusión se valoró exclusivamente por criterios clínicos ya validados de acuerdo a lo siguiente :

Marcadores clínicos de reperfusión :

- 1.- Disminución rápida y progresiva del dolor.**
- 2.- Caída del ST a menos del 50% de su estado inicial en 16 +- 14 min.**
- 3.- Lavado enzimático (pico mayor en menos de 12 horas).**

Se considero reperfusión si reunía dos o más de los criterios arriba mencionados . El método estadístico utilizado fue la T de Student.

RESULTADOS

La población estudiada fué de un total de 200 pacientes,conformado por 131 pacientes (65%) que recibieron STK y 69 (34.5%) que recibieron rt-PA.

Las características generales para el grupo de STK fueron las siguientes : 107 hombres (81.6%)y 24 mujeres(18.4%),con edad promedio de 58.5 ± 10.8 años, el tiempo promedio de inicio de tratamiento trombolítico fue de 2.9 ± 1.6 horas, la reperusión para este grupo se apreció en 109p (83.3%), la fracción de eyección promedio fue de 48 ± 9.7 %, presentando sangrado 12p (9.1%), mortalidad 13p (10%).

En el grupo de rt-PA se incluyó a 69 pacientes (34.5%), 55 hombres (79%) y 14 mujeres (21%)con edad promedio de 65 ± 8.4 años($p<0.001$), el tiempo de inicio del tratamiento trombolítico fue de 2.8 ± 1.3 horas, hubo reperusión en 62 de ellos (89.9%) ($p<0.01$), la FE de eyección promedio se calculó 49.3 ± 8.7 %, hubo sangrado en 2p (2.8%) ($p<0.001$) y la mortalidad para el subgrupo fue de 3p (4.3%) ($p<0.01$) (Cuadro 1).

La localización más frecuente para el grupo de STK fué posteroinferior en el 52.2% ,41.7% anteroseptal,17.6% lateral y 4.4% en otras localizaciones, mientras que en el grupo de rt-PA la localización más común fue anteroseptal en 48.4% de las veces, posteroinferior en 46.9%,lateral en 15.1% y otras localizaciones en el 3% (Figura 1).

La reperfusión por grupos de edad se comportó de la siguiente manera:

**De 30 a 40 años....STK (75%) vs rt-PA (75%),
De 41 a 50 años....STK (91.7%) vs rt-PA (85.8%)
De 51 a 60 años....STK (70.9%) vs rt-PA (90%)
De 61 a 70 años STK (73.3%) vs rt-PA(100%)**

(Figura 2).

Al dividirse por tiempo de retraso en el inicio de la administración del trombolítico los resultados fueron los siguientes :

El grupo de 0-2 horas constó de 82 pacientes , 51p (62%) del grupo de STK y 31p (38%) de rt-PA, reperfundiendo 41p (80%) con STK vs 30p(98%) con rt-PA ($p<0.05$), las complicaciones se presentaron en 5p (10%) con STK vs 0% con rt-PA ($p<0.05$) en cuanto a la mortalidad, esta se presentó en 3p (5.8%) del grupo de STK vs 2p (6.4%) del de rt-PA (Figura 3).

El grupo de 2-4 horas estuvo conformado por 84 pacientes, 57p (67%) con STK y 27 p (37%) con rt-PA, reperfundiendo 48p (84%) con STK vs 20p (77%) con rt-PA, se complicaron 5p(9%) con STK vs ninguno de rt-PA ($p<0.05$) y en cuanto a mortalidad 7p (12.2%) fallecieron en el grupo de STK vs solo 1p (3.7%) con rt-PA ($p<0.05$) (Figura 4)

El grupo de 4-6 horas se constituyó con 33p, a 22 de los cuales (66%) se les dió STK y a 11 (34%) rt-PA, reperfundiendo 18 de ellos(82%) con STK y 10p (91%) con rt-PA ($p<0.05$), se complicaron 2p (9%) con STK y 2p (18%) con rt-PA ($p<0.05$), la mortalidad fue de (13.6%) 3p con STK vs 0% con rt-PA ($p<0.05$) (Figura 5).

En el grupo de más de 6 horas de retraso en el inicio de tratamiento trombolítico, se incluyó a sólo 1 paciente con STK el cual reperfundió, no presentó complicaciones y sobrevivió. El comportamiento global de ambos trombolíticos se ejemplifica en la Figura 6.

La complicación de sangrado mayor fué del 3.8% para la STK (a nivel de SNC,STD, mediastino y mama) y del 14% para la rt-PA (retroperitoneo) (Figura 7).

RESULTADOS

	<u>GRUPO STK</u>	<u>GRUPO rt-PA</u>
No PACIENTES	131 (65.5%)	69 (34.5%)
HOMBRES	107 (81.6%)	55 (79%)
MUJERES	24 (18.4%)	14 (21%)
EDAD	58.5 +- 10.8 años	65 +- 8.4 años
INICIO DEL TT	2.9 +- 1.6 horas	2.8 +- 1.3 horas
REPERFUSION	109 (83.3%)	62 (89.9%)
FRACCION EYECCION	48 +- 9.7%	49.3 +- 8.7%
SANGRADO	12 (9.14%)	2 (2.8%)
MORTALIDAD	13 (10%)	3 (4.3%)

TOTAL 200 PACIENTES.

* P< 0.001

Cuadro 1

LOCALIZACION DEL IAM

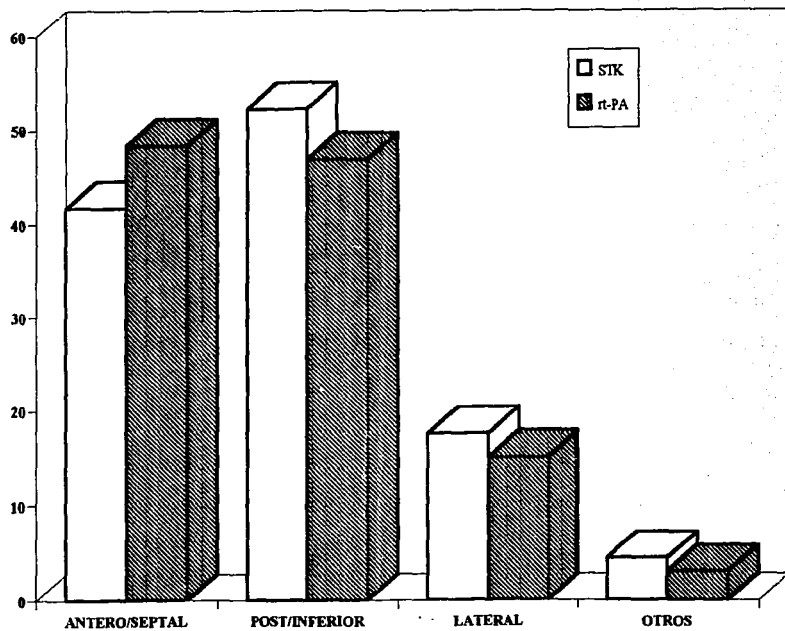


Figura 1

REPERFUSION POR EDAD

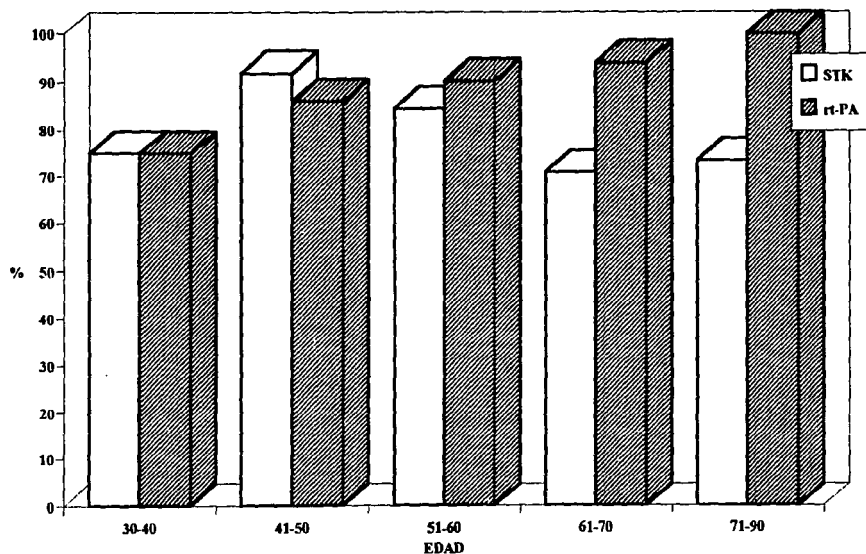


Figura 2

INICIO DE TT DE 0 - 2 HORAS

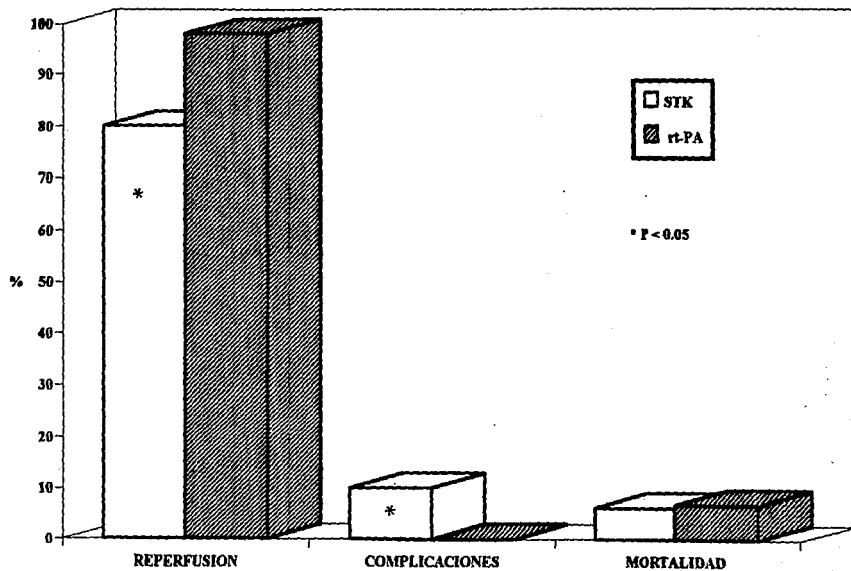


Figura 3

INICIO DE TT DE 2 - 4 HORAS

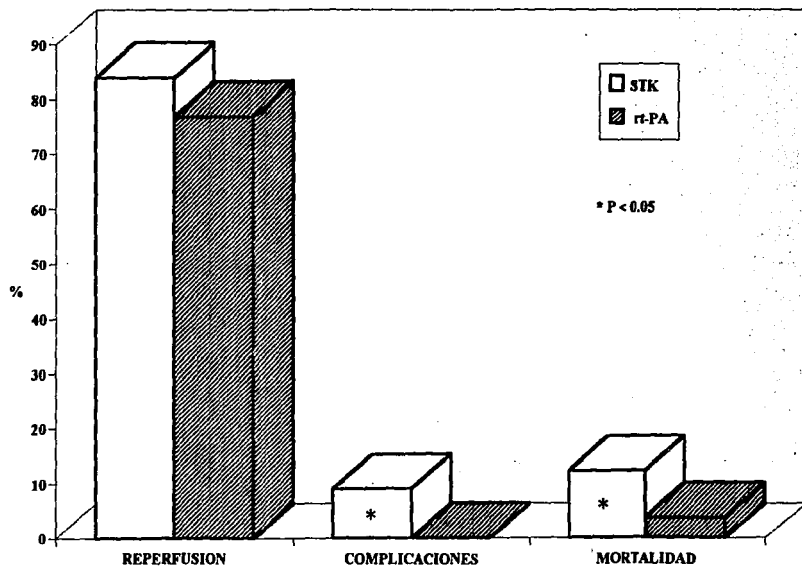


Figura 4

INICIO DE TT DE 4-6 HORAS

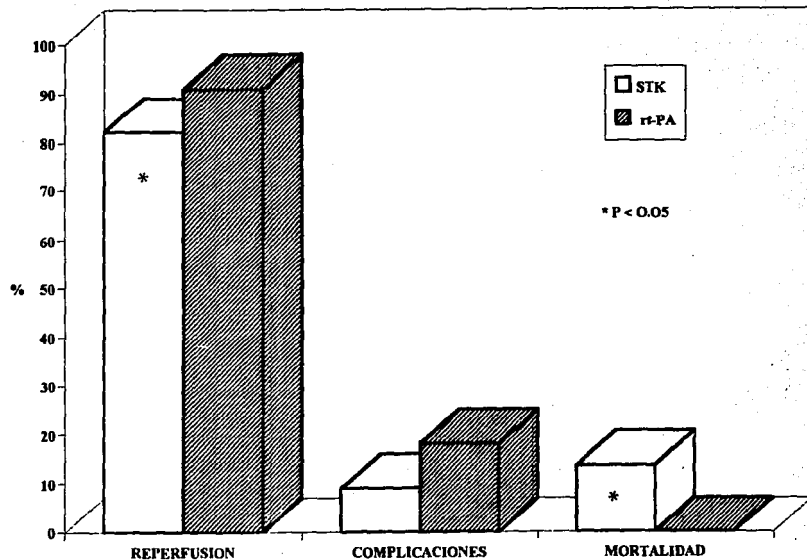


Figura 5

COMPORTAMIENTO TROMBOLITICO

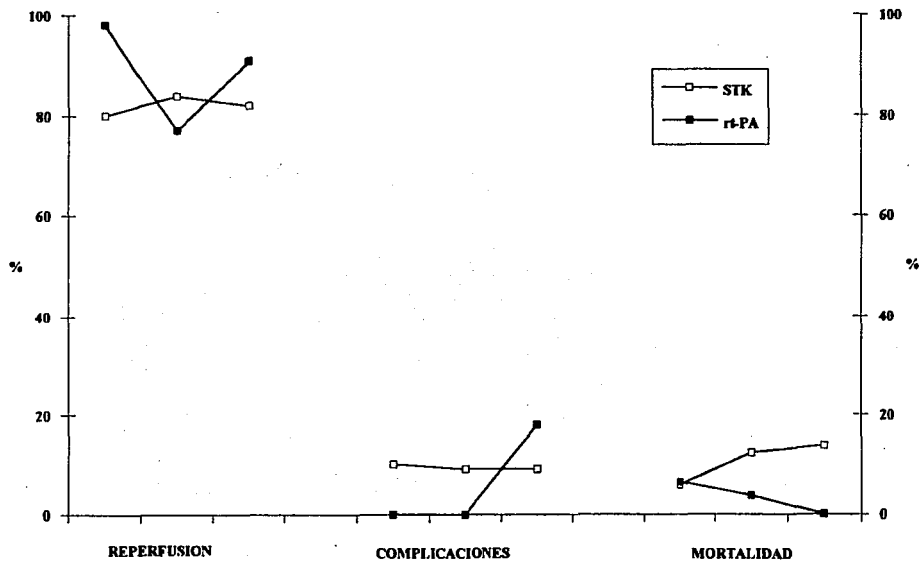


Figura 6

SANGRADO MAYOR

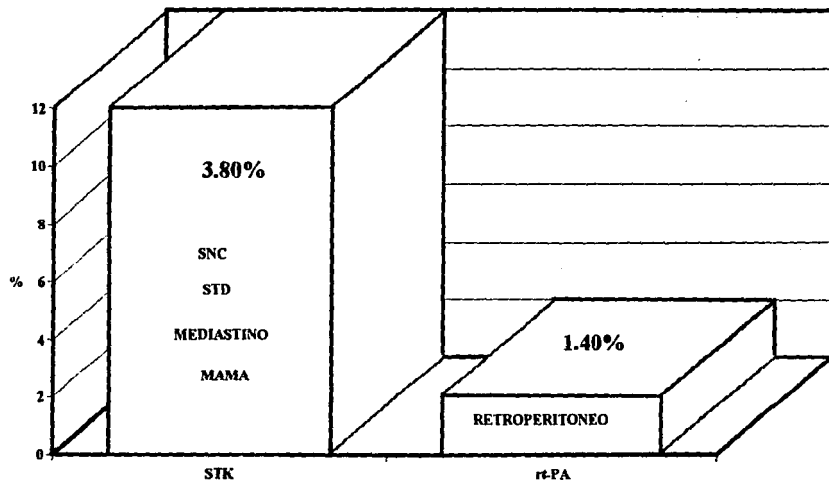


Figura 7

DISCUSION.

El imbalance entre la demanda y el aporte de oxígeno a nivel miocárdico desencadena el cuadro clínico de la cardiopatía isquémica, que en su fase más avanzada llega al daño irreversible, manifestada por el infarto agudo del miocardio. Dentro de la fisiopatogenia de este síndrome, De Wood y cols demostraron en 1980 como causa principal la trombosis coronaria, la cual es secundaria a la fractura de la placa aterosclerótica con la formación subsecuente de trombo y obstrucción coronaria (15,16).

En base a este principio se ha desarrollado el tratamiento trombolítico que asegura una reperusión de un 75 a 80% (4) y que ha mejorado la sobrevivencia y disminuido la mortalidad, siendo primordial su inicio temprano.

Existen reportes en 1976 de Chazov y Rentrop acerca del manejo de estreptoquinasa intracoronaria y este último con la utilización tanto de estreptoquinasa intracoronaria como dilatación mecánica con catéteres (17,18) en los cuales se demostró que la reperusión se alcanza en un 70 a 75% y un rango de reoclusión durante las primeras 6 horas del 17% al 30%.

El estudio del grupo de Western Washington sobre STK intracoronaria (19) fue el primer ensayo multicéntrico reportado, el cual incluyó 250 pacientes, de los que se sometió a trombolisis intracoronaria a 134 con un promedio de 4.5 horas de haber iniciado el cuadro clínico, sin observarse mejoría en la fracción de eyección, modificándose en forma importante la mortalidad a 30 días en el grupo de estreptoquinasa intracoronaria (3.7%) con respecto al grupo control (11.2%) y el control a 1 año fue de 8.2% vs 14.7%. Sin embargo este manejo tiene dos inconvenientes el primero de requerir un equipo de hemodinamistas al momento en que se presenta el paciente con IAM lo que es costoso y poco práctico y segundo que el paciente tenía por consecuencia que ser trasladado a un centro de tercer nivel para su manejo con el consecuente retraso en su tratamiento, factor altamente inconveniente en la mayor parte de las circunstancias.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Por lo que se propuso su vía de administración intravenosa estableciendo criterios clínicos, (disminución del dolor, arritmias) electrocardiográficos (descenso del ST a más del 30% de su valor inicial) y enzimáticos (lavado enzimático temprano, esto es en las primeras 12 horas) reportándose con estos criterios una reperfusión de hasta el 96%, sin embargo al realizarles la coronariografía de control, el porcentaje de reperfusión disminuía hasta 50%, más habrá que recalcar que en ese tiempo, aún no se había establecido la dosis ideal para ningún trombolítico.

Estudios recientes como el de Ganz y cols realizado en la Universidad de California han sido diseñados con el propósito de validar a los diversos marcadores clínicos de reperfusión, utilizando la angiografía coronaria precoz como patrón de referencia (estándar de oro), habiéndose establecido como marcadores primarios de reperfusión a la disminución rápida y progresiva del dolor y a la disminución del supradesnivel del segmento ST como marcador fiable de reperfusión con flujo grado 3 de TIMI (20).

Fue en 1983 que se inició el proyecto del Grupo para el Estudio de la Trombolisis en el Infarto Miocárdico (TIMI) (21) fase 1 que se diseñó para observar el comportamiento trombolítico de la STK y el rt-PA por vía intravenosa y sus efectos colaterales, mediante la realización de coronariografía previa a la inclusión de los pacientes en el estudio, determinándose la clasificación de TIMI para flujo coronario (grado 0 sin perfusión, grado 1 mínima perfusión, grado 2 perfusión parcial, grado 3 perfusión completa). Se incluyeron 157 pacientes a quienes se les administró rt-PA y 159 con STK. A los primeros se les administró una de las siguientes dosis de rt-PA 40mg, 20mg ó 20 mg en una, dos y tres horas o bien en el caso de la STK se les administró 1.5 millones de unidades en una hora. En pacientes con TIMI grado 2-3 a los 90 min la reperfusión fue para rt-PA del 56% vs 26% con STK, en aquellos con TIMI grado 0-1 la reperfusión fue del 62% con rt-PA vs 31% con STK. Aproximadamente el 66% presentó hematoma en el sitio de punción para el cateterismo. Siendo el hallazgo más importante

una reperfusión con rt-PA dos veces mayor que con la estreptoquinasa a los 90 min del tratamiento.

En 1985 surgió un reporte del Grupo Corporativo Europeo para el Estudio del Activador Recombinante del Plasminógeno Tisular (22) En este estudio la dosis de estreptoquinasa utilizada fue de 1.5 millones de unidades, mientras que la de rt-PA fue de 0.75 mg/kg en 90 minutos, no se les hizo coronariografía previa sino hasta los 60 a 90 minutos después de haber iniciado el tratamiento trombolítico.

Encontrándose a los 90 minutos que 70% de los pacientes que recibieron rt-PA vs 50% de los que recibieron estreptoquinasa mantenían permeable la arteria responsable del infarto.

En uno de los estudios mas grandes, en los que intervinieron 176 centros de cuidados coronarios, fue el del Grupo Italiano para el estudio de la Estreptoquinasa en el Infarto del Miocardio (GISSI)(23) y en donde por 17 meses se estudiaron 11,806 pacientes a los que se les dió estreptoquinasa (1.5 millones en una hora) vs terapia conservadora con terapia coadyuvante a base de heparina, azatioprina (sin estandarizar dosis), aproximadamente 40% de ambos grupos se le aplicó heparina subcutánea a dosis pequeñas y otro 20% la recibieron por vía IV o bien anticoagulante oral.

A los 21 días de seguimiento la mortalidad en el grupo de estreptoquinasa fue del 10.7% vs 13% en el grupo control, también se demostró que la mortalidad se reducía cuando se utilizaba el trombolítico dentro de las primeras 6 horas de haber iniciado los síntomas y que la mortalidad disminuía básicamente en el infarto de localización anterior y no así para los de localización posteroinferior o lateral. Los mejores resultado se tuvieron en los pacientes menores de 65 años. En general, se presentaron 0.3% de complicaciones asociadas a sangrado.

En la década de los 90s existen tres grandes estudios:

- 1.- GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto Miocardico) (Grupo Italiano para el Estudio de la Estreptoquinasa en el Infarto del Miocardio)(13)**
- 2. ISIS-3 (Third Internacional Study of Infarct Survival) (Tercer Estudio Internacional de Sobrevida en el Infarto) (14).**
- 3.- GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator to Treat Occluded Arteries) (Estudio Global sobre la Utilización de la Estreptoquinasa y el Activador Tisular del Plasminógeno en el Tratamiento de Trombosis Arterial) (24).**

TABLA COMPARATIVA

	<i>Reperusión</i>	<i>Sangrado</i>	<i>Mortalidad</i>
GISSI -2 (n= 20,891)			
<i>STK c/s heparina SC</i>	—	7.9	9.2
<i>rt-PA c/s heparina SC</i>	—	8.5	9.6
ISIS - 3 (n= 41,299)			
<i>STK c/s heparina SC</i>	—	4.5	10.6
<i>rt-PA c/s heparina SC</i>	—	5.2	10.3
GUSTO -1 (n = 41,021)			
<i>STK + heparina SC</i>	55.6	5.6	7.2
<i>STK+heparina IV</i>	61.0	5.8	7.4
<i>rt-PA acc.+heparina IV</i>	80.8	5.1	6.3
<i>rt-PA acc+STK+heparina IV</i>	73.1	5.6	7.0
HOSPITAL ABC (n=200)			
<i>STK IV + heparina IV</i>	83.3	9.1	10
<i>rt-PA + heparina IV</i>	89.9	2.8	4.3

Al realizar un ensayo comparativo de nuestros resultados con los de los grandes estudios multicéntricos es importante establecer la diferencia de poblaciones estudiadas en especial en cuanto al tamaño de la muestra. Iniciemos con la reperusión global la cual en nuestro medio es de 83.3% de STK vs 89.9% de rt-PA concordando con los estudios GISSI -2 e ISIS -3 los cuales concluían que no eran definitivos los regímenes trombolíticos para determinar una menor mortalidad y mayor reperusión; sin embargo tanto en el estudio mas reciente como es el GUSTO, como en el nuestro la diferencia reside en el trombolítico utilizado y en su forma de aplicación.

Es decir en el estudio del GUSTO como se puede observar en la tabla comparativa anterior el régimen que mayor reperusión logró fue el de rt-PA acelerada (80.8%) y en el nuestro fue de (89.9%) para el mismo trombolítico, es importante recalcar que nosotros observamos un comportamiento diferente según el trombolítico utilizado y el tiempo de retraso en su iniciación lo cual no ha sido reportado en la literatura. En los grupos de 0-2 y de 4-6 horas de retraso en el inicio del trombolítico la mayor reperusión se observó con los pacientes a los que se le administró rt-PA (98% - 91% respectivamente), entre 2-4 y < de 6 horas el más efectivo fue la estreptoquinasa (84% y 100%).

El emplear solo criterios clínicos para juzgar si existió o no reperusión, representa una limitación en la realidad de nuestros porcentajes, sin embargo Ganz (20), como ya se mencionó anteriormente demostró recientemente que la disminución en la elevación del ST y el cese del dolor, correlaciona con la permeabilidad de la arteria responsable del IAM, por lo que habría que profundizar más aún en el mecanismo de acción de cada trombolítico y tener un mayor número de pacientes para poder explicarse los resultados obtenidos.

En cuanto a los efectos colaterales por el uso de trombolíticos, como es el sangrado, los estudios multicéntricos dividen estos episodios como sangrado mayor y menor, definiéndose el primero como el requerimiento en la administración de una o mas unidades de sangre y el segundo como el observado solo en sitios de venopunción exceptuando cuando se le realiza coronariografía (25), reportándose para el sangrado global un rango de sangrado desde 4.5 hasta 8.2%. En nuestro estudio esta complicación se observó en forma más importante con la estreptoquinasa (9.14%) vs (2.8%) de rt-PA; al analizar por grupos la tendencia observada con la estreptoquinasa permaneció constante, el porcentaje de sangrado en los 3 grupos de estudio, no así en el grupo de 4 a 6 horas con rt-PA en que éste aumentó hasta en el 18%. El sangrado mayor fue de 3.5% para la STK (SNC,STD, mediastino y mama) y para el rt-PA (1.4%) que correspondió a sangrado en retroperitoneo, llamando la atención que no se encontró sangrado en SNC .

Al hablar de mortalidad la observada en el GISSI-2 y el ISIS-3 aún permanece en el rango de 9.6% a 10.6% utilizándose diversos esquemas tanto de tratamiento trombolítico como de coadyuvantes.

MORTALIDAD (%)

<i>Inicio del TT</i>	<i>HOSPITAL ABC</i>		<i>GUSTO</i>	
	<i>STK</i>	<i>rt-PA</i>	<i>STK</i>	<i>rt-PA</i>
<i>0 a 2 horas</i>	<i>5.8</i>	<i>6.4</i>	<i>5.4</i>	<i>4.3</i>
<i>2 a 4 "</i>	<i>12.2</i>	<i>3.7</i>	<i>6.7</i>	<i>3.7</i>
<i>4 a 6 "</i>	<i>13.6</i>	<i>0</i>	<i>8.3</i>	<i>10.4</i>

En nuestro estudio la mortalidad para el grupo de STK fue del 10% y para el rt-PA de sólo 2.8%, al desglosar en los grupos de estudio se determinó que en el grupo de 0-2 horas la mortalidad fue mayor para rt-PA (6.4%) vs (5.8%) con STK lo cual no concuerda con la literatura con respecto a que la reperfusión más temprana condiciona preservación de la función ventricular global y por ende mayor sobrevida sin embargo hay que recordar que el porcentaje de reoclusión reportando en el estudio del GUSTO para rt-PA fue

de (6.3%) vs (5.8%) de STK .En los grupos de 2-4 y 4-6 horas de retraso en la aplicación del trombolítico, la mortalidad disminuyó con el uso de rt-PA con respecto a STK, con significancia estadística en ambos grupos. La tendencia descendente observada con el uso de de rt-PA en mortalidad se vería confirmada al realizar medidas de función ventricular izquierda(fracción de eyección, GC, IC y movilidad de la pared ventricular) como en estudios mas profundos como el GUSTO .

Nuestros resultados dentro de la estrategia trombolítica puede definirse de la siguiente manera : el régimen que tiene mayor reperusión con menor morbilidad y mortalidad es el de rt-PA con respecto a la estreptoquinasa sin embargo es importante recordar que nuestra muestra aún es pequeña y que aunque coincide en muchos puntos con el Gusto, existen aún diversas variables que se tendrían que contemplar y analizar como sería el fenómeno de reoclusión, la función ventricular izquierda, la terapia coadyuvante tanto antitrombótica como de preservación y remodelación miocárdica, que en este estudio no se realizaron.

En el momento actual en nuestro medio el tratamiento trombolítico es la primera elección en el manejo del IAM, sin embargo están surgiendo nuevas terapéuticas como la angioplastia primaria realizada en las primeras 4 horas que está demostrando una disminución adicional en la mortalidad de hasta un 40% más.

El corazón de los animales es la base de la vida, el principio de todo, el sol de su microcosmos y la fuente de la cual depende todo su crecimiento y emana toda su fuerza y todo su poder (26).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Galindo LV, Barragán GR. Cardiopatías y Cirugía Cardiovascular en México. Tópicos de interés de la tercera reunión estatutaria. Epidemiología de las Enfermedades cardiovasculares en México. Editorial Prensa. México D.F. 1992;143-151.**
- 2.- Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring- The cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death and crescendo angina. Br. Heart J. 1985; 53 :363.**
- 3.- Miller RD, Burchell HB. Myocardial infarction with or without acute coronary occlusion. Arch Intern Med .1951;88:597.**
- 4.- Wasserman AG, Ross MR. Coronary thrombosis. Curr Probl Cardiol. 1989;6: 46.**
- 5.- Sharwn GVRK, Cella G. Thrombolytic therapy. N Eng J Med 1982;306:1268.**
- 6.- Van de Werf F, Ludbrook PA . Coronary thrombolysis with tissue type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction. N Engl J Med 1984;310:609.**
- 7.- Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of Streptococci. J Esp Med 1933; 58: 485.**
- 8.- Sherry S. The fibrinolytic activity of streptokinase activated human plasmin. J Clin Invest 1954; 72: 1321.**
- 9.- Spann JF, Sherry S. Coronary thrombolysis by intravenous streptokinase in acute myocardial infarction : acute and follow-up studies. Am J Cardiol 1984;53:655**
- 10.- Astrup T, Permin P. Fibrinolysis in animal organism. Nature (London) 1947;159:681.**

- 11.- Camiolo SM, Thorsen D, Astrup T. Fibrinogenolysis and fibrinolysis with tissue plasminogen activator, urokinase, streptokinase, activated human globulin and plasmin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971;138:277.
- 12.- Wallen P Activation of plasminogen with urokinase and tissue activator: Thrombosis and Urokinase. Academic Press,London 1977,p.91
- 13.- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto Miocardio GISSI-2 A Factorial randomized of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 with acute myocardial infarction. *Lancet*.1990;336: 65-71
- 14.-ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group ISIS-3, a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;339:753-70.
- 15.- Becker CR, Corrao JM. Activador del plasminógeno tisular recombinante: conceptos actuales y guía para el uso clínico en infarto agudo del miocardio. Parte I y II. *Am Heart J*. 1991;121:220-244.
- 16.- De Wood M, Spores J. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
- 17.- Chazov EL, Marveeva LS. Intracoronary administration of fibrinolysis in acute myocardial infarction. *Ter Arkh* 1976; 48: 8-19.
- 18.- Rentrop P., Blanke H., Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation* 1981;63:307.

19.- Kennedy J.W., Ritchie J.L., Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1983; 309: 1477.

20.- Ganz W, Prediman KS. Validación angiográfica de los marcadores clínicos de reperfusión. J. Am Coll Cardiol 1993;21:55-61.

21.-TIMI Study Group. The Thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI) trial phase I finding. N Engl J Med 1985;312:932.

22.- Verstraete M, Bernard R. Randomized trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: Report from the European Cooperative Study Group for recombinant tissue-type plasminogen activator. Lancet 1985;1:842.

23.- 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 1987 ;2:871.

24.- GUSTO trial results. An International randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction : N Engl J Med 1993;329:673-82.

25.- Cairns JA, Fuster V. Coronary Thrombolysis. CHEST 1992;102:482s.

26.- Harvey G., Estudio anatómico del movimiento del corazón y de las sangre en los animales, Londre 1628. Buenos Aires, Editorial Mc Editores. 1936;7.