

11205

71

Universidad Nacional Autónoma de México

**Facultad de Medicina
Dirección de Estudios de Posgrado**

**Instituto Nacional de Cardiología
"IGNACIO CHÁVEZ"**

**VALORACION NO INVASIVA DE LA REPERFUSION
DESPUES DE LA TROMBOLISIS CON TNK EN EL
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO**

**Tesis que para obtener Grado de
Especialista en Cardiología presenta:**

Dr. Francisco Javier Marín Gutiérrez.

Asesor de Tesis: Dr. Gerardo Vieyra Herrera.

México, D. F. Septiembre de 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



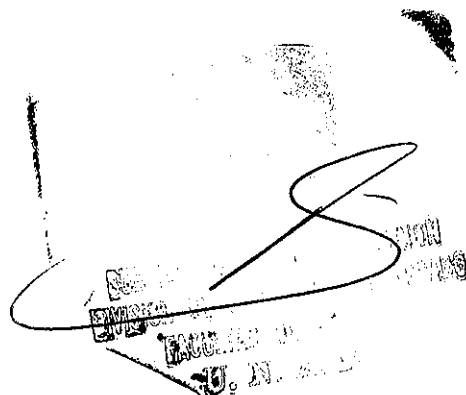
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

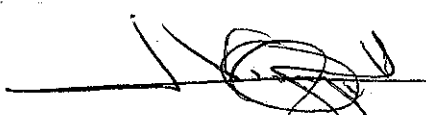
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Dr. Fause Attie Cury
Director General
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”

A handwritten signature in black ink is written over a rectangular stamp. The stamp contains some illegible text, possibly including the name of the institution.A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. F. Guadajajara Boo', written over a horizontal line.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo.
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Gerardo Vieyra Herrera', written over a horizontal line.

Dr. Gerardo Vieyra Herrera
Asesor de Tesis
Médico Adjunto de la Unidad de Cuidados Coronarios.
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS:

A Dios: Por darme la Gracia y privilegio de ser uno de sus hijos.

A Mis Padres: Por el apoyo incondicional, su gran Amor que han mostrado y dado hacia a mi.

A Mi Familia: Por su invaluable apoyo, tolerancia y amor.

A Mis Amigos: Los que siempre están cerca en los momentos de Felicidad y tristeza.

A Todos y cada uno de los pacientes ya que gracias a ellos nuestro conocimientos mejoran cada día.

En Especial:

A Ti Gloria: Por la fortuna de haberte encontrado, por tu AMOR y APOYO; el cual le doy gracias a dios.

Al Dr. Gerardo Vieyra Herrera: Por su Gran calidad Profesional y el apoyo mostrado durante mi Residencia, y su Amistad y conocimientos.

Al Dr. José Fernando Guadalajara Boo: Gracias por mostrar su experiencia Generosidad y paciencia hacia mi persona.

A Todo el Personal del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

INDICE

	<u>PAGINAS</u>
1. -Introducción	1-4
2. - Material y Métodos.	5-6
3. - Resultados	7
4. - Conclusiones	8-10
5. - Figura 1	11
6. - Figura 2	12
7. - Figura 3	13
8. - Figura 4	14
9. - Bibliografía	15-17

INTRODUCCION:

La reperfusión temprana y permeabilidad sostenida de la arteria responsable del infarto es un importante determinante de la sobrevida. De esta manera, la terapia del infarto agudo del miocardio puede ser adaptada al estado de la arteria responsable del infarto. El continuo monitoreo del estado de permeabilidad de la arteria responsable del infarto es necesario. La arteriografía coronaria es el "Gold Standard" para la valoración de la permeabilidad y oclusión. La angiografía provee únicamente información momentánea del estado de la arteria relacionada con el infarto, y esta técnica invasiva no es usada para un monitoreo continuo. (1,2)

Métodos no invasivos para monitoreo de la reperfusión de la arteria responsable del infarto incluyen marcadores clínicos (desaparición del dolor torácico), electrocardiográficos (Normalización del segmento ST y aparición de ritmo idioventricular acelerado) y monitoreo de proteínas cardiacas específicas en el plasma. (3,4)

La resolución del dolor torácico es muy subjetivo y esta frecuentemente relacionado con la medicación analgésica. Ciertas arritmias sugieren reperfusión y es específico, pero no suficientemente sensible, para detectar reperfusión. (5)

Desde que empezaron a usar los métodos de reperfusión miocárdica, es decir, desde que se utiliza la trombolisis, se ha tratado identificar los signos clínicos que indiquen

un buen resultado con estos procedimientos. Se consideran de valor: la disminución del dolor, la disminución del supradesnivel del segmento ST en el ECG y la aparición del ritmo idioventricular acelerado.

También se consideran útiles: el incremento brusco de la creatin-cinasa o de la creatinin-fosfocinasa (CK o CPK), así como de su fracción MB (CPK-MB). Se ha encontrado diferentes grados de sensibilidad de los criterios electrocardiográficos; así, por ejemplo, la disminución de 50% del segmento ST tiene sensibilidades que va del 71 a 85% con una especificidad que va de 55 a 89%; la aparición de RIVA (ritmo idioventricular acelerado) tiene una sensibilidad aproximada de 75% y una especificidad de 77%.

La desaparición del dolor precordial que se presenta cuando se recanaliza una arteria coronaria obstruida es un buen marcador de éxito del procedimiento. Es importante la relación de el comportamiento del dolor precordial durante la trombolisis se comporta en forma semejante a los cambios observados del segmento ST, es decir ambos parámetros aumentan o disminuyen de forma paralela durante el tiempo que dura la trombolisis. Aunque el dolor puede desaparecer en los sujetos en los que solo se obtiene un flujo TIMI 1 o 2 con terapia trombolítica, en aquellos en los que se obtiene flujo TIMI 3 característicamente se observa que la desaparición del dolor es mas rápida. Shah y Cols.⁽⁶⁾ Encontraron que después de algunos "altibajos", el dolor precordial disminuye en su intensidad a los 51 + - 20 minutos de haber iniciado la reperfusión en los pacientes que alcanzan flujo TIMI 3, para desaparecer por completo entre los 3 y los 50 minutos, a partir de dicho descenso. Este criterio se puede modificar o disminuir su especificidad cuando se utilizan dosis altas de analgésicos, sobre todo si consideramos que el empleo habitual del infarto agudo del miocardio es con analgésicos opiáceos. (7)

La disminución de del supradesnivel del segmento ST como marcador útil de la evaluación del resultado de la trombolisis debe de observarse a través de un monitoreo electrocardiográfico continuo y a través de la toma de trazos electrocardiográficos cada cinco, diez o 15 minutos de acuerdo con la recomendación de varios investigadores. Tal recomendación se hace debido al hecho bien conocido de que existe una variabilidad normal del segmento ST tiene valor cuando es mayor del 50%, de acuerdo con el hecho observación de que frecuentemente el segmento ST sin regresar a la línea isoelectrica, disminuye en tal porcentaje en los casos en los que se obtiene una adecuada recanalización comprobada por angiografía. (8,9)

Múltiples estudios han mostrado que la aparición de ritmo idioventricular acelerado es mas frecuente cuando se produce la reperfusión que durante el episodio isquemico por lo que la aparición de ritmo idioventricular acelerado si se considera un criterio de reperfusión. (10) Cabe señalar que, debido a su baja incidencia se trata de un criterio muy específico pero menos sensible. (11) Por otra parte la reperfusión de los infartos de localización inferior se asocia a bradicardia sinusal y/o hipotensión arterial sistémica mediante el reflejo denominado de Bezold-Jarisch, que explica el compromiso de la arteria del nodo sinusal. (12)

Los marcadores bioquímicos, de las cuales la denominadas sustancias cardíacas son enzimas intracelulares que se liberan cuando existe Daño miocárdico. (13) En el infarto agudo del miocardio se liberan la creatinin cinasa y la creatinin fosfocinasa (CK y 3 CPK), la deshidrogenasa láctica (DHL) y la transaminasa glutamin oxalacetica (TGO).(14) Las cifras de estas enzimas aumentan progresivamente en la sangre

durante las horas o los días siguientes a la instalación del infarto. De estas enzimas la CK es la primera que aumenta su nivel en la sangre, poco después de iniciada la reperfusión, los niveles sericos de la CK se elevan precozmente en los pacientes sometidos a terapia de reperfusión en quienes si se alcanza la reperfusión. (15,16) De igual forma se ha demostrado que el pico máximo de la elevación temprana de la CK serica y la presencia de elevación precoz de dicha enzima son marcadores útiles de reperfusión que se utilizan diariamente en la practica clínica a través de la denominada curva enzimático, que se obtiene al monitorizar los niveles de CK y su fracción MB mediante medición de tales enzimas cada cuatro a seis horas.(17,18,19)

El Tenecteplase es una variante genéticamente modificada del Alteplase, proporcionando un nuevo nivel en la terapia fibrinolítica del infarto agudo del miocardio, con los potenciales beneficios de disminución de la mortalidad a los 30 días, reduciendo las complicaciones ocasionadas por sangrados mayores, y su administración simple en bolo. (20, 21,22)

MATERIAL Y METODOS

PACIENTES:

Se trata de un trabajo retrospectivo, observacional sobre los pacientes con infarto agudo al miocardio (IAM) de menos de 6 hrs de evolución que ingresaron al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" entre el periodo comprendido de (Nov. 2000 a Abril 2001). Los cuales fueron trombolizados con un nuevo trombolítico el Tenecteplase (TNK) una variante modificada genéticamente de Alteplase. Se analizaron un total de 25 expedientes de pacientes con IAM sometidos a tratamiento fibrinolítico según las indicaciones y contraindicaciones internacionalmente aceptadas.

Los pacientes se trombolizaron con TNK en bolo de acuerdo a el peso de cada paciente: Pacientes de menos de 60 Kg. se administro 35 mg TNK. De 60-69 kg. se administro 40mg, de 70-79 kg. se administro 45 mg, y mas de 90 kg. 50 mg.

Se revisaron los criterios clínicos reconocidos de reperfusión después de la trombolisis como son:

- 1.-Desaparición del dolor en el curso de 60 minutos de iniciada la trombolisis.
- 2.-Disminución del supradesnivel del segmento ST de mas del 50% a los 90 minutos de iniciada la trombolisis.
- 3.-Elevación enzimática temprana de CPK con pico máximo de 1000 US a las 6 hrs. de iniciada la trombolisis.

4.-Aparición de arritmias de reperfusión reconocida por la presencia de electrocardiograma con Ritmo idioventricular acelerado posterior al inicio de la trombolisis y entre los posteriores 60 minutos.

La presencia de los cuatro criterios clínicos, enzimáticos y eléctricos se considero como reperfusión posterior a la trombolisis.

La ausencia de los cuatro criterios clínicos, enzimáticos y eléctricos se considera sin reperfusión posterior a la trombolisis.

Se analizaron los grupos de edades de los pacientes trombolizados con TNK.

Se analizaron la localización del IAM de los pacientes trombolizados con TNK.

Se analizaron el porcentaje de pacientes trombolizados con TNK que presentaron criterios clínicos, enzimáticos y eléctricos de reperfusión.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 25 expedientes correspondientes a 25 pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con diagnóstico de Infarto Agudo al miocardio (IAM). Los cuales se trombolizaron con TNK.

De la totalidad de 25 pacientes la gran mayoría fueron hombres 21 (84%), las mujeres fueron 4 (16%) (Figura 1).

De los 25 pacientes que fueron trombolizados, la localización del infarto fueron divididos en los siguientes grupos (Figura 2)

Infartos Posterioinferiores un total de 10 pacientes (40%).

Infartos Anteroseptales un total de 3 pacientes (12%).

Infartos Anteroapicales un total de 7 pacientes (28%).

Infartos laterales un total de 1 paciente (4%).

Infartos Anteriores extensos un total de 4 pacientes (16%).

El número de pacientes que presentaron los cuatro criterios de reperfusión fueron 21 (84%). De estos fueron un total de 18 hombres y 3 mujeres. 86% vs. 14% (Figura 3).

El número de pacientes que no presentaron criterios de reperfusión fueron 4 (16%).

De estos fueron un total de 3 hombres y 1 mujer (75% vs. 15%) (Figura 4).

La localización del infarto de los pacientes que no presentaron criterios clínicos de reperfusión fueron 4 de localización anterior en todos los casos.

La media de edad de los 25 pacientes incluidos en este estudio fue de 59.4 años.

CONCLUSIONES

Hasta el momento ha quedado claro el beneficio de obtener reperfusión en los pacientes que sufren un Infarto Agudo al Miocardio y que son sometidos a trombolisis, puesto que este es el factor clave para decidir la conducta terapéutica posterior, además esta estrechamente relacionada con el concepto angiografico de arteria permeable la cual ha quedado demostrado que es el factor mas determinante de la morbi-mortalidad del Infarto del Miocardio. En vista de que la reperfusión farmacologica en México es la principal arma terapéutica en contra del infarto.

Tomando en cuenta lo anterior y dentro del marco epidemiológico de salud de México, la principal terapéutica de reperfusión en pacientes que sufren de Infarto al Miocardio en México es la trombolisis, a partir de esta premisa es de importancia extrema detectar la reperfusión por métodos no invasivos y a poco costo debido a que la existencia de laboratorios de Hemodinámica en el sector salud de México es inferior al 1% de sus centros de atención Medica. Por lo cual el acceso a dichos laboratorios de Hemodinámica de los pacientes que sufren de Infarto al Miocardio es limitado.

Por lo anterior pese a que no se logra un 100% de sensibilidad y especificidad con los métodos no invasivos para asegurar la reperfusión del Infarto agudo al Miocardio, la presencia de dichos nos presentara otro escenario clínico a diferencia de los pacientes que no los presentan.

En el estudio de los expedientes de pacientes trombolizados con un nuevo trombolítico en México el TNK (Tenecteplase), se incluyeron solo 25 pacientes, de los cuales se obtuvieron los 4 criterios no invasivos de reperfusión en 21 de ellos (84%), lo cual correlacionaría clínicamente con restablecimiento del flujo de la arteria coronaria epicardica responsable del Infarto del Miocardio, por lo cual la conducta terapéutica posterior se modificaría, debido a que es el principal indicador de morbi-mortalidad en los pacientes que sufren Infarto al Miocardio, se espera en ellos menos complicaciones de su internamiento y por consiguiente la estabilización del cuadro agudo para que puedan ser referidos a centros de 3er nivel donde se cuente con laboratorios de Hemodinámica y se estudie objetivamente la anatomía coronaria, asegurando la permeabilidad coronaria.

Es de suma importancia que todos los Trabajadores de la salud que se encuentran involucrados en el equipo multidisciplinario que da atención a los pacientes sufren de Infarto Agudo al Miocardio, entiendan el concepto de "reperfusión", las armas clínicas de la cual se dispone en el 100% de los Hospitales de 2do Nivel de nuestro medio, para asegurarla y así intentar referir con prontitud a los centros de 3er nivel a todos los enfermos que por métodos no invasivos no se asegure la "reperfusión" posterior a la trombolisis y por consiguiente la permeabilidad coronaria.

La trombolisis con TNK (Tenecteplase) parece que demuestra una tasa de reperfusión (84%) demostrada por marcadores no invasivos superior a las observadas con los trombolíticos de generación más antigua (Estreptocinasa y Reteplase), una vez que se disponga de TNK en el mercado farmacéutico de México se deberá corroborar esta premisa establecida en este estudio observacional. Que en los pacientes con Infarto Agudo al Miocardio sean trombolizados con TNK, se identifiquen los marcadores de "reperfusión" no invasivos y se correlacione con los Hallazgos angiografico de Flujo TIMI 1, 2,3 respectivamente.

Nuestro estudio marca la pauta a seguir en la evaluación de nuevas estrategias médicas de "reperfusión", los nuevos trombolíticos y la evaluación de la "reperfusión" por métodos no invasivos, en correlación con el "Gold Standard" de la "reperfusión" que es la angiografía coronaria.

PACIENTES TROMBOLIZADOS CON TNK DIVIDIDOS POR SEXO

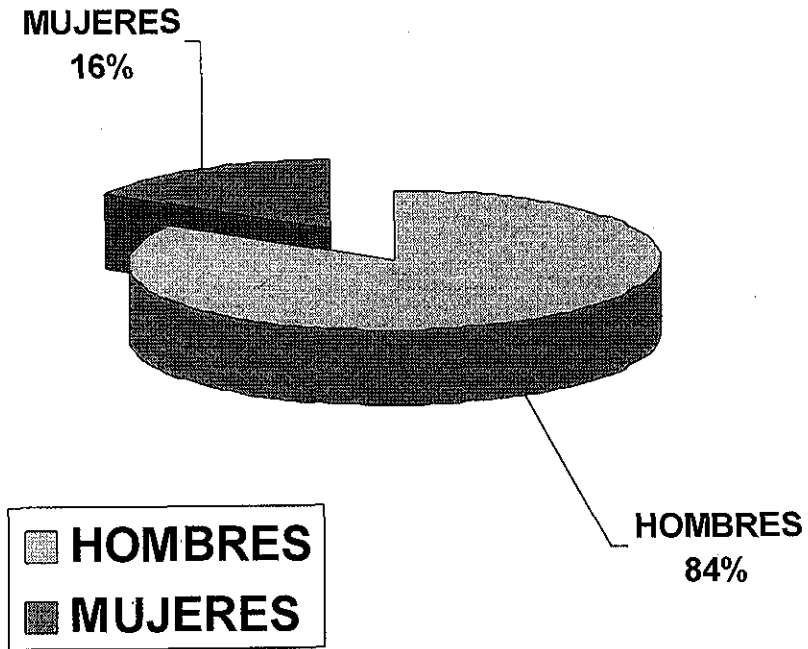


FIGURA 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LOCALIZACION DEL INFARTO

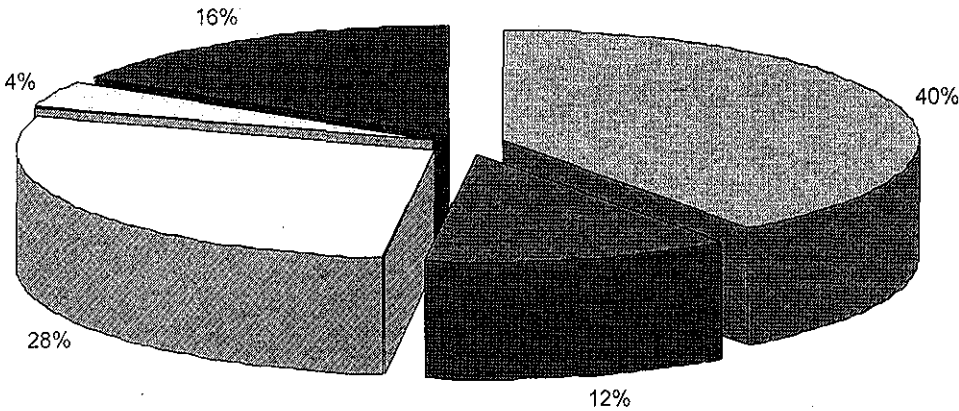
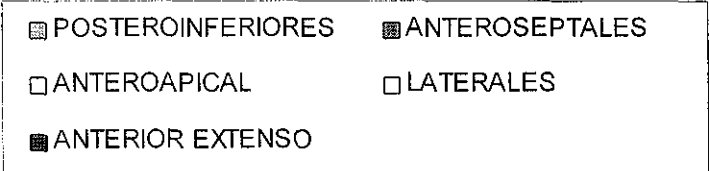
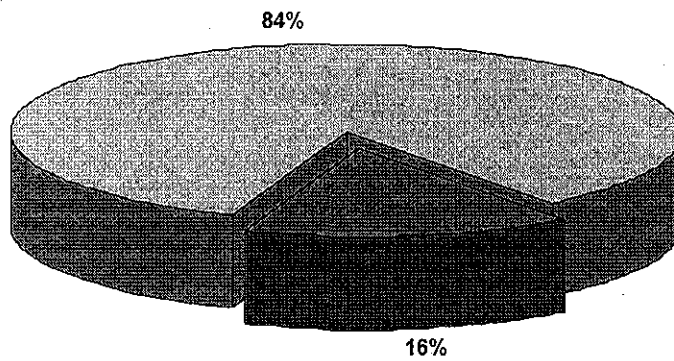


Figura 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS POST-TROMBOLISIS



■ Reperfundidos ■ No reperfundidos

Figura 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES QUE NO PRESENTARON REPERFUSION

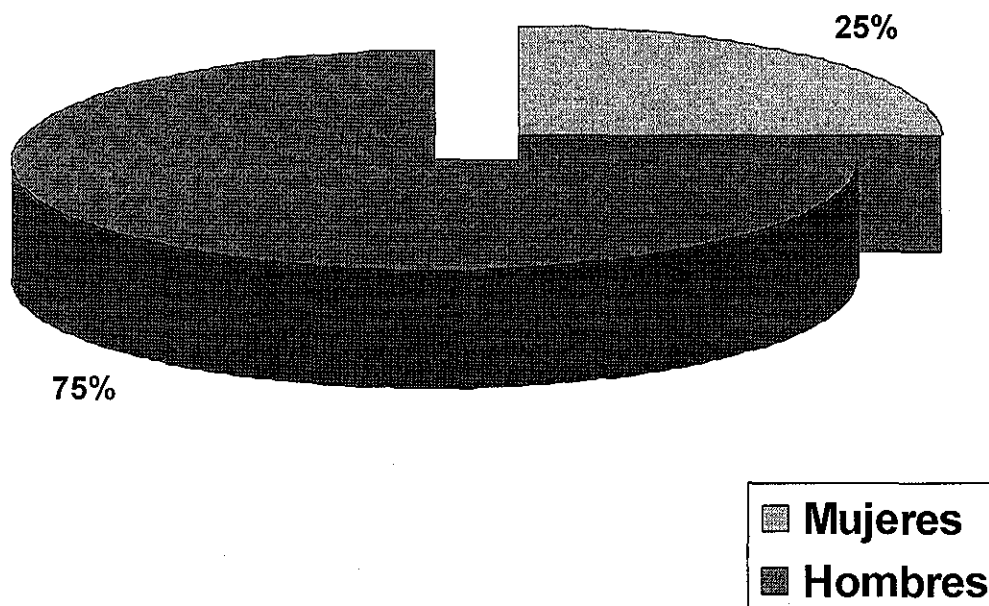


Figura 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Klootwijk P, Cobbaert C, Fioretti P, Kint PP, Simoons ML. Noninvasive assessment of reperfusion and reocclusion after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1993;72:75G-84G.
- 2.-Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, Meinertz T, Just H. Assessment of coronary patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:44-49.
- 3.-Gore JM, Ball SP, Corrao JM, Goldberg RH. Arrhythmias in the assessment of coronary artery reperfusion following thrombolytic therapy. *Chest.* 1988; 94:727-730.
- 4.-Miller FC, Krucoff MW, Satler LF, Green CE, Fletcher RD, Del Negro AA, Pearle DL, Kent KM, Rackley CE. Ventricular arrhythmias during reperfusion. *Am Heart J.* 1986; 112:928-932.
- 5.-Ganz W, Geft I, Shah PK, Lew AS, Rodríguez L, Weiss T, et al. Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;53(9):1209-1216.
- 6.-Shah PK, Cercek B, Lew AS, Ganz W: Angiographic validation of bedside markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(1):55-61.
- 7.-Christian TF, Milavetz JJ, Miller TD, Clements IP, Holmes DR, Gibbons RJ: Prevalence of spontaneous reperfusion and associated myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135(3):421-427.
- 8.-Bren GB, Wasserman AG, Ross AM: The electrocardiogram in patients undergoing thrombolysis for myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76 (suppl. II):18-24.
- 9.-Kwon K, Freedman SB, Wilcox I, Allman K, Madden A, Carter GS, et al: The unstable ST segment early after thrombolysis for acute infarction and its usefulness as a marker of recurrent coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1991;67(2):109-115.
- 10.-Gorgels APM, Vos MA, Letsch IS, Verschuuren EA, Bar FWHM, Janssen JHA, et al: Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:231-235.

BIBLIOGRAFIA

- 11.-Esente P, Giamboartolomei A, Gensini GG, Dator C: Coronary reperfusion and Bezold-Jarish reflex (Bradycardia and hypotension). *Am J Cardiol* 1983;52(3):221-224.
- 12.-Wei JY, Markis JE, Malagold M, Brandwald E: Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67(4) 796-781.
- 13.-Vatner SF, Baih H, Manders WT, Maroko PR: Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 1978;61:1048-1056.
- 14.-Lewis BS, Ganz W, Laramée P, Cercek B, Hod H, Shah PK, et al: Usefulness of a rapid initial increase in plasma creatin kinase activity as a marker of reperfusion during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62:20-24.
- 15.-Garabedian HD, Gold HK, Yasuda T, Johns JA, Finkelstein DM, Galvin RJ, et al: Detection of coronary artery reperfusion with creatine kinase-MB determination during thrombolytic therapy: correlation with acute angiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:729-734.
- 16.-Wei JY, Markis JE, Malagold M, Grossmann W: Time course of serum cardiac enzymes after intracoronary thrombolytic therapy. *Arch Intern Med* 1985;45:1596-2000.
- 17.-Gore JM, Roberts R, Ball SP, Montero A, Goldenberg RJ, Dalen JE: Peak creatin kinase as measure of effectiveness of thrombolytic for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:1234-1238.
- 18.-Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W: Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and non-reperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;67:1360-1367.
- 19.-Goldman LE, Eisenberg MJ. Identification and management of patients with failed thrombolysis after acute myocardial infarction. *Ann of Int Med* 2000 ;132:7. 556-565.

BIBLIOGRAFIA

20.-Araiz Burdio JJ, Trallero GR, Calderero Abad JL, Millastre Benito A, Civeira Murillo E. Métodos no invasivos de valorar la reperfusión en el infarto agudo de miocardio: enzimas y gammagrafía cardíaca con MIBI-SPECT. *Rev Esp Cardiol* 1998 Vol 51 Num 9.740-750.

21.-Van de Werf FJ, ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT -3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.