



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**NUEVAS DOSIS DE ESTREPTOQUINASA
EN EL TRATAMIENTO DE TROMBOEMBOLIA
PULMONAR EN SUJETOS
PREVIAMENTE SANOS**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
C A R D I O L O G O
P R E S E N T A**

DRA. MA. DE LOURDES GARCIA MOLLINEDO

ASESOR: DR. ROBERTO ARRIAGA NAVA



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. Moisés Cutiel Calderón Abbo
Director del Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional
Siglo XXI.

Dr. Jesús Salvador Valencia Sánchez
Director de Educación
e Investigación en Salud
Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dr. Armando Mancilla Olivares
Jefe de la División
de Investigación en Salud
Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dr. Roberto Arriaga Nava
Asesor de Tesis.
Jefe de Urgencias y Consulta Externa
Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

A mi Padre y Madre:
Por la herencia del tesoro que conservo,
por entender y aceptar mis inquietudes y emociones.

A mi mejor amiga : Mi hermana
Por su gran esfuerzo por enseñarme la fortaleza y
disciplina.
Por compartir conmigo el terreno profesional y
nuestra identificación femenina.

A mis hermanos, Sergio y Marco:
Por gozar conmigo mis disparos de alegría
y entender mis momentos de tristeza.

Finalmente, con agradecimiento y respeto a :

La máxima figura masculina en el campo de la
ciencia, al Dr. Carlos Jerjes-Sanchez Diaz, por sus
consejos, ejemplos, por rescatarme y permitir
compartir con él los sacrificios y satisfacciones
de nuestro quehacer científico.

I N D I C E

INTRODUCCION	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
OBJETIVOS	7
HIPOTESIS	8
IDENTIFICACION DE VARIABLES	9
CRITERIOS	12
Inclusion, no inclusion y exclusion	
METODOLOGIA	13
METODO ESTADISTICO	17
RESULTADOS	18
ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	21
LIMITACIONES DEL TRABAJO	26
CONSIDERACIONES	27
CONCLUSION	28
ANEXOS:	
CRONOGRAMA DE TRABAJO	29
TABLA 1	30
TABLA 2	31
TABLA 3	32
TABLA 4	33
TABLA 5	34
FIGURA 1	35
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36

INTRODUCCION:

La morbilidad y mortalidad secundaria a tromboembolia Pulmonar (TEP) que recibe tratamiento con heparina no ha sufrido modificación en los últimos años. En 1977 la FDA (Federal Drug Administration) aprobò el uso de estreptoquinasa (EQ) en esta entidad utilizando dosis de 250 000 U/30 minutos e infusión continua de 100 000 U/h durante 24 horas, régimen terapéutico que permanece vigente hasta 1994.

Los resultados de estudios que han ensayado este esquema terapéutico en TEP sugieren que la terapia trombolítica ha logrado mejorar la perfusión pulmonar, acortar la fase de insuficiencia ventricular derecha y obtener una mejoría sostenida de la hemodinámica cardiopulmonar a corto y a largo plazo.

En los últimos años se han estudiado diferentes esquemas con estreptoquinasa en TEP masiva: Leeper y cols. utilizaron dosis reducidas en infusiones largas en TEP masiva, esta dosis fue efectiva, pero tuvieron complicaciones hemorrágicas mayores.

Por otra parte, Osbeck y cols utilizaron también en TEP masiva y estado de choque dosis altas en infusiones rápidas con éxito y sin complicaciones hemorrágicas.

Estos resultados sugieren que la ventaja de este régimen está en la inducción de lisis endógena que

significa: a) mayor formación del complejo activador EQ-plasminógeno b) aumento de la proporción de este complejo de 10:1 c) mejor difusión y lisis más eficiente d) y menor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Con el objetivo de conocer la efectividad y seguridad de la trombolisis farmacológica con estreptoquinasa en dosis altas e infusiones rápidas en TEP, se ha diseñado este estudio retrospectivo en el que se revisará la experiencia del Hospital de Cardiología CMN siglo XXI en los últimos dos años con los pacientes en los que se ha utilizado este régimen terapéutico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La terapia trombolítica puede inducir efectos benéficos en términos de morbilidad, mortalidad y sobrevida en la fase aguda de la TEP.

El esquema terapéutico aceptado desde hace 16 años ha sido sometido a ciertos cuestionamientos por algunos investigadores, con el afán de encontrar la dosis ideal de trombolítico en esta entidad.

La dosis de 1, 500 000 U de estreptoquinasa se ha estudiado ampliamente en pacientes con IAM con un índice de reperfusión en las primeras 4 horas, de aproximadamente 65% y con baja incidencia de complicaciones hemorrágicas.

Sin embargo, en el tratamiento de la TEP los estudios que han ensayado esquemas terapéuticos con dosis altas e infusiones rápidas de estreptoquinasa son insuficientes.

Consideramos que debido a la dimensión del trombo, al consumo del trombolítico, al interés por lograr lisis endógena y mantener un estado lítico prolongado, se requieren estudios que ensayen dosis altas e infusiones rápidas y que permitan conocer la utilidad, seguridad y eficacia de esta modalidad terapéutica.

OBJETIVOS:

ESPECIFICO:

1.-Conocer si la trombolisis farmacológica a dosis alta e infusión rápida es útil, eficaz y segura en el tratamiento de la TEP en pacientes previamente sanos.

GENERALES:

1.-Demostrar si el uso del trombolítico produce mejoría clínica y estabilidad cardiopulmonar en la fase aguda de TEP.

2.-Establecer la relación entre el uso de dosis altas de trombolítico con la presentación de complicaciones hemorrágicas.

3.-Estimar la sobrevida a corto plazo en pacientes con TEP tratados con altas dosis de EQ.

HIPOTESIS :

1.- La dosis alta e infusión rápida de estreptoquinasa es efectiva para lograr reperfusión vascular pulmonar en pacientes con TEP aguda .

Hipótesis nula:

La dosis alta e infusión rápida de estreptoquinasa es ineficaz para lograr reperfusión vascular pulmonar en pacientes con TEP aguda.

2.- La dosis alta e infusión rápida de estreptoquinasa es segura en el tratamiento de TEP aguda.

Hipótesis nula:

La dosis alta e infusión rápida de estreptoquinasa es poco segura en el tratamiento de TEP aguda.

IDENTIFICACION DE VARIABLES:**INDEPENDIENTE:**

TEP: Para realizar el Dx. de TEP se tomaron en cuenta las siguientes variables:

a) indicadores mayores de riesgo como:

obesidad, embarazo, cirugía, reposo en cama, traumatismo de miembros, uso de anticonceptivos, viajes prolongados b) manifestaciones clínicas: disnea súbita, angina, dolor pleural, hemoptoicos, síncope, síndrome de bajo gasto, estado de choque, insuficiencia respiratoria, 3er ruido derecho, cianosis central y/o periférica. c) ECG: taquicardia o bradicardia (12), P pulmonar, AQRS $> + 90^{\circ}$ o $> -30^{\circ}$ por bloqueo de la subdivisión anterior de la rama derecha del haz de His (13), sobrecarga sistólica de Cabrera tipo I, II, III y IV. RX de tórax: Cardiomegalia I o II, dilatación de cavidades derechas y de la arteria pulmonar, oligohemia, amputación de una o dos arterias pulmonares, infarto, hemorragia y/o edema pulmonar, elevación de uno o dos hemidiafragmaas, atelectasias laminares, derrame pleural. e) gasometría: con hipoxemia ($PaO_2 < 64 \text{ mmHg}$) o normoxemia. Gamagrama ventilatorio/perfusorio (V/Q): probabilidad alta: uno o más defectos de perfusión segmentarios o mayores con ventilación normal o con defectos ventilatorios de tamaño menor que los perfusorios. Probabilidad intermedia: defectos perfusorios segmentarios o mayores con defectos ventilatorios iguales o mayores.

Probabilidad baja: defecto perfusorio menor que segmentario (14). Flebocentellografia de miembros inferiores (FCSMI): positiva para trombosis venosa profunda (TVP) si hay zonas de hipercaptacion unica o multiples (15).

Ecocardiogramas: dilatacion y trastornos de la movilidad de cavidades derechas, movimiento paradójico, desplazamiento del septum hacia la izquierda, HAP (hipertension arterial pulmonar) e insuficiencia tricuspidea sin hipertrofia del ventriculo derecho.

VARIABLES DEPENDIENTES:

ESTREPTOQUINASA:

Forma de dosificación: Polvo blanco liofilizado con 1,500 000 UI de EQ.

Dosis individual: 1,500 000 UI diluida en 100 cc de solución fisiológica al 0.9% en un tiempo de infusión de 60 min, por via intravenosa a través de vena periférica.

SUJETO SANO: Sin cardiopatía o neumoopatía previas. Sin enfermedades sistémicas o crónicas detectadas.

EFICACIA: Para evaluar la efectividad de la terapia trombolítica, se realizará durante la primera hora una cuidadosa evaluación del comportamiento clínico, electrocardiográfico, radiográfico y de la PaO₂. La efectividad en las primeras 24

hrs se considerò en relación a mejoría clínica, de la HAP, desaparición de los defectos de perfusión, de la TVP, TEP recurrente y mortalidad.

SEGURIDAD: Se definirá en cuanto a la presencia de complicaciones hemorrágicas . Hemorragia mayores: a) reducción del Hto > 15% b) pérdida > 5 g de Hb c) presencia de hemorragia intracraneana, intrapulmonar, sangrado de tubo digestivo. Hemorragia menores: a) disminución del hto del 10 al 15% b) disminución de la hb de 3 a 5 mg en 10 días.

DISÑO DEL ESTUDIO:

TIPO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, clínico.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Se estudiarán los 30 pacientes que siendo mayores de 16 años y menores de 75 años de edad, hombres o mujeres, sin cardiopatía o neumopatía previa y con Dx. de tromboembolia pulmonar aguda masiva o no masiva ingresaron al servicio de Urgencias en los últimos 2 años con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Edad mayor a 16 años y menor a 75 años.
- 2.- De cualquier sexo.
- 3.- Con diagnóstico de TEP masiva o no masiva
- 4.- Con cualquier valor de niveles séricos de: ES, DS, TP, TPT, plaquetas, BH, gasometria capilar.
- 5.- Pacientes que hayan autorizado su inclusión mediante consentimiento por escrito.
- 6.- Pacientes dentro de los primeros 14 dias del inicio de los sintomas. (11)
- 7.- Sin antecedente de TEP previa.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- 1.- Con cardiopatía o neumopatía previa
- 2.- Inicio de los sintomas de TEP mayor de 14 dias.
- 3.- Con contraindicación absoluta para el uso del trombolítico
- 4.- Con antecedentes de trombolisis farmacológica previa .

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- 1.- Pacientes que abandonaron el estudio y el seguimiento.
- 2.- Pacientes con enfermedades crónica que puede interferir con la evaluación del estudio.

METODOLOGIA:**MEDICION DE VARIABLES:**

Para evaluar la efectividad de la terapia trombolitica, se considerò durante la primera hora, una cuidadosa evaluacion del comportamiento clinico, electrocardiografico, radiografico y de la PaO₂ antes y después del tratamiento con estreptoquinasa. La evaluación cualitativa y cuantitativa del gamagrama V/Q, FCGMI y del ecocardiograma fue realizada en todo momento por médicos especialistas que desconocian la terapeutica y el diagnóstico establecido.

La efectividad en las primeras 24 hr, se considero en relacion a mejoria: a) clinica. b) de la HAP. c) desaparicion de los defectos de perfusion. d) de la TVP. e) a TEP recurrente. f) y mortalidad. En el seguimiento: a) sobrevida. b) TEP de repeticion. c) clase funcional. d) grado de HAP.

DIAGNOSTICO DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR:

Se sustento el diagnostico de TEP por la presencia de uno o mas indicadores de riesgo mayor, alta sospecha clinica y:

- a) gamagrama V/Q de alta probabilidad con o sin TVP, con o sin alteraciones ecocardiograficas.
- b) gamagrama V/Q de probabilidad intermedia o baja con TVP y/o alteraciones ecocardiograficas.
- c) en casos de estado de choque cardiogénico, con alteraciones ecocardiograficas

Una vez realizado el diagnóstico de TEP se definió:

TEP masiva: a la presencia de 9 o más segmentos afectados en un gammagrama V/Q (19) con o sin estado de choque cardiogénico (TAS < 90 mmHg sin apoyo inotrópico o > 100 mmHg con apoyo inotrópico, oliguria < .5 ml/kg/ hr, acidosis metabólica, manifestaciones simpaticoadrenérgicas).

TEP no masiva: con afección de menos de 9 segmentos en el gammagrama V/Q (18) y/o TVP extensa.

PROCEDIMIENTO:

Al paciente con sospecha clínica de TEP admitido al servicio de Urgencias se le realizó los siguientes:

Toma de signos vitales, análisis de pruebas sanguíneas, electrocardiograma de 12 derivaciones, radiografía de tórax . Se realizó Gammagrama pulmonar V/Q pretrombolisis y dentro de las primeras 24 horas posttrombolisis; el Gammagrama ventilatorio se realizó con xenon 133 en proyección PA y el perfusorio con macroagregados de albumina marcada con tecnecio 99 en proyecciones anterior, posterior, laterales derecha e izquierda, y oblicuas.

También se realizó Flebografía radioisotópica de Ms Is (FRIMI) estática y dinámica con macroagregados de albumina marcada con tecnecio 99. Asimismo se evaluó la dinámica cardiopulmonar mediante un ecocardiograma Doppler pulsado

continuo y señal codificada a color en proyecciones paraesternal, longitudinal, transversal, en eje corto, apical, longitudinal y 4 cámaras. Se determinó el diámetro diastólico y sistólico de ambos ventrículos, movilidad de cavidades derechas e izquierdas, FE, movimiento paradójico del septum, desplazamiento septal. La presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), se calculó en presencia de insuficiencia tricúspideas con la ecuación modificada de Bernoulli, con la siguiente fórmula: el gradiente tras tricúspideo $\times .23$ y en su ausencia, el periodo preexpulsivo/ de aceleración/51-14.

Una vez que se realizó el diagnóstico se utilizó una dosis EQ de 1,500,000 UI diluida en 100 cc de solución fisiológica al 0.9% en un tiempo de infusión de 60 min, por vía intravenosa a través de vena periférica. Al terminar, se aplicó un bolo de 10,000 U de heparina seguido de 1,000 U/hr mediante bomba de infusión continua que se modificó de acuerdo a la curva de trombina o ttp. Al 5o día y en forma simultánea con la infusión de heparina se inició acenocumarina por vía oral. A su egreso se continuó con esta forma de anticoagulación a niveles terapéuticos (trombotest < 15%), por 3 meses o por tiempo indefinido de acuerdo a la presencia o no de indicadores de riesgo.

COMPLICACIONES:

Para identificar indicadores de riesgo para complicaciones hemorrágicas previo a la terapia trombolítica, se aplicó un cuestionario de 50 variables, sobre SNC, aparato digestivo, genitourinario, oftalmológico y hematológico. Cuando aparecieron manifestaciones de bajo gasto cardíaco o estado de choque, refractario a tratamiento médico o persistencia al finalizar la terapia trombolítica se colocó catéter de flotación mediante punción yugular interna o femoral, y se determinó por termodilución: gasto e índice cardíaco, presión sistólica, media y diastólica de arteria pulmonar, presión en cuña pulmonar, resistencias pulmonares totales y sistémicas.

En todos los casos se tomó biometría hemática, hematocrito, química sanguínea, plaquetas, TTP, gases sanguíneos, electrocardiograma, radiografía de tórax y se mantuvieron con monitorización continua.

SEGUIMIENTO

El seguimiento se realizó cada mes durante los primeros tres meses y después cada 3 meses mínimo por 1 año. En cada visita se realizó: ECG, radiografía de tórax, gammagrama V/Q, FCGMI y ecocardiograma.

METODO ESTADISTICO

Las variables se analizaran mediante microcomputadora con el paquete estadístico EPIINFO 5.0 de la División de Estudios Epidemiológicos y Seguimiento del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta Georgia y de la Organización Mundial de Salud, Programa Global sobre SIDA, Genova, Suiza; se utilizaron medidas de tendencia central, dispersión, t de Student pareada, χ^2 y ANOVA, con un nivel de significancia estadística de $p < 0.01$ para prueba de dos colas.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se tomaron en cuenta las recomendaciones de la DECLARACION DE HELSINKI adoptada por la XVIII Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, 1964; revisada por XIX Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón, 1975 y la XXXV Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia 1983.

RESULTADOS

Fueron estudiados veintiseis pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias, las características demográficas, indicadores de riesgo, duración de los síntomas, manifestaciones clínicas pre y post-trombolisis, hemorragias mayores, seguimiento y mortalidad se describen en la tabla 1.

Los hallazgos en el ECG, pre y post-trombolisis se observan en la tabla 2. La radiografía de torax mostro oligoemia en 17, dilatación de la arteria pulmonar en 16 y del VD en 12, elevación de hemidiafragmas en 10, se considero normal en 8, infartos pulmonares en 5 y hemorragia pulmonar, atelectasias laminares y derrame pleural en 1. El gammagrama V/Q pre-trombolisis se realizo en 21, los otros 5 tuvieron TEP masiva y estado de choque cardiogénico y en ellos ,solo se realizo ecocardiograma. Todos fueron de probabilidad alta. Otras características del gammagrama y de la FCGMI se observan en la tabla 3.

Las alteraciones ecocardiograficas pre y post-trombolisis pueden observarse en la tabla 4. Al analizar la significancia estadística de la estrategia no invasiva para establecer el diagnostico de TEP obtuvimos:

- 1.- a) indicadores de riesgo + alta sospecha clinica (p < 0.0005).
- 2.- indicadores de riesgo + alta sospecha clinica + gammagrama V/Q de probabilidad alta (p < 0.0003).

- 3.- indicadores de riesgo + alta sospecha clínica + gammagrama V/Q de probabilidad alta + demostración de TVP (p < 0.0005)
- 4.- indicadores de riesgo + alta sospecha clínica + gammagrama V/Q de probabilidad alta + demostración de TVP + ecocardiograma positivo (p < 0.0001).

Hubo 4/26 pacientes con TEP y choque cardiogénico persistente a pesar de la terapia trombolítica, en todos se colocó catéter de flotación, todos con IC < 1.5 L/min, PMAP entre 35 y 40 mmHg, cuña normal, índice de sistólico y minutado del VD reducido y resistencias pulmonares elevadas. En los 2 que sobrevivieron, las alteraciones hemodinámicas se normalizaron, pero en los otros 2, horas antes de fallecer la PMAP disminuyó, pero las resistencias pulmonares continuaron elevadas. De los 4 pacientes que fallecieron el estudio de necropsia se realizó en 3 y demostró macroscópicamente e histológicamente la presencia de un IAM del VD, subendocárdico en 2 y transmural en 1, en presencia de arterias coronarias sin obstrucción significativa, además de dilatación aguda de cavidades derechas, sin hipertrofia y con un ventrículo izquierdo sin alteraciones. Otras características de estos pacientes se observan en la tabla 5.

COMPLICACIONES:

En un paciente se realizó intubación traqueal traumática y se laceró laringe, tuvo hemorragia mayor que requirió transfusión sanguínea, la paciente sobrevivió; 3/26 pacientes después de la terapia trombolítica desarrollaron nuevamente TEP y se consideró que se trataba de un fenómeno retrómbosis o retrómboloembolismo, de éstos, 2 desarrollaron estado de choque cardiogénico, en uno se utilizó tratamiento convencional y murió, y en el otro se utilizó nuevamente EQ, en la misma dosis pero en 15 min, el paciente sobrevivió. El tercer paciente no tuvo ningún signo o síntoma, el gammagrama V/Q pre-trombolisis mostró 6 defectos de perfusión segmentarios y en el estudio post-trombolisis hubo mejoría en 3, pero mostró exclusión del lóbulo superior derecho. Seguimiento: De los 22 pacientes que sobrevivieron, en 2 se perdió el contacto y en los 20 restantes se logró un seguimiento de 3 a 18 meses $X 10.25 + 6.57$. Todos en clase funcional I de la NYHA, sin HAP. En 9 se suspendió la anticoagulación oral. Hasta el momento en ninguno ha habido recurrencia, HAP ni mortalidad atribuida a TEP.

DISCUSION

Nuestros resultados demuestran que la dosis alta en infusion rapida de EB, en pacientes con TEP, con o sin inestabilidad hemodinamica, es una excelente alternativa, eficaz y segura por la mejoría que produce en la fase aguda de las manifestaciones de HAP, de la isquemia aguda del VD, del grado de insuficiencia respiratoria, con reduccion significativa del numero de segmentos afectados, eliminacion de la fuente emboligena, sin recurrencia y practicamente sin complicaciones hemorragicas. Ademas, durante el seguimiento a corto plazo, el beneficio de esta dosis tambien se demuestra por la ausencia de HAP, de recurrencia y mortalidad.

El novedoso y moderno esquema terapeutico que elegimos para este estudio, no ha sido estudiado previamente, por lo que nuestros resultados, hasta el momento, no pueden ser comparados.

La ventaja de la dosis altas en infusion rapida es debida probablemente a la induccion de lisis endógena.

El éxito de este esquema terapeutico estuvo relacionado en probablemente a la ausencia de estados graves de hipercoagulabilidad congénita y/o adquirida y a que la mayoría ingresaron al estudio en los primeros 5 dias de iniciado el evento agudo, lo que podria sugerir la presencia de trombos no organizados. Por otra parte la ausencia de hemorragias

mayores también puede estar relacionada, a la edad de los pacientes, a la presencia de TVP extensa, que pudo inducir un mayor consumo del fármaco a ese nivel y a que no realizamos procedimientos invasivos.

Una complicación grave y poco reconocida de la terapia trombolítica con EQ es el fenómeno de retrobosis o retroembolia a la circulación arterial pulmonar o cerebral. Clínicamente se puede expresar como una TEP masiva mortal o bien como un episodio silencioso detectado únicamente mediante gammagramas pulmonares de control. Esto se ha atribuido a: efecto de rebote del fibrinógeno, fragmentación de una parte del trombo resistente a la lisis y/o atenuación del estado lítico y formación de nuevos trombos. En nuestro estudio, esta complicación se observó en 3 pacientes, la expresión clínica fue semejante a lo descrito. En el primero de los dos casos con grave repercusión hemodinámica, nuestra conducta fue conservadora y el paciente falleció, como todos los casos publicados previamente; en el segundo, esta complicación se observó 2 hr después de una primera trombolisis con éxito; por la mortalidad reportada del 100%, considerando que los anticuerpos antiEQ se forman a los 10 días y como terapéutica de rescate, se decidió utilizar nuevamente la misma dosis de EQ, pero infundida en 15 min., la paciente vivió. Este caso puede ser el primero en la literatura en donde se logró retrombolizar con éxito a un paciente con esta compli-

ción, usando dosis alta e infusión ultrarapida. Analisis y estudios cuidadosos se requieren para revalidar ésta conducta. El paciente con el episodio silencioso tuvo un comportamiento semejante a lo descrito previamente, pero no encontramos una explicación a la ausencia de manifestaciones clinicas, en presencia de nuevos eventos embolicos y/o tromboticos.

En nuestros pacientes, sostenemos la presencia de HAP, isquemia del VD subepicardica y/o subendocardica e insuficiencia grave del VD por las manifestaciones clinicas, ECG y ecocardiograficas pre-trombolisis. Reconocemos como marcador de éxito terapeutico -en la mayoría de los pacientes- a la mejoría post-trombolisis de éstas alteraciones. Como hallazgos relevantes en éste estudio necesitamos enfatizar la posible presencia de miocardio deprimido por daño post-reperfusion e isquemia residual cronica del VD y como marcador de mortalidad, a la existencia de IAM del VD, sin enfermedad arterial coronaria obstructiva significativa. La cascada de eventos isquemicos agudos sobre el VD, que explican los hallazgos observados en nuestros pacientes se analizan en la Fig 1. En éste modelo, factores inherentes como taquicardia, hipoxemia, hipotension y liberación de catecolaminas pueden inducir mayor grado de isquemia.

Nuestros hallazgos ecocardiograficos pre-trombolisis, no difirieron de lo descrito previamente en la literatura . En la fase post-trombo lisis, 5 pacientes con PSAP normal que sobrevivieron, mostraron hipoquinesia del VD y mala FE, un ecocardiograma a las 72 hrs, no mostro mejoría, pero a los 30 dias el estudio fue normal en todos.

Estas alteraciones sugieren lesión por reperfusión en la forma de miocardio aturcido y expresa disfunción ventricular post-isquemia de miocitos viables. En nuestros pacientes tuvimos el modelo clasico de daño por reperfusión: presencia innegable de isquemia del VD, lesión reversible de la célula miocárdica y criterios de reperfusión . La presencia de miocardio aturcido se ha demostrado en animales de experimentación y clínicamente en IAM, angina inestable, revascularización y durante angioplastia coronaria .

A pesar de que el IAM del VD secundario a TEP masiva es una entidad descrita desde la década de los años 40 y que puede ocurrir con o sin obstrucción coronaria significativa y en presencia o no de hipertrofia del VD , su importancia no ha sido reconocido por la mayoría de los autores . El perfil de estos pacientes lo constituye la presencia de TEP masiva, angina, cambios en el ECG y alta mortalidad. Siete de nuestros pacientes reunieron este perfil y fueron los que en forma mas tardía recibieron el beneficio de la terapia trombolítica. En 2 de ellos se colocó catéter de flotación;

el patron hemodinamico inicial fue similar al reportado en pacientes previamente sanos con TEP masiva , pero horas antes de fallecer la PMAP disminuyo persistiendo las resistencias pulmonares elevadas como expresion de grave falla del VD y posiblemente de la instalacion del IAM del VD. En los 3 pacientes en que se realizo estudio de necropsia, se demostro IAM del VD en presencia de coronarias sin lesion obstructiva significativa (Tabla 5). En los 3 pacientes que sobrevivieron la PSAP fue < 80 mmHg pre-trombolisis, en el seguimiento a corto plazo, el ECG y ecocardiograma sugirieron la posibilidad de IAM del VD. Estos hallazgos demuestran la importancia del IAM del VD como causa de insuficiencia del VD irreversible y como factor determinante de mortalidad; de tal manera que la terapia trombolitica, ademas de inducir lisis de la obstruccion arterial pulmonar y disminuir la HAP, puede mantener viabilidad miocardica y esta preservacion solo se lograra mediante lisis temprana.

LIMITACIONES

Una limitación del estudio fue haber suspendido el grupo control, pero por los resultados obtenidos en los primeros pacientes no consideramos ético continuar con el mismo; otra limitación fue el número de pacientes y el haber utilizado la FCGMI para la evaluación de TVP, método útil pero que no ha sido revalidado contra la venografía hasta 1993.

Otra limitación del estudio es no haber utilizado la Angiografía Pulmonar para realizar el diagnóstico de TEP ya que es el estándar de oro, sin embargo esto hubiera dificultado la rapidez en la elaboración del diagnóstico y sigue siendo una de las técnicas más inaccesibles sobretodo en un servicio de Urgencias.

El ecocardiograma, que es un elemento en la estrategia de diagnóstico no invasiva que proponemos es más accesible que la angiografía pulmonar, sin embargo en algunos centros sigue siendo totalmente inaccesible.

CONSIDERACIONES

La década de los años 80, nos permitió conocer el comportamiento de la TEP en nuestra población, en diferentes grupos y condiciones, y establecer bases firmes para el diagnóstico. La década de los años 70 nos muestra a la terapia trombolítica como una ventana terapéutica, que debe agregarse a la anticoagulación habitual.

Debemos considerar aspectos importantes como lo es la existencia de una forma de miocardio deprimido post-trombolisis, de la importancia de haber podido demostrar IAM del VD, en donde la hiperreactividad arterial pulmonar y coronaria, la circulación colateral, el flujo coronario y el patrón coronario dominante, son factores individuales que influyen directamente en la fisiopatología.

Otro aspecto de considerable importancia ha sido el uso del ecocardiograma como arma diagnóstica no invasiva, accesible, rápida y que ofrece una valiosa información sobre el estado hemodinámico agudo en la TEP.

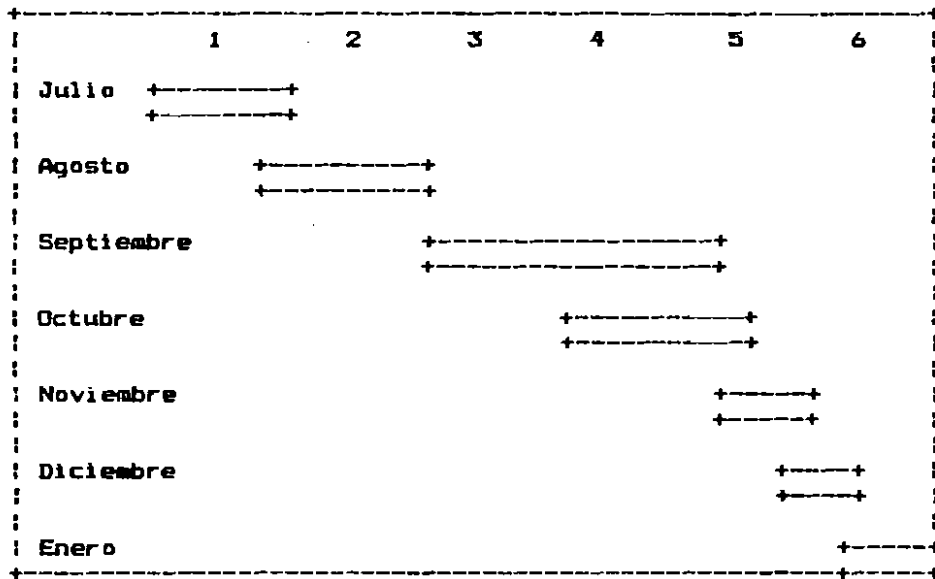
Actualmente la necesidad de preservar viabilidad miocárdica requiere una estrategia de diagnóstico rápida, no invasiva, que permita trombolisis temprana lo que determinará un mayor porcentaje de éxito.

CONCLUSION

Nuestros resultados demuestran que este moderno y novedoso regimen terapéutico de trombolisis farmacológica, en la fase aguda y a corto plazo, con o sin estado de choque es una excelente alternativa, eficaz y segura en el tratamiento de la TEP.

Se requieren estudios controlados con un mayor numero de pacientes, para revalidar la dosis alta en infusion rapida de EQ en el tratamiento de la TEP.

CRONOGRAMA DE TRABAJO



- 1.- Información Bibliográfica
- 2.- Proyecto de trabajo
- 3.- Revisión de expedientes y seguimiento
- 4.- Presentación de resultados
- 5.- Análisis de resultados
- 6.- Elaboración de Tesis

Tabla 1.- Características basales de 26 pacientes.

Variable	Pre	Post	P <
Edad	20m/70M		
	49.42+17.0		
Fem	15/26		
Masc	11/26		
Tabaq	6/26		
TVP	24/26		
IVP	12/26		
Obesidad	9/26		
Trauma MI	8/26		
RPC	7/26		
Viaje	4/26		
Estrogenos	3/26		
Puerperio	2/26		
Cirugia	1/26		
Duracion sintomas			
0 / 5 dias	24/26		
6 / 10 dias	1/26		
11/ 14 dias	1/26		
Disnea	17/26	5/26	0.002
Angina tipica	12/26	1/26	0.001
Angina atipica	8/26	0/26	0.004
Ser ruido der	25/26	1/26	
0.0001			
Estado de choque	13/26	4/26	0.006
FR	35.2+6.67	23.42+6.12	0.001
FC	124.15+15.3	90.12+16.18	0.001
TAS	108.85+31.66	15.58+16.63	NS
TAD	70+20.98	74.62+10.29	NS
TAM	83.31+24.06	85.73+21.13	NS
PaO2	52.85+12.49	63.12+12.82	0.001
Hemo Mayor	1/26		
Seguimiento	20/26		
Mortalidad	4/26		
Autopsia	3/26		

Abreviaturas. fem:femenino, masc:masculino, tabq:tabaquismo, No cig:numero de cigarrros, tvp:trombosis venosa profunda,ivp: insuficiencia venosa periférica, mi:miembros inferiores, rpc: reposo prolongado en cama, der:derecho, hemo:hemorragia.

Tabla 2.- Manifestaciones Electrocardiograficas en 26 pacientes

Variable	Pre	Post	p <
FC	124.15±15.3	90.12±16.18	0.001
AGRS	115±10.03	89.23±13.24	0.001
P pulmonar	13/26	4/26	0.007
Lesion subepicardica	12/26	4/26	0.01
SSVD tipo I	0/26	1/26	NS
SSVD tipo II	3/26	7/26	NS
SSVD tipo III	20/26	2/26	0.0001
SSVD tipo IV	1/26	0/26	NS

Abreviaturas. FC:frecuencia cardiaca, AGRS:eje eléctrico, SSVD:sobrecarga sistolica del ventriculo derecho

Tabla 3.- **Samagraa V/B y Flebocentellografia**

Variable	Pre	Post	p <
No pacientes	21/26	22/26	
No Segmentos ocluidos	162	59	
	8.10±2.75	2.68±2.76	0.001
No pacientes	21/26	21/26	
TVP Pelvis	9/21	1/21	0.01
TVP Muslo	16/21	2/19	0.0001
TVP Piernas	17/21	4/17	0.00006

Abreviaturas. Seg:segmentos, No:numero, tvp:trombosis venosa profunda.

Tabla 4.- Hallazgos Ecocardiograficos

Variable	Pre	Post	p <
No pacientes	26/26	24/26	
DDVD	38.5+4.00	32.04+5.72	0.001
MAPVD	21/26	9/24	0.001
MAPVI	9/26	2/24	0.02
MP SEPTUM	23/26	4/19	0.0001
DIZQ SEPTUM	24/26	8/24	0.00001
PSAP	81.38+18.96	39.79+21.99	0.001
IT	18/26	5/24	0.0006
FE	33.46+6.13	42.79+5.39	0.01

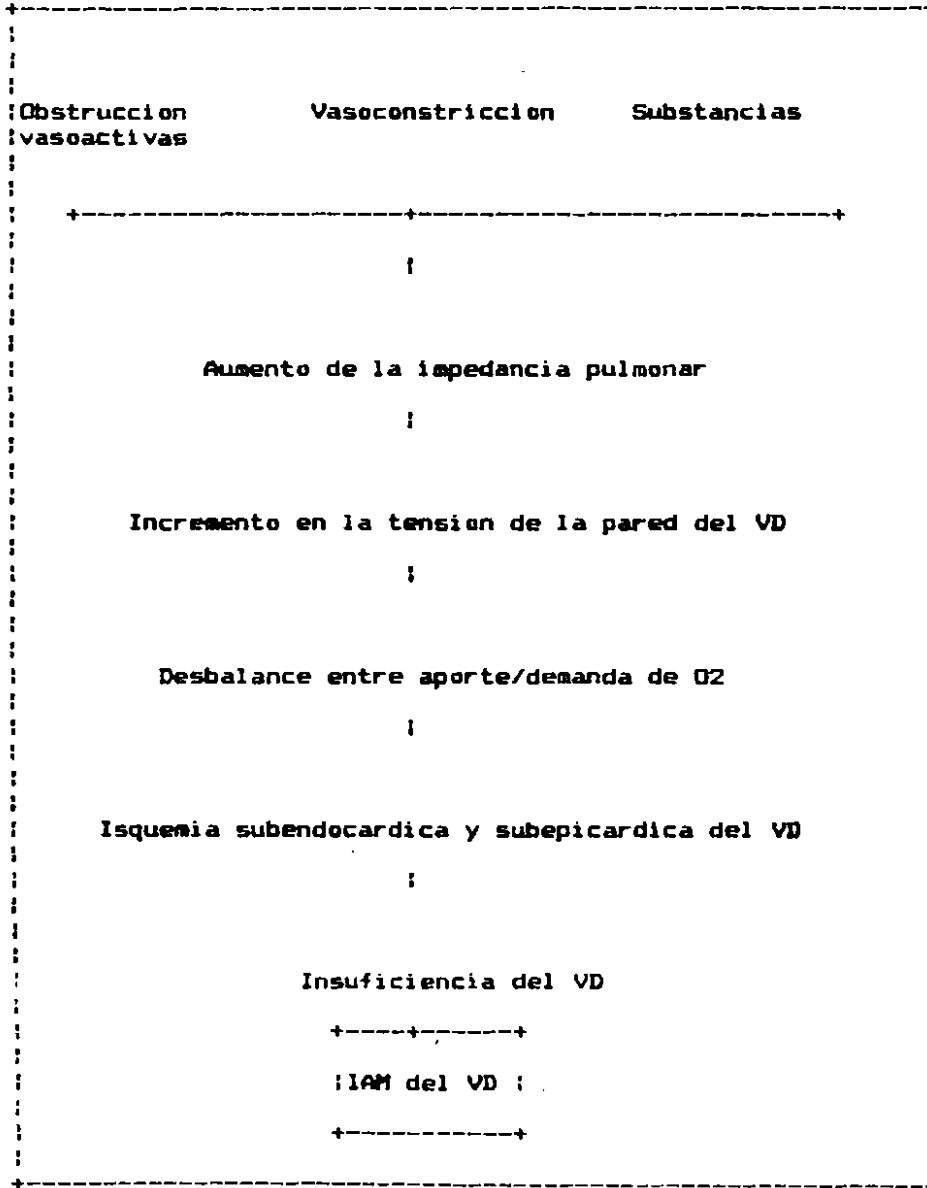
Abreviaturas. ddvd:diámetro diastólico del VD, mapvd:movimiento anormal de la pared del VD, mapvi:movimiento anormal de la pared del VI, mp:movimiento paradójico, dizq:desplazamiento a la izquierda, psap:presión sistólica de AP, FE:fracción de expulsión, it:insuficiencia tricuspídea

Tabla 5.- Características de los pacientes que fallecieron

Edad/Sexo	IRM	Trombolisis/Hr	Necropsia
24/M	4	8	IAM VD, OCNS
28/M	4	24	No
46/F	4	58	IAM VD, OCNS
60/M	4	16	IAM VD, OCNS

Abreviaturas: m: masculino, f: femenino, vd: ventriculo derecho
 irm: indicadores de riesgo mayores, ocns: obstruccion coronaria no significativa (< 50%)

Figura 1.- Mecanismos de isquemia aguda del ventriculo derecho secundario a TEP.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

REFERENCIAS

- 1.- Goldhaber SA. Thrombolysis for pulmonary embolism. Prog Cardiovas Dis 1991;2:113-114
- 2.- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovas Dis 1975;17:259-270
- 3.- Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: current status (first of two parts). N Engl J Med 1988;318:1512-1520.
- 4.- Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: current status (second of two parts). N Engl J Med 1988;318:1585-1595
- 5.- Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM. Longterm hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease. JACC 1990;15:65A (abstr)
- 6.- Schwartz F, Steh H, Zimmerman R. Sustained improvement of pulmonary hemodynamics in patients at rest and during exercise after thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism. Circulation 1985;71:103-117
- 7.- Symposium: Thrombolytic therapy in thrombosis: A National Institute of Health Consensus Development Conference. Ann Intern Med 1980;93:141-143
- 8.- Leeper Jr KV, Popovich Jr J, Lesser BA, et al. Treatment of massive acute pulmonary embolism. Chest 1988;93:234-240
- 9.- Osbeck C, Sen S, Frank S, Dykman J, Schieffer H. Rapid high dose streptokinase in severe pulmonary embolism. Lancet 1989; 1:229-230
- 10.- Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Pimentel GM, Arriaga R. Dosis altas e infusion rapida de estreptoquinasa para el tratamiento de tromboembolia pulmonar masiva. Arch Inst Cardiol Mex 1993;63:227-234
- 11.- Marbet GA, Eichlisberger R, Duckert F, Ritz R, da Silva MA, Biland L, et al. Side effects of thrombolytic treatment with porcine plasmin and low dose. Thromb Haemostas 1982;48:196-200

- 12.- Graor RA, Risius B, Young JR, Geisinger MA, Smith JA, Zeich MG, et al. Low-Dose streptokinase for selective thrombolysis: systemic effects and complications. *Radiology* 1984;152: 35-39
- 13.- Jerjes-Sanchez C, Flores-Martinez D, Estrada-Alfani E. Mortalidad temprana y tardia en pacientes con IAM sometidos a trombolisis farmacologica. *Rev Mex Cardiol* 1992;3(supl 1):5
- 14.- Estrada-Alfani E, Jerjes-Sanchez C, Flores-Martinez D. Seguridad del uso de trombolisis en pacientes mayores de 65 años con infarto agudo del miocardio. *Rev Mex Cardiol* 1992;3 (supl 1):5
- 15.- Ramirez-Rivera A, Jerjes-Sanchez C, Ibarra-Pérez C. Is tachycardia always present in pulmonary embolism ?. *Chest* 1992; 102:1938
- 16.- Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Gonzalez CVM, Garcia CA. Tromboembolia pulmonar masiva con desviacion del eje eléctrico a la izquierda y bajo voltaje. *Arch Inst Cardiol Mex* 1987;57: 301-305.
- 17.- Moser K. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-249
- 19.- Johnson ME, Furlong R, Schrank K. Diagnostic use of emergency department echocardiogram in massive pulmonary emboli. *Ann Emerg Med* 1992;21:760-763
- 19.- Adams INJE, Siegel BA, Goldstein JA, Jaffe AS. Elevation of CK-MB following pulmonary embolism. A manifestation of occult right ventricular infarction. *Chest* 1992;101:1203-1206
- 20.- Dressler-like syndrome after pulmonary embolism and infarction. Jerjes-Sanchez C, Ibarra-Pérez C, Ramirez-Rivera A, Padua GA, Gonzalez CVM. *Chest* 1987;92:115-117
- 21.- Ruiz-Gastelum E, Jerjes-Sanchez C. Prevalencia de complicaciones hemorragicas e indicadores de riesgo para hemorragia intracraneana en pacientes con IAM sometidos a trombolisis. *Rev Mex Cardiol* 1992;3(supl 1):5
- 22.- Sasahara AA, Sharma BVRK, McIntyre CB. Does thrombolytic alter the prognosis of pulmonary embolism ?. *Haemostasis* 1986;16(3): 51-57
- 23.- Urokinase Pulmonary Embolis Trial: phase 1 results. A cooperative study. *JAMA* 1970;214:2163-2172

- 24.- Urokinasa-Streptokinasa Embolism Trial: phase 2 results. A cooperative study. JAMA 1974;229:1606-1613
- 25.- Meyer G, Sors H, Charbonnier B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. JACC 1992;19:239-245
- 26.- Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. JACC 1992;20:24-30
- 27.- Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro AM, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. JACC 1992;20:520-526
- 28.- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1993;341:507-511
- 29.- Bonzalez-Juanatey JR, Valdez L, Amaro A, Iglesias C, Alvarez D, Garcia AJM, et al. Treatment of massive pulmonary thromboembolism with low intrapulmonary dosages of urokinase. Chest 1992;102:341-346.
- 30.- Levine MN. Bolus, front-loaded, and accelerated thrombolytic infusions for myocardial infarction and pulmonary embolism. Chest 1991;99(4 Suppl):1285-1345
- 31.- Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A. ¿ Que de nuevo de la tan antigua tromboembolia pulmonar ? (Parte I). Arch Inst Cardiol Mex 1992;62:95-99
- 32.- Van De Werf DF, Vermylen J, Gesst H. Thrombo-embolic complication after streptokinase therapy of pulmonary emboli. Acta Cardiol 1988;43:61-65
- 33.- Rogers LG, Lutcher CL. Streptokinase therapy for deep vein thrombosis: A comprehensive review of the English literature. Am Jour Med 1990;88:389-395
- 34.- Holmström M, Bratt G, Törnebohm E, Rhedin AS, Lockner D. Fatal pulmonary embolism caused by streptokinase treatment of deep venous thrombosis of the leg. Jour Intern Med 1990;228:647-649

- 35.- Sasson CSH, Te TT, Light RW. Massive pulmonary embolism complicating streptokinase treatment for deep vein thrombosis. *Respiration* 1987;52:54-58
- 36.- Sugarman DI, Solomon DA. Recurrent pulmonary thromboembolism after initiating fibrinolytic therapy. *South Med Jour* 1983;76: 1044-1045
- 37.- Woodwoth C, Stewart C, Long HG. Spurious recurrence of pulmonary embolism after streptokinase therapy. *Clin Nucl Med* 1991;16:49-51
- 38.- Coma-Canela I, Basallo C, Onsurbe PM, Lopez-Sendon J. Acute right infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988;9:534-540
- 39.- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-511
- 40.- Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans ?. *JACC* 1993;21:537-545
- 41.- Dack S, Master AM, Horn H, Brishman A, Field LE. Acute coronary insufficiency due to pulmonary embolism. *Am J Med* 1949;7:464-477
- 42.- Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A. ¿ Que de nuevo de la tan antigua tromboembolia pulmonar ? (Parte II). *Arch Inst Cardiol Mex* 1992;62:179-184
- 43.- Parcero JJ, Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A. Analisis hemodinamico de 60 casos de tromboembolia pulmonar. *Arch Inst Cardiol Mex* 1987;57:461
- 44.- Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Ibarra-Perez C, Colmenero ZS. Tromboembolia pulmonar en niños. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991;61:445-449
- 45.- Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Ibarra-Perez C, Gonzalez CVM. Pulmonary unilateral edema. *Chest* 1989;96:193S