



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO  
CRÍTICO

“UTILIDAD Y COMPARACIÓN DE TROMBOLÍTICOS, ANTITROMBÓTICOS,  
ANTICOAGULANTES Y ANTIPLAQUETARIOS, EN EL MANEJO DE PACIENTES CON INFARTO  
DEL MIOCARDIO EN EVOLUCIÓN”

## TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL  
ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA:

DR. PEDRO ARREGUIN RODRIGUEZ

TUTOR: DR. MARTIN MENDOZA RODRIGUEZ  
JEFE DE CURSO DE LA ESPECIALIDAD DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO  
SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

MÉXICO, D. F.

HOSPITAL GENERAL URGENCIAS LA VIILLA, FEBRERO, 2001



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.

"UTILIDAD Y COMPARACION DE TROMBOLITICOS, ANTITROMBÓTICOS,  
ANTICOAGULANTES Y ANTIPLAQUETARIOS, EN EL MANEJO DE PACIENTES  
CON INFARTO DEL MIOCARDIO EN EVOLUCIÓN"

Autor

Dr. Pedro Arreguín Rodríguez.

Asesor de Tesis

Dr. Martín Mendoza Rodríguez.

---

Profesor titular del curso de la especialidad en  
" Medicina del Enfermo en Estado Crítico".

AGRADECIMIENTO

A LA SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

AL HOSPITAL GENERAL "LA VILLA"

AL PERSONAL DE ENFERMERÍA

A LOS PROFESORES:

ALFONSO

RENE

ENRIQUE

MARIA DE JESÚS

POR SUS CONSEJOS

A MIS COMPAÑEROS:

FLAVIO

NICTE

ELVIRA

POR LOS DOS AÑOS EN QUE COMPARTIMOS UNA META COMUN

A MIS AMIGOS:

ALFONSO

TOMAS

MAURICIO

POR SU AMISTAD Y CONFIANZA.

DEDICATORIA:

A MIS PADRES

A MI COMPAÑERA

A MIS HERMANOS

## ABREVIATURAS

|           |  |
|-----------|--|
| ASSENT II | Evaluación de la calidad y eficacia de un nuevo agente trombolítico en segunda fase.                       |
| aTPT      | Tiempo parcial de tromboplastina activada.   |
| EVC       | Enfermedad cerebral vascular.  |
| GIP       | Glucoproteína.   |
| GISSI     | Grupo Italiano para el estudio del infarto del miocardio.  |
| GUSTO     | Grupo de estudio angiográfico: estrategias trombolíticas.  |
| HNF       | Heparina no fraccionada.   |
| IME       | Infarto del miocardio en evolución.  |
| ISIS      | Estudio internacional para la supervivencia del infarto.   |
| NADIR     | Punto más alto.  |
| PAI-1     | Inhibidor tisular del plasminógeno.  |
| PARADIGM  | Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation for Reperfusion Gain in Myocardial Infarction. |
| r-PA      | Reteplasa.   |
| rt-PA-TNK | Mutante de rt-PA con tres sustituciones  |
| SPEED     | Estrategias para el aumento de la permeabilidad en el departamento de urgencias.                           |
| Tcu-PA    | Activador del plasminógeno semejante a la urocinasa.   |
| TIMI      | Trombolisis en el infarto del miocardio.   |
| t-PA      | Activador tisular del plasminógeno.  |
| TNK-Tpa   | Activador del plasminógeno de los tejidos.   |

## INDICE

### **Contenido**

|                        |    |
|------------------------|----|
| RESUMEN.....           | 7  |
| INTRODUCCIÓN.....      | 9  |
| OBJETIVOS.....         | 24 |
| HIPÓTESIS.....         | 25 |
| DISEÑO DE ESTUDIO..... | 26 |
| RESULTADOS.....        | 32 |
| CONCLUSIONES.....      | 35 |
| BIBLIOGRAFÍA.....      | 36 |
| ANEXOS.....            | 40 |

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la seguridad y eficacia de la dosis completa de TNK -tPA con heparina sódica, dosis completa de TNK - tPA combinada con enoxaparina, y la mitad de la dosis de TNK-tPA combinada con abciximab y heparina sódica, en el infarto del miocardio en evolución.

**Material y métodos:** Estudio experimental prospectivo, aleatorizado, abierto, con comparación de grupos paralelos Donde se incluyó a 6 pacientes con infarto del miocardio en evolución que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del "Hospital General La Villa", en el periodo comprendido del 1° de Junio al 30 de Noviembre del año 2000 y que cumplieron criterios de ingreso. De manera aleatorizada se dividió a los pacientes' en 3 grupos de 2 pacientes cada grupo, a los cuales se les administró el medicamento correspondiente según el grupo asignado. Grupo A: Dosis completa de TNK -TPA más heparina sódica Grupo B: Dosis completa de TNK -TPA más enoxaparina. Grupo C: TNK -TPA media dosis más abciximab y heparina sódica.

**Análisis y resultados:** Mediante estudios de tendencia central y análisis multivariado, se obtuvieron los siguientes resultados: 4 pacientes llegaron al hospital con un retraso de 3 a 6 horas, y 2 pacientes dentro de las primeras 3 horas. Las edades fluctuaron entre 43 a 80 años con una media de 60. Todos los pacientes ingresados en el estudio pertenecieron al sexo masculino. 2 pacientes presentaron infarto en la cara anterior (33.3%), 4 pacientes en la cara inferior (66.7%). 2 pacientes presentaron trombocitopenia menor de 100,000 los cuales correspondieron al grupo (C). La asociación de factores predisponentes e IME correspondieron en porcentaje para diabetes mellitus (50%), hipertensión arterial (33.3%), tabaquismo (66.7%) y la dislipidemia en (33%). Solamente un paciente presentó sangrado catalogado como hemorragia menor sin requerir transfusión y el cual perteneció al grupo (C). En el análisis multivariado se demostró que la media cuadrática fue de 0.167 para la hemorragia no cerebral, la edad de 2.267, con una  $X^2$  igual a 1.

**Conclusiones:** El sexo masculino fue el más afectado, con localización del IME en la cara inferior predominantemente. En relación a la seguridad; ningún paciente falleció, el grupo de abciximab fue el único que presentó trombocitopenia menor a 100, 000 y uno de los pacientes presentó hemorragia no mayor sin requerir transfusión sanguínea. En cuanto a la eficacia no hubo diferencias, ya que todos los pacientes presentaron reperusión, desaparición del desnivel ST a las 48 horas, sin presentar reinfartos ni isquemia refractaria.



De acuerdo al análisis estadístico con  $X^2$  de 1 el estudio es seguro y eficaz para los tres grupos sin diferencias significativamente importantes, pero por tratarse de una muestra pequeña no es del todo válido, por lo que necesitaríamos forzosamente un grupo de estudio mayor para una estimación válida.

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes coronarios agudos, siguen siendo una de las principales causas de muerte en las poblaciones de los países industrializados y en los que se encuentran en vías en desarrollo. En los Estados Unidos la enfermedad de arterias coronarias ocasiona de 500,000 a 1, 000,000 muertes anuales por enfermedad cardiovascular, y es la causa principal de fallecimientos en ambos sexos.

Cada año, cerca de 1.5 millones de estadounidenses sufren infarto agudo del miocardio y casi todos los casos de este tipo obedecen a aterosclerosis de las arterias coronarias. En México, en el año de 1999, las enfermedades del corazón ocuparon el primer lugar general de mortalidad, con una tasa de 71.8% por 100,000 habitantes lo que equivale a más del 15% de la mortalidad total y hasta el 23% en pacientes mayores de 65 años. (1)

Necesariamente es menester definir a la cardiopatía isquémica, y según la organización mundial de la salud (OMS), se define como: La afección cardíaca aguda o crónica derivada de una reducción o supresión del aporte sanguíneo al miocardio, existiendo diferentes factores de riesgo para la aparición de esta enfermedad.

Definiendo a factor de riesgo; como cualquier hábito o característica que permite evaluar la probabilidad individual de que se presente una enfermedad.

En el caso de enfermedad coronaria se mencionan de acuerdo a estudios ya bien establecidos, la concentración plasmática de colesterol, tabaquismo, hipertensión, diabetes clínica, obesidad, edad y sexo masculino. (1)

El endotelio vascular se considera como un modulador del tono vascular secretando una variedad de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Dentro de las vasodilatadoras se mencionan al óxido nítrico, prostaciclina, bradikinas, factor hiperpolarizante derivado del endotelio. Dentro de las constrictoras se encuentran; anión superóxido, angiotensina II, y tromboxanos. Estos agentes no solo controlan y alteran el tono vascular, sino que afectan la adhesión y agregación plaquetaria, influenciando trombogenicidad sanguínea, participando en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.

La lesión endotelial resulta primariamente de un incremento de estrés oxidativo en el endotelio, lo cual inicia eventos en cascada, con activación de sustancias vasculares, como la interleukina I y el factor de necrosis tumoral alfa.

Expresándose moléculas de adhesión en la superficie celular que incluyen la molécula I de adhesión intercelular, y molécula de adhesión endotelio-leucocito, atrayendo monocitos y otros leucocitos para adherirse a la superficie endotelial.

La adherencia seguida por infiltración de células mononucleares dentro de la pared vascular, todas con activación de la proteína I quimioatrayente de activación de monocitos, así como la presencia de oxidación de lipoproteínas de baja densidad, simultáneamente la activación protrombogénica e inactivación de factores fibrinolíticos con disfunción endotelial, predispone a la trombosis de los vasos sanguíneos.

Los factores de estrés constituidos por la presión intraluminal, tono vasomotor coronario, taquicardia, y rotura de vasos nutricios, actúan junto con parámetros fisiológicos como, la presión sistólica, viscosidad sanguínea, actividad del activador tisular del plasminógeno, niveles del inhibidor I del plasminógeno, cortisol plasmático, y de adrenalina, los cuales muestran variaciones circadianas hasta producir una mayor propensión a la rotura de la placa y surgimiento de trombosis coronaria, común entre las 6 y las 11 horas del día, de modo que se produce una acumulación circadiana de los casos de IME y una resistencia relativa en las primeras horas del día.

Al romperse la placa deja al descubierto una cantidad de sustancias trombogénicas al interior de la coronaria, la cual puede obstruirse por una combinación de fibrina agregados plaquetarios y eritrocitos, dando lugar al síndrome coronario agudo.

El cual según Braunwald se clasifica en:

Angina estable

Angina inestable

IME sin onda Q

IME con onda Q

El proceso dinámico de rotura de la placa puede avanzar hasta la formación de un trombo totalmente oclusivo, que en forma típica producirá elevación del segmento ST en el electrocardiograma y al final necrosis de todas o casi todas las capas de la pared ventricular en la zona que irriga la coronaria afectada.

Los trombos menos obstructivos o constituidos por una trama de fibrina menos compacta y una mayor proporción de agregados plaquetarios producen los síntomas de angina inestable e IME sin onda Q. (1,2)

En cuanto a los criterios para la identificación del IME propuestos por la OMS, exigen de por lo menos dos de los tres elementos siguientes:

- 1.-Antecedentes de dolor retroesternal de tipo isquémico
- 2 - Cambios evolutivos en los electrocardiogramas seriados
- 3.-Incremento y descenso en los marcadores cardíacos en suero.

De ellos, la elevación del segmento ST y la presencia de la onda Q en el ECG, se presenta en un 50% de los pacientes con IME

Cerca del 25% de las personas con IME no tienen inicialmente el clásico dolor retroesternal y el cuadro pasa inadvertido si no se obtiene precozmente un electrocardiograma.

Se registran electrocardiogramas no diagnósticos en cerca del 50% de los sujetos que acuden a servicios de urgencias con dolor retroesternal sospechoso de infarto del miocardio que al final tiene un infarto del miocardio confirmado, por lo que en la mayor parte de los enfermos sospechosos de IME es necesario realizar mediciones de marcadores séricos, entre los cuales se encuentran:

La cinasa de creatinina; La cual rebasa los límites normales en término de 4 a 8 horas y disminuyendo en termino de 2 a 3 días, fracción MB se incrementa en las primeras tres horas con un pico máximo a las 24 horas, volviendo a la normalidad a las 48-72 horas.

La deshidrogenasa láctica, con incremento inicial a las 10 horas, pico máximo a las 24 -48 horas y vuelve a valores normales a los 10 a 14 días.

Posterior al diagnóstico, para limitar los daños es necesario instaurar un tratamiento específico y precoz que limite los daños y mejore la sobrevida a largo plazo del paciente que presentó IME.

La atención que reciben los pacientes con infarto agudo del miocardio antes de llegar al hospital constituye un elemento crucial que guarda relación directa con la probabilidad de supervivencia. Casi todos los fallecimientos por infarto, ocurren dentro de la primera hora de haber comenzado y son causadas por fibrilación ventricular.

Desde 1990 los investigadores de GISSI (grupo Italiano para el estudio de estreptokinasa en el infarto) analizaron la epidemiología de los retrasos evitables en la atención del individuo con infarto en Italia indicaron que el momento de decisión por parte del paciente influyó de manera más definitiva que el tiempo hogar-hospital o el tiempo intrahospitalario en el retraso del tratamiento.

Dentro de los factores atribuibles al paciente que se relacionaron con mayor retraso en la decisión de solicitar auxilio médico, fueron edad, avanzada, el vivir solo, poca intensidad de los síntomas iniciales, antecedentes de diabetes aparición de los síntomas en la noche, y participación de un médico general antes de llegar al servicio de urgencias.

Dentro del tratamiento se ha propuesto en la actualidad el uso de procedimientos intervencionistas como lo es la angioplastia transluminal percutánea, la cual tiene su inicio en 1977 por Andreas Gruenzig, se lleva a cabo como estrategia de reperfusión primaria, La cual a pesar de un nacimiento prometedor a principios de los ochenta, la angioplastia sufrió un cierto desinterés por algunos autores.

Las razones fueron varias, entre ellas; se necesita un laboratorio de hemodinamia las 24 horas del día que cuente con posibilidades de realizar una intervención coronaria, hemodinamistas con experiencia en la atención del paciente con infarto agudo del miocardio.

Ferulización de la pared del vaso con un dispositivo intravascular permanente, para mantener el lumen abierto.

Peña Duque nos muestra una semblanza de la:

Trombolisis farmacológica: Mediante diferentes fármacos los cuales lisan o destruyen el trombo de fibrina que ocluyen la luz del vaso y permiten así el flujo sanguíneo coronario, ocasionando menor zona de necrosis y menor deterioro ventricular.

Se mencionan dos tipos de fármacos fibrinolíticos:

1. - No selectivos o de primera generación; estreptokinasa, urocinasa, anistreplase.
2. - Selectivos o de segunda generación; TNK-tPA ( tenecteplase ) activador tisular del plasminógeno (t-PA ) prourokinasa ( scu-PA), complejos acilados SK plasminógeno ( APSAC)

Actúan promoviendo la lisis interna, activando al plasminógeno del trombo, y del plasma, hacia la formación de plasmina produciendo fragmentos de degradación del plasminógeno o fibrina.

Las bases racionales para la utilización del tratamiento trombolítico tienen sus antecedentes probables desde la descripción clínica de Herrick en 1912, que sugirió la posibilidad de la trombosis coronaria aguda como la causa del IME.

Comenzando con la realización de varios estudios en los que se emplearon trombolíticos en pacientes con IME en los años 50. Así Chazov comunicó la administración de trombolíticos intracoronarios con los cuales obtuvo reperfusión hasta de un 70%, a mediados del decenio de 1980 (1986) se publicó uno de los primeros estudios multicentricos de la administración de trombolisis intravenosa (estreptocinasa) en la fase aguda del IME. Mediante los estudios GISSI; donde como dato relevante se observa la disminución de la mortalidad a 21 días, presentando mejor beneficio en los pacientes que fueron atendidos dentro de las 3 primeras horas, incluso dentro de las 6 horas, (el grupo de 6 a 9 horas aunque se benefició, no alcanzo relevancia estadística, y el grupo de más 9 horas no mostró beneficio alguno).

El GISSI 2 y el ISIS - 3 compararon agentes trombolíticos (estreptocinasa, activador tisular del plasminógeno, y complejo activador plasminógeno-estreptocinasa)

En 1993 se publicó el estudio GUSTO, el cual comparó al azar 4 tipos de tratamientos los cuales sentaron las bases para la trombolisis actual.

Demostrando que los agentes trombolíticos pueden restablecer la perfusión en las arterias ocluidas, lo que ocasiona un menor tamaño del infarto, una mejor función ventricular izquierda, y una mejoría en la sobrevida tanto a corto como a largo plazo. (1,2,3)

No obstante, los esquemas actuales de terapia trombolítica-antitrombótica siguen estando limitados por el fracaso de la recanalización y reoclusión en el 40-45% de los pacientes. (4,5, 6)

Además, la hemorragia intracraneana puede presentarse en más del .9% de los pacientes tratados con trombolíticos. (3, 7, 8, 9, 10, 11,12).

Los intentos por aumentar la eficacia incrementando la dosis del agente trombolítico o de heparina no han tenido éxito, debido a la alta incidencia de hemorragia intracraneana. Algunos datos recientes sugieren que si se combate la hiperagregabilidad plaquetaria en una proporción igual a la administración de fibrinolíticos, no solamente puede mejorarse el flujo tisular efectivo, sino que también es posible el uso de una dosis más baja de terapia fibrinolítica que reduce la hemorragia intracraneana.

La sustitución de un anticoagulante alternado con heparina no fraccionada no sólo ocasiona una mayor eficacia y seguridad, sino que también simplifica la estrategia terapéutica en general.

Asimismo, un importante factor en la reducción de la mortalidad asociada con IAM es la reducción del tiempo en que se logra la reperfusión. (13,14,15, 16)

Las pautas del tratamiento del infarto agudo del miocardio han sugerido una cifra meta de 90 minutos como la demora máxima entre el momento en que el paciente pide ayuda y recibe trombolisis. (17)

A pesar de los resultados alentadores, la trombolisis pre-hospitalaria no se ha instrumentado ampliamente y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital, que representan 2/3 de la demora total, sigue siendo un impedimento mayor para la reperfusión óptima.

La combinación de un esquema trombolítico con una posología simplificada y un diagnóstico clínico y electrocardiográfico confiable de infarto agudo del miocardio prehospitalario, puede incluso abrir las puertas a una trombolisis más rápida y efectiva.

Para escoger el medicamento trombolítico, es importante conocer las características de los diferentes agentes actuales incluidos el medicamento en cuestión.

## **TROMBOLÍTICOS**

**La estreptocinas:** Es una proteína no enzimática producida por varias cepas de estreptococos hemolíticos; consiste en una cadena única de polipéptido de 414 aminoácidos con peso molecular de 47 000 a 50 000 daltons. La estreptocinasa no rompe en forma directa los enlaces péptidos, pero activa el plasminógeno hasta la formación de plasmina de manera indirecta, valiéndose de un mecanismo trifásico.

En la primera fase, la estreptocinasa forma un complejo equimolar con el plasminógeno, complejo que sufre un cambio en su conformación, lo que ocasiona la exposición del sitio activo en la fracción del plasminógeno.

En la segunda fase dicho sitio activo cataliza la activación del plasminógeno en plasmina.

En la tercera fase, las moléculas del plasminógeno-estreptocinasa son transformadas en complejo de plasmina-estreptocinasa.

Los residuos del sitio activo en el complejo de plasmina estreptocinasa son iguales a los observados en la molécula de plasmina.

Sin embargo, la plasmina no es capaz de activar al plasminógeno, en tanto que el complejo de plasmina o plasminógeno con estreptocinasa no es inhibido por la antiplasmina alfa 2.

Casi todas las personas poseen anticuerpos circulantes que neutralizan la estreptocinasa, lo cual puede ser consecuencia de infecciones previas por estreptococo beta hemofílico.

Días después de la administración de estreptocinasa, el título de anticuerpos aumenta en forma rápida 50 a 100 veces la cifra previa a la administración y permanece elevado durante 4 a 6 meses (durante el cual no se debe administrar estreptocinasa).

**Complejo de plasminógeno de estreptocinasa anisoilado:** El complejo activador del plasminógeno de estreptocinasa anisoilado, fue obtenido con la meta de controlar la actividad enzimática del complejo de plasmina o plasminógeno -estreptocinasa por protección química reversible y específica de su centro catalítico. La desacilación de la anistreplasa deja al descubierto al centro catalítico, lo cual transforma al plasminógeno en plasmina.

La vida media de la anistreplasa es de 70 minutos, en comparación con 25 minutos del complejo plasminógeno estreptocinasa formado in vivo después de la administración de estreptocinasa.

Los pacientes con un título elevado de anticuerpos que inhiben estreptocinasa no mejoran con la anistreplasa y esta última hace que aumente en grado extraordinario el título de anticuerpos contra estreptocinasa en término de 2 a 3 semanas, persistiendo durante meses.

**Urocinasa:** Se ha identificado un activador de plasminógeno semejante a la urocinasa proveniente de la orina humana y de células embrionarias renales humanas obtenidas en cultivo; este activador es de dos cadenas ( tcu-PA) y es una proteínasa serina similar a la tripsina integrada por dos cadenas polipéptidas. Puede surgir activación extensa de plasminógeno y depleción de antiplasmina alfa 2, después de administrar tcu-PA contra enfermedades tromboembólicas, con lo cual se degradan algunas proteínas plasmáticas que incluyen fibrinógeno, factor V y factor VIII.



**Prourocinasa:** El activador de plasminógeno de tipo urocinasa de una cadena (scu.PA, prourocinasa) es una proteína humana natural que fue aislada para ser obtenida posteriormente por tecnología de ácido desoxirribonucleíco recombinante, scu- PA es el precursor cimógeno nativo de la urocinasa.

La hidrólisis limitada por acción de la plasmina o la calicreína en el enlace péptido Lys 158 II e 159 transforma la molécula hasta que surge un activador de dos cadenas ( tcu. PA urocinas ) unido por un enlace disulfuro, que es esencial para la actividad trombolítica El derivado tcu-PA totalmente activo se obtiene después de proteólisis adicional en posición Lys 135-Lys 136 (18,19).

**Activador del plasminógeno hístico:** ( t-PA) Es una proteínasa sérina con peso molecular aproximado 70 000 daltons, compuesta de una cadena polipéptida de 527 aminoácidos, con la serina como aminoácido aminoterminal. El t-PA es transformado por la plasmina en la forma de dos cadenas por hidrólisis en el enlace péptido Arg 275 - II e 276. La forma de dos cadenas se conserva unida de disulfuro entre cadenas.

El t-PA para empleo clínico se obtiene en la actualidad por tecnología DNA recombinante y comprende más bien de una cadena. Investigadores diversos obtuvieron constantes cinéticas diferentes, pero hay un consenso en cuanto a que la presencia de fibrina intensifica la eficiencia de activación del plasminógeno por parte de t-PA en dos a tres órdenes de magnitud.

La fibrina incrementa de modo esencial la concentración local de plasminógeno al crear una interacción adicional entre t-PA y su sustrato. La gran afinidad del t-PA por el plasminógeno en presencia de fibrina permite la activación eficaz del coagulo de fibrina, en tanto que en el plasma no hay una activación eficiente de plasminógeno por su activador de tipo hístico nativo

La plasmina formada en la superficie de la fibrina posee su sitio de acción con lisina y sus sitios activos ocupados; De este modo se inactiva con lentitud por acción de antiplasmina alfa 2 (vida media de 10 a 100 seg); la plasmina libre cuando se forma, es inhibida a muy breve plazo por la antiplasmina alfa 2, (vida media de 0.1 seg.) por lo mencionado anteriormente el proceso fibrinolítico al parecer es activado por la fibrina y se limita sólo a ella.

**Reteplasa:** Es una variante de una cadena por delección no glucosilada de r-PA que consiste sólo en dominio Kringle dos y de proteasa de t-PA humana. La producción de reteplaza en escherichia coli hace que se formen agregados proteínicos inactivos.

El sitio activo del dominio de proteasa en la reteplasa y de t-PA y su activación plasminogenolítica en ausencia de un estimulante no difieren, pero la actividad plasminogenolítica en ausencia de la reteplasa en presencia del fragmento CNBr de fibrinógeno como estimulante fue cuatro veces menor en comparación con t-PA, en tanto que fue cinco veces más lenta la unión de reteplasa a la fibrina.

La reteplasa y la t-PA son inhibidas por PAI-1 en grado similar, pero disminuye la afinidad de la primera por su unión a células endoteliales y monocitos.

Tiene una vida media de 14 a 18 minutos, se puede aplicar dos dosis de 10 MU aplicadas con una diferencia de 30 minutos.

**rt-PA-TNK:** Se advirtió que un mutante rt-PA en la cual se hizo sustitución de Thr 103 por Asn ( código rt-PA-T ) y en la que se provocó mutación de la secuencia Lys 296-His-Arg-Arg hasta dar Ala-Ala-Ala-Ala (código rt-PA-K), mostraba prolongación de la vida media y resistencia a la acción de PAI-1, el mutante en cuestión mostró una mayor potencia contra los trombos arteriales con abundantes plaquetas ( ricos en PAI-1) en un modelo canino de trombosis coronaria, la sustitución adicional de Asn 117 por Cin ( código rt-PA-N) el dicho mutante produjo una variante t-PA con una desaparición ocho veces más lenta desde el plasma y una resistencia 200 veces mayor contra PAI-1 estas tres combinaciones en una molécula se conocen como rt-PA-TNK

### **Activador de plasminógeno salival desmodus**

La subsistencia de vampiros con una dieta a base de sangre fresca al parecer depende de su capacidad para interferir en el sistema hemostático del donante de sangre La saliva de los vampiros contiene factores que quizá cumplan con dos condiciones: conservar la hemorragia duradera en la herida y conservar la fluidez sanguínea después de ingerir una cantidad de sangre.

### **Estafilocinasa**

La estafilocinasa madura comprende 136 aminoácidos en una sola cadena polipéptica sin puentes disulfuro. La estafilocinasa, a semejanza de la estreptocinasa, no es una enzima, pero forma un complejo esteoquímico de 1:1 con la plasmina o plasminógeno que activa otras moléculas de plasminógeno.

La estreptocinasa y el plasminógeno producen un complejo que deja al descubierto el sitio activo en la molécula del plasminógeno sin separación proteolítica, en tanto que la generación de plasmina se necesita para dejar al descubierto en sitio activo en el complejo de la estafilocinasa (aún en estudio)

(18,19)

## **TNK –TPA**

TNK-activador de plasminógeno tisular (TNK- tPA) es un agente trombolítico que ha probado recientemente tener una mayor seguridad y una eficacia equivalente a la del activador del plasminógeno tisular en estado natural (tPA) (II). TNK- tPA es un derivado del tPA en estado natural con tres sustituciones de aminoácidos:

Una treonina ( T ) sustituida por una asparagina, lo que agrega un sitio de glucosilación a la posición 103: Una asparagina ( N ) sustituida por una glutamina , lo que le quita al sitio 117 un sitio de glucosilación a la posición 103 ; Una asparagina (N) sustituida por una glutamina, lo que le quita al sitio 117 un sitio de glucosilación; y cuatro aminoácidos, lisina ( K ), histidina ( H ), arginina ( R ), y arginina (R), sustituidos por cuatro alaninas en el tercer sitio . Conjuntamente, estas sustituciones prolongan la vida media, aumentan la especificidad de la fibrina, y aumentan la resistencia a la inhibición por el inhibidor del activador del plasminógeno - 1 (PAI-1) (20).

El estudio ASSENT 2 sugiere que TNK -TPA (tenecteplase) es el agente trombolítico óptimo, debido a su fácil administración a través de un solo bolo, su mortalidad equivalente a la de tPA, y un menor riesgo de hemorragia.

En el estudio TIMI 10 A, cuyas siglas significan Trombolisis en el infarto del Miocardio, en el que incluyeron 113 pacientes, se demostró que TNK –tPA tiene una vida media prolongada que le permite ser administrado como un sólo bolo 1V (21) en el estudio TIMI 10 B que fue un estudio angiográfico con 886 pacientes, TNK-tPA probó tener una permeabilidad y flujo TIMI similares a los del tPA.

De todos los agentes trombolíticos provados en los estudios grandes, TNK-tPA es el que tiene la mayor especificidad por la fibrina. En el estudioTIMI 10A, los niveles sistémicos de fibrinógeno y plasminógeno en los pacientes tratados con TNK-TPa disminuyó solamente 5 a 10% a la hora y a las 3 horas (22) Dada la similitud en sus datos de permeabilidad al compararlos con los de tPA, así como su sencillo esquema posológico, y su menor impacto sobre los niveles de fobrinógeno, TNK-tPA, es una opción atractiva para usarse en combinación con un inhibidor IIb/ IIIa. Además la administración de una dosis de un bolo único de TNK-tPA es particularmente adecuada para la administración pre-hospitalaria.

## **FARMACOS ANTITROMBOTICOS**

### **Heparina no fraccionada**

La heparina no fraccionada fue obtenida en 1916, por Me Lean, siendo desde entonces ampliamente utilizada en la clínica.

Se extrae de la mucosa intestinal de cerdos o pulmones de bovinos, se encuentra intracelularmente en tejidos que contienen células cebadas, se desconoce su función dentro de los gránulos secretores de éstas. Cuando se libera de las células cebadas, los macrófagos la ingieren con rapidez. El efecto anticoagulante está mediado por un componente endógeno del plasma denominado cofactor de heparina o antitrombina III.

Inhibiendo a la trombina únicamente en presencia de heparina. Esta hormona se sintetiza en el hígado, inhibe los factores de la coagulación activados de las vías intrínseca y común, entre ellos trombina , Xa,IXa,XIa,XIIa y calicreina , teniendo poca actividad contra factor VII a.

En presencia de concentraciones altas de heparina o dermatan sulfato, la trombina es inhibida primordial mente por el cofactor II de heparina. Esta estimula la inhibición de la trombina por el inhibidor del activador del plasminogeno I (PAI-I ), el inhibidor de la proteína C. La heparina no es absorbida por la mucosa de las vías gastrointestinales.

Por vía pararenteral se liga a las células endoteliales a los macrófagos mononucleares y a proteínas plasmáticas, no se cuenta en la actualidad con un método totalmente satisfactorio para medir la generación de trombina y los niveles de antitrombina. El método más utilizado es el tiempo de tromboplastina parcial activada aPTT que es sensible al efecto inhibidor de la heparina en la trombina.

El efecto adverso más frecuente y principal de la heparina es la hemorragia, la trombocitopenia inducida por heparina se observa en 2.4 % de los pacientes que la reciben con fin terapéutico, y en .3 en los que la reciben con fin profiláctico, en 0.4 se observa oclusión vascular, raramente se puede presentar osteoporosis, alopecia, necrosis cutánea, urticaria, y un incremento transitorio de las transaminasas hepáticas. (18)

Se considera que la terapia antitrombina para los pacientes que reciben trombolíticos es importante tanto para inhibir la trombina que ya está presente antes de la trombolisis, como la que se produce como consecuencia de la administración de un agente trombolítico

La trombina es uno de los principales estímulos responsables de la activación plaquetaria en contexto de la trombolisis y juega una función central en la patogénesis de la retrombosis coronaria.

La antitrombina normal que se usa clínicamente es heparina no fraccionada intravenosa. La heparina no fraccionada usada como adyuvante de los agentes trombolíticos es capaz de inhibir la actividad de la trombina y, en menor medida, la producción de trombina. (23)

Entre el 50 y el 60 % de los pacientes tuvieron una anticoagulación subóptima o inadecuada con la heparina no fraccionada durante la trombolisis, y cuando se probaron esquemas más intensivos con heparina no fraccionada, se observó un aumento en la tasa de hemorragias, incluidas las hemorragias intracerebrales. (24,25)

La información de estudios recientes indica que la dosis reducida de heparina asociada con agentes fibrinolíticos podría disminuir el riesgo de hemorragias intracraneanas sin pérdida de la eficacia. (17)

Esto se refleja en las pautas más recientes para el manejo de los pacientes con infarto del miocardio, las cuales recomiendan una dosis reducida de heparina (26).

### **Heparinas de bajo peso molecular**

Las heparinas de bajo peso molecular tienen un peso molecular medio de 4 000 a 5 000 kda, límites de 1 000 a 10 000. Se aíslan a partir de la heparina estándar mediante cromatografía por filtración en gel o precipitación diferencial con etanol.

De otra manera pueden producirse mediante despolimerización parcial con ácido nítrico y otras reacciones químicas. (18,19)

Producen su principal efecto al ligarse a la antitrombina III por la misma serie de pentasacáridos de alta afinidad de la heparina integral, que no obstante aparece sólo en 33% de las moléculas de bajo peso molecular, se necesita como mínimo un tramo de cadena adicional de 15 sacáridos.

La heparina no fraccionada posee una proporción de antifactor Xa/ antitrombina III de 1:1 que con las diversas heparinas de bajo peso varía de 4:1 a 2:1.

Las ventajas de la heparinas de bajo peso molecular frente a la normal, son muchas; por ejemplo, el factor Xa ligado a la membrana plaquetaria en el complejo de protrombinasa es resistente a la activación por heparina no fraccionada, pero no lo es a la inactivación por heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular tienen menores características de unión con el factor cuatro plaquetario, con otras proteínas plasmáticas y con células endoteliales, lo que resulta en una mayor biodisponibilidad, menor desaparición desde el plasma, vida media más larga, y menor variabilidad de una persona a otra en la respuesta a anticoagulantes.

Las heparinas de bajo peso molecular tienen menor afinidad por el factor de Von Willebrand, aumentan en menor grado la permeabilidad vascular que la heparina normal y tienen un efecto débil en la función plaquetaria, por lo cual las heparinas de bajo peso molecular producen menor hemorragia, con un aceptable efecto antitrombótico.

La vida media de las heparinas de bajo peso molecular y su respuesta anticoagulante a dosis ajustadas al peso de la persona permiten la aplicación subcutánea una vez al día sin mediciones seriadas de laboratorio, así mismo también la trombocitopenia se presenta más comúnmente con la heparina no fraccionada que con la de bajo peso molecular.

**La enoxaparina** (medicamento incluido en el estudio) es una heparina de bajo peso molecular producida por la despolimerización de la heparina no fraccionada (HNF). Tiene un peso molecular promedio de 4500 daltons. Es resistente a la inactivación por el factor plaquetario IV, lo cual es de importancia después de la trombolisis, ya que ésta puede inducir la activación plaquetaria. (27)

Casi la mitad de los pacientes que usan heparina no fraccionada a dosis convencional después de la terapia trombolítica tienen un TPT por debajo del rango meta. Cuando se probaron esquemas más intensivos con heparina no fraccionada. (28,29)

Se observó una tasa mayor de hemorragias incluidas las hemorragias intracerebrales. Las ventajas de la farmacocinética y la farmacodinamia de la enoxaparina respecto a la heparina no fraccionada favorecen su uso como terapia concomitante a los agentes fibrinolíticos.

También, tiene una vida media de eliminación larga y es secuestrada en las células endoteliales, lo que potencialmente ocasiona una menor reactivación de los eventos trombolíticos al momento de la suspensión y menos reoclusiones (30).

En estudios que examinan la enoxaparina en pacientes con síndrome coronario agudo, este agente ha probado ser seguro y más seguro que la heparina no fraccionada para la reducción de los eventos coronarios. (31,32)

En estudios preliminares pequeños, la enoxaparina y otras heparinas de bajo peso molecular no han ocasionado ningún aumento importante identificable en el riesgo de hemorragia cuando se les ha usado junto con otros agentes trombolíticos. (33,34)

## **A B C I X I M A B**

ABCIXIMAB (ReoPro) es el fragmento Fab del **anticuerpo monoclonal** quimérico humano-murino que se fija al receptor GP IIb/IIIa en las plaquetas e inhibe la agregación plaquetaria de manera dosis dependiente. Se ha probado que reduce el objetivo clínico compuesto de muerte, infarto del miocardio y revascularización urgente en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. (35,36) Reo-Pro ha sido estudiado junto con tPA y rPA en varios estudios, con resultados angiográficos prometedores.

El estudio TIMI 14, un estudio de fase II que comparó el flujo TIMI grado 3 con varias combinaciones de abciximab, heparina y agentes trombolíticos, demostró que la mitad de la dosis de tPA, administrada junto con abciximab y heparina a dosis baja, aumentaba la incidencia de flujo TIMI 3 en aproximadamente el 30% a los 60 minutos y en aproximadamente el 15% a los 90 minutos, en comparación con la dosis completa de tPA.

La tasa de hemorragia intracraneana fue similar con la terapia combinada de tPA y abciximab (2/173,0 1.2%) en comparación con tPA solo (37).

La dosis óptima fue la siguiente combinación:

1) tPA: un bolo IV de 15mg seguido de 35 mg infundidos durante 60 mto; 2) abciximab: Un bolo IV de 0.25mg / kg. Seguido de 0.25mg/Kg.' min durante 12 horas; 3) heparina; Un bolo IV de 60U/ kg ( máximo 4000U) seguido de 7LJ kg/hr ( máximo 800 U/ hr). Las dosis más altas de tPA o abciximab no parecieron aumentar significativamente las tasas de permeabilidad. Asimismo, el tiempo de infusión de tPA de 30 minutos pareció disminuir las tasas de permeabilidad. No se investigaron las dosis más elevadas de heparina o abciximab. (37)

Además los resultados del estudio Estrategias para el aumento de la Permeabilidad en el departamento de Urgencias (SPEED, por sus siglas en inglés) muestran que la administración de la mitad de la dosis de rPA junto con abciximab es una estrategia trombolítica prometedora. La dosis óptima incorporo, 5+5 U de rPA en bolos administrados con un intervalo de 30 minutos, junto con un bolo de 0.25 mg/ Kg de abciximab seguido de una infusión de 0.125mg/ kg/ min durante 12 horas.

Además de los estudios TIMI-14 y SPEED, que estudiaron el uso de abciximab con la dosis reducida de trombolíticos, hay otros estudios que han examinado el uso de Inhibidores GP 11b, IIIa y la dosis completa de trombolíticos. (38,39, 40)

El estudio TAMI-8 analizó el uso de tPA seguido de abciximab entre 1.5 y 15 horas después, y encontró que abciximab aumentaba el número de pacientes con flujo TIMI-2 y 3 (23). El estudio IMPACT-AMI, que comparó eptifibatide y tPA vs TP A solo, encontró que el grupo que recibió la dosis más alta de eptifibatide había tenido una reperfusión más completa.

(flujo TIMI- 3 del 66% contra el 39% para los pacientes tratados solo con tPA ; p= .006) y una reducción en la mediana del tiempo hasta la recuperación del segmento ST(65 versus 116 minutos). (41)

El estudio PARADIGM, que comparó la terapia trombolítica sola (con tPA o estreptocinasa) versus un agente trombolítico más lamifibán, demostró un menor tiempo hasta la resolución de la elevación del segmento ST (88 vs. 122 minutos) (39)

Finalmente, un estudio germano- holandés, el flujo TIMI- 3 a los 90 minutos aumentó del 31% con estreptocinasa sola al 44 % con la combinación de eptifibatide.

De acuerdo a los antecedentes citados y en vista de la alta incidencia de mortalidad por infarto (33% de los pacientes que la presentan). (42,43)

Afectando a la población joven en los años más productivos de su vida, teniendo consecuencias psicosociales y económicas profundas. (44, 45)

Y tomando en cuenta que los Hospitales de la Secretaría de salud del Distrito Federal no están exentos de recibir pacientes portadores de cardiopatía isquémica aguda, creímos necesario llevar a cabo el presente estudio , en el cual incluimos tres grupos de pacientes con IME, a los cuales se les administro dosis completa de tNK- TPA con heparina sódica al primer grupo, dosis completa de tNK- TPA inedia dosis con enoxaparina al segundo grupo, y tNK-TPA media dosis con abciximab y heparina sódica al tercer grupo .

Con la finalidad de identificar cuál de ellos tiene un mejor pronóstico y menor mortalidad, para evaluar seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico.



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la seguridad y eficacia de la dosis completa de TNK -tPA con heparina sódica (grupo A) la dosis completa de TNK - tPA combinada con enoxaparina (grupo B), y la mitad de la dosis de TNK -tPA combinada con abciximab y heparina sódica, (grupo C) en el infarto del miocardio en evolución.

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

a.-Evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos dentro de su estancia intrahospitalaria antes de los 30 días o hasta su egreso del hospital mediante:

- Presencia de reinfartos -Isquemia refractaria -Hemorragia intracraneana
- Hemorragias mayores que no sean intracraneanas
- Resolución del segmento ST después de 60-75-180 minutos de la terapia trombolítica.

b- Evaluar la seguridad y eficacia dentro de los 30 días siguientes al recibir el tratamiento trombolítico mediante:

- Rehospitalizaciones por razones cardiacas o accidente cerebral vascular –Muerte
- Reinfarto

## **HIPÓTESIS**

### **VERDADERA**

La asociación de tNK-TPA media dosis, más abciximab más heparina no fraccionada, es más segura y eficaz que la asociación de tNK-TPA dosis completa más heparina no fraccionada y tNK-TPA más enoxaparina, en el tratamiento del IME.

### **NULA**

La asociación de tNK-TPA media dosis, más abciximab más heparina no fraccionada, no es más segura y eficaz que la asociación de tNK-TPA dosis completa más heparina fraccionada y tNK-TPA más enoxaparina, en el tratamiento del IME.

## **DISEÑO DE ESTUDIO**

A todos los pacientes que participaron se les realizó historia clínica y la exploración física al momento del ingreso para determinar si eran candidatos a ser incluidos.

La clase Killip se determinó en la visita basal y al momento de egreso hospitalario.

Antes de la aleatorización se tomó ECG de doce derivaciones, a los 60-75 minutos y 180 +/- 15 minutos después de haber iniciado el tratamiento y al momento del egreso hospitalario.

Las pruebas hematológicas de laboratorio se realizaron antes de la administración de los fármacos y subsecuente de 24 a 48 horas a las 12, 24, y 48 horas, incluyendo pruebas de hemoglobina, hematocrito, y plaquetas.

Se realizaron determinaciones de hemoglobina, hematocrito, y plaquetas a discreción en el paciente que presentó sangrado moderado.

En caso de transfusión sanguínea hemoglobina registrando el nadir de intrahospitalaria, se harán determinaciones de las plaquetas.

Se realizaron determinaciones de enzimas cardíacas (CK, CE -MB) momento del ingreso y durante la fase intrahospitalaria, también se tomaron muestras de sangre para determinar enzimas cardíacas (CK, CK-MB) en caso de signos o síntomas sugestivos de isquemia miocárdica recurrente o reinfarto.

Para confirmar el IAM a la entrada así como cualquier isquemia recurrente o reinfarto durante la hospitalización se usaron los niveles máximos de CK. CK-MB y se registraron en la hoja de recolección de datos, expresados en el número de veces que excedieron al normal superior.

El estudio se dividió en:

Periodo intrahospitalario:

La fase intrahospitalaria del estudio la cual incluyó desde la aleatorización hasta el egreso hospitalario, la muerte o el día 30, lo que ocurriera primero.

Durante la fase intrahospitalaria se monitorizó a los sujetos para detectar los efectos adversos graves, hemorragia intracraneana (HIC) y los eventos no graves. La incidencia de los eventos clínicos se evaluó y registro.

### **SEGUIMIENTO A 30 DIAS:**

A los pacientes que no regresaron a los 30 días al hospital se les contacto por teléfono para el seguimiento a los 30 días. En todos los sujetos se determinó el estado vital.

### **MEDICACION PREVIA A LA ALEATORIZACIÓN:**

Todos los medicamentos, con excepción de los listados en los criterios de exclusión, estuvieron permitidos durante el estudio.

### **MEDICACIÓN CONCOMITANTE:**

La aspirina fue el medicamento concomitante en todos los pacientes.

Todos los pacientes se trataron con 150 mg de aspirina (una vez al día) sin capa entérica inmediatamente después de la entrada al estudio.

### **OTROS MEDICAMENTOS:**

-La terapia anti-isquémica con betabloqueadores, nitratos y calcio antagonistas quedo a criterio del investigador.

-Se recomienda enfáticamente no usar anticoagulantes que no fuesen el medicamento del estudio, a menos que existieran indicaciones clínicas claras para su uso, como por ejemplo, la fibrilación auricular

### **MEDICAMENTOS DEL ESTUDIO:**

TNK -tPA se proporcionó por el laboratorio Boehringer Ingelheim. En forma de polvo estéril, liofilizado, para su reconstitución con 10 ml de agua estéril para ser inyectado, Cada frasco conteniendo 50 mg de TNK -TPA y los excipientes: L arginina, ácido fosfórico y polisorbato 80.

Abciximab se proporcionaron en frasco de 5 ml a una concentración de 2 mg / ml. La enoxaparina se proporcionó en ampolletas de 1 ml a una concentración de 100 mg /ml

La heparina sódica (heparina no fraccionada) se proporcionó en un frasco de 5 ml a una concentración de 5000 UI/ ml en quits separados para cada tratamiento.

### **ADMINISTRACION DE LA DOSIS Y EL TRAMIENTO:**

-Para todos los grupos de tratamiento:

-Tan pronto como fue posible después del diagnóstico, se establecieron dos líneas intravenosas para solución salina.

-La administración de los fármacos del estudio se inició inmediatamente después de la aleatorización.

-Todas las administraciones en forma de bolo se realizaron lo más próximas posible en términos de tiempo.  
(Terminando la administración de todos los bolos en menos de 15 minutos).

-Los diferentes tratamientos IV preferentemente se administraron en líneas diferentes, o cuando solamente se contaba con una línea endovenosa se enjuagaba la línea con una cantidad suficiente de solución salina (5 cc) antes y después de cada administración por vía intravenosa.

**GRUPO A:** los pacientes asignados al grupo A recibieron el medicamento del estudio en el siguiente orden:

-Un bolo inicial de heparina sódica intravenosa de 60 UI / kg con máximo de 4000UI.

-La dosis completa de TNK-TPA administrada como un solo bolo IV durante 5-10 segundos.

-Una infusión intravenosa de heparina sódica de 12 UI / kg / hr (máximo 1000 UI / hora durante las primeras 3 horas, Subsecuentemente, la velocidad de infusión se ajustó para alcanzar un valor meta de aPTT de 50 a 70 segundos durante hasta 48 horas.

**GRUPO B:** Los pacientes asignados al grupo B, recibieron el medicamento del estudio en el siguiente orden y dosis:

-Un bolo intravenoso inicial de enoxaparina de 30 mg.

-La dosis completa de TNK.-TPA administrada como un solo bolo IV durante 5 a 10 segundos.

-Una dosis subcutánea de enoxaparina de 1 mg / kg cada 12 horas máximo de 100 mg / inyección para las dos primeras inyecciones (a partir de la tercera inyección sin límite máximo) hasta el egreso hospitalario.

**GRUPO C:** Los pacientes asignados al grupo C recibieron el medicamento del estudio en el siguiente orden y dosis.

-Un bolo inicial intravenoso de heparina sódica de 40 UI / kg con máximo de 3000 UI}

-Un bolo intravenoso de abciximab (0.25 mg / K.g).

-La mitad de la dosis de TNK -tPA administrada en un solo bolo IV durante 5 a 10 segundos.

-Una infusión intravenosa de abciximab (0.125 mg / kg / min durante 12 horas, máximo 10 mg /min).

-Una infusión de heparina sódica de 7 U1 / kg / hr (máximo 800 UI / hr ) durante las primeras 3 horas, subsecuentemente la velocidad de la infusión se ajustó para alcanzar un valor meta de aPTT de 50 a 70 segundos.

**ADMINISTRACIÓN DE TNK-TPA:** La dosis de TNK - TPA se inyectó dentro de una línea IV de solución salina normal, usando una técnica aséptica. La dosis total de TNK - TPA se inyectó como un bolo IV rápido durante 5 a 10 segundos. Enjuagando la línea IV con solución salina normal inmediatamente después de la inyección del bolo de TNK para asegurar la administración completa del fármaco. Se puso especial cuidado en no administrar la dosis de TNK - TPA en dextrosa.

**ADMINISTRACIÓN DE ABCIXIMAB:** abciximab se administró a una dosis de 0.25 mg / kg de peso corporal (igual a 0.125/ ml/ kg de peso corporal) durante un minuto. Esperando la presencia de reacciones de hipersensibilidad siempre que se administran soluciones proteicas como abciximab. Se tuvo a la mano y listas para su uso inmediato las siguientes soluciones: epinefrina, dopamina, teofilina, antihistamínicos, y cortico -esteroideos, en caso de que se hubiese presentado una reacción anafiláctica.

La dosis de abciximab retirada para la inyección del bolo y la infusión, previamente se pre filtró antes de la inyección usando un filtro de baja fijación proteica (de 0.22 micras) presente en cada estuche del paciente, Siendo necesario usar procedimientos asépticos durante la preparación y administración de abciximab.

Para la infusión continua, se extrajo la cantidad necesaria de abciximab con una jeringa, inyectándola en una bolsa de solución salina estéril al 9% y se infundió a una velocidad de 0.125 mg / kg / min durante 12 horas (máximo 10 mg/min).

En todos los casos la infusión de abciximab inicio dentro de los 5 minutos siguientes a la administración del bolo.

## **ADMINISTRACIÓN DE ENOXAPARINA:**

Dado que la enoxaparina se proporcionó en ampollitas, la preparación de las jeringas se realizó diariamente usándose únicamente dentro de las 24 horas de la preparación.

El tratamiento con enoxaparina se inició con un bolo IV de 30 mg, seguido inmediatamente (dentro de los siguientes 5 minutos) por la primera inyección subcutánea. Las siguientes inyecciones subcutáneas posteriores al bolo se aplicaron cada 12 horas, pudiendo variar ligeramente debido a la acomodación de horarios.

-La tercera inyección SC (programada a las 24 horas) se administró dentro de la ventana de 8 a 14 horas después de la inyección anterior.

-Todas las demás inyecciones continuaron con un horario cada 12 horas.

Para la dosis subcutánea inicial de enoxaparina, el peso estimado de los pacientes se determinó durante la evaluación inicial.

El tratamiento con enoxaparina subcutánea, se prolongó hasta el egreso hospitalario, o durante 7 días, lo que ocurriera primero.

Métodos de inyección de la dosis del bolo:

La dosis intravenosa de enoxaparina que se administró fue de 30 mg. Para garantizar la administración precisa de este pequeño volumen (0.3 ml) de fármaco, se usó una jeringa de tuberculina de 1 ml. la dosis IV se administró a través de una línea periférica o central ya establecida o a través de una llave de solución salina.

Método de inyección del bolo sc:

Después del bolo intravenoso inicial, se administró enoxaparina por vía subcutánea en la pared abdominal anterolateral, usando la jeringa de tuberculina que contenía el estuche del tratamiento, para ajustar exactamente el volumen.

Con el paciente en decúbito dorsal las inyecciones de enoxaparina se administraron por medio de inyecciones subcutáneas profundas frotando el sitio de la inyección después de haber terminado de aplicar la inyección para evitar hematomas.

## **ADMINISTRACION DE HEPARINA SODICA:**

La heparina sódica se administró de la siguiente manera:

Grupo A: bolo IV de 60 UI / kg (máximo 4000 UI) seguido de una infusión IV de 12 UI / kg / h (máximo 1000 UI / h) durante las primeras 3 horas, y subsecuentemente de acuerdo con el monitoreo de aPTT durante hasta 48 horas.

-Grupo C. bolo IV de 40 UI / kg (máximo 3000 UI), seguido de una infusión IV de 7/ UI kg/ h (máximo 800 UI/ kg/ h) durante las primeras 3 horas, y subsecuentemente de acuerdo con el monitoreo de aPTT durante hasta 48 horas.

La heparina sódica se mantuvo en rango terapéutico durante las 48 horas siguientes al inicio del fármaco en estudio.

La infusión se ajustó para mantener un aPTT de 50 a 70 seg.

Las mediciones de aPTT se realizaron en el punto basal. a las 3, 6, 12, 24, y 48 horas después de haber iniciado la administración del fármaco del estudio, y subsecuentemente a diario mientras el paciente seguía con la infusión de heparina.



## RESULTADOS

Nosotros Investigamos a tres grupos de pacientes con el diagnóstico de IME, los resultados fueron analizados encontrando que las edades de los pacientes fluctuaron en un mínimo de 43 años y un valor máximo de 80 años, con una media de 60, mediana de 53, moda de 57 varianza de 164. 800 con un rango de 37. Desviación estándar de 12.837, error estándar de 5,241.

Todos los pacientes que ingresaron al estudio pertenecieron al género masculino. El peso en kilogramos de los pacientes fue de 65 y un valor máximo de 100, con una media de 74.667, una mediana de 70, y una moda de 70 con una varianza de 160.667 un rango de 35. Desviación estándar de 12.675, v un error estándar de 5.175.

La altura en centímetros de los pacientes fue de un mínimo de 1.68 cm, el valor máximo fue de 175 cm con una media de 170 cm varianza de 5.500, rango de 7 desviación estándar de 2.345, error estándar de 0.957

Se dividieron los pacientes en tres grupos, A; tNK-TPA dosis completa y heparina, B; tNK -TPA más enoxaparina, C; tNK-TPA media dosis más abciximab y heparina cada uno incluyó 2 pacientes, siendo el porcentaje estimado en cada grupo 33.3%.

Se trató de hacer una diferencia de porciones independientes, sin embargo, por ser el grupo tan pequeño, no existió probabilidad de referencia significativa, ni valor de z.

Para los pacientes repartidos en los tres grupos, se trató de sacar la diferencia de dos medias independientes, sin embargo de igual forma no se pudo realizar por el grupo tan pequeño de pacientes y sacamos una tabla de frecuencias. 2 pacientes presentaron infarto en la cara anterior con una 28.6% y con un porcentaje valido de 33.3%, porcentaje acumulativo de 33.3%.

El infarto inferior se presentó con una frecuencia de 4 de los 6 pacientes con un porcentaje de 66,7%, en infarto anterior se presentó en 2 pacientes con un porcentaje de 33.3% (ver tabla No. 1).

Como el paciente al que se le brinda trombolisis puede presentar trombocitopenia, tratamos de investigar con qué frecuencia se presentó éste, con la intención de evaluar la seguridad del tratamiento encontrando que 2 pacientes (los cuales correspondieron al grupo con tNK-TPA más abciximab) presentaron trombocitopenia por debajo de 100,000.

Con un porcentaje de 28.6% y un porcentaje de valides de .33,3%, mientras que 4 pacientes no presentaron trombocitopenia, siendo un 57.1% con un porcentaje de valides de 66.7% .

La presencia de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus se ha propuesto como predisponente de enfermedad endotelial, y con ello a infarto agudo del miocardio, encontrarnos que un 50 % de los pacientes presentaron diabetes mellitus e infarto, un 50,0 % no lo presentaron, sumando un total de 100%. (Tabla No. 2)

La hipertensión arterial estuvo presente en 2 pacientes, con un 33.3 %, y en 4 pacientes sin presentarse siendo ésta un 66.7%,( Ver tabla No. 3)

El tabaquismo estuvo presente en 4 pacientes con un predominio de 66.7 % y en 2 este antecedente estuvo ausente 33.3% (tabla No4).

La dislipidemia se presentó en 2 pacientes con un porcentaje de 33.3%. Mientras que para el grupo que no la presento fue un porcentaje de 66 7 %. (Ver tabla No 5).

La hemorragia se presentó en un paciente (14.3) y 5 pacientes de los 6 incluidos en el estudio no la presentaron (71.4%) (Ver tabla 5).

El cual perteneció al grupo de abciximab sin llegar a requerir transfusión sanguínea, clasificándose como una hemorragia mínima.

En el tiempo de inicio de los síntomas hasta recibir tratamiento trombolítico, se encontró que la gran mayoría de los pacientes se tardó en llegar al área hospitalaria de 3 a 6 horas, con una frecuencia de 4 pacientes, y un porcentaje de 66.7%, mientras que 2 pacientes acudieron dentro de las tres primeras horas de inicio de los síntomas, con un porcentaje de 33.3% (ver tabla 6).

En 3 pacientes el pico de CK se elevó de 3 a 5 veces su valor normal (50 %) en 2 pacientes el valor de CK se elevó más de 5 veces (33.3%) y en 1 paciente de 2 a 3 veces su valor normal) 16.7%) (Ver tabla 7).

El valor de la MB se incrementó en 5 veces su valor normal, con un porcentaje de 57%, mientras que para los otros 2 pacientes representa un 14.3% elevándose de 2 a 4 veces su valor normal (tabla No.8).

Otras de las complicaciones que esperábamos, encontrar era el EVC hemorrágico, reinfarto e isquemia refractaria; los cuales no se presentaron en nuestros pacientes.

Ningún paciente fue egresado por defunción y al seguimiento a 30 días, todos los pacientes se encontraban vivos y sin eventos adversos hasta esos momentos.

En 4 de los pacientes el aTPT se mantuvo en rangos normales) 83.3%) y en 2 pacientes el valor estuvo por abajo del valor normal.

Hemorragia no cerebral; únicamente presente en un paciente con un porcentaje de presentación de (16.7%) caracterizada por gingiborragia y sangrado de tubo digestivo alto sin necesidad de transfusión sanguínea.

Tratamos de realizar un examen multivariado de los sujetos de estudio, donde se incluía la edad del paciente, hemorragia no cerebral y tiempo de inicio de los síntomas hasta el tratamiento comparados con los diferentes grupos de tratamiento (A. B .O C),

En donde se demuestra que la  $\chi^2$  fue de 0.167, para la hemorragia no cerebral, y la edad 2.267 (ver gráfica No. 9) con una  $\chi^2$  igual a 1.

## **CONCLUSIONES**

El sexo masculino sigue siendo el más frecuentemente afectado, con localización del IME en la cara inferior predominantemente. En relación a la seguridad; ningún paciente falleció, el grupo de abciximab fue el único que presentó trombocitopenia menor a 100, 000 y uno de los pacientes presentó hemorragia no mayor sin requerir transfusión sanguínea. En cuanto a la eficacia no hubo diferencias ya que todos los pacientes presentaron reperfusión, desaparición del desnivel ST a las 48 horas y sin presentar reinfartos ni isquemia refractaria. De acuerdo a el análisis estadístico con X<sup>2</sup> de 1 el estudio es seguro y eficaz para los tres grupos sin diferencias significativamente importantes, pero por tratarse de una muestra pequeña no es del todo valido, por lo que necesitaríamos forzosamente un grupo de estudio mayor para una estimación valida, considerando al estudio aun como un grupo preliminar por el tamaño de la muestra con opción a seguir el estudio y contar con una muestra más significativa que realmente nos indique diferencias entre los grupos de estudio por lo que no se pudo afirmar o rechazar la hipótesis planteada

## BIBLIOGRAFÍA

1. Branwald E , Miocardial reperfusion Jimitation of inf'art size , reducción of ventricular dysfunction , and impoved survival: Should the paradigm be expanded Circulation 1989;79:441-1
2. .Branwald E. The open artery theory is alive and well again. N Engl J Med 1993; 329: 1650-2
3. The GUSTO investigators. AN international radomizad trial comparing four thrombolytic therapy for acute myocardial , N Engl .JEngl .J Med 1993; 329: 673-82
4. Cannon C, McCabe CH, Diver DJ, et al. Comparison of front -loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreptase an combination thrombolytic therapy, for acute myiocardial infarction: Resul of the thrombolysis in miocardial infarction ( TIMI ) 4. J Am coll Cardiol 1994 : 1602 -10
5. The GUSTO angiographic Investigators. The comparative effects of tissue plaminogen activator, streptikinase, or botht coronary artery patency, ventricular fuction and survival after acute myocardial infarction. N Eng J Med 1993; 329: 1615-22
6. Cannon CP, Branwald E. GUSTO, TIMI and case for rapid reperusión, Acta cardiol , 1994; 49: 1-
7. Gruppo Italiano per lo Studio de la sopro V Vivenza Miocardico , GISSI - 2 A factorial randomized trial of alteplase versus Streptokinase and unfractionated heparin versus no unfractionated heparin among 12490 patients with miobcardial infarction , Lancet 1990 336 : 65 - 71 .
8. .ISIS-3(Third International Study of Infarct survival) Collaborative Group. ISIS-3: A ranfomizad comparison of Streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus unfractionated heparin vs aspirin alone amonf 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1992;339:753-70
9. The global Use of SStrategies to Open Occiuded Coronary Arteries (GUSTO) Il b Investigators A comparison of recombinant hirudin with unfractionated heparin for the tretament of acute coronary' syndromes. N Engl J Med 1996;335:775-82.
10. ANTMAN EM for hte TIMI 9B Investigators. Hirudin in acute myocarial infarction: thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9B trial. Circulation 1996;94:911-921.

11. ASSENT-II Investigators, Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
12. Mendoza R Trombolisis en los Hospitales Generales de Urgencias. *Nueva Cardiología* núm 7 Julio 1992; 26-28
13. Rawles J. Magnitudes of benefit from earlier thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: new evidence from Gnapian region early anistreplase trial (GREAT) *BMJ* 1996;312:212-215
14. Linderer T, Schroder R, Arntz R et al. Prehospital thrombolysis: beneficial effects of very early treatment of infarct size and left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1304-10
15. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. *JAMA* 1993; 270: 1211-1216
16. Villavicencio J, Marchela N; Stent Coronario en el Infarto Agudo del Miocardio, *Archivo, Instituto, Cardiología, México* 1998; volumen 68 ( 8 ): 18-26.
17. Weston CFM, Penny WJ, Julian DG on behalf of the British Heart Foundation Working Group. Guidelines for the early management of patients with myocardial infarction. *BMJ* 1994; 308: 767-771
18. A Net , A . Roglan. Estrategias farmacológicas en el paciente grave. Springer - Verlag Iberica , SA Barcelona 1991
19. Branwald. Tratado de cardiología, McGraw-Hill Interamericana. quinta edición Vol. II 1999.
20. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, et al. Faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator, *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994, 91. 3670-4.
21. Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, et al . TNK -tPA -tissue plasminogen activator. *proc in acute myocardial infarction: results of the Trombolysis in Myocardial infarction (TIMI) 10 A dose - ranging trial*, *Circulation* 1997; 95:351-6
22. Transwell P, Tabbe U, Neuhauas K-L Glasle-Schartz L Wojcik J , Seifried E. Pharmacokinetics and fibrin specificity of alteplase during accelerated infusion in acute myocardial infarction *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1071 -5
23. Granger CB, Becker R, Tracy RP, Caiiff RM, Topol EJ, Pieper K, Ross AM, Roth S, Lambrew C and Bovill EG for the GUSTO-I Hemostasis Substudy Group Thrombin generation, inhibition and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy and heparin: results from the GUSTO-I TRIAL .1 *Am Coll Cardiol* 1998, 31( 3): 497-505

- 24.. Antman EM for the TIMI 9 A Investigators Hirudin in acute myocardial infarction. safety report from the thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI ) 9 A trial.Circulation 1994; 90: 1624-30.
- 25.The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronan ARTERIES ( GUSTO ) II a INVESTIGATORS. Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. Circulation 1994; 90: 1631-7.
- 26.ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations. Circulation 1999; 100: 1016-1030.
27. -Clinica Médica de Norteamérica Mayo -Junio 1997.
- 28.Antman EM for the TIMI 9 A Investigators. Hirudin in acute myocardial infarction: safety report from the thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TMI ) 9 A trial. Circulation 1994; 90: 1624-30.
- 29.The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary ARTERIES (GUSTO) II a INVESTIGATORS Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. Circulation 1994; 90: 1631-7.
- 30.D. Brieger, J.Dawes Long term persistence of biological activity following administration of enoxaparin sodium (clexane) is due to sequestration of antithrombin-binding low molecular weight fragments, comparison with unfractionated heparin Thrombosis and Haemostasis 1996; 75; 740-6.
- 31.Cohén M., Demers C., Gurftnkel E. P., et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. For the efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q-Wave coronary events study group. N Engl J Med 1997; 337: 447-52.
- 32.Antman E. M, Brigham and Women's Hosp., Boston MA. Enoxaparin for the acute and chronic management of unstable angina/Non-Q Ware myocardial infarction: results of TIMI IIb. Supplement to Circulation 1998; 17:504-2649.
- 33.Baird SH, Me Bride sj, Trouton TG, Wilson C. Randomized trial of low molecular weight heparin versus unfractionated heparin following thrombolysis in acute myocardial infarction. Br Heart J 1999.
- 34.The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. Lancet 1997; 349 ( 9063 ): 1429-35.
- 35.Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G, et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction-a pilot study: biochemical markers in acute coronary syndromes ( BIOMACS II ) . J Am Coll Cardiol 1999; 33: 627-33.

36. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336 (24): 1689-96.
37. Antman E, et al. TIMI-14: Trial of abciximab with lower doses of streptokinase or alteplase in ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 2720-32
38. Kleiman et al. Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab following thrombolytic therapy: Results of the TAMI 8 pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 22: 381-9.
39. PARADIGM Investigators. Combining thrombolysis with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban: results of the platelet aggregation receptor antagonist dose investigation and reperfusion gain in myocardial infarction (PARADIGM) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:2003-10/.
40. Tilley B.C., Marler J., Geller N. et al: Use of a global test for multiple outcomes in stroke trials with application to the NINDS TPA stroke trial. *Stroke* 1996; 27: 2136-2142.
41. Ohman EM, Kleiman NS, et al., Combined accelerated tissue plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute myocardial infarction: Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Circulation* 1997; 95: 846-54.
42. Juárez H U, Lasses. A; Resultados del enfermo con infarto agudo del miocardio con terapia trombolítica, experiencia en 473 enfermos de la unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología " Ignacio Chavez ". *Arch Instituto de Cardiología, México* 1998; volumen 68 ( 5 ): 411-420.
43. Mendoza R M, Albarrán L. H, Trombolisis Coronaria con estreptoquinasa endovenosa en infarto agudo del miocardio. *Revista Iberolat C. Inst;* volúmen 2 núm 3 Mayo-Junio 1993; 115-120.
44. Ramos C.M.A; Trombolisis en México nueva oportunidad para el paciente con infarto "revisión" *Nueva Cardiología* num 7 Julio 1993; 19-21.
45. Topo! EJ, Oral presentation at the American Heart Association 71 Scientific Sessions; November 1998; Dallas, Texas.
46. The GUSTO Angiographic Investigators. The comparative effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22
47. Cannon CP, Braunwald E. Time to reperfusion: the critical modulator in thrombolysis and primary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis*. 1996; 3: 109-17.
48. Keith BA, Paoni NF, Refino CJ, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3670-74.



## ANEXOS

**TABLA No. 1**

### LOCALIZACIÓN DEL INFARTO

|          | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE DE VALIDEZ | PORCENTAJE ACUMULADO |
|----------|------------|------------|-----------------------|----------------------|
| ANTERIOR | 2          | 28.6       | 33.3%                 | 33.3%                |
| INFERIOR | 4          | 57.1       | 66.7%                 | 100.0%               |
| TOTAL    | 6          | 85.7       | 100.0%                |                      |

Fuente: Archivo UCI VILLA 2000

**TABLA No.2**

### DIABETES MELLITU ASOCIADO A IME

| FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE | PORCENTAJE VALIDO | PORCENTAJE ACUMULADO |
|------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| SI         | 3          | 42.9       | 50.0%             | 50.0%                |
| NO         | 3          | 42.9       | 50.0%             | 100.0                |
| TOTAL      | 6          | 85.7       | 100.0             |                      |

FUENTE: ARCHIVO UCI VILLA

**T A B L A No. 3**

### HIPERTENSIÓN ARTERIAL ASOCIADA A IME

|       | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE VALIDO | PORCENTAJE ACUMULADO |
|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| SI    | 3          | 28.6       | 33.3%             | 33.3%                |
| NO    | 3          | 57.1       | 66.7%             | 100.0%               |
| TOTAL | 6          | 85.7       | 100.0%            |                      |

FUENTE ARCHIVO UCI VILLA 2000

**TABLA No.4**

**TABAQUISMO ASOCIADO A IME**

|       | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE VALIDO | PORCENTAJE ACUMULADO |
|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| SI    | 2          | 57.1       | 66.7%             | 66.7%                |
| NO    | 4          | 28.6       | 33.3%             | 100.00%              |
| TOTAL | 6          | 85.7       | 100.0%            |                      |

FUENTE ARCHIVO UCI VILLA 2000

**T A B L A No.5**

**DISLIPIDEM IA ASOCIADA A IME**

|       | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE DE VALIDEZ | PORCENTAJE ACUMULADO |
|-------|------------|------------|-----------------------|----------------------|
| SI    | 2          | 28.6       | 33.3%                 | 33.3%                |
| NO    | 4          | 57.1       | 66.7%                 | 100.0%               |
| TOTAL | 6          | 85.7       | 100.0%                |                      |

FUENTE ARCHIVO UC1 VILLA 2000

**TABLA 6**

**TIEMPO DE INICIO DE LOS SINTOMAS Y TROMBOLISIS**

|             | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE DE VALIDEZ | PORCENTAJE ACUMULADO |
|-------------|------------|------------|-----------------------|----------------------|
| 0 A 3 HORAS | 2          | 28.6       | 33.3%                 | 33.3%                |
| 4 A 6 HORAS | 4          | 57.1       | 66.7%                 | 100.0%               |
| TOTAL       | 6          | 85.7       | 100.0%                |                      |

FUENTE ARCHIVO UCI VILLA

**TABLA 7**

**PICO DE CK E EME**

|             | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE DE VALIDEZ | PORCENTAJE ACUMULADO |
|-------------|------------|------------|-----------------------|----------------------|
| 2 A 3 VECES | 1          | 14.3       | 16.7%                 | 16.7%                |
| 4 A 5 VECES | 1          | 14.3       | 16.7%                 | 100%                 |
| MÁS DE 5    | 4          | 57.1       | 66.7%                 |                      |
| TOTAL       | 6          |            |                       |                      |

FUENTE ARCHIVO UCI VILLA 200

**TABLA 8**

**PICO MB E IME**

|              | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE DE VALIDEZ | PORCENTAJE ACUMULADO |
|--------------|------------|------------|-----------------------|----------------------|
| 2 A 3 VECE S | 1          | 14.3       | 16.7%                 | 16.7%                |
| 4 A 5 VECE S | 1          | 14.3       | 16.7%                 | 100%                 |
| MAS DE 5     | 1          | 57.1       | 16.7%                 |                      |
| TOTAL        | 6          |            |                       |                      |

FUENTE ARCHIVO UCI VILLA 200

**TABLA 9**

**HEMORRAGIA EN LOS PACIENTES TROMBOLIZADOS**

|       | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE DE VALIDEZ | PORCENTAJE ACUMULADO |
|-------|------------|------------|-----------------------|----------------------|
| SI    | 1          | 14.3       | 16.7%                 | 16.7%                |
| NO    | 5          | 71.4       | 83.3%                 | 100.0%               |
| TOTAL | 6          | 85.7       | 100.0%                |                      |

FUENTE ARCHIVO UCI VILLA 2000

**TABLA No. 10**

**DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE HEMORRAGIA EN LOS PACIENTES  
TROMBOLIZADOS**

|         | FRECUENCIA | PORCENTAJE | PORCENTAJE DE VALIDEZ | PORCENTAJE ACUMULADO |
|---------|------------|------------|-----------------------|----------------------|
| GRUPO A | 0          | 0          | 0%                    | 0%                   |
| GRUPO B | 0          | 0          | 0%                    | 0%                   |
| GRUPO C | 1          | 14.3       | 16.7%                 | 100%                 |