

11227  
88  
Zey



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETROLEOS MEXICANOS**

**COMPARACION DE TERAPIA  
TROMBOLITICA EN EL INFARTO  
AGUDO DEL MIOCARDIO: rt-  
PA MAS ESTREPTOQUINASA VS  
ESTREPTOQUINASA SOLA**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A  
DRA. VERONICA REBOLLAR GONZALEZ**

**FALLA DE ORIGEN**



**PEMEX**

MEXICO, D. F.

1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

# PETROLEOS MEXICANOS

## HOSPITAL CENTRAL NORTE

DR. JESUS DIAZ TORRES  
DIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE



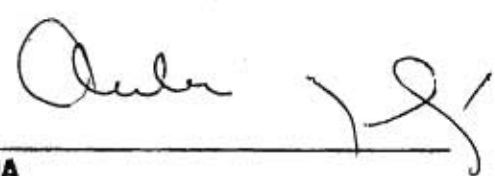
Handwritten signature of Dr. Jesus Diaz Torres, written in black ink over a horizontal line. The signature is stylized and includes the word 'IESUI' written vertically.

ASESOR DE TESIS  
DR. FRANCISCO JAVIER RANGEL ROJO  
MEDICO CARDIOLOGO ASCRITO UCIC



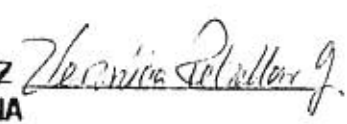
Handwritten signature of Dr. Francisco Javier Rangel Rojo, consisting of three vertical lines, written in black ink over a horizontal line.

DR. AMBROSIO CRUZ DIAZ  
JEFE SERVICIO CARDIOLOGIA



Handwritten signature of Dr. Ambrosio Cruz Diaz, written in black ink over a horizontal line. The signature is cursive and includes a large flourish.

AUTOR  
DRA. VERONICA REBOLLAR GONZALEZ  
RESIDENTE 3er AÑO MEDICINA INTERNA



Handwritten signature of Dra. Veronica Rebollar Gonzalez, written in black ink over a horizontal line. The signature is cursive and includes the name 'Veronica Rebollar G.'.

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DR. F. ROGELIO ESPINOSA LOPEZ  
JEFE SERVICIO MEDICINA INTERNA**



**DRA. ROSA REYNA MOURIÑO PEREZ**  
**JEFE SERVICIO ENSEÑANZA E INVESTIGACION**



**COLABORADORES:**

**DR. AMBROSIO CRUZ DIAZ**  
**JEFE SERVICIO CARDIOLOGIA** \_\_\_\_\_  
**HCN PEMEX**

**DR. MIGUEL ANGEL TORRES MOSQUEIRA**  
**RESIDENTE 3er AÑO MEDICINA INTERNA** \_\_\_\_\_

**DR. MIGUEL ANGEL LABASTIDA BAUTISTA**  
**RESIDENTE 3er AÑO MEDICINA INTERNA** \_\_\_\_\_

**DR. ARMANDO GARCIA GALICIA**  
**RESIDENTE 3er AÑO MEDICINA INTERNA** \_\_\_\_\_

**AGRADECIMIENTOS:**

**Al DR. FDO. ROGELIO ESPINOSA LOPEZ** por la confianza brindada y el apoyo necesario en los momentos difíciles; así como sus consejos valiosos para mi formación como internista.

**Al DR. FCO. JAVIER RANGEL ROJO** con mi más sincero agradecimiento por su paciencia, dedicación y amistad; sembrando en mí la inquietud de ampliar nuevas perspectivas.

**A todos mis maestros de la especialidad. Muchas gracias por contribuir en mi formación como especialista.**

**A mis compañeros y amigos :**  
**Miguel Angel Torres M.**  
**Armando García G.**  
**Miguel Angel Labastida B.**

**DEDICATORIAS:**

**A mis padres, por su amor, apoyo incondicional y confianza en todo momento; ya que sin ellos hubiera sido imposible finalizar esta meta. Gracias.**

**A mis hermanos por su paciencia y cariño a lo largo de mi vida.**

**A Paco, Rodrigo, Mariana, Fernanda y Ramón por su alegría y cariño.**

## INDICE

- I.- Agradecimientos.
- II.- Dedicatorias.
- III.- Introducción.
- IV.- Marco Teorico.
- V.- Planteamiento del Problema.
- VI.- Justificación.
- VII.- Objetivos.
- VIII.- Hipotesis.
- IX.- Tipo de Estudio.
- X.- Universo.
- XI.- Muestra.
  - a).- Criterios de Inclusión.
  - b).- Criterios de Exclusión.
  - c).- Criterios de Eliminación.
- XII.- Variables a Evaluar.
- XIII.- Metodología.
- XIV.- Maniobra.
- XV.- Seguimiento.
- XVI.- Analisis Estadístico.
- XVII.- Resultados.
- XVIII.- Discusión y Conclusiones.
- XIX.- Bibliografía.
- XX.- Anexos.



## INTRODUCCION

En la última década, los fármacos trombolíticos han adquirido gran relevancia en el tratamiento de diferentes enfermedades trombóticas, en especial en el Infarto Agudo del Miocardio, ya que se ha demostrado que en esta entidad entre el 80 y 90% de los casos son secundarios a la oclusión de una arteria coronaria por la formación aguda de un trombo sobre la placa de ateroma.

Los objetivos de la terapia trombolítica en el el infarto agudo del miocardio son: restaurar rápidamente la permeabilidad coronaria, prevenir nuevos eventos oclusivos tempranos y evitar mayor necrosis, preservando el miocardio, incrementando con esto la sobrevida del paciente infartado.

Diversos estudios multicéntricos han demostrado la utilidad del tratamiento trombolítico con diversos agentes como: Estreptoquinasa, Uroquinasa y Activador tisular del plasminógeno entre los más importantes. Los porcentajes de reperfusión han variado del 60 al 85% de acuerdo a los diversos ensayos clínicos.

Sin embargo, de los agentes trombolíticos actuales, cada uno tiene sus ventajas y limitaciones cuando se usan individualmente; aunque el Activador tisular del plasminógeno ha demostrado ser más efectivo que la Estreptoquinasa, iniciando la reperfusión del vaso más rápidamente, su vida media más corta puede dar como resultado una reoclusión coronaria temprana y eventos isquémicos recurrentes.

Estudios recientes han demostrado que la adición de agentes de acción más larga y con efecto predominantemente sistémico (como estreptoquinasa), manteniendo la infusión de agentes específicos sobre el trombo como el activado tisular del plasminógeno, reduce el rango de reoclusión coronaria, ya que se estaría actuando tanto a nivel del trombo como sistémico, sin riesgo adicional de hemorragias.

Por tanto, el presente estudio se basa en la importancia de incidir en las primeras horas del infarto mediante maniobras terapéuticas eficaces que permitan limitar el tamaño del infarto, reducir su expansión y estabilizar el sustrato eléctrico del miocardio., disminuyendo la mortalidad a corto y largo plazo.

En la actualidad, el regimen trombolítico óptimo no ha sido determinado, siendo la terapia trombolítica combinada otra posibilidad viable para el manejo del paciente con Infarto Agudo del Miocardio.

## MARCO TEORICO

El Infarto Agudo del Miocardio, descrito por primera vez clínicamente por Herrick en 1912 es uno de los problemas de salud más serios que enfrenta la sociedad occidental. En Estados Unidos de Norte América, casi 1 500 000 pacientes sufren un Infarto Agudo al Miocardio (IAM) cada año y aproximadamente una cuarta parte de todas las muertes son debidas a complicaciones del mismo. Se calcula que más del 60% de las muertes asociadas a IAM ocurren dentro de la primera hora del evento y se atribuyen a arritmias, más frecuentemente a fibrilación ventricular. Aproximadamente 1.7 millones de pacientes con sospecha de IAM son admitidos anualmente a Unidades de Cuidados Intensivos Coronarios y en cerca de un tercio de estos, se confirma el diagnóstico.

En 1980, antes de la introducción de la terapia trombolítica las tasas de mortalidad durante la hospitalización y al año siguiente del evento agudo era del 10%. Sin embargo, en los últimos años ha habido una gran variación en el pronóstico, dependiendo de una gran cantidad de factores clínicos y de las nuevas modalidades terapéuticas. con estudios que sustentan un decremento de las tasas de mortalidad.

En Estados Unidos de Norte América, el costo económico de la enfermedades coronarias excede los 100 billones de dólares y se considera que la mitad de este costo se relaciona con IAM principalmente en cuanto a medidas preventivas y de tratamiento.

Antes del advenimiento de las Unidades de Cuidados Coronarios el manejo del IAM se enfocaba casi exclusivamente hacia la cicatrización del infarto, prevención de la ruptura cardiaca y otras complicaciones como el embolismo pulmonar y sistémico, control de la presión arterial y flujos urinarios. Posteriormente, el manejo se basó en la prevención y tratamiento temprano de las arritmias

Más recientemente, el concepto de que el tamaño del infarto es un factor determinante del pronóstico y tomando en cuenta que su extensión al final pudiera modificarse de manera favorable mediante la aplicación temprana de ciertas intervenciones fisiológicas y farmacológicas, ha orientado la atención hacia la protección del miocardio isquémico mediante maniobras que reducen la demanda miocárdica de oxígeno, al tiempo que se restablece la reperfusión del tejido isquémico.

En los últimos tiempos, han habido dramáticos avances en el manejo del Infarto Agudo del Miocardio, particularmente en el área de la **Terapia Trombolítica**. Estos avances han sido los responsables de un decremento en la mortalidad del IAM superior al 80% en las últimas tres décadas.

## **PATOGENIA DEL IAM**

Un Infarto Agudo del Miocardio puede definirse como una necrosis del miocardio, resultado de una alteración aguda de su irrigación. Morfológicamente pueden reconocerse dos tipos de Infarto: transmural y subendocárdico (no transmural).

Un infarto transmural se define como una área localizada de necrosis confluyente, que involucra en algún punto a todo el espesor del miocardio y ocurre en la distribución de una coronaria mayor. También conocido como infarto con ondas "Q".

Un infarto subendocárdico consiste en una necrosis limitada a la pared ventricular interna, la necrosis usualmente es en parches y tiende a ser regional. Se denomina también como infarto "noQ".

Ahora está claro que se produce obstrucción trombótica de la arteria coronaria que irriga el área infartada en una proporción muy alta (80 a 90%) de los pacientes con infarto con ondas Q. De acuerdo a estudios clínico-patológicos se ha llegado a proponer una secuencia probable de sucesos en el desarrollo de la trombosis coronaria y posteriormente infarto de miocardio: una placa aterosclerótica contiene un centro de restos necróticos y lipídicos, separados de la luz por una capa de tejido fibroso. En la base de la placa, existe una proliferación de pequeños vasos revestidos con endotelio a partir de los *vasa vasorum*, destrucción de la lámina elástica interna y adelgazamiento de la media subyacente. Los canales neovasculares son muy frágiles y causan hemorragia intraplaca, aumentando así el tamaño de la placa. La cobertura fibrosa deviene muy delgada y se fracciona, permitiendo el paso de la sangre desde la luz hacia el *pool* lipídico de la placa. En este último, el endotelio alterado y la presencia de sangre son potentes estímulos para la agregación plaquetaria y se forma un trombo intraluminal rico en plaquetas. El trombo puede expandirse, extenderse hacia la luz y propagarse en forma distal, volviéndose finalmente obstructivo y causando el infarto al Miocardio.

Los factores que afectan el tamaño del infarto son básicamente tres: **Anatomía de las Arterias Coronarias, Influencia Protectora de la Circulación Colateral y Reperfusión de una Arteria Coronaria Obstruida.**

**Anatomía de las Arterias Coronarias.** Habitualmente se considera a la circulación coronaria como un sistema de tres vasos. La coronaria derecha se origina en el seno de Valsalva derecho y corre por el surco auriculoventricular anterior alrededor del margen agudo, hacia la cruz del corazón, donde da origen a una rama descendente posterior o a ramas que irrigan las caras inferior y posterior del ventrículo izquierdo, así como la cara posterior del tabique interventricular. También proporciona la irrigación principal del ventrículo derecho. Una obstrucción de la **Coronaria Derecha**, que puede ocurrir en cualquier punto de su curso, típicamente da como resultado un infarto inferior (diafragmático).

Si bien un infarto aislado del ventrículo derecho es raro y habitualmente ocurre sólo cuando hay acentuada hipertrofia ventricular derecha, es común cierto compromiso del ventrículo derecho en pacientes con infarto de la pared inferior.

La **Coronaria Izquierda** se origina en el seno coronario de Valsalva izquierdo. El tronco de la arteria rápidamente se divide en dos rama, la **Descendente Anterior** y la **Circunfleja**. Por lo general la descendente anterior proporciona la principal irrigación del ventrículo izquierdo. Durante su curso, da origen a ramas que penetran en los dos tercios anteriores del tabique y se anastomosan con ramas septales de la arteria descendente posterior. La obstrucción de la descendente anterior proximal al origen de sus ramas más voluminosas generalmente da como resultado un infarto extenso que involucra las caras anteriores, externa apical y septal del ventrículo izquierdo. La obstrucción de la arteria distal al origen de ramas diagonales y septales da como resultado un infarto más pequeño de la pared anterior. La arteria circunfleja es la más variable de todas, cuando se producen lesiones obstructivas, dan como resultado el infarto de cantidades variables de la pared posterior verdadera, cara posteroexterna del ventrículo izquierdo y músculo papilar posterior. Es de importancia recalcar que existe gran variabilidad interindividual de la anatomía coronaria normal, y que la extensión de un infarto depende en parte del tamaño relativo de la arteria coronaria que irriga el área infartada.

En cuanto a la **Influencia Protectora de la Circulación Coronaria Colateral** cabe comentar que el corazón humano tiene anastomosis colaterales precapilares anatómicas, aunque entre los individuos puede existir una considerable variación en el tamaño y distribución de ellas. En el corazón normal es probable que tales anastomosis colaterales tengan escasa significación funcional. Por el contrario, los pacientes con enfermedad coronaria grave, pueden tener una circulación coronaria colateral bien desarrollada. En general, se producen vasos colaterales significativos sólo cuando existe estrechamiento luminal de 75% en una coronaria o en más.

Existen suficientes evidencias clínicas que sugieren que la presencia de colaterales bien desarrolladas hacia la zona de infarto puede enlentecer la velocidad y limitar la extensión de la necrosis, afectando de forma favorable la sobrevida.

### **Reperusión de una Arteria Coronaria Obstruida.**

El IAM depende del tiempo. En animales de experimentación, después de 20 minutos de oclusión coronaria completa, se produce cierto grado de daño miocárdico irreversible. A los 60 minutos morirá la mayoría de las células de la zona isquémica. Sin embargo, la reperusión dentro de 3 a 4 horas puede reducir la necrosis. En los pacientes el tiempo necesario para que se produzca una necrosis completa está menos definido, sin embargo, en términos generales, se considera que la "ventana" de tiempo desde el comienzo del dolor torácico, durante la cual la reperusión coronaria puede ser beneficiosa, es de menos de 6 horas.

También puede producirse reperusión espontánea de una coronaria obstruida. En muchos casos se ha documentado la recanalización tardía del vaso relacionado con el infarto durante las semanas siguientes al infarto del miocardio. Sin embargo, no se conoce la incidencia de reperusión espontánea en las primeras horas del infarto, por que los sujetos que no padecen dolor torácico o notables cambios electrocardiográficos en el momento de la presentación hospitalaria o con una rápida resolución del dolor torácico y cambios electrocardiográficos poco después de la presentación en general no son sometidos a una angiografía aguda. Esto pone de relieve que la incidencia desconocida de reperusión temprana espontánea aumenta las dificultades para interpretar con más certeza la eficacia del tratamiento trombolítico en el infarto agudo del miocardio.

## BENEFICIOS DE LA TERAPIA TROMBOLITICA

El reconocimiento de que un infarto agudo del miocardio transmural casi siempre se asocia con trombosis coronaria, y que la lisis temprana del coàgulo, con posterior restablecimiento del flujo coronario, puede limitar el tamaño del infarto ha provocado gran interés en el uso de agentes trombolíticos.

Numerosos estudios han demostrado que aquellos pacientes tratados tempranamente, luego del comienzo del infarto (de preferencia antes de las seis horas del comienzo de los síntomas) tuvieron mayor beneficio con el tratamiento, con respecto a la preservación de la función ventricular izquierda y a la reducción de la mortalidad.

La terapia trombolítica ha mostrado un decremento de la mortalidad en el infarto. Diversos estudios multicéntricos han demostrado la utilidad del tratamiento trombolítico con diversos agentes como la estreptoquinasa, uroquinasa y activador tisular del plasminógeno de tipo recombinante entre los más importantes. Los porcentajes de reperfusión han variado del 60 al 85% de acuerdo a los diversos protocolos y al tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del trombolítico.

Tomando en cuenta la patogénesis de la aterosclerosis en donde la activación de la fibrinólisis es normalmente una respuesta al depósito de fibrina *in vivo* podemos valorar la relevancia del manejo trombolítico. El plasminógeno, un precursor inerte de la plasmina, es una proteína que consta de una cadena polipeptídica, elaborado en el hígado, se une a la fibrina. Un activador del plasminógeno, liberado por las células endoteliales, se absorbe también en la fibrina y convierte el plasminógeno en plasmina. La plasmina escinde una serie de enlaces patídicos de la fibrina y transforma la molécula de ésta en productos de degradación de la fibrina solubles y de tamaño progresivamente menor.



La conversión del plasminógeno a plasmina es un paso esencial para la iniciación de la fibrinólisis. Todos los agentes fibrinolíticos disponibles en la actualidad actúan convirtiendo el plasminógeno en plasmina, en la circulación y/o en la superficie del trombo. De estos, los más representativos son la **Estreptoquinasa** y el **Activador Tisular del Plasminógeno**.

**ESTREPTOQUINASA (STK).** Es una proteína de 47,000 daltons, producida por el estreptococo beta-hemolítico, no posee actividad enzimática intrínseca y no puede convertir directamente el plasminógeno en plasmina. Su mecanismo de acción es activando el sistema fibrinolítico indirectamente en una reacción que consta de dos fases:

a) Primera Fase. La STK se une en una proporción molar 1:1 al plasminógeno, formando así un complejo activador.

b) Segunda Fase. Este complejo activador convierte al plasminógeno en plasmina enzimáticamente activa, la cual es capaz de disolver la matriz de fibrina en la estructura del trombo con lisis subsecuente del mismo.

El complejo STK- plasmina activa el plasminógeno predominantemente en el plasma, por lo que su efecto fibrinolítico es principalmente sistémico.

**ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO (rt-PA).** Es una proteasa sérica de aproximadamente 65,000 daltons. Contiene tres grandes porciones de cadena lateral carbohidrato, teniendo poca afinidad por el plasminógeno circulante, pero mucha por el plasminógeno en el dominio de la fibrina.

En presencia de un trombo, se xuytaponen rt-PA y plasminògeno sobre la superficie de fibrina del coàgulo, aumenta la capacidad proteolítica de rt-PA en el dominio de la fibrina, y el rt-PA unido a la fibrina activa la conversiòn de plasminògeno en plasmina, seguida de lisis del coàgulo. Como la activaciòn del plasminògeno para formar plasmina depende en gran parte de la localizaciòn del coàgulo, el grado de trastorno del sistema de coagulaciòn con rt-PA es menor que el observado con agentes que no presentan especificidad para la fibrina, como estreptoquinasa o uroquinasa.

De los agentes trombolíticos actuales cada uno tiene sus ventajas y limitaciones cuando se usan individualmente. Se ha postulado que la estreptoquinasa produce mayor hipofibrinogenemia que el activador tisular del plasminògeno. Este último, debido a la afinidad que tiene por la fibrina tendria una acciòn mäs específica sobre el trombo y menor efecto sistèmico, con lo que la hemostasia sufriría menos alteraciones y las complicaciones serían menores.

Aunque el rt-PA ha demostrado ser mäs efectivo que la estreptoquinasa iniciando la reperusiòn del vaso mäs ràpidamente, su vida media mäs corta puede dar como resultado un incremento del rango de reoclusiòn coronaria y eventos isquémicos recurrentes en forma temprana.

Estudios recientes han demostrado que la adiciòn de agentes de acciòn mäs larga, manteniendo la infusiòn de agentes específicos sobre el trombo reduce el rango de reoclusiòn coronaria, sin riesgo adicional de hemorragias, ya que se estaría actuando tanto a nivel del trombo como sistèmico.

Estudios *in vitro* utilizando fibrinògeno humano adicionando varias combinaciones de rt-PA, estreptoquinasa y Uroquinasa por Collen *et al.* no encontraron efectos sinèrgicos, mientras que Gurewich *et al.* usando bajas dosis observò efectos sinèrgicos con la combinaciòn de Uroquinasa y rt-PA. En modelos animales Collen observò sinergismo con la combinaciòn de terapia trombolítica con rt-PA y uroquinasa en infusiòn intravenosa.

Dentro de los ensayos clínicos que han utilizado **Terapia Trombolítica Combinada** podemos citar los siguientes:

**1. Uroquinasa y rt-PA.** Collen et al, trataron cuatro pacientes con IAM con infusión intravenosa de rt-PA (10mg) y Uroquinasa (300,000 U). Tres de los cuatro pacientes mostraron reperfusión y no se observó fibrinólisis sistémica.

Topol et al estudiaron 146 pacientes con IAM tratados con dosis variables de rt-PA intravenoso (25mg o 1mg/kg) y Uroquinasa (0.5 a 2 millones U). Los rangos de reperfusión fueron similares (73%) a aquellos observados con monoterapia con rt-PA (dosis de 150mg).

**2. Estreptoquinasa y rt-PA.** Grines et al asignó 208 pacientes para un ensayo con dosis media de rt-PA (50mg) y estreptoquinasa (1.5 millones U) contra rt-PA sola a dosis completas (100mg). La terapia combinada mostró una reperfusión del 79% comparada con 58% del regimen monoterápico. No se encontraron diferencias significativas en complicaciones hemorrágicas. Este es uno de los dos ensayos en los cuales no solamente se incluyen gran número de pacientes, también se compara la eficacia de la terapia combinada contra la monoterapia mediante grupo control.

Otros estudios con regimenes combinados principalmente con nuevos componentes se han publicado, sin embargo, en ninguno de ellos se ha demostrado mayor reperfusión significativa.

En la actualidad, en regimen trombolítico óptimo no ha sido determinado, siendo la terapia trombolítica combinada otra posibilidad viable para el manejo del paciente con infarto agudo del miocardio, incidiendo en las primeras horas, en donde se espera una modificación del proceso agudo, preservando el miocardio y prevenir nuevos eventos oclusivos, incrementando la sobrevida del paciente infartado.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La combinación de dos agentes trombolíticos como la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminógeno; el primero con mayor efecto sistémico fibrinolítico y el segundo, con un efecto predominantemente local sobre el trombo en el manejo agudo del Infarto Agudo del Miocardio ofrecería mayor grado de reperfusión coronaria, evitando también, la reoclusión temprana del vaso infartado, en relación a esquemas habituales utilizando un solo fármaco trombolítico.

## **JUSTIFICACION**

El Infarto Agudo del Miocardio es una de las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro medio, siendo de vital importancia para disminuir la mortalidad en estos pacientes el manejo rápido y eficaz para restaurar rápidamente la permeabilidad coronaria, evitar mayor necrosis, preservando el miocardio y prevenir nuevos eventos oclusivos, incrementando con esto, la sobrevida del paciente infartado.

Hasta el momento actual, no se ha encontrado el régimen óptimo, siendo los porcentajes de reperfusión muy diversos conforme a los estudios publicados al respecto. La terapia trombolítica combinada emerge como una posibilidad factible de ofrecer mayor grado de reperfusión coronaria y evitar nuevos eventos oclusivos que con la monoterapia.

Utilizando el régimen combinado con dosis medias de activador tisular del plasminógeno (50mg) que las habituales, se reduce el costo en comparación con la dosis standard de este fármaco.

## OBJETIVOS

- 1.- Comparar la eficacia del regimen trombolitico combinado con **Estreptoquinasa y Activador Tisular del Plasminògeno** - contra regimen monoterápico de **Estreptoquinasa** en el manejo del Infarto Agudo del Miocardio.
- 2.- Determinar los rangos de reperfusión coronaria con ambos - regimenes terapéuticos.
- 3.- Observar los efectos colaterales de ambos regimenes tromboliticos y determinar la frecuencia en cada uno de ellos.

## HIPOTESIS

Si se combinan dos agentes fibrinolíticos como la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminògeno, con efectos sistémicos y locales fibrinolíticos respectivamente en el manejo del IAM, entonces se observaria mayor permeabilidad y se evitaria la reoclusión temprana del vaso infartado, evitando mayor necrosis miocárdica, que con los regimenes habituales, incrementando con ello la sobrevida del paciente infartado.

## MATERIAL Y METODOS

**1. TIPO DE ESTUDIO.** Se trata de un estudio mixto (prospectivo y retrospectivo), longitudinal, comparativo y experimental.

**2.- POBLACION ESTUDIADA.** **Universo:** todos los pacientes admitidos en la UCIC del HCN PEMEX con diagnóstico de IAM - en el periodo comprendido de mayo a diciembre de 1994.

**Muestra:** mediante Estimación de Proporciones se realizó el -- cálculo de la muestra, siendo  $n=60$ .

### 3.- CRITERIOS DE SELECCION

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

- a) **Edad:** se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 20 y 80 años de edad.
- b) **Diagnóstico de IAM** que reúnan los criterios clínicos y electro-diagnósticos de IAM, con dolor precordial menor de seis horas de duración desde su inicio hasta el momento de trombolisis.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- a) Antecedente de cirugía bypass coronaria.**
- b) Sangrado gastrointestinal tres meses previos al estudio.**
- c) Traumatismo severo.**
- d) Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) dentro de los últimos seis meses previos al estudio.**
- e) Hipotensión sostenida (TA sistólica menor de 90mmHg sin respuesta al manejo).**
- f) Hipertensión Incontrolable (TA diastólica mayor de 110mmHg determinaciones repetidas que no ceda al manejo médico).**
- g) Hepatopatía demostrada.**
- h) Embarazo**
- i) Uso de alguno de los fármacos dentro de los seis meses previos al estudio o alergia a alguno de los dos medicamentos.**

#### **CRITERIOS DE ELIMINACION:**

- a) Sangrado severo durante la infusión del trombolítico.**
- b) Cuadro Neurológico sugestivo de EVC que sugiera -- complicación hemorrágica del trombolítico.**
- c) Hipofibrinogenemia menor de 100mg.**

## **VARIABLES:**

**1.- Dosificación del trombolítico.** Una vez incluidos en el estudio se inicia la administración del trombolítico con activador tisular del plasminógeno (rt-PA) en un bolo inicial de 10mg, seguidos de una infusión de 40 mg durante una hora, vía intravenosa. Conjuntamente con este, se administró estreptoquinasa a dosis de 1.5 millones de Unidades por otra vía venosa separada.

**2.- Reperfusión Coronaria.** Se evaluó mediante dos criterios, clínicos y angiográficos, este último, mediante Cateterismo Cardíaco.

Dentro de los parámetros clínicos se tomaron en cuenta:

- a) Presencia de extrasístoles ventriculares durante la instilación del trombolítico.
- b) Desaparición del dolor durante la instilación del trombolítico.
- c) Bloqueo auriculoventricular transitorio durante la infusión.
- d) Disminución del desnivel del segmento ST.
- e) Elevación máxima de la CPK antes de las 12 horas de iniciado el trombolítico.

Se realizó también angiografía coronaria a todos los pacientes sometidos a este esquema de manejo en forma electiva en cuanto al tiempo de realización.



Mediante este procedimiento se evaluó el grado de reperfusión coronaria, de acuerdo a los criterios de clasificación del estudio TIMI (Trombolisis en el Infarto Agudo al Miocardio), dividiéndose en:

\* **Grado 0** (sin reperfusión): no hay flujo anterógrado a partir del punto de oclusión.

\* **Grado 1** (penetración sin reperfusión): el material de contraste pasa a través del área de obstrucción, pero no es capaz de opacificar la entrada distal del lecho coronario.

\* **Grado 2** (reperfusión parcial): el material de contraste pasa a través de la obstrucción y opacifica la entrada distal del lecho coronario a la obstrucción, sin embargo el rango de entrada del material de contraste dentro del vaso distal es más lento que su entrada.

\* **Grado 3** (perfusión completa): flujo anterógrado dentro del lecho distal a la obstrucción y el aclaramiento del material de contraste desde el lecho involucrado se aclara tan rápidamente en el mismo vaso, como en el vaso opuesto.

De acuerdo a estos criterios, los pacientes con **TIMI 0** y **TIMI 1** se consideran como terapia trombolítica **no exitosa**, y aquellos con **TIMI 2** y **TIMI 3** se consideran como terapia exitosa.

**3.- Complicaciones Hemorràgicas.** Se considerò como:

**a)** Sangrado leve-moderado: sangrado en sitio de acceso vascular, o descenso en cifra de Hematocrito menor de 30% del basal.

**b)** Sangrado severo: sangrado intracraneal, retroperitoneal o gastrointestinal o el requerimiento de transfusiòn de uno o mäs paquetes globulares.

## **PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION**

- 1. Se recabaron los datos del expediente a todos los pacientes que habian sido trombolizados en años previos para el primer grupo y que reunian todos los criterios ya expuestos, así como cateterismo cardiaco, asignándoseles **TIMI** correspondiente.**
- 2. Para el segundo grupo, realizado en forma prospectiva, una vez aplicada la maniobra terapeutica, se hacia el seguimiento hasta la realización de cateterismo cardiaco, asignándoseles también **TIMI** correspondiente.**
- 3. Se creò una base de datos en programa DBASE IV para incluir los datos correspondientes a ambos grupos.**
- 4. Se analizaron los datos mediante programa EPISTAT para aplicar las pruebas estadística correspondientes.**

## MANIOBRA TERAPEUTICA

**Grupo I:** Una vez admitidos en el estudio, y cumpliendo con los criterios de inclusión, se ingresaron a los pacientes a la UCIC y se realizaron determinaciones basales de Hb, Hto, CPK, CPKMB, TGO, DHL, Plaquetas y Fibrinògeno, así como TP, TTP; se toma ECG inicial y parámetros vitales. Se inicia la administración via intravenosa de rt-PA en un bolo inicial de 10mg, seguidos de una infusión de 40mg durante una hora. Conjuntamente, se administra estreptoquinasa a dosis de 1.5 millones de unidades por otra via venosa separada.

Se adiciona heparina a dosis completas de acuerdo a controles de TTP, así como acido-acetil-salicílico. De acuerdo a criterio del médico Cardiólogo ascrito a la UCIC se emplea algún otro fármaco como betabloqueador, vasodilatador, antiarrítmico,

Se realiza monitoreo electrocardiográfico y clínico durante la infusión del trombolítico.

Se realizan determinaciones subsecuentes de Hb, Hto, TTP, TP, plaquetas, fibrinògeno, CPK, CPKMB, TGO, DHL a 1 hora, 3horas, 6 horas, 12 horas y 24 horas posterior a la trombolisis.

El cateterismo cardiaco se realiza de manera electiva en cuanto a tiempo durante el periodo de hospitalización del paciente.

**Grupo II:** En este grupo, se incluyen todos los pacientes que habian sido ingresados a UCIC en años previos, con administración de Estreptoquinasa a dosis de 1.5 millones de unidades, y realizándose cateterismo cardiaco.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se utilizò la Prueba T **Student** para comparar las diferencias entre las siguientes variables de ambos grupos: edad, tiempo de evolución del infarto, descenso en las cifras de Hb antes y después del trombolítico.

Tambièn se empleò la **Prueba Exacta de Fisher** para evaluar la reperfusion angiogràfica en ambos grupos.

## RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido de mayo a diciembre de 1994. Se incluyeron 40 pacientes de ambos sexos, de los cuales 32 eran hombres y 8 mujeres.

Se formaron dos grupos: **grupo I** aquellos que recibieron terapia trombolítica combinada (rt-PA más estreptoquinasa) con 20 pacientes, y **grupo II**, los que recibieron solamente estreptoquinasa también con 20 pacientes.; con rango de edad de 38 a 95 años, y con edad promedio para el grupo I de 60.35 años y para el grupo II de 54 años, con una  $p= 1.27$  , sin diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a las características basales de ambos grupos, cabe comentar que en el grupo I , 13 pacientes tenían tabaquismo positivo y 15 en el grupo II; en el grupo I 16 pacientes eran hipertensos, mientras que en el grupo II solamente 11 eran hipertensos; en el grupo I, 7 pacientes eran portadores de DM TII, y en el grupo II 12; en el grupo I 8 pacientes tenían vida sedentaria, y en el grupo II, 5; hiperlipidemia en el grupo I se presentó en 6 pacientes y en el grupo II en 4. En cuanto al tiempo de inicio del dolor precordial desde el momento de inicio hasta la administración de la trombolisis, fue similar en ambos grupos con una media de 2.60 horas para el grupo I, y 2.65 horas para el grupo II, con una  $p= .895$ , sin significancia estadística.

En el grupo I se registraron dos defunciones, la primera, una paciente de 75 años de edad, que falleció por choque cardiogénico, y que se excluyó del estudio, ya que no fue posible realizar angiografía coronaria. El segundo paciente, también del sexo femenino con 79 años de edad, que falleció horas después de realizar cateterismo cardiaco, también secundario a choque cardiogénico, en la que se obtuvo sin embargo, buen grado de reperfusión coronaria (TIMI 3).

De los pacientes del grupo I dos de ellos ameritaron angioplastia de urgencia, debido a las lesiones encontradas por el cateterismo cardiaco.

Cabe mencionar, que en un paciente del grupo I se presentó trastorno del ritmo severo, por un bloqueo AV completo, que ameritó la colocación de marcapaso transitorio, con recuperación adecuada después de dicho evento.

Los criterios clínicos de reperfusión se presentaron en todos los pacientes del grupo I, en los que se observó desaparición del dolor durante la trombolisis, disminución de la elevación del segmento ST, lavado enzimático temprano (con pico máximo de CPK antes de las 12 horas) y arritmias de reperfusión. En el grupo II, también se observó mejoría clínica en casi todos los pacientes, solamente dos de ellos, no tuvieron disminución del ST, ni onda Q temprana, así como disminución del dolor precordial; en este grupo II, no fue posible realizar una curva enzimática tan estrecha, debido a que las determinaciones no se llevaron a cabo en el mismo horario en todos los pacientes.

En cuanto a los criterios angiográficos de reperfusión, en el grupo I, todos los pacientes tuvieron **TIMI 3**, es decir, reperfusión adecuada; mientras que en el grupo II, 10 pacientes mostraron **TIMI 2-3** (adecuada reperfusión), y los 10 restantes tuvieron **TIMI 0-1** (sin reperfusión), con una  $p=0.0026$ .

La fracción de expulsión del VI (FEVI) fue en promedio en el grupo I de 51.75%, mientras que en el grupo II fue de 47.25%, con una  $p=1.05$  sin encontrarse diferencia significativa.

Las lesiones en arterias coronarias demostradas mediante cateterismo y responsables del infarto en el grupo I, se encontró 7 pacientes con lesión significativa de la Coronaria Derecha (CD), 5 pacientes con lesión de la Descendente Anterior (DA) y 4 pacientes con lesión de la Circunfleja (CX), los otros restantes no tuvieron lesiones significativas. En el grupo II 4 pacientes tuvieron lesión significativa de la CD, 9 de la DA y 3 de la CX, en los otros no se encontraron lesiones significativas.

En relación a las complicaciones esperadas, en el grupo I, el descenso en las cifras de Hb 24 horas después de las trombolisis fue de .8g en promedio, y en el grupo II de .6g, con una  $p=.776$ , sin significancia estadística.

En el grupo I se presentó sangrado menor en 3 pacientes en el sitio de la punción, y en el grupo II solamente en uno. En ambos grupos no hubo casos de sangrado severo, ni se requirió de la corrección en el descenso de la Hb mediante transfusiones sanguíneas.

No se presentaron reacciones alérgicas a alguno de los trombolíticos en ninguno de los dos grupos.



## DISCUSION

El Infarto Agudo del Miocardio es uno de los principales problemas que enfrenta la sociedad occidentales; y en particular, en nuestro medio, es una de las primeras causas de morbi-mortalidad, de ahí la relevancia de incidir en el pronóstico de los pacientes infartados, mediante maniobras terapéuticas eficaces, tendientes a limitar el tamaño del infarto, reducir su expansión, modificando su historia natural.

En base a estas reflexiones, en la última década, los fármacos trombolíticos han adquirido gran relevancia en el manejo del infarto agudo del miocardio, siendo bien demostrada su utilidad en las primeras horas del evento. Sin embargo, actualmente, no se ha determinado con exactitud el régimen trombolítico más adecuado. La terapia trombolítica combinada ha sugerido mayores beneficios, por lo que en el presente estudio se evalúa la eficacia del régimen combinado contra el monoterápico.

Con esta finalidad, se estudiaron 40 pacientes en periodo de mayo a diciembre de 1994. Demostrando la mayor eficacia de la TROMBOLISIS COMBINADA en cuanto a criterios de reperfusión clínicos y angiográficos. Sugerido por los mecanismos de acción a diferentes niveles de los dos fármacos administrados (acción local de rt-PA y sistémica de STK predominantemente), con rangos de reperfusión del 100% para este grupo, comparado con el 80% referidos en la literatura médica, que podría explicarse por el número pequeño de muestra en relación a otros estudios.

En contra de lo esperado, la trombolisis combinada no presentó incremento de complicaciones hemorrágicas, en relación al grupo control.

Nuestro estudio sugiere que la trombolisis combinada es más efectiva que la monoterapia, sin riesgos adicionales de hemorragia, sin embargo, se requieren estudios a más gran de escala para confirmar los resultados.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES

- 1.- Con ambos regimenes tromboliticos se observò reperfusion clínica adecuada.
- 2.- Angiográficamente la trombolisis combinada (rt-PA más estreptoquinasa) demostrò mayores rangos de reperfusion coronaria.
- 3.- La FEVI fue similar en ambos grupos, sin diferencias estadisticamente significativas.
- 4.- En ambos grupos se observaron solamente efectos colaterales de sangrado mínimos, sin incremento de riesgo de complicaciones para la trombolisis combinada.

## BIBLIOGRAFIA

Ishihara M, et al, Comparison of Thrombolysis in Myocardial Infarction Perfusion Grades 2 and 3 After Anterior Wall Infarction. Am J Cardiol, 1993; 71(15):142-154.

Dellborg M, et al, Early Electrocardiographic Changes in Acute Myocardial Infarction Treated by Streptokinase or Alteplase: A Randomized Study with Dynamic Multi-Lead Electrocardiographic Monitoring. Cardiology 1993;82:368-376.

National Cooperative Study Streptokinase and Urokinase in the Treatment of Pulmonary Tromboemboli. Haemostasy, 1976; 35:57-69.

Garcia M., Jerjes C., Ruiz de Chavez A. Rivalidando los Criterios de reperfusión no Invasivos en Pacientes con IAM sometidos a Trombolisis Farmacológica. Arch Inst Cardiol Mex, 1993; 63:463-468.

Ohno A., Fujita m., Yamanishi K. Comparative Efficacy of Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction in Patients with and without Chronic Preinfarction Angina. Cardiology, 1993; 83:93-99.

Kentucky Acute Myocardial Infarction Trial (KAMIT) Group. A Prospective, Randomized Trial Comparing Combination Half-Dose Tissue Type Plasminogen Activator and Streptokinase with Full-Dose Tissue-Type Plasminogen Activator. Circulation, 1991; 84:540-549.

izaguirre R., Ruiz de Chávez A., **Variaciones en la Hemostasia y Fibrinólisis durante el Tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio (IAM) con Activador Tisular del Plasminógeno. Estudios de 17 casos.** Arch Inst Cardiol Mex, 1993; 63:235-40.

Mark D., Sigmon K., Topol E. **Identification of Acute Myocardial Infarction Patients Suitable for Early Hospital Discharge After Aggressive Interventional Therapy.** Circulation, 1991; 83:1186-1193.

Chesebro J., et al. **Thrombolysis in myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a Comparison between Tissue Activator and Intravenous Streptokinase.** Circulation, 1987;76:141-54.

Topol E., Holmes D., Rogers W. **Coronary Angiography after Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction.** Ann Int Med, 1991; 114:877-85.

Fenster P. **Noninvasive Diagnosis of Reperfusion in Acute Myocardial Infarction.** Cardiology, 1991; 9:569-592.

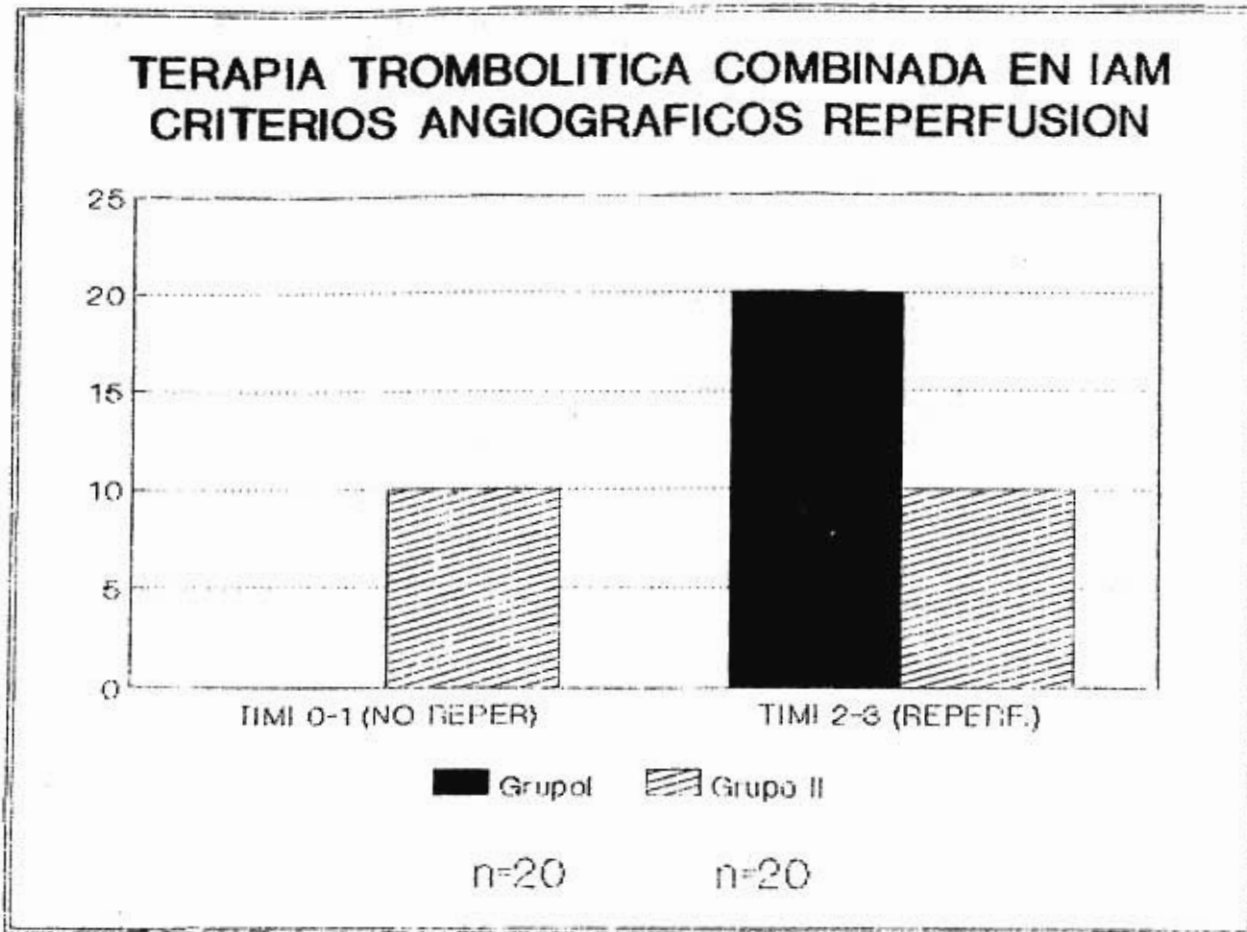
Herlitz J., Dellborg M., Harford M. **Impact of Early Thrombolysis on Chest Pain Score Reflecting Myocardial Ischemia in Relation to Various Markers of Ischemia Damage. The TEAHAT STUDY GROUP.** Int J Cardiol, 1993;41:123-131.

Hoffman M. et al. **Blood Viscosity During Thrombolytic Therapy with Anistreplase or Alteplase in Acute Myocardial Infarction to Body Weight.** The TEAM 3 Investigators. Am J Cardiol, 1994;73:10-22.

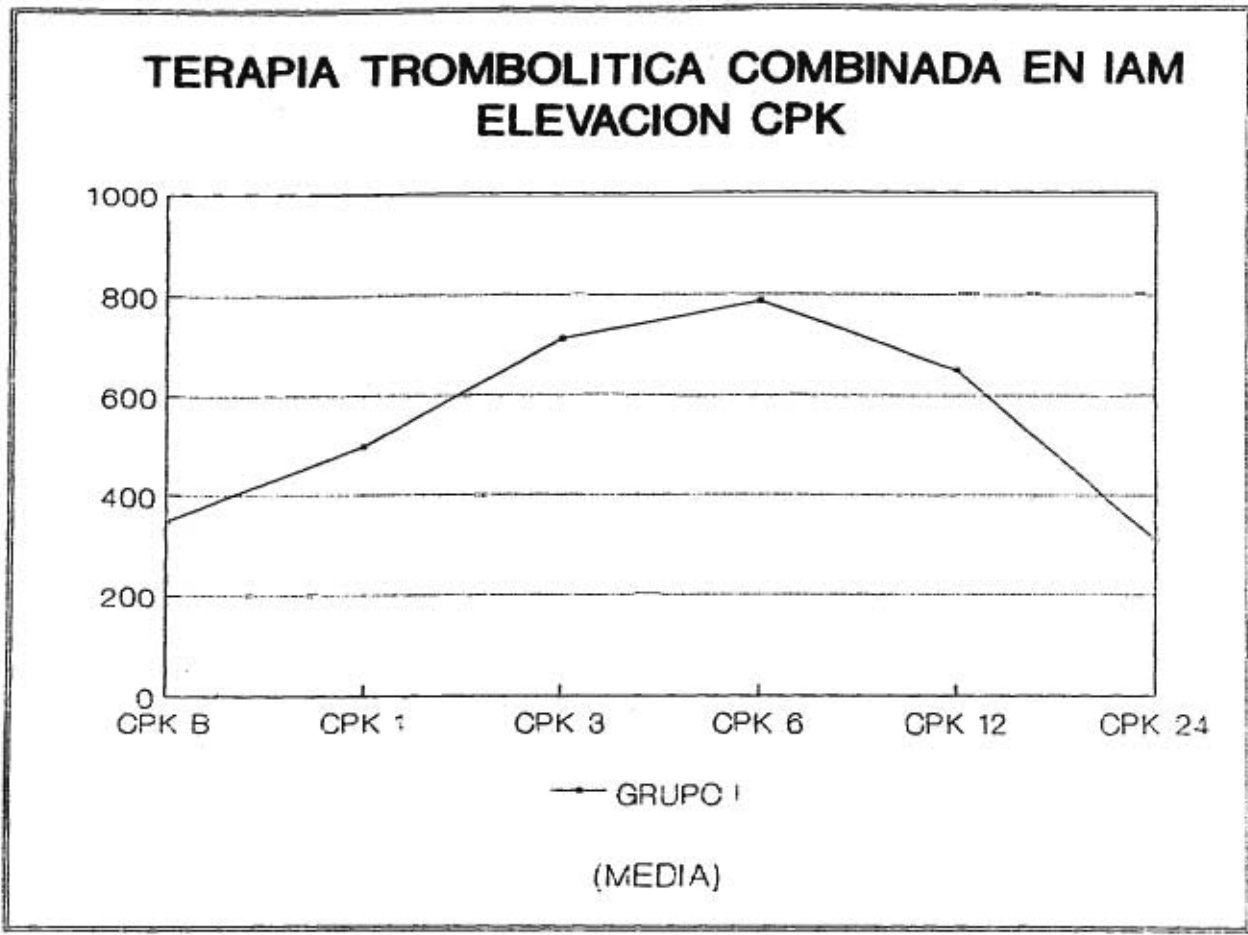
## CARACTERISTICAS BASALES DE AMBOS GRUPOS

VARIABLES	GRUPO I (n=20)	GRUPO II (n=20)
EDAD*	60.35 años X =	54 años X =
SEXO F	5	3
SEXO M	15	17
TABAQUISMO POSITIVO	13	15
H.A.S.	16	11
DM TII	7	12
SEDENTARISMO	8	5
HIPERCOLEST.	6	4
INICIO DOLOR*	2.60 hrs X =	2.65 hrs X =
IAM ANTERIOR	8	10
IAM INFERIOR	8	9
IAM LATERAL	4	1

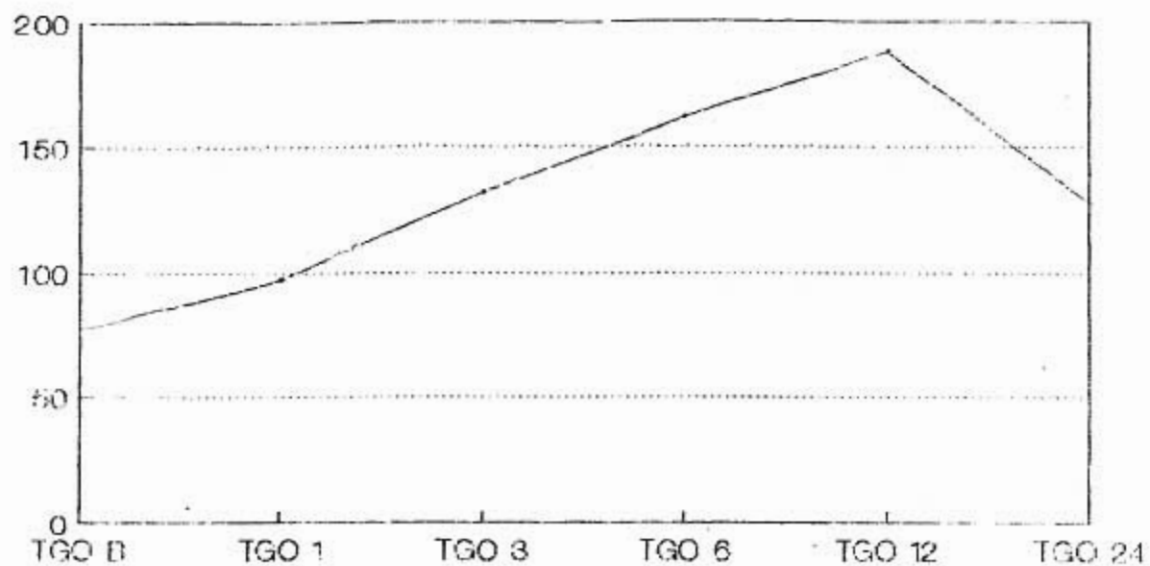
\* X = MEDIA



FAJIA M. AMIRANI



## TERAPIA TROMBOLITICA COMBINADA EN IAM ELEVACION TGO

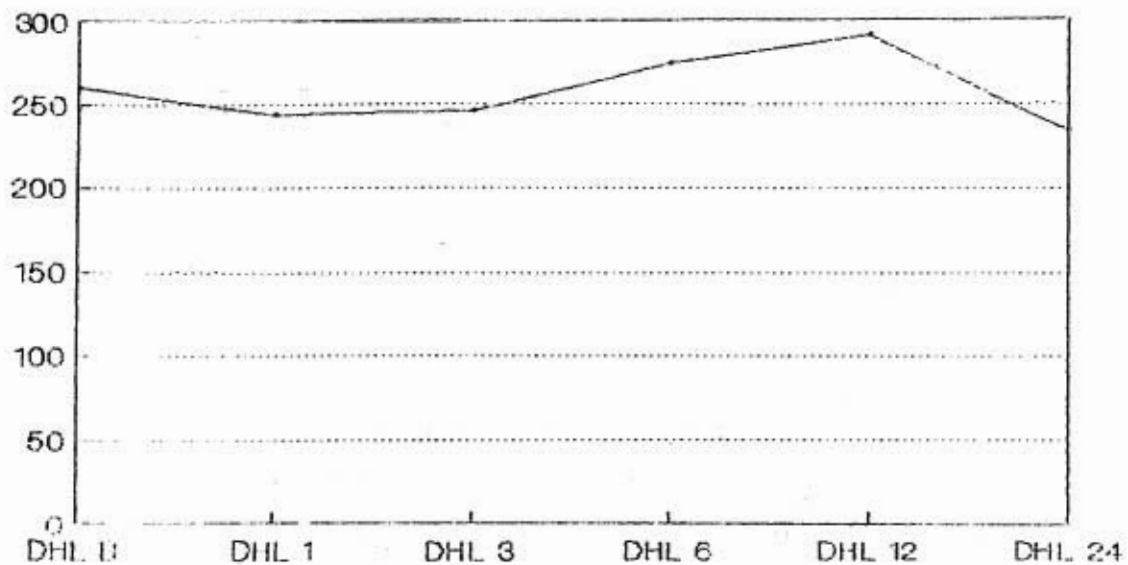


--- GRUPO I

(MEDIA)



## TERAPIA TROMBOLITICA COMBINADA EN IAM ELEVACION DHL

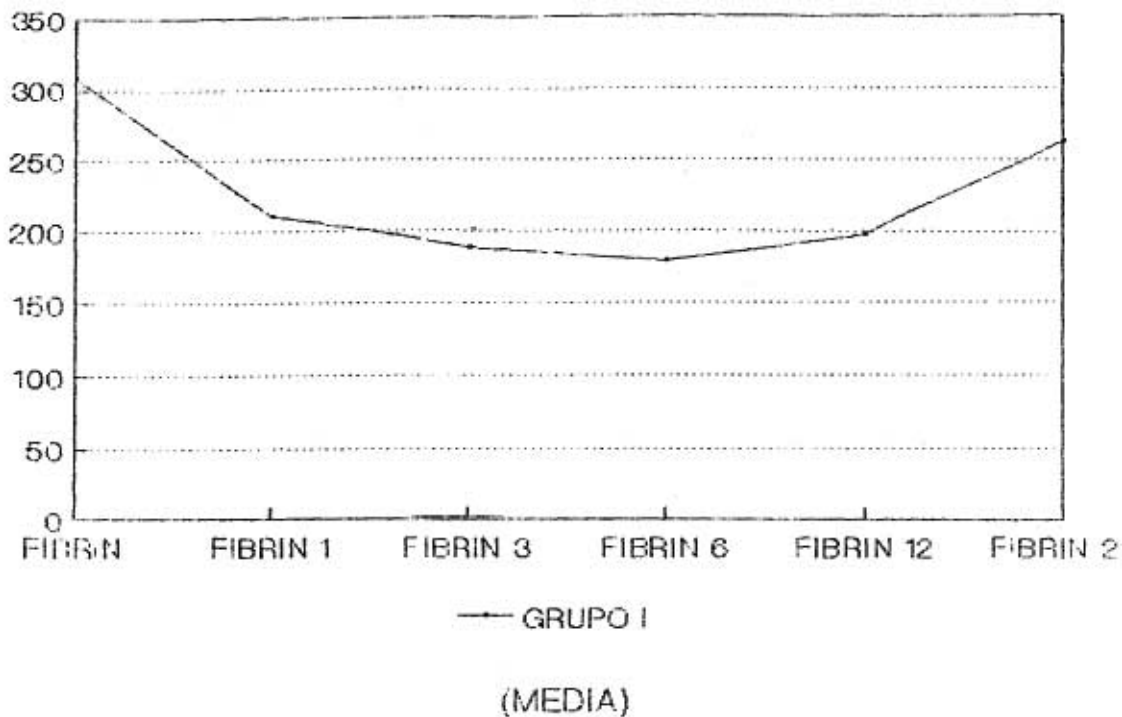


--- GRUPO I

(MEDIA)

FALLA DE ORIGEN

### TERAPIA TROMBOLITICA COMBINADA EN IAM COMPORTAMIENTO FIBRINOGENO



## TERAPIA TROMBOLITICA COMBINADA EN IAM HB ANTES Y DESPUES MANEJO AMBOS GRUPOS

