



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHAVEZ”**

**EVALUACIÓN DE LA REPERFUSIÓN EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO
CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST BAJO TRATAMIENTO
FIBRINOLITICO CON TNK vs. r-TPA
*ANALISIS ELECTROCARDIOGRAFICO Y ANGIOGRAFICO***

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA
PRESENTA:**

DR. ALFREDO ALTAMIRANO CASTILLO

**ASESOR DE TESIS
DR URSULO JUAREZ HERRERA**



**TITULAR DEL CURSO
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

NOVIEMBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHAVEZ”

EVALUACIÓN DE LA REPERFUSIÓN EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO
CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST BAJO TRATAMIENTO
FIBRINOLITICO CON TNK vs. r-TPA
ANALISIS ELECTROCARDIOGRAFICO Y ANGIOGRAFICO

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA
PRESENTA:

DR. ALFREDO ALTAMIRANO CASTILLO



ASESOR DE TESIS
DR URSULO JUAREZ HERRERA

TITULAR DEL CURSO
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

NOVIEMBRE 2006

**EVALUACIÓN DE LA REPERFUSIÓN EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO
CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST BAJO TRATAMIENTO
FIBRINOLITICO CON TNK vs. r-TPA
*ANALISIS ELECTROCARDIOGRAFICO Y ANGIOGRAFICO***

AUTOR

DR. ALFREDO ALTAMIRANO CASTILLO

ASESOR DE TESIS

DR. URSULO JUÁREZ HERRERA

TITULAR DEL CURSO

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por haberme guiado de manera correcta para llegar hasta aquí.

A mis padres, por sus sacrificios y por el gran amor que me han dado durante toda mi vida. A ellos les dedico todos mis esfuerzos.

Al Dr. Úrsulo Juárez y al Dr. Figueroa, por compartir sus conocimientos, además de brindarme la oportunidad y el apoyo durante la realización de este trabajo; sin ellos no hubiera sido posible.

Al Dr. Guadalajara, por el apoyo otorgado durante la residencia, además de todas sus enseñanzas y por el interés para la realización de este trabajo.

A la Dra. Emma, mi novia, por su amor, comprensión y apoyo incondicional. Sus consejos me han ayudado más de lo que se imagina.

A mis amigos y compañeros, un sincero agradecimiento por escucharme y ayudarme a levantar en todo momento.

A todos los que han estado conmigo a pesar de todo..... Mil Gracias!



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**EVALUACIÓN DE LA REPERFUSIÓN EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO CON
ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST BAJO TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO CON
TNK vs. r-TPA
*ANÁLISIS ELECTROCARDIOGRÁFICO Y ANGIOGRÁFICO***

ÍNDICE

I.	Introducción	1
II.	Pregunta de investigación	11
III.	Justificación	11
IV.	Hipótesis	11
V.	Objetivos	12
VI.	Diseño del estudio	12
VII.	Material y Métodos	13
VIII.	Descripción del método	14
IX.	Definiciones operacionales	15
X.	Análisis estadístico	17
XI.	Cálculo del tamaño de la muestra	18
XII.	Consideraciones éticas y factibilidad del estudio	18
XIII.	Cronograma de actividades	18
XIV.	Resultados	19
XV.	Discusión	22
XVI.	Conclusión	27
XVII.	Anexos	28
XVIII.	Bibliografía	44

EVALUACIÓN DE LA REPERFUSIÓN EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST BAJO TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO CON TNK vs r-TPA

ANÁLISIS ELECTROCARDIOGRÁFICO Y ANGIOGRÁFICO

I. INTRODUCCIÓN

La trombolisis es el método más ampliamente utilizado para alcanzar la restauración del flujo coronario en el tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAM EST).

El infarto agudo del miocardio se ha convertido en un problema de salud pública. Su incidencia es cada vez mayor, afecta principalmente a la población en edad productiva, es decir, entre los 40 y 60 años. La mortalidad del infarto agudo del miocardio con elevación del ST es del 12-18%.¹

La aterotrombosis de las arterias coronarias representa el sustrato fisiopatológico de los síndromes coronarios agudos y del infarto agudo del miocardio. La inestabilidad de una placa ateromatosa por una ruptura genera la formación de un trombo, el cual disminuye el flujo sanguíneo anterógrado, con lo cual provoca isquemia del miocardio con lesión y necrosis tisular si no se reestablece el flujo coronario el resultado final será disfunción ventricular.

El uso de medicamentos trombolíticos ha representado un avance en el tratamiento del infarto agudo del miocardio. El trombolítico es capaz de lisar el trombo que ocluye la luz del vaso y permite reestablecer el flujo sanguíneo coronario.

En México de acuerdo a datos del estudio RENASICA II ² el tratamiento del IAM EST con fibrinolítico es del 37%, siendo la estreptoquinasa el que se utilizó con mayor frecuencia (87%), seguido de alteplase (r- TPA) en 17%; tenecteplase (TNK) y reteplase (t-PA) se usó solo en algunos pacientes.

Sin embargo, la trombolisis tiene importantes limitaciones debido a que el flujo coronario normal es alcanzado en sólo el 30-55% y ésto es necesario para la recuperación significativa del miocardio. ¹

Por lo anterior se requiere de un método o herramienta para la evaluación inmediata de este tratamiento, y el más disponible en el medio hospitalario es el electrocardiograma (ECG) a través de la evaluación de la resolución del segmento ST.

ANTECEDENTES

Los avances en la biotecnología a través de la modificación del DNA permiten disponer de nuevos fibrinolíticos que faciliten su aplicación a través de un simple "Bolo" intravenoso, evitando así la infusión prolongada. Los fibrinolíticos de 3ª generación son desarrollados a partir de la molécula madre alteplase, estos son: reteplase, lanoteplase (n-PA) y tenecteplase; son fibrinoespecíficos y carecen de antigenicidad. Tanto t-PA y n-PA carecen de un dominio terminal de fibronectina en su estructura molecular lo cual reduce su afinidad por la fibrina en comparación con r-TPA, sin embargo, TNK conserva esta terminación de fibronectina lo que determina mayor vida media, eliminación 4 veces más lenta y 14 veces más fibrinoespecífico que r-TPA. Estas propiedades del TNK hacen que su administración en "Bolo" sea farmacológicamente bio- equivalente a otros fibrinolíticos.

De acuerdo con los resultados de los ensayos GUSTO 3³ Y ASSENT-2⁴, parece que el beneficio clínico neto de la administración acelerada de r-TPA es similar a lo proporcionado por reteplase o tenecteplase. En este último, la mortalidad a los 30 días con tenecteplase fue del 6.17% y del 6.15% con r-TPA ($p= 0,0059$ para equivalencia). La tasa de permeabilidad a los 90 minutos es de 75% aproximadamente para alteplase y tenecteplase, mientras que el flujo TIMI de grado 3 es del 54% para alteplase y 63 % para TNK.

Rentrop,^{5,6} Golberg S,⁷ Gorgels A y colaboradores,⁸ en sus investigaciones, al practicar la fibrinólisis intracoronaria o proceder a la angioplastia primaria para el tratamiento del IAM EST, a menudo describieron disminuciones de la elevación del segmento ST y la aparición de arritmias ventriculares al obtener la recanalización de la arteria responsable del infarto (ARI).

Así mismo describieron los trastornos del automatismo ventricular como los ritmos ideoventriculares acelerados, la extrasistolia ventricular repetitiva y las carreras cortas o autolimitadas de taquicardia de origen ventricular. Desde estas fechas, se designaron tradicionalmente como las "arritmias de reperfusión", ya que las mismas se podían ver asociadas aparentemente a la reperfusión de la ARI. Con fundamento a estas observaciones precursoras, se estableció la esperanza de que estos marcadores clínicos y los electrocardiográficos pudiesen ser empleados como indicadores verdaderos de que se había alcanzado el éxito con la reperfusión. Con base a estos conceptos fundadores, se procedieron a hacer estudios en gran escala con miras a correlacionar estas guías clínicas y electrocardiográficas con los hallazgos obtenidos en la angiografía coronaria a los 90 y a los 120 minutos o en un tiempo más tarde, en el contexto de haberse obtenido o no permeabilidad de las arterias epicárdicas en el IAM EST.

Sin embargo, debemos recordar que el ECG es el método o la pieza instrumental de mayor información en el escenario agudo del IAM EST, se correlaciona en un 30% con la

interrupción del flujo en una arteria epicárdica mayor.⁹ Sólo aproximadamente el 80% de los enfermos a la llegada de los servicio de urgencia tienen datos electrocardiográficos de isquemia o de infarto reciente. Por otro lado, su sensibilidad es baja si lo que se pretende observar o recabar es la asociación de ambas: la isquemia y el infarto, aunque también sabemos que el contar con electrocardiogramas previos pueden mejorar la acuciosidad del mismo, más no es éste el escenario habitual en la práctica diaria.¹⁰⁻¹³ Por lo tanto, partimos de un instrumento que no tiene 100% de sensibilidad e igual porcentaje de especificidad.

De acuerdo a las observaciones de Rouan GW y colaboradores¹⁴ en cambio, nuevas elevaciones del segmento ST tienen una sensibilidad del 45%, la aparición de depresiones del segmento ST del 65%, cambios recientes de isquemia del 80%, mas con especificidades del 95%, 90% y 80%, respectivamente.

No hay duda que instrumentos o medidas simples y rápidas se requieren a la brevedad en el tiempo (dentro de los 60 a 90, máximo a los 120 minutos de realizada la reperfusión), para poder conocer el éxito o fracaso alcanzado por éstos en el escenario de los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST (SICA con ESST). Si la reperfusión de la ARI es una condición de imperiosa necesidad a establecer, hoy día sabemos que la calidad del flujo microcirculatorio es el aspecto que correlaciona mejor con la evolución clínica de los pacientes con SICA con ESST.

Los cambios que sufre el segmento ST posterior a la reperfusión reflejan en principio al menos dos condiciones, o más bien, debemos decir que en su curso posterior al tratamiento la integran o que dependen de:

- 1.- El estado del flujo en la arteria epicárdica y,
- 2.- Una manera preferente inferior la calidad final de la perfusión del tejido cardiaco.

Hay numerosos estudios que han pretendido analizar esta relación entre el grado de resolución del segmento ST y la permeabilidad de la ARI, sin embargo, más consistentes en sus resultados han sido con la mortalidad subsiguiente.

Los estudios tanto de Kircher BJ,¹⁵ Califf RM y colaboradores,¹⁶ definieron que los cambios en el segmento ST tenían un mejor valor predictivo para determinar el estado de permeabilidad de la ARI que al tomar sólo en consideración el análisis del dolor, pero no demostraron que la asociación de la interpretación de ambos alcanzara tal poder para poder considerarse de franca utilidad en la clínica. Así la asociación de la resolución del dolor y la de la elevación del segmento ST fue considerada como útil para predecir reperfusión de la ARI, mas muchos o algunos de los enfermos sin cambios en la intensidad del dolor o con poca modificación de éste o en el segmento ST podían llegar a tener permeabilidad de la ARI. Estas observaciones recibieron eco en los hallazgos de las investigaciones realizadas por Richardson

SG y colaboradores,¹⁷ así mismo por las comunicadas por Zehender M y asociados,¹⁸ quienes en los registros de Holter de dos canales o en los electrocardiogramas seriados, efectuados en las primeras horas que siguieron a la aplicación de la fibrinólisis, rara vez se lograba predecir la permeabilidad de la ARI, por lo que la aseveración de que es de poca utilidad, es de tomarse en cuenta en esta situación tan relevante de la ARI y es poco posible obtenerla del análisis del dolor y con la combinación de lo observado en el electrocardiograma.

De manera práctica, lamentablemente, ya que los cambios electrocardiográficos tiene más valor en presencia de síntomas, ninguno de los dos nos brindan utilidad en la clínica en este sentido o con esta orientación de conocer de manera fehaciente el estado de perfusión de la ARI post tratamiento. Las investigaciones de varios autores,^{7, 8, 15,16} entre ellos Miller FC y colaboradores,¹⁹ tampoco han demostrado que las llamadas arritmias de reperfusión tienen un valor predictivo de clara utilidad en conocer el estado de permeabilidad de la ARI.

Blanke E,²⁰ Clemmensen P y asociados,²¹ han establecido que la "suma" de la elevación del segmento ST derivada del electrocardiograma de 12 derivaciones, es un marcador de utilidad para establecer si ha habido éxito o falla con la reperfusión. Aunque estos dos estudios sólo están integrados por 37 y 53 pacientes respectivamente, Blanke E y colaboradores,²⁰ notaron que la suma de la elevación del segmento ST disminuyó un 60% del valor notado antes del tratamiento con fibrinolíticos a las "seis horas" en la cohorte de enfermos que la recibieron vía intracoronaria con éxito en la reperfusión, y sólo un 13% en aquellos en la que se empleó un tratamiento convencional no lítico. En el estudio de Clemmensen P y asociados,²¹ la reducción de este parámetro fue de tan solo un 20 % "a las ocho horas", hallazgo que tuvo para la recanalización un valor predictivo positivo del 88% y negativo del 80%.

Krucoff MW y asociados,²² han descrito con un método programable de micro procesamiento, en tiempo real, que analiza el comportamiento del segmento ST. Aunque estas nuevas tecnologías del análisis del segmento ST son prometedoras y van a tratar de darnos una información no invasiva del estatus de la permeabilidad de la ARI pos tratamiento, deben de ser valoradas en núcleos sustanciosos de población que tengan otras anormalidades electrocardiográficas coexistentes como: las hipertrofias, los bloqueos de rama, etcétera. En un principio, lucen muy desfasadas del momento en el que se requiere la información puntual acerca del estado de la permeabilidad de la ARI. Lastimosamente, el electrocardiograma de superficie no nos da al tiempo justo (a los 90 - 120 minutos), en que el clínico requiere tener la información si alcanzó o no permeabilidad de la ARI. Por supuesto, mucho menos nos brinda la pesquisa precisa de cual es la situación real de la microcirculación coronaria. No debemos confundirnos en relación a la información que da el ECG y la suma de la resolución de la elevación del segmento ST derivada del mismo, en relación a la posible mortalidad de los enfermos estudiados pasadas las primeras horas del infarto del miocardio en evolución, con la

que se requeriría si nos diera en las dos o tres primeras horas de efectuada la fibrinólisis, misma que luce muy pobre con fundamento a los estudios que ya han sido comentados. La razón fundamental, parece radicar en que los cambios del segmento ST "reflejan o integran" tanto los aspectos de la reperfusión de la ARI como los que acontecen a nivel de la perfusión micro-vascular y la del tejido miocárdico en riesgo, los que analizados por este método lucen indisolubles o prácticamente imposibles de separar.

Con fundamento en los estudios controlados donde se han analizado la desaparición del dolor anginoso, la normalización de la elevación del segmento ST y la aparición de las llamadas arritmias de reperfusión; se había demostrado el poco poder predictivo para utilizarlas solas o de manera combinada. Kircher BJ y colaboradores,¹⁵ han encontrado que cuando los "tres criterios" coinciden, en el 100% hay permeabilidad de la ARI, sin embargo, esta asociación perfecta sólo se observa en el 43% de los enfermos y en el resto de los pacientes cualquier combinación de éstos no fue predictiva para demostrar permeabilidad de la ARI. Recordaremos que en el estudio de Califf RM y colaboradores,¹⁶ la minoría de los enfermos, el 25% (de 386 sujetos) siguiendo los mismos lineamientos, la permeabilidad de la ARI coincidió con los hallazgos de la angiografía coronaria. Empero, en el 56% de quiénes no hubo normalización o disminución de la elevación del segmento ST o, inclusive desaparición del dolor anginoso, tuvieron permeabilidad de la ARI. Por otro lado, las llamadas "arritmias de reperfusión" no tuvieron ningún valor predictivo en determinar que había acontecido la liberación trombótica de la arteria coronaria responsable del infarto post tratamiento, o restablecimiento del flujo.²³⁻²⁶

Los estudios más recientes han llevado a analizar de una manera más profunda el impacto pronóstico que tiene la resolución temprana del segmento ST en los SICA con ESST, para lo cual se han establecido diferentes métodos que examinaremos a continuación. En vista de que la reperfusión es un proceso patológico altamente dinámico, se ha sugerido que el monitoreo o el seguimiento del curso de la resolución del segmento ST, puede ser o resultar de utilidad. Aunque el monitoreo continuo nos permite ver y dilucidar la dinámica de este fragmento del electrocardiograma, las implicaciones pronósticas de las "fluctuaciones" tempranas del segmento ST no son tan claras o están bien dilucidadas hasta nuestras fechas. No hay investigaciones concluyentes en este sentido, ya que las muestras analizadas no cuentan con un número significativo de observaciones y no parece superar la información que nos proporciona el electrocardiograma estático.²⁷

De acuerdo a Langer A y asociados,²⁸ el aplicar el monitoreo continuo del segmento ST en el contexto del infarto agudo en evolución, tiene su mayor utilidad en el periodo de las seis a las doce horas después de haberse aplicado la fibrinólisis, donde existen desviaciones del segmento ST en ausencia de dolor precordial, cuyas oscilaciones nos orientan al diagnóstico de

una reoclusión coronaria que ha acontecido de forma o manera subclínica, lo que tiene en sí, una naturaleza "fluctuante" a partir de los 90 minutos de haberse obtenido la permeabilidad de la ARI y puede acontecer hasta el séptimo día de evolución del IAM.

La suma de la resolución de la elevación del segmento ST (SR - ESST), una vez aplicada la fibrinólisis o los procedimientos coronarios invasivos (PCI), se ha utilizado para predecir el tamaño del infarto, la función ventricular, la permeabilidad de la ARI y la mortalidad.

El emplear la SR- ESST, es expresar el cambio porcentual del observado de manera o en condición basal, midiendo todas las elevaciones que estén relacionadas con la posible localización del infarto en evolución, método que es o implica un alto consumo de tiempo del clínico para poder obtenerlo de manera satisfactoria.

Schröder R,²⁹ Zeymer U y colaboradores,³⁰ con la información electrocardiográfica derivada del proyecto InTIME- II (Intravenous NPA for the Treatment of Infarcting Myocardium Early) efectuada en 2,719 enfermos y en donde los registros electrocardiográficos se efectuaron "a los 90 minutos" después de haberse realizado la fibrinólisis, dieron a conocer dos métodos electrocardiográficos en donde se combinan dos hechos básicos: 1) un valor predictivo y, 2) simplicidad del mismo y que al parecer son superiores al modelo convencional de la SR - ESST.

Estos nuevos índices implementados a partir del estudio de una población numerosa con SICA con ESST y analizados antes de 180 minutos son: La resolución del segmento ST estudiada en "una sola derivación", que ejemplifique la máxima desviación (Derivación única - suma del segmento ST) y la desviación existente en una sola derivación que esté presente en determinado tiempo después de haberse aplicado la fibrinólisis (Máxima desviación - suma del segmento ST).

En relación a la Derivación única - Suma del segmento ST, ésta se determina o se mide al comparar la derivación electrocardiográfica con la más importante desviación del segmento ST en la condición basal, cotejada con aquella observada después de la aplicación de la terapia fibrinolítica, la cual puede ser totalmente independiente de la derivación electrocardiográfica tomada en consideración en el ingreso y previo a la fibrinólisis.

Schröder R., otra autoridad en el tema, en el año del 2004,²⁷ señala la aplicabilidad en la identificación de la reperfusión de la arteria epicárdica, lo describe como "una herramienta para identificar la reperfusión epicárdica, todos los métodos que analizan la resolución del segmento ST, ya sean los registros continuos como el estático tienen la principal limitación de que éste integra o abarca o cubre, tanto los aspectos del estatus de la perfusión de las arterias epicárdicas como las del tejido miocárdico", a lo que agregó también a otros aspectos más profundos y complejos de la fisiopatología tan dinámica del IAM EST. De acuerdo a las

investigaciones de Zeymer U,⁵ Lemos JA y colaboradores,³¹ pacientes con SR - ESST, Derivación única - suma del segmento ST, Máxima Desviación - Suma del segmento ST que se hayan catalogado como completas (igual o más del 70% en resolución) o que se incluyan como de riesgo bajo a los 90 minutos de haberse realizado la fibrinólisis, se pueden llegar a ver con la ARI permeable y asociados a una perfusión microvascular adecuada. Los mismos investigadores, también han consignado que aproximadamente el 50% de los enfermos "que no muestran resolución del segmento ST o que se han identificado con la Máxima desviación - suma del segmento ST como de alto riesgo tendrán una ARI permeable"; hallazgo que los autores atribuyen la falta de resolución del segmento del ST, a la falla de haber obtenido reperusión a nivel microvascular. Para ellos entonces, la resolución del segmento ST predice de manera aparentemente puntual la permeabilidad de la ARI, pero luce menos precisa o probable en su capacidad de predecir la falta de oclusión del vaso epicárdico. Si bien, este análisis de la resolución del segmento ST se ha efectuado a los 90 minutos de haberse aplicado el fibrinolítico, también se ha detallado el impacto que tiene el "tiempo al aplicarse el tratamiento y su influencia en la resolución y la mortalidad". Nótese que en todos los enfermos catalogados como de bajo riesgo por medio de estos métodos, la mortalidad cardiovascular fue inferior al 2%. En cambio, los pacientes cuya ventana inicio del infarto - aguja fue de cuatro horas o más y donde el tiempo a tratamiento refleja la extensión del área en riesgo y también la de necrosis establecida, en ellos la Máxima desviación - Suma del segmento ST se vió asociada a los 30 días con una mortalidad del 20% (diez veces más) y una letalidad a los cuatro años del 50%.^{30,31} Estos datos acceden a hacer un claro énfasis de lo que implican los retrasos al tratamiento de reperusión, pero también condescienden a comentar otros aspectos que están vinculados con el análisis de la utilidad de las desviaciones del segmento ST para establecer si concurre o no la permeabilidad de la arteria relacionada al infarto. Luce de mayor utilidad si el enfermo tiene una ventana de menos de cuatro horas que si el paciente acude con un tiempo de isquemia prolongado o éste es muy largo. En esta situación clínica, se pueden llegar a tener a los 90 minutos una arteria permeable y la falta de resolución del segmento ST, misma que es producto del daño tisular, dará como resultado una falsa negativa en cuanto a la permeabilidad de la ARI, será una realidad en cuanto al daño tisular existente y al pronóstico inmediato que nos brinda el electrocardiograma en relación a mortalidad.

Es relevante tomar en consideración el tiempo de acción de los diferentes fibrinolíticos. Si los estudios angiográficos posteriores al empleo de la estreptoquinasa nos dan un techo de reperusión TIMI – epicárdico (TIMI-E) 3, en el mejor de los casos, del 30 - 35% a los 90 minutos de haberse instalado la lisis farmacológica; en principio no se puede esperar que sea en más de esta cifra el número de los enfermos, en que se obtenga una resolución favorable del segmento ST, la que eventualmente se traduzca en reapertura de la ARI. En el caso de haberse utilizado fibrinolíticos específicos se obtiene TIMI -epicárdico 3 en un 54% con t-PA (y por un momento aceptemos que fue en conjunto con IGP IIb/IIIa), el techo de reperusión de

la ARI se estima en 70%, grupo para el que la posibilidad teórica de que el instrumento analizado a los 90 minutos tendría una mejor oportunidad de darnos la información que solicitamos o que apreciamos obtener acerca de la permeabilidad de la ARI.

Por los comentarios antes señalados, para el análisis de la resolución del segmento ST y su utilidad en este contexto de la permeabilidad o no de la ARI, es o luce menos probable, si los enfermos acuden con retrasos de cuatro o más horas a los departamentos de urgencias, lo que es lastimosamente más frecuente. Ya que es menos factible que se obtenga una resolución de las llamadas completas (igual o > del 70% del segmento ST), analizada por SR - ESST o por el método de la Derivación única - Suma del segmento ST o por la Máxima desviación - Suma del segmento ST, por existir mayor daño tisular miocárdico irreversible.

En la investigación efectuada por de Lemos JA,³² hecha en enfermos del estudio TIMI - 14 el punto primario fue establecer la asociación entre la resolución del segmento ST y la permeabilidad de la ARI, el objetivo secundario fue establecer la correlación entre la misma resolución del segmento ST y la mortalidad a 30 días. Para tal fin los investigadores analizaron el comportamiento que sufrió el electrocardiograma basal con el que se registró a los 90 minutos de haberse realizado la fibrinólisis del proyecto TIMI - 14, en el que se compararon cuatro combinaciones diferentes de esquemas medicamentos: abciximab solo, alteplase solo, abciximab con dosis reducida de alteplase y abciximab con dosis también reducida de estreptoquinasa. Con la aplicación sólo del criterio electrocardiográfico (resolución completa >70% del segmento ST a los 90 minutos), el 50% de esta población se les puede considerar una alta probabilidad (94%) de tener la ARI permeable y a su vez un bajo riesgo de mortalidad. De no ser éste el panorama electrocardiográfico, los autores mencionan que aún así existe la probabilidad de que la ARI se encuentre permeable, pero sugieren apoyarse en variables clínicas y en el empleo de marcadores séricos biológicos. Por otro lado, aquellos que muestran persistencia de la elevación del segmento ST y en quienes se demuestran que la ARI está permeable, se les adjudica un elevado riesgo de mortalidad, lo que es producto de daño extenso microvascular y de lesión tisular miocárdica.

Nos podemos preguntar porqué la falta de resolución del segmento ST falla en predecir oclusión de la ARI. Una posibilidad que anotan los investigadores de la fase angiográfica del estudio GUSTO desde el año de 1993, es que con la aplicación de los nuevos regímenes fibrinolíticos la posibilidad de que esta condición de ARI permanentemente acontezca es tan baja como la de un 20%.³³ Cifra porcentual que luce válida a las 24 horas de haberse efectuado la reperusión de la ARI, pero que no es posible aceptar para tiempos que van de 90 a 180 minutos. Las razones son que numerosos estudios han demostrado que en el escenario del IAM la situación es totalmente opuesta en estas horas del proceso de isquemia prolongada (el 80 % o más de los enfermos en este período tendrán la ARI obstruida). En la mayoría de los

pacientes la ausencia de resolución del segmento ST no se puede explicar con fundamento al procedimiento metodológico. En la mayoría de estos sujetos, la persistencia de la elevación del segmento ST en ausencia de obstrucción de la ARI es el reflejo o se ve asociado a daño del territorio microvascular y a deterioro isquémico del miocardio. Esta elucidación, esta apoyada por los resultados que se han obtenido con la ecocardiografía contrastada del miocardio, con los estudios centelleográficos nucleares, con la tomografía por emisión de positrones y por los ensayos con Doppler intracoronario, técnicas que han mostrado que la ausencia de flujo microvascular se ve asociado con una pobre recuperación de la función ventricular. Estas observaciones dan amplio sostén a que la ausencia de resolución del segmento ST es también un subgrado de la perfusión de la circulación microscópica coronaria.^{27, 31,32} De tal manera que, cuando acontece la resolución designada como "completa" del segmento ST posterior a la fibrinólisis a los 90 minutos, es factible pensar que tanto en la arteria epicárdica como en las ubicadas en la masa del miocardio ha acontecido restauración del flujo.

En ausencia de la resolución electrocardiográfica del segmento ST, no se puede excluir que la ARI esté permeable, mas que si existe daño en la circulación distal. Es decir, no necesariamente la reperfusión de la ARI se acompaña de la restauración del flujo a nivel microvascular coronario. Varios investigadores han demostrado que la persistencia de la elevación del segmento ST posterior a la fibrinólisis es indicativa de una pobre recuperación de la función contráctil del ventrículo y de una mayor mortalidad en presencia de flujo TIMI epicárdico 3, después de realizada la fibrinólisis e inclusive de angioplastía sola o con Stent.³⁴⁻³⁸ Otro factor que influye en la magnitud de la resolución del segmento ST es la ubicación del infarto del miocardio con elevación del ST, aspecto que también ha sido analizado por de Lemos y colaboradores.³⁸ Estos investigadores han demostrado que el IAM EST de la cara anterior al ser comparado con el de localización inferior, se ve asociado a una menor resolución del segmento ST, observación que también ha sido consignada por Barbash G³⁹ por Matetzky S y asociados,⁴⁰ en los años de 1990 y 1998 mutuamente. Estas observaciones fueron independientes de la calidad del flujo TIMI epicárdico, hecho angiográfico y electrocardiográfico que sugiere que la resolución del segmento ST resulta un marcador "menos sensible" para reconocer los estados de la reperfusión epicárdica en pacientes con infarto de la cara anterior que en aquellos con este proceso ubicado en la inferior.

Por lo habitual, cuando a un paciente se le ha catalogado por el método electrocardiográfico como de riesgo bajo, por lo general su evolución es la que se caracteriza por la de un curso clínico favorable, hecho que es congruente con lo expuesto en relación esperada con la aplicación de los fibrinolíticos sobre la permeabilidad de la ARI, a los 60, 90 y 180 minutos, en donde los grupos o categorías de riesgo bajo incluyen cifras porcentuales del 30%, 40% y 50% de la totalidad de los pacientes, respectivamente.

Mas nótese, que hasta el momento es para la minoría y no para la mayoría de los enfermos, en donde una estrategia tipo PCI de rescate luce innecesaria en este contexto del IAM EST. Por esta razón, Schröder R,²⁷ propone una evaluación graduada o en etapas en el tiempo de la resolución del segmento ST con el electrocardiograma de 12 derivaciones, a los 60 minutos para aquellos enfermos que no han alcanzado los criterios de riesgo bajo y otra a los 90 minutos, ya que un segundo electrocardiograma nos puede consolidar el hecho o hacer reconsiderar nuestra apreciación que se ha derivado del primer estudio electrocardiográfico. El mismo investigador y los de su grupo, señalan la importancia de extender este lapso a 120 minutos cuando se ha empleado la estreptoquinasa como agente lítico en los SICA con ESST.

El analizar la resolución del segmento ST en el electrocardiograma estático de superficie de manera temprana (en los 60 y a los 90 minutos), después de haberse aplicado un procedimiento de reperfusión farmacológica, es de tomarse en consideración ya que provee de una información que puede ser muy útil en cierto grupo de pacientes con IAM EST.

Juiciosamente, habrá que tomar muy en cuenta el tipo de fibrinolítico que se emplea (fibrino - específico o no), al igual su farmacocinética (tiempo de su acción angiográficamente conocido y el lapso a su efecto farmacológico final) en la interpretación del comportamiento en la resolución del segmento ST.

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tratamiento de reperfusión con fibrinolíticos en el IAM EST con TNK difiere sobre los cambios en el segmento ST del tratamiento con r-TPA?

III. JUSTIFICACIÓN

- Hoy día, los fibrinolíticos fibrino-específicos, r-TPA y TNK son frecuentemente los más utilizados en recientes estudios de trombolisis en el IAM EST.
- El TNK es un fibrinolítico de 3era. generación que difiere de todos por su aplicación en bolo, por lo tanto debe superar a r-TPA por su potencia lítica y en la reperfusión sobre el efecto en el segmento ST.
- No existe ningún estudio en nuestro medio que haya comparado el empleo de TNK vs. r-TPA con respecto a los cambios electrocardiográficos y angiográficos.
- De ser superiores los resultados con TNK, debería considerarse como medicamento de primera elección.

IV. HIPÓTESIS

- El tratamiento fibrinolítico con TNK produce una disminución, clínica y estadísticamente mayor, del segmento ST durante la reperfusión en pacientes con IAM EST que el tratamiento con r-TPA.
- La resolución completa del segmento ST durante la reperfusión es clínica y estadísticamente menor cuando se emplea el fibrinolítico TNK en el tratamiento de los pacientes con IAM EST que si se emplea r-TPA.
- El grado de disminución del segmento ST durante la reperfusión se asocia clínica y estadísticamente al grado de reperfusión de la arteria responsable del infarto en el tratamiento de los pacientes con IAM EST tratados con fibrinolíticos.

V. OBJETIVOS

1. Comparar el efecto del tratamiento de reperfusión sobre la disminución del segmento ST en 2 grupos de enfermos con IAM EST tratados con TNK vs. r-TPA.
2. Comparar el grado de flujo TIMI epicárdico y TIMI perfusorio de la arteria responsable del infarto con la disminución del segmento ST en 2 grupos de enfermos con IAM EST tratados con TNK vs. r-TPA.

OBJETIVO SECUNDARIO

1. Comparar la proporción de eventos cardiovasculares mayores en el grupo de enfermos tratados con diferentes trombolíticos y que satisfacen los criterios de reperfusión electrocardiográficos.

VI. DISEÑO DEL ESTUDIO

De acuerdo a

- | | |
|--|---------------|
| <input type="checkbox"/> La maniobra: | Observacional |
| <input type="checkbox"/> El seguimiento: | Longitudinal |
| <input type="checkbox"/> La dirección del seguimiento: | Prolectivo |
| <input type="checkbox"/> La fuente de información: | Retrospectivo |
| <input type="checkbox"/> El número de grupos de estudio: | Comparativo |

Estudio comparativo de una cohorte histórica.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de la base de datos correspondiente a un estudio multinacional, realizado entre octubre del 2003 y octubre del 2005 en la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", cuyos criterios de selección fueron:

- Inclusión: Adultos mayores de 18 años, ambos géneros, no embarazadas, con dolor torácico de origen isquémico mayor de 20 min. y menor de 6 hrs. en condiciones de reposo y elevación del segmento ST de al menos 0.1 mv en 2 o más derivaciones bipolares, ó 0.2 mv en 2 ó más derivaciones precordiales contiguas, o bloqueo de rama izquierda del haz de His y carta de consentimiento informado.
- Exclusión: Presentar alguna contraindicación absoluta para fibrinólisis (sospecha de disección aórtica, pericarditis aguda, hemorragia activa, hemorragia en los últimos 6 meses en sistema nervioso central, neoplasia o lesión vascular cerebral); relativas (diátesis hemorrágica previa, presencia de neoplasia, embarazo y/o endocarditis, hemorragia gastrointestinal 6 meses previos, infarto cerebral no hemorrágico 6 meses previos, hipertensión arterial descontrolada al ingreso con cifras de sistólica ≥ 180 o diastólica ≥ 100 mmHg, cirugía mayor, biopsia de órgano interno, reanimación cardiopulmonar traumática, punción vascular no compresible, trauma craneoencefálico en las últimas 4 semanas previas); empleo en las últimas 8 hrs. de inhibidores de la GP IIb/IIIa y/o uso de anticoagulantes orales; uso de heparina de bajo peso molecular en las últimas 8 hrs. previas o conocimiento de trombocitopenia $\leq 100,000$, hemoglobina ≤ 10 g/dl; creatinina sérica ≥ 2.5 mg/dl en hombres y ≥ 2.0 en mujeres.
- Eliminación: Defunción en las primeras horas de ingreso.

Se seleccionaron sólo a los pacientes que recibieron para el tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST terapia fibrinolítica con TNK o r-TPA, dividiéndose en grupo I y II respectivamente.

VIII. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

En el estudio original, los pacientes que cumplieron los criterios de selección se aleatorizaron a recibir heparina no fraccionada vs. Enoxaparina. Asignados a su respectivo grupo, en forma doble ciego, doble simulado y con brazos paralelos se evaluó la eficacia y seguridad de ambos tipos de heparina en los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST bajo tratamiento fibrinolítico. (Ex Tract TIMI 25).⁴²

Para este análisis sólo se seleccionó los enfermos que recibieron los siguientes fibrinolíticos: TNK y r-TPA. Ambos recibieron en forma conjunta sólo una de las siguientes 2 estrategias para la aplicación de antitrombínico. Tratamiento A: Enoxaparina en aquellos enfermos menores de 75 años de edad; 30 mg en bolo IV, seguido de 1mg/kg de peso vía subcutánea cada 12 hrs., durante 7 días o hasta el egreso hospitalario. En enfermos mayores de 75 años se omitió el bolo de enoxaparina IV, y la dosis subcutánea de enoxaparina se redujo a 0.75 mg/kg de peso cada 12 hrs. durante 7 días o el egreso hospitalario. Para aquellos enfermos con depuración de creatinina calculada menor a 30 ml/min., la dosis de enoxaparina se redujo a 1 mg/Kg cada 24 hrs. Tratamiento B; consistente en heparina no fraccionada bolo IV de 60 u/kg peso, máximo 4000 u, seguido de infusión de 12 u/kg peso durante 48 hrs., la continuación de la infusión por más de 48 hrs. quedó relegada bajo una indicación precisa o bien a juicio del grupo tratante.

Los procedimientos coronarios intervencionistas (PCI) podrían realizarse en cualquier momento, a saber: como rescate por trombolisis fallida, urgente en respuesta a recurrencia de la isquemia o Re-IAM, el protocolo señala expresamente que la recomendación es referir los PCI a 48 hrs. después de la aleatorización, amén que existiera una razón justificada para hacerlo antes de las primeras 48 hrs. como situaciones antes referidas y finalmente de forma *electiva* llevada a cabo en ausencia de isquemia y al menos 48 hrs posterior a la aleatorización. Durante el PCI los enfermos recibían monitorización del efecto antitrombínico en forma ciega para el investigador y el intervencionista. Si el enfermo se encontraba bajo Enoxaparina, no había "cruce" a heparina no fraccionada utilizando un régimen establecido en estudios previos. No se administraba dosis adicional si la última dosis subcutánea del medicamento se había aplicado 8 hrs. antes de inflar el balón, y un bolo IV de 0.3 mg/kg de enoxaparina/placebo si tenía más de 8 hrs. de la última dosis antes de inflar el balón. La utilización de Inhibidores

IIB/IIIa podían usarse si a juicio del grupo tratante y/o el intervencionista lo consideraban necesario. Una vez realizado el PCI los medicamentos de estudio podrían ser suspendidos a juicio del grupo médico tratante.

Definimos a la resolución del segmento ST como criterio de repercusión, considerándose completa cuando la elevación del segmento ST disminuyó el 70% o más con respecto al ECG de ingreso, en comparación al control a los 90 minutos después del tratamiento fibrinolítico.

La medición de la elevación del segmento ST se realizó en milímetros en una sola derivación, de acuerdo a la localización del infarto en el electrocardiograma realizado a los 90 minutos y a las 12 hrs. después del tratamiento fibrinolítico con TNK y r-TPA.

Se correlacionó con los resultados angiográficos de la arteria responsable del infarto, basados en el grado de flujo TIMI-epicárdico y TMP final asentando en el reporte oficial de hemodinámica.

IX. DEFINICIONES OPERACIONALES

Variables independientes:

- DESNIVEL DEL ST
 - a) Tipo: Cuantitativa.
 - b) Escala: Numérica continua de razón.
 - c) Unidad de medición: Milímetros.
 - d) Definición operacional: Pérdida de su relación con la línea de base con elevación >1 mm. a nivel del punto J en 2 ó más derivaciones bipolares, ó 2 mm. en 2 ó más derivaciones precordiales contiguas.⁴³

- CLASE KILLIP Y KIMBALL
 - a) Tipo: Cuantitativa.
 - b) Escala: Categórica.
 - c) Unidad de medición: Grados.
 - d) Definición operacional: I.- Sin estertores. II.- Estertores. III.- Edema pulmonar. IV.- Choque cardiogénico. Con fines de análisis se dividió en 2 grupos la clasificación Killip y Kimball: grupo I: clase I y II; grupo II: clase III y IV.⁴⁷

- LOCALIZACIÓN DEL INFARTO
 - a) Tipo: Nominal.
 - b) Escala: Anterior o Posteroinferior.
 - c) Unidad de medición: Presente ó ausente.
 - d) Definición operacional: De acuerdo al sitio de elevación del ST. Anterior: V1 - V3, Posteroinferior: DI, DII, DIII y aVF.⁴⁴

- TIEMPO PUERTA - AGUJA
 - a) Tipo: Cuantitativa.
 - b) Escala: Numérica continua de razón.
 - c) Unidad de medición: Minutos.
 - d) Definición operacional: Intervalo de tiempo en que el enfermo registra su llegada al hospital, hasta el momento en que se inicia la administración del fibrinolítico⁴⁴

- TIEMPO DE ISQUEMIA
 - a) Tipo: Cuantitativa.
 - b) Escala: Numérica continua de razón.
 - c) Unidad de medición: Minutos
 - d) Definición operacional: Estimación del intervalo de tiempo en que el enfermo se percata de haber iniciado los síntomas y el tiempo en el que llega al hospital⁴⁴.

Variables dependientes:

- RESOLUCIÓN COMPLETA DEL SEGMENTO ST
 - a) Tipo: Cuantitativa.
 - b) Escala: Numérica continua de razón.
 - c) Unidad de medición: Milímetros
 - d) Definición operacional: Disminución de la elevación del segmento ST mayor ó igual al 70% a los 90minutos con respecto al basal.³⁸

- TIMI PERFUSORIO (TMP)
 - a) Tipo: Cuantitativa.
 - b) Escala: Categórica.
 - c) Unidad de medición: Grados.
 - d) Definición operacional: TMP: Grado 0. Tinción nula ó mínima. 1. Existe tinción. 2. Persistencia importante del contraste al final del lavado. 3. Aspecto de vidrio esmerilado normal de la tinción.⁴⁵

- TIMI EPICARDICO (TIMI-E)
 - a) Tipo: Cuantitativa.
 - b) Escala: Categórica.
 - c) Unidad de medición: Grados.
 - d) Definición operacional: TIMI- E grado: I. Sin circulación de contraste después de la obstrucción. II. Mínima circulación de contraste después de la obstrucción. III. Buen flujo de contraste, lento, más allá de la obstrucción.⁴⁶

- MUERTE
 - a) Tipo: Cuantitativa.
 - b) Escala: Categórica, dicotómica.
 - c) Unidad de medición: Presencia ó ausencia.
 - d) Definición operacional: Persistencia de asistolia a pesar de 30 minutos de RCP avanzado.⁴⁴

- EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES (ECM)
 - a) Tipo: Cualitativa.
 - b) Escala: Categórica.
 - c) Unidad de medición: Presencia ó ausencia.
 - d) Definición operacional: Recurrencia de la angina posterior a la fibrinólisis, reinfarto no fatal y muerte a través de un año de seguimiento.⁴⁴

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para características clínicas y demográficas de los pacientes se resumieron con estadística descriptiva (frecuencias y/o proporciones para variables nominales u ordinales; promedio y desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana o mediana con mínimos y máximos, cuando no tuvo esta distribución).

La comparación de proporciones entre los dos grupos se realizó a través de una χ^2 de Pearson y χ^2 de tendencias cuando así fue requerido. La comparación de las variables numéricas se efectuó con una prueba de T para muestras independientes ó U de Mann-Witney según correspondió. Se utilizó un modelo de efectos mixtos para evaluar las diferencias en la disminución del segmento ST entre los dos grupos en los 3 tiempos diferentes (basal, 90 minutos y 12 horas). Un valor de $p = < 0.005$, se consideró significativo.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 13.0 para Windows.

XI. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por ser un estudio observacional que parte de una base de datos ya existentes en el que se incluirán a todos los pacientes que cumplan los criterios de selección, se calculará el poder estadístico con los resultados obtenidos.

XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Por ser un estudio observacional, cuyos datos se obtiene de una base ya existente no se requiere de consentimiento informado ni implica un costo para el paciente ni el hospital.

XIV. RESULTADOS

De los 106 enfermos incluidos 59 (55.7%) casos corresponden al grupo de tratamiento con TNK y 47 (44.3%) al grupo tratado con r-TPA. Las características clínicas de la población y sus antecedentes se muestran en la Tabla 1, hay diferencia estadística en el grupo de enfermos con Diabetes mellitus siendo mayor número de enfermos con DM en el grupo que recibió tratamiento con r-TPA; también hubo diferencia estadística significativa con respecto al tiempo puerta – aguja siendo mayor para los que recibieron r-TPA, el resto de características demográficas entre los grupos no presentaron diferencia estadística.

La mayoría de la población son de sexo masculino, la edad promedio es de 57 años, con respecto a los factores de riesgo de ambos grupos el 60% son fumadores activos, la población de hipertensos es del 44% y poco más del 35% son dislipidémicos, la diabetes mellitus se presentó en el 26% de la población y sólo 5 enfermos (4.5%) tienen insuficiencia renal crónica al ingreso.

Casi la totalidad de la población (94%) a su ingreso se encontraron en clase Killip y Kimbal I - II, siendo muy similar en ambos grupos de tratamiento (42 en r-TPA y 58 en grupo de TNK), sólo un paciente del grupo de r-TPA no tuvo dolor precordial al ingreso.

El tiempo de isquemia, fue en promedio de 165 minutos sin tener diferencia significativa ($p = 0.550$) entre ambos grupos de tratamiento; con respecto al tiempo puerta-aguja fue en promedio de 25 minutos con diferencia significativa ($p = 0.023$) entre los grupos siendo mayor el tiempo de puerta aguja para r-TPA (33 min. vs. 26 min.) (Figuras 1 – 2, Tabla 2).

Con respecto a la localización del infarto, en la mayoría de la población predominó la región posteroinferior en 58.5% (25 enfermos en r-TPA y 37 de TNK), siendo igual la proporción del IAM EST anterior en ambos grupos (22 enfermos en cada uno) (Tabla 3)

EFFECTO DE LA REPERFUSION SOBRE EL SEGMENTO ST.

La resolución completa del segmento ST es significativamente mayor cuando hay IAM EST posteroinferior en comparación con el IAM EST anterior en ambos grupos de tratamiento; observándose 51 (48%) casos con IAM EST posteroinferior y 19 (17%) enfermos con IAM EST anterior. Así como la resolución incompleta del segmento ST se presentó en 25 casos con IAM EST anterior y en 11 con localización posteroinferior. (Tabla 4)

El tiempo en que se presenta la resolución del segmento ST en ambos grupos de tratamiento (TNK vs. r-TPA), se ejemplifica en las figuras 3 y 4, en las cuales se observa que el

modelo de efectos mixtos muestra que existe un cambio significativo entre el tiempo 1 y el tiempo 2, tiempo 1 y tiempo 3, así como tiempo 2 y tiempo 3. Para evaluar la diferencia entre tiempo 2 y tiempo 3, se comparó el modelo ajustado con los 3 tiempos, ignorando el grupo, contra el modelo ajustado, considerando sólo dos tiempos e ignorando el grupo. El modelo mostró que el efecto grupo (TNK vs. r-TPA) no ejerce ningún efecto sobre los cambios producidos en el tiempo.

La resolución completa de la elevación del segmento ST (> 70%) analizado en el ECG tomado a los 90 minutos ocurrió en 70 enfermos (66%) del total de la población. Hubo más pacientes con resolución completa del segmento ST en el grupo de TNK que en el de r-TPA (41 (69%) vs. 29 (61%) enfermos), sin tener significancia estadística. (Tabla 5)

La resolución parcial (50-70%) de la elevación del segmento ST se presentó en 19 enfermos de los cuales 10 son del grupo que recibió TNK y el resto al grupo de r-TPA.

Sólo 36 enfermos presentaron resolución del segmento ST menor del 70%, lo que correspondió a 18 enfermos por cada grupo de tratamiento. (Tabla 6)

CORRELACIÓN DEL EFECTO DE LA REPERFUSION SOBRE LA RESOLUCIÓN DEL SEGMENTO ST CON EL FLUJO TIMI EPICARDICO Y TIMI PERFUSORIO EN LA ARTERIA RESPONSABLE DEL INFARTO.

FLUJO TIMI- EPICARDICO (TIMI –E) EN LA ARTERIA RESPONSABLE DEL INFARTO

Se observó flujo TIMI- epicárdico 3 en el 73% de la población estudiada. El flujo TIMI- epicardico 0 se encontró en sólo 1 enfermo que corresponde al grupo de TNK, el flujo TIMI 1 y 2 se presentó en un 6.3% y 19% respectivamente de la población, sin ser estadísticamente significativo. A veintisiete enfermos (25%) no se les realizó estudio de coronariografía después del tratamiento médico.

De los 58 enfermos con flujo TIMI- epicárdico 3 la mayoría corresponde al grupo que recibió el fibrinolítico TNK siendo 36 (76%) enfermos vs. 22 (68%) enfermos al grupo de r-TPA. (Tabla 7)

De los enfermos con resolución completa del segmento ST se obtuvo flujo TIMI- epicárdico 3 en 42 de ellos, flujo TIMI- epicárdico 2 en 8 casos y TIMI epicardico 1 en solo 3 enfermos respectivamente. No hay asociación estadística significativa. (Tabla 8)

Se correlaciona de forma directa el grado de flujo TIMI-epicárdico 3 con el porcentaje de disminución de la elevación del segmento ST, con 10 enfermos para la disminución del segmento ST del 50-70% y 6 enfermos para la disminución < 50% respectivamente. No hay diferencia estadística entre los grupos de tratamiento. (Tabla 9)

FLUJO TMI PERFUSORIO (TMP) EN LA ARTERIA RESPONSABLE DEL INFARTO.

Veintiséis de los 45 enfermos con flujo TIMI perfusorio 3 corresponde al grupo de TNK y 19 enfermos al grupo de r-TPA; el flujo TIMI perfusorio 2 se obtuvo en 10 (31%) casos y TIMI perfusorio 1 en 3 (9.4%) enfermos para los tratados con r-TPA, en los que recibieron TNK se obtuvo TMP 2 y 1 en 17(36%) y 4 (8.5%) enfermos respectivamente, sin diferencia estadística entre los grupos de tratamiento (Tabla 10)

En enfermos con resolución completa del segmento ST se obtuvo flujo TIMI perfusorio 3 en la ARI en 33 de ellos, correspondiendo 13 (68%) casos al grupo de r-TPA y 20 (58.8%) casos al grupo de TNK. El flujo TMP 2 y TMP 1 se obtuvo en 13 y 1 enfermos respectivamente para los tratados con TNK. El grupo que recibió r-TPA se observó flujo TIMI 2 en 6 casos y ninguno obtuvo flujo TMP 1, sin tener asociación estadística pero con valor de $p = 0.81$ con lo que se podría considerar tendencia a la significancia. (Tabla 11)

Se correlaciona de forma directa el grado de flujo TMP 3 con el porcentaje de disminución de la elevación del segmento ST con 8 enfermos (4 para cada grupo de tratamiento) para quienes tuvieron una disminución del ST del 50-70% y 4 enfermos (2 para cada grupo) en los que tuvieron disminución del ST menor del 50% (Tabla 12)

COMPLICACIONES Y EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES

La mortalidad fue mayor en el grupo de r-TPA con 9 enfermos en comparación con 2 enfermos en los tratados con TNK. (Tabla 13)

En cuanto a los eventos adversos la recurrencia del IAM se presentó en 6 enfermos (4 y 2 enfermos en el gpo. r-TPA y TNK respectivamente), el mismo número y proporción de enfermos mencionados para recurrencia del IAM fue llevado a cirugía de revascularización y, la recurrencia de angina fue de 2 enfermos para grupo de TNK y 7 enfermos para r-TPA. Ningún paciente presentó insuficiencia cardíaca severa durante su seguimiento. La presentación de arritmias graves (FV/TV) fue similar en ambos grupos con 2 enfermos para cada uno de éstos. (tablas 13-17)

La hemorragia mayor sólo se presentó en 1 paciente del grupo que recibió tratamiento fibrinolítico con r-TPA. (Tabla 17)

No se obtuvo diferencia en mortalidad ni en eventos cardíacos mayores con respecto a la resolución del segmento ST.

LIMITANTES DEL ESTUDIO.

El tamaño de la muestra es pequeño en este estudio para poder encontrar diferencia estadística significativa entre el efecto de los fibrinolíticos (r-TPA vs. TNK) sobre la resolución del segmento ST y su asociación con el flujo de la arteria responsable del infarto.

Por otra parte se debe considerar que los enfermos recibieron de forma aleatorizada heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular en ambos grupos de tratamiento.

XV. DISCUSIÓN.

El principal hallazgo de nuestro análisis del efecto del tratamiento de reperfusión de los diferentes fibrinolíticos (TNK vs. r-TPA) sobre el segmento ST no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento; a pesar de que hubo más enfermos con resolución completa del segmento ST en el grupo que recibió tratamiento con TNK.

Cabe destacar que la localización del IAM EST sí mostró diferencia significativa, teniendo mayor resolución del segmento ST en los enfermos con IAM EST posteroinferior en ambos grupos de tratamiento.

Con respecto a la correlación del efecto de la reperfusión sobre la resolución completa del segmento ST con el flujo TIMI epicárdico y TIMI perfusorio en la arteria responsable del infarto, se obtuvo flujo TIMI epicárdico 3 y TIMI perfusorio 3 en más enfermos que recibieron TNK sin llegar a tener una diferencia estadística significativa, sin embargo con un valor de "p" que se podría considerar con tendencia a la significancia, pero como ya se había previamente, el tamaño de la muestra de este estudio es pequeño. Se observó una correlación de forma directa de el grado de flujo TIMI epicárdico 3 y TMP 3 con el porcentaje de resolución del segmento ST.

El tiempo en que se presenta la resolución del segmento ST al aplicar el análisis de modelo de efectos mixtos mostró que el efecto grupo (TNK vs. r-TPA) no ejerce ninguna variación sobre los cambios producidos en el tiempo.

No hubo diferencia en la mortalidad ni en eventos cardiacos mayores, con respecto al porcentaje de resolución del segmento ST.

Si bien, este análisis de la resolución del segmento ST se ha efectuado a los 90 minutos de haberse aplicado el fibrinolítico, también cabe destacar el impacto que tiene el tiempo al aplicarse el tratamiento y su influencia en la resolución y la mortalidad. En este estudio, el tiempo de isquemia al aplicar el fibrinolítico TNK es menor que al aplicar r-TPA.

Luce de mayor utilidad si el enfermo tiene una ventana de menos de cuatro horas que si el paciente acude con un tiempo de isquemia prolongado o éste es muy largo. En esta última situación clínica, se pueden llegar a tener a los 90 minutos una arteria permeable y la falta de

resolución del segmento ST, misma que es producto del daño tisular; será el hecho y dará como resultado una falsa negativa en cuanto a la permeabilidad de la ARI y será una realidad en cuanto al daño tisular existente y al pronóstico inmediato que nos brinda el electrocardiograma en relación a mortalidad.

Es relevante tomar en consideración el tiempo de acción de los diferentes fibrinolíticos; resulta poco probable aceptar desviaciones resolutivas del segmento ST que se lleguen a observar fuera de las ventanas angiográficas en las que se han documentado tradicionalmente sus efectos líticos las diversas permeabilidades de la ARI, mismos que son mínimos de 60 a 90 minutos de tiempo. En estas circunstancias es menester recordar que, el proceso de elevación del segmento ST abarca también aspectos atribuibles a el componente vasomotor coronario de la propia ARI , así como el que puede existir en las arterias distantes al territorio infartado.

En el caso del uso de fibrinolíticos fibrino-específicos se obtiene TIMI-epicárdico 3 en un 54% con t-PA, el techo de reperfusión de la ARI se estima en 70%, grupo para el que la posibilidad teórica de que el instrumento analizado a los 90 minutos tendría una mejor oportunidad de darnos la información que solicitamos o que apreciamos obtener acerca de la permeabilidad de la ARI. La mejor terapia fibrinolítica moderna no nos da una reperfusión de la ARI en el 100% de los casos, y en la medicina cardiológica real y universal estamos empleando por lo general fibrinolíticos no específicos cuyo techo de reperfusión en el mejor de los casos es de un 40- 50% y en donde es la minoría de sujetos los que llegan dentro de la ventana que mejores resultados aporta en la reperfusión fibrinolítica.

Por los comentarios antes señalados, para el análisis de la resolución del segmento ST y su utilidad en este contexto de la permeabilidad o no de la ARI, parece menos probable, si los enfermos acuden con retrasos de cuatro o más horas a los departamentos de urgencias, lo que es lastimosamente más frecuente. En este estudio el tiempo de isquemia es en promedio de 2 horas y 45 minutos, sin diferencia significativa entre los grupos de tratamiento del presente trabajo.

Ya que es menos factible que se obtenga una resolución de las llamadas completas ya sea analizada por la Suma de Resolución de la elevación del segmento ST, o por el método de la Derivación única - suma del segmento ST o por la Máxima desviación - suma del segmento ST, por existir mayor daño tisular miocárdico irreversible. Una forma de opacar esta limitación real de la cardiología contemporánea, en parte, es a través de evaluar la resolución del segmento ST a los 60 minutos posterior a la fibrinólisis.

A diferencia de lo que se observó en este estudio, Lemos JA, Braunwald E,³¹ Purcell IF y colaboradores,⁴¹ demostraron que una falta de resolución del segmento ST de menos del 50% se vio asociada a una mayor mortalidad, a volúmenes ventriculares anormales y por ende, a una fracción de expulsión ventricular izquierda abatida. Con fundamento en sus hallazgos, los autores consideran que el electrocardiograma adquirido en los primeros 60 minutos es de utilidad para poder predecir el pronóstico posterior a la fibrinólisis.^{27, 31,41} La respuesta de la terapia fibrinolítica analizada en función de la magnitud de la resolución del segmento ST varió de acuerdo al tiempo real de isquemia. Los enfermos en los que se notó una resolución del segmento ST de más del 50%, se ve acrecentada en función del tiempo, por lo que electrocardiogramas más tardíos se deben de obtener para identificar a ese pequeño grupo de enfermos que tienen un riesgo de mortalidad cardiovascular más elevado.

En la investigación efectuada por de Lemos JA y colaboradores,³² hecha en enfermos del estudio TIMI – 14, el punto primario fue establecer la asociación entre la resolución del segmento ST y la permeabilidad de la ARI, el objetivo secundario fue establecer la correlación entre la resolución del segmento ST y la mortalidad a 30 días. Aquellos pacientes que se les encontró una reducción del segmento ST de mas del 70% a los 90 minutos, en el 94% de ellos se demostró en el estudio angiográfico coronario flujos epicárdicos TIMI 2 y 3, de grado TIMI - 3 en el 79%, este grupo tuvo una mortalidad del 1 % a treinta días.

En la población que los autores demostraron una resolución parcial del segmento ST (del 30% al 70%) o que no hubo tal cambio electrocardiográfico (menos del 30%), tuvieron una permeabilidad de la ARI en un grado mucho menor (78% y 68%, $P < 0.0001$ al ser comparados con los que si la tuvieron de una manera completa), con flujos TIMI E - 3 (50% y 44%; $P < 0.0001$ versus los que si tuvieron de manera completa la resolución del segmento ST). La mortalidad cardiovascular fue mayor (4.2% y 5.9 %; $p = 0.01$ versus con resolución completa del segmento ST). Con la aplicación sólo del criterio electrocardiográfico (resolución completa $> 70\%$ del segmento ST a los 90 minutos), al 50% de esta población se le puede considerar una alta probabilidad (94%) de tener la ARI permeable y a su vez un bajo riesgo de mortalidad. De no ser éste el panorama electrocardiográfico, los autores mencionan que aún así existe la probabilidad de que la ARI se encuentre permeable, pero sugieren apoyarse en variables clínicas y en el empleo de marcadores séricos biológicos. Por otro lado, aquellos que muestran persistencia de la elevación del segmento ST y en quienes se demuestre que la ARI está permeable, se les adjudica un elevado riesgo de mortalidad, lo que puede ser producto de daño extenso microvascular y de lesión tisular miocárdica.

Nos podemos cuestionar porqué la falta de resolución del segmento ST falla en predecir oclusión de la ARI. Una posibilidad es que con la aplicación de los nuevos regímenes fibrinolíticos la posibilidad de que esta condición de ARI permanentemente acontezca es tan

baja como la de un 20%.³³ cifra porcentual que luce válida a las 24 horas de haberse efectuado la reperfusión de la ARI, pero que no es posible aceptar para tiempos que van de 90 a 180 minutos. Las razones son que numerosos estudios han demostrado que en el escenario del IAM EST la situación es totalmente opuesta en estas horas del proceso de isquemia prolongada (el 80 % o más de los enfermos en este período tendrán la ARI obstruida). En la mayoría de los pacientes la ausencia de resolución del segmento ST no se puede explicar con fundamento al procedimiento metodológico. En estos sujetos, la persistencia de la elevación del segmento ST en ausencia de obstrucción de la ARI es el reflejo o se ve asociada a daño del territorio microvascular y a deterioro isquémico del miocardio. Esta elucidación, esta apoyada por los resultados que se han obtenido con la ecocardiografía contrastada del miocardio, con los estudios centelleográficos nucleares, con la tomografía por emisión de positrones y por los ensayos con Doppler intracoronario, técnicas que han mostrado que la ausencia de flujo microvascular se ve asociado con una pobre recuperación de la función ventricular. Estas observaciones dan amplia solidez a que la ausencia de resolución del segmento ST es también un subgrado de la perfusión de la circulación microscópica coronaria.^{44, 49,51} De tal manera que, cuando acontece la resolución designada como "completa" del segmento ST posterior a la fibrinólisis a los 90 minutos, es factible pensar que tanto en la arteria epicárdica como en las ubicadas en la masa del miocardio ha acontecido restauración del flujo.

En ausencia de este cambio en el electrocardiograma, no se puede excluir que la ARI esté permeable, mas que si que existe daño en la circulación distal. Es decir, no necesariamente la reperfusión de la ARI se acompaña de la restauración del flujo a nivel microvascular coronario. Varios investigadores han demostrado que la persistencia de la elevación del segmento ST posterior a la fibrinólisis es indicativa de una pobre recuperación de la función contráctil del ventrículo y de una mayor mortalidad en presencia de flujo TIMI epicárdico 3 después de realizada la fibrinólisis e inclusive de la angioplastia sola o con Stent.³⁴⁻³⁸

Otro factor que influye en la magnitud de la resolución del segmento ST es la ubicación del infarto del miocardio, aspecto que también ha sido analizado por de Lemos y colaboradores³⁸ y que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro trabajo. Estos investigadores han demostrado que el IAM de la cara anterior al ser comparado con el de localización inferior, se ve asociado a una menor resolución del segmento ST, observación que también ha sido consignada por Barbash G,³⁹ Matetzky S y asociados,⁴⁰ en los años de 1990 y 1998, mutuamente. Estas observaciones fueron independientes de la calidad del flujo TIMI-E, hecho angiográfico y electrocardiográfico que sugiere que la resolución del segmento ST resulta un marcador "menos sensible" para reconocer los estados de la reperfusión epicárdica en pacientes con infarto de la cara anterior que en aquellos con este proceso ubicado en la inferior.

Por lo habitual, cuando a un paciente se le ha catalogado por el método electrocardiográfico como de riesgo bajo, por lo general su evolución es la que se caracteriza por la de un curso clínico favorable, hecho que es consonante con lo expuesto en relación esperada con la aplicación de los fibrinolíticos sobre la permeabilidad de la ARI, a los 60, 90 y 180 minutos en donde los grupos o categorías de riesgo bajo incluyen cifras porcentuales del 30%, 40% y 50% de la totalidad de los pacientes, respectivamente.

Mas nótese que hasta el momento es para la minoría y no para la mayoría de los enfermos, en donde una estrategia tipo PCI de rescate luce innecesaria en este contexto del IAM EST. Por esta razón, Schröder R, ²⁷ propone una evaluación graduada o en etapas en el tiempo de la resolución del segmento ST con el electrocardiograma de 12 derivaciones, a los 60 minutos para aquellos enfermos que no han alcanzado los criterios de riesgo bajo y otra a los 90 minutos, ya que un segundo electrocardiograma nos puede consolidar el hecho o hacer reconsiderar nuestra apreciación que se ha derivado del primer estudio electrocardiográfico.

Al juzgar el comportamiento del segmento ST posterior a la fibrinólisis es importante tener en consideración otros aspectos que van de la mano, en parte con otros factores que pueden llegar a alterar su curso favorable o no, en la resolución temprana del segmento ST: las elevaciones que pueden acontecer transitorias o permanentes que se han notado en los primeros 60 - 90 minutos posterior a la fibrinólisis, el uso concomitante de vasodilatadores coronarios, de factores vasomotores en la propia ARI en los territorios remotos, de la aparición de reflejos vaso espásticos, de que el fenómeno de reperfusión es altamente dinámico (de oclusión - reperfusión - oclusión), los significativos efectos de la circulación colateral, que de existir en presencia de ARI ocluida nos puede dar resolución de la elevación del segmento ST en ausencia de fibrinolíticos o habiéndola aplicado, atribuirle cien por ciento a ella por error al ignorar esta circunstancia en el escenario del IAM EST, la presencia de fenómenos de microembolización, etcétera.

XVI. CONCLUSIONES.

La resolución del segmento ST es el elemento de mayor valor clínico junto con la evidencia de una estabilidad hemodinámica que permita pre-suponer que se ha restablecido la circulación en la arteria responsable del infarto.

No hay diferencia significativa en el análisis electrocardiográfico posterior al tratamiento fibrinolítico entre r-TPA y TNK, no obstante en nuestro estudio el tiempo de isquemia al aplicar el fibrinolítico en bolo es menor que al aplicar fibrinolítico en infusión.

El analizar la resolución del segmento ST en el electrocardiograma en reposo de superficie de manera temprana a los 90 minutos después de haberse aplicado un procedimiento de reperfusión farmacológica, es de tomarse en consideración ya que provee información que puede ser muy útil en cierto grupo de pacientes con IAM EST. Juiciosamente, habrá que tomar muy en cuenta el tipo de fibrinolítico que se emplea (fibrino-específico o no), al igual su farmacocinética en la interpretación del comportamiento en la resolución del segmento ST.

Entonces, la resolución del segmento ST predice de manera aparentemente puntual la permeabilidad de la ARI, pero luce menos precisa o probable en su capacidad de predecir la falta de oclusión del vaso epicárdico.

XVII. ANEXOS:

Tabla 1. Características de la Población			
Características	FIBRINOLITICO		
	TNK (n = 59)	r - TPA (n = 47)	Valor p
Edad media (años)	56	58	0.435
Hombres	51	37	0.311
Fumador activo	37	27	0.251
Hipertensión Arterial Sistémica	24	23	0.435
Diabetes Mellitas	48	30	0.049
Dislipidemia	17	21	0.106
Insuficiencia Renal Crónica	2	3	0.653
Killip - Kimball			
I - II	58	42	0.086
III - IV	1	5	0.083
Angina al Ingreso	59	46	0.443
Tiempo de Isquemia (min.)	157	170	0.550
Tiempo Puerta - Aguja (min.)	33	26	0.023
IAM previo	9	14	0.097

FIGURA 1. Tiempo de Isquemia y Tipo de fibrinolítico

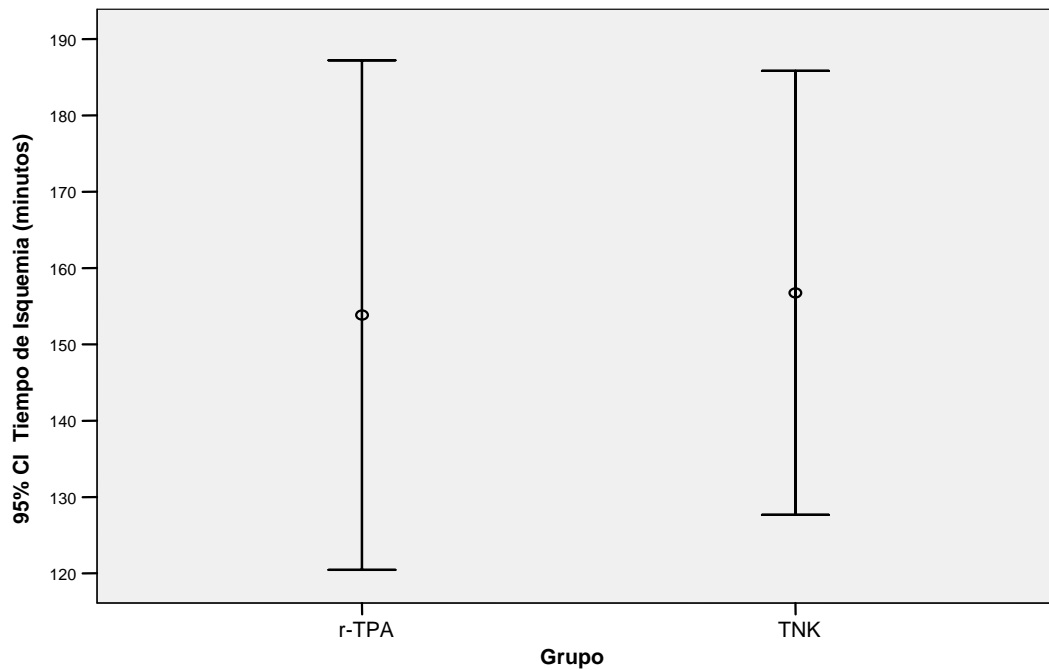


FIGURA 2. Tiempo Puerta- Aguja - Tipo de fibrinolítico

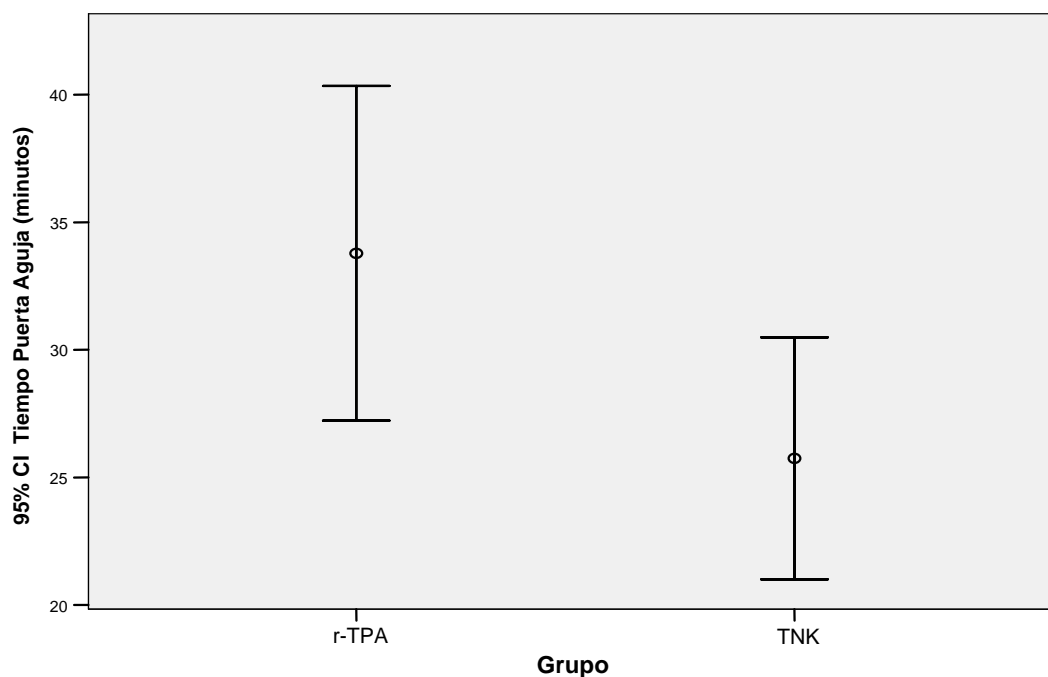


TABLA 2. TIEMPO DE ISQUEMIA Y PUERTA-AGUJA ENTRE TIPO DE FIBRINOLITICO

	Grupo							
	r-TPA				TNK			
	N	Media	DE	Mediana	N	Media	DE	Mediana
Tiempo de Isquemia (minutos)	47	157.89	88.661	170.00	59	170.44	105.587	140.00
Tiempo Puerta Aguja (minutos)	47	33.74	20.169	30.00	59	26.02	17.039	20.00

Prueba de Normalidad

	Grupo	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadística	gl	Sig.	Estadística	gl	Sig.
Tiempo de Isquemia (minutos)	r-TPA	.121	47	.085	.962	47	.125
	TNK	.158	59	.001	.898	59	.000
Tiempo Puerta Aguja (minutos)	r-TPA	.148	47	.011	.895	47	.000
	TNK	.197	59	.000	.860	59	.000

a. Corrección de Significancia de Lilliefors

TABLA 3. Localización del Infarto * Tipo de fibrinolítico

		Localización del Infarto		Total
		Anterior	Posteroinferior	
Grupo	r-TPA	22	25	47
	TNK	22	37	59
Total		44	62	106

Prueba de Chi-Cuadrada

	Valor	gl	Sig Asintótica. (2-lados)	Sig Exacta. (2-lados)	Sig Exacta. (1-lados)
Chi-cuadrada de Pearson	.977 ^b	1	.323		
Correccion por continuidad ^a	.624	1	.430		
Indice de Verosimilitud	.976	1	.323		
Prueba exacta de Fisher				.428	.215
Asociacion lineal por Lineal	.967	1	.325		
N de casos Validos	106				

a. Realizada sólo para tabla de 2x2

b. 0 celdas (0%) se ha esperado cuenta menor de 5. El minimo esperado es 19.51.

Tabla 4.-Localización del Infarto * Resolución Completa del ST * Fibrinolítico

Grupo			Resolución Completa del ST		Total
			No	Si	
r-TPA	Localización del Infarto	Anterior	13	9	22
		Postero-inferior	5	20	25
		Total	18	29	47
TNK	Localización del Infarto	Anterior	12	10	22
		Postero-inferior	6	31	37
		Total	18	41	59

Prueba de Chi-cuadrada

Grupo		Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)	Sig Exacta (2-lados)	Sig Exacta (1-lado)
r-TPA	Chi-cuadrada de Pearson	7.567 ^b	1	.006	.008	.007
	Corrección por continuidad ^a	6.003	1	.014		
	Indice de Verosimilitud	7.770	1	.005		
	Fisher's Exact Test					
	Asociación lineal por lineal	7.406	1	.006		
	Numero de Casos	47				
TNK	Chi-cuadrada de Pearson	9.560 ^c	1	.002	.003	.003
	Corrección por continuidad ^a	7.838	1	.005		
	Indice de Verosimilitud	9.467	1	.002		
	Prueba exacta de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	9.398	1	.002		
	Numero de Casos	59				

a. Realizada solo para tabla de 2x2

b. 0 celdas (.0%) Se ha esperado cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 8.43.

c. 0 celdas (.0%) Se ha esperado cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 6.71.

FIGURA 3. Tiempo de Resolución del segmento ST.

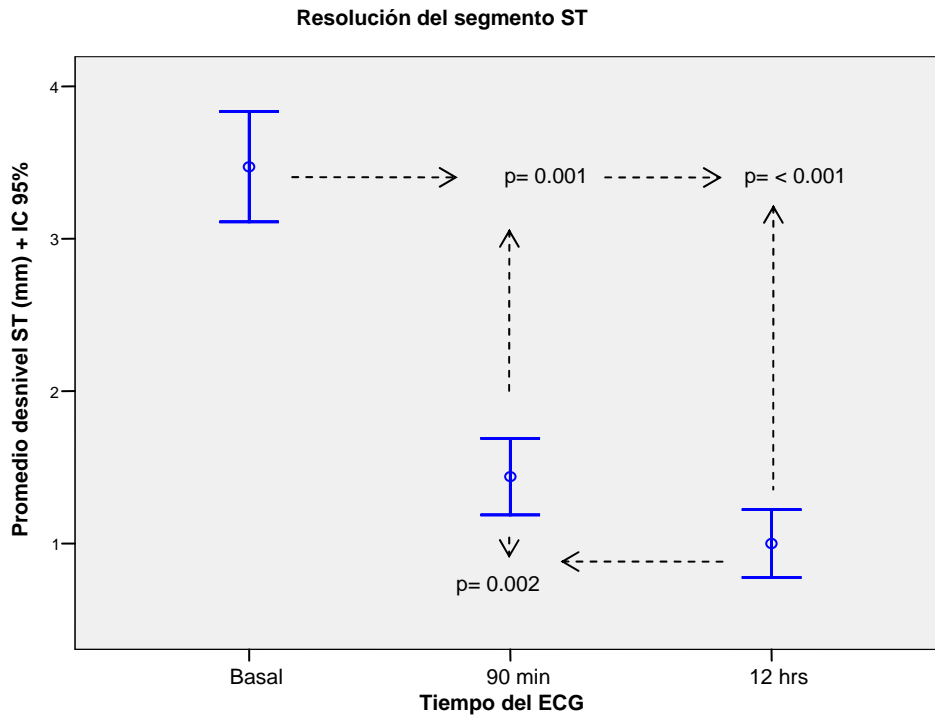


FIGURA 4. Tiempo de Resolución del segmento ST* Fibrinolíticos

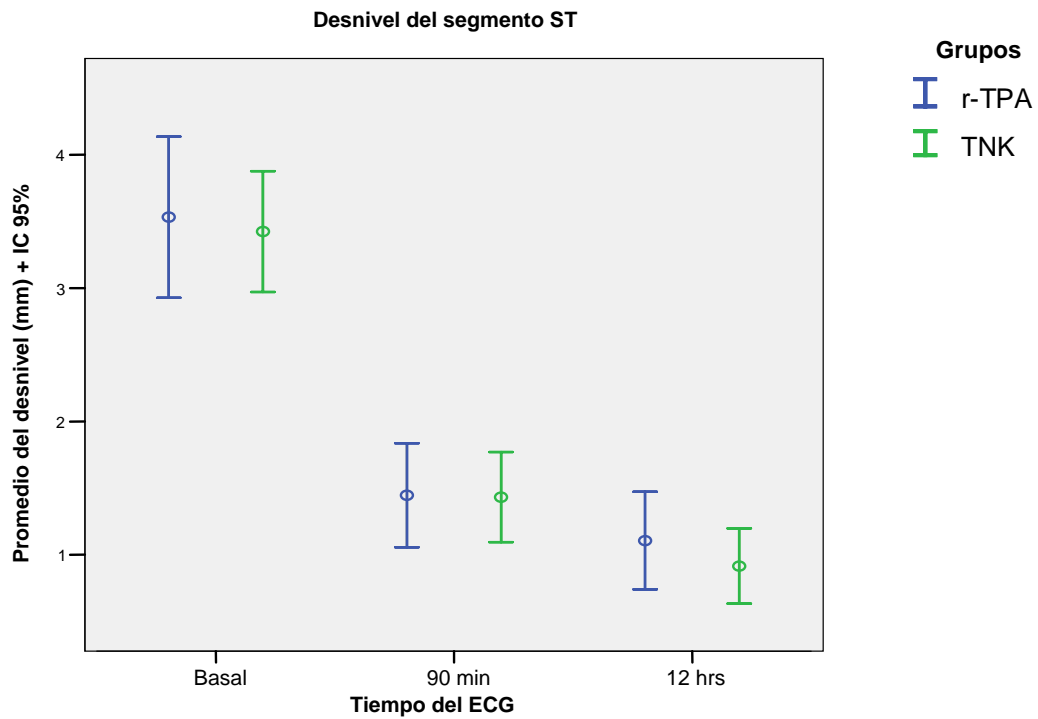


Tabla 5. Fibrinolítico * Resolución Completa del ST

	Resolución Completa del ST		Total
	No	Si	
Grupo r-TPA	18 38.3%	29 61.7%	47 100.0%
TNK	18 30.5%	41 69.5%	59 100.0%
Total	36 34.0%	70 66.0%	106 100.0%

Prueba de Chi-Cuadrada

	Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)	Sig Exacta (2-lados)	Sig Exacta (1-lado)
Chi-cuadrada de Pearson	.708 ^b	1	.400	.417	.262
Corrección por continuidad a	.403	1	.526		
Indice de Verosimilitud	.706	1	.401		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	.701	1	.402		
Numero de casos validos	106				

a. Realizada sólo para tabla de 2x2

b. 0 celdas (.0%) Se ha esperado cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 15.96.

TABLA 6. Resolución del ST (%) * Tipo de Fibrinolítico

	Resolución del ST (%)			Total
	> 70%	50 - 70 %	< 50 %	
Grupo r-TPA	29	9	9	47
TNK	41	9	9	59
Total	70	18	18	106

Prueba de Chi-cuadrada

	Valor	df	Sig Asintótica (2-lados)
Chi-cuadrada de Pearson	.454 ^a	2	.797
Indice de Verosimilitud	.452	2	.798
Asociación lineal por lineal	.439	1	.508
N de casos válidos	106		

a. 0 celdas (0%) se ha esperado cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 7.98.

Tabla 7. Fibrinolítico * Flujo TIMI en la ARI

	Flujo TIMI en la ARI				Total
	0	1	2	3	
Grupo r-TPA	0 .0%	2 6.3%	8 25.0%	22 68.8%	32 100.0%
TNK	1 2.1%	3 6.4%	7 14.9%	36 76.6%	47 100.0%
Total	1 1.3%	5 6.3%	15 19.0%	58 73.4%	79 100.0%

Prueba de Chi-Cuadrada

	Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)
Chi-cuadrada de Pearson	1.865 ^a	3	.601
Indice de Verosimilitud	2.202	3	.532
Asociación lineal por lineal	.052	1	.819
N de casos válidos	79		

a. 4 celdas (50.0%) Se ha esperado cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 41.

Tabla 8. Resolución Completa del ST * Flujo TIMI en la ARI * Fibrinolítico

Grupo			Flujo TIMI en la ARI				Total
			0	1	2	3	
r-TPA	Resolución Completa del ST	no		0 .0%	6 46.2%	7 53.8%	13 100.0%
		si		2 10.5%	2 10.5%	15 78.9%	19 100.0%
	Total		2 6.3%	8 25.0%	22 68.8%	32 100.0%	
TNK	Resolución Completa del ST	no	1 7.7%	2 15.4%	1 7.7%	9 69.2%	13 100.0%
		si	0 .0%	1 2.9%	6 17.6%	27 79.4%	34 100.0%
	Total	1 2.1%	3 6.4%	7 14.9%	36 76.6%	47 100.0%	

Prueba de Chi-Cuadrada

Grupo		Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)
r-TPA	Chi-cuadrada de Pearson	5.995 ^a	2	.050
	Indice de Verosimilitud	6.711	2	.035
	Asociación lineal por lineal	.442	1	.506
	N de casos Válidos	32		
TNK	Chi-cuadrada de Pearson	5.650 ^b	3	.130
	Indice de Verosimilitud	5.384	3	.146
	Asociación lineal por lineal	2.771	1	.096
	N de casos Válidos	47		

a. 4 celdas (66.7%) Se ha esperado cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 81.

b. 5 celdas (62.5%) Se ha esperado cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 28.

TABLA 9. Flujo TIMI- E en la ARI * Resolución del ST (%)

Grupo			Resolución del ST (%)			Total
			< 50	50 - 70	> 70	
r-TPA	Flujo	1	0	0	2	2
	TIMI en	2	3	3	2	8
	la ARI	3	2	5	15	22
	Total		5	8	19	32
TNK	Flujo	0	0	1	0	1
	TIMI en	1	2	0	1	3
	la ARI	2	0	1	6	7
		3	4	5	27	36
	Total		6	7	34	47

Prueba de Chi-cuadrada

Grupo		Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)
r-TPA	Chi-cuadrada de Pearson	6.844 ^a	4	.144
	Índice de Verosimilitud	7.340	4	.119
	Asociación lineal por lineal	.763	1	.382
	N de casos válidos	32		
TNK	Chi-cuadrada de Pearson	14.825 ^b	6	.022
	Índice de Verosimilitud	10.963	6	.090
	Asociación lineal por lineal	2.677	1	.102
	N de casos válidos	47		

- a. 7 celdas (77.8%) se ha esperado una cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 31.
- b. 9 celdas (75.0%) se ha esperado una cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 13.

Tabla 10. Fibrinolítico * Flujo TIMI perfusorio

	Flujo TIMI perfusorio			Total
	1	2	3	
Grupo r-TPA	3 9.4%	10 31.3%	19 59.4%	32 100.0%
TNK	4 8.5%	17 36.2%	26 55.3%	47 100.0%
Total	7 8.9%	27 34.2%	45 57.0%	79 100.0%

Prueba de Chi-Cuadrada

	Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)
Chi-cuadrada de Pearson	.206 ^a	2	.902
Indice de Verosimilitud	.207	2	.902
Asociación lineal por lineal	.045	1	.832
N de casos válidos	79		

a. 2 celdas (33.3%) Se ha esperado cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 2.84.

Tabla 11. Resolución Completa del ST * Flujo TIMI perfusorio *

Grupo			Flujo TIMI perfusorio			Total
			1	2	3	
r-TPA	Resolución Completa del ST	No	3 23.1%	4 30.8%	6 46.2%	13 100.0%
		Si	0 .0%	6 31.6%	13 68.4%	19 100.0%
	Total		3 9.4%	10 31.3%	19 59.4%	32 100.0%
TNK	Resolución Completa del ST	No	3 23.1%	4 30.8%	6 46.2%	13 100.0%
		Si	1 2.9%	13 38.2%	20 58.8%	34 100.0%
	Total		4 8.5%	17 36.2%	26 55.3%	47 100.0%

Prueba de Chi-cuadrada

Grupo		Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)
r-TPA	Chi-cuadrada de Pearson	5.031 ^a	2	.081
	Indice de Verosimilitud	6.071	2	.048
	Asociación lineal por lineal	3.514	1	.061
	N de casos validos	32		
TNK	Chi-cuadrada de Pearson	4.898 ^b	2	.086
	Indice de Verosimilitud	4.293	2	.117
	Asociación lineal por lineal	2.363	1	.124
	N de casos validos	47		

a. 3 celdas (50.0%) Se ha esperado cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 1.22.

b. 3 celdas (50.0%) Se ha esperado cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 1.11.

TABLA 12. Flujo TIMI perfusorio * Resolución del ST (%)

Grupo			Resolución del ST (%)			Total
			> 70%	50 - 70 %	< 50 %	
r-TPA	Flujo TIMI	no aplica	10	1	4	15
	perfusorio	1	0	1	2	3
		2	6	3	1	10
		3	13	4	2	19
	Total		29	9	9	47
TNK	Flujo TIMI	no aplica	7	1	4	12
	perfusorio	1	1	1	2	4
		2	13	2	2	17
		3	20	4	2	26
	Total		41	8	10	59

Prueba de Chi-cuadrada

Grupo		Valor	gl	Sig Asintótica · (2-lados)
r-TPA	Chi-cuadrada de Pearson	9.396 ^a	6	.152
	Índice de Verosimilitud	10.296	6	.113
	Asociación lineal por lineal	.970	1	.325
	N de casos válidos	47		
TNK	Chi-cuadrada de Pearson	8.475 ^b	6	.205
	Índice de Verosimilitud	7.867	6	.248
	Asociación lineal por lineal	4.233	1	.040
	N de casos válidos	59		

a. 9 celdas (75.0%) se ha esperado una cuenta menor de 5, El mínimo esperado es 57.

b. 9 celdas (75.0%) se ha esperado una cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 54.

TABLA 13. Mortalidad * Fibrinolítico

		Muerte Relacionada al IAM		Total
		No	Si	
Grupo	r-TPA	38	9	47
	TNK	57	2	59
Total		95	11	106

Prueba de Chi-Cuadrada

	Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)	Sig Exacta (2-lados)	Sig Exacta (1-lado)
Chi-cuadrada de Pearson	6.986 ^b	1	.008		
Corrección por continuidad a	5.394	1	.020		
Indice de Verosimilitud	7.283	1	.007		
Prueba exacta de Fisher				.011	.010
Asociación lineal por lineal	6.920	1	.009		
N de casos válidos	106				

a. Realizada sólo para tabla de 2x2

b. 1 celda (25.0%) se esperaba una cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 4.88.

TABLA 14. - Recurrencia del IAM * Fibrinolítico

		Grupo		Total
		r-TPA	TNK	
Recurrencia del IAM	No	43	57	100
	Si	4	2	6
Total		47	59	106

Prueba de Chi-Cuadrada

	Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)	Sig Exacta (2-lados)	Sig Exacta (1-lado)
Chi-cuadrada de Pearson	1.285 ^b	1	.257		
Corrección por continuidad a	.505	1	.477		
Indice de Verosimilitud	1.285	1	.257		
Prueba exacta de Fisher				.403	.238
Asociación lineal por lineal	1.273	1	.259		
N de casos válidos	106				

a. Realizada sólo para tabla de 2x2

b. 2 celdas (50.0%) se ha esperado una cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 2.66.

TABLA 15. Recurrencia de la Angina* Fibrinolítico

		Grupo		Total
		r-TPA	TNK	
Recurrencia de la Angina	No	40	57	97
	Si	7	2	9
Total		47	59	106

Prueba de Chi-Cuadrada

	Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)	Sig Exacta (2-lados)	Sig Exacta (1-lado)
Chi-cuadrada de Pearson	4.456 ^b	1	.035		
Corrección por continuidad a	3.098	1	.078		
Indice de Verosimilitud	4.575	1	.032		
Prueba exacta de Fisher				.074	.039
Asociación lineal por lineal	4.414	1	.036		
N de casos válidos	106				

a. Realizada sólo para tabla de 2 x 2

b. 1 celda (25.0%) Se ha esperado una cuenta menor de 5. El mínimo esperado es 3.99.

TABLA 16 Insuficiencia Cardiaca Severa * Fibrinolítico

		Grupo		Total
		r-TPA	TNK	
Insuficiencia Cardiaca Severa	no	47	59	106
Total		47	59	106

Riesgo Estimado

	Valor
Razon de Momios para Grupo (r-TPA / TNK)	a

a. No existen estadísticas por que la IC es una constante.

Tabla 17. Taquicardia /Fibrilación Ventricular* Fibrinolítico

		Grupo		Total
		r-TPA	TNK	
TV / FV	No	45	57	102
	Si	2	2	4
Total		47	59	106

Prueba de Chi-Cuadrada

	Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)	Sig Exacta (2-lados)	Sig Exacta (1-lado)
Chi-cuadrada de Pearson	.054 ^b	1	.816		
Corrección por continuidad ^a	.000	1	1.000		
Indice de Verosimilitud	.054	1	.817		
Prueba exacta de Fisher				1.000	.601
Asociación lineal por Lineal	.053	1	.817		
N de casos válidos	106				

a. Realizado sólo para tabla de 2x2

b. 2 celdas (50.0%) se ha esperado una cuenta menor de 5. El minimo esperado es 1.77.

TABLA 18. Pacientes llevados a CRVC* Fibrinolítico

		Grupo		Total
		r-TPA	TNK	
Pacientes llevados a CRVC	No	43	57	100
	Si	4	2	6
Total		47	59	106

Prueba de Chi-Cuadrada

	Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)	Sig Exacta (2-lados)	Sig Exacta (1-lado)
Chi-cuadrada de Pearson	1.285 ^b	1	.257		
Corrección por continuidad	.505	1	.477		
Indice de Verosimilitud	1.285	1	.257		
Prueba exacta de Fisher				.403	.238
Asociación lineal por Lineal	1.273	1	.259		
N de casos válidos	106				

a. Realizada sólo para tabla de 2x2

b. 2 celdas (50.0%) se ha esperado una cuenta menor de 5. El minimo esperado es 2.66.

TABLA 19. Hemorragia Mayor * Fibrinolítico

		Hemorragia Mayor		Total
		No	Si	
Grupo	r-TPA	46	1	47
	TNK	59	0	59
Total		105	1	106

Prueba de Chi-Cuadrada

	Valor	gl	Sig Asintótica (2-lados)	Sig Exacta (2-lados)	Sig Exacta (1-lado)
Chi-cuadrada de Pearson	1.267 ^b	1	.260		
Corrección por continuidad	.013	1	.909		
Indice de Verosimilitud	1.639	1	.201		
Prueba exacta de Fisher				.443	.443
Asociación lineal por Lineal	1.255	1	.263		
N de casos Validos	106				

a. Realizada sólo para tabla de 2 x 2

b. 2 celdas (50.0%) se ha esperado una cuenta menor de 5.El minimo esperado es 44.

XVIII. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Por el Grupo Cooperativo RENASICA. El Registro Nacional de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA). Sociedad Mexicana de Cardiología. Arch Cardiol Mex 2002; 72: S45-S64.
- 2.- Por el Grupo Cooperativo RENASICA. El Registro Nacional de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA). Sociedad Mexicana de Cardiología. Arch Cardiol Mex 2005; 75: S6-S19.
- 3.- The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 337: 1118-1123.
- 4.- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single bolus teneplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT- 2 double-blind randomized trial. Lancet 1999; 354: 716-722.
- 5.- Rentrop P, Blanke H, Kosterling H, Karsch KR: Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerine and streptokinase in combination with transluminal recanalization. Clin Cardiol 1979; 5: 354 - 357.
- 6.- Rentrop P, Blanke H , Karsch KR , Kaiser H , Kosterling H , Leitz K : Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. Circulation 1981; 63: 307 - 317.
- 7.- Goldberg S, Greenspon AJ, Urban PL, Muza B, Berger B, et al: Reperfusion arrhythmia: a marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. Am Heart J 1983; 105: 26- 32.
- 8.- Gorgels APM ,Vos MA, Letsch L,Verschuuren EA, Bar FWHM, Janssen JHA, et al : Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988; 61: 231 - 235.
- 9.- Jacqueline Andrews, MB, ChB, Ivan T, Straznicky, for the HERO-1 Investigators: ST-Segment Recovery Adds to the Assessment of TIMI 2 and 3 Flow in Predicting Infarct Wall Motion After Thrombolytic Therapy. Circulation 2000; 101: 2138-2143.

- 10.- Lee TH , Goldman L : Evaluation of the patient with acute chest pain . N Engl J Med 2000; 342: 1187 -1195.
- 11.- Goldman L, Kirtane AJ: Triage of patients with acute chest pain and possible cardiac ischemia : The elusive search for diagnostic perfection . Ann Intern Med 2003; 139: 987 - 995.
- 12.- Selker HP, Griffith JL, D'Agostino RB: A tool for judging coronary care unit admission appropriateness, valid for real-time and retrospective use. A time-insensitive predictive instrument [TIPI] for acute cardiac ischemia: a Multicenter study. Med Care 1991; 29: 610- 27.
- 13.- Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L : Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms [a report of the Multicenter Chest Pain Study]. Am J Cardiol 1989; 64: 1087 -1092.
- 14.- Lee TH, Crack EF, Weisberg MC, Rouan GW, Brand DA, Goldman L: Impact of the availability of a prior electrocardiogram on the triage of the patient with acute chest pain. J Gen Intern Med 1990; 5: 381- 388.
- 15.- Selker HP, Zalenski RJ, Antman EM, Aufderheide TP, Bernard SA, Bonow RO, et al : An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department : a report from a National Heart Attack Alert Program Working Group. Ann Emerg Med 1997; 29: 13- 87.
- 16.- Kircher BJ, Topol EJ, O'Neill WW, Pitt B : Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytics therapy. Am J Cardiol 1987; 59: 513 - 515.
- 17.- Kircher BJ, Topol EJ ,O'Neill WW, Pitt B : Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytics therapy. Am J Cardiol 1987; 59: 513 - 515.
- 18.- Richardson SG, Morton P, Murtagh JG, Scott ME, O'Keefe DB : Relation of coronary arterial patency and left ventricular function to electrocardiographic changes after streptokinase treatment during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988; 61: 961 - 965.
- 19.- Zehender M, Utzolino S, Furtwangler A, Kasper W, Meinertz T, Just H: Time course and interrelation of reperfusion - induced ST changes and ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1991; 68: 1138 -1142.

- 20.- Tranchesi B, Verstrate M, Van de Werf E, Albuquerque CP, Caramelli B, et al : Usefulness of high-frequency analysis of a signal -averaged surface electrocardiograms in acute myocardial infarction before and after coronary thrombolysis for assessing coronary reperfusion. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1196 - 1198.
- 21.- Blanke H, Scherff F, Karsch KR, Levine RA, Smith H, Rentrop P : Electrocardiographic changes after streptokinase - induced recanalization in patients with acute left anterior descending artery obstruction. *Circulation* 1983; 68: 406 - 412.
- 22.- Clemmensen P, Ohman EM, Sevilla DC, Peck S, Wagner NB, Quigley PS, et a : Changes in standard electrocardiographic ST- segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1407 -1411.
- 23.- Blumgart HL, Schlesinger MJ, Davies D: Studies on the relation of the clinical manifestations of angina pectoris , coronary thrombosis and myocardial infarction to the pathologic findings: with particular reference to significance of collateral circulation. *Am Heart J* 1940; 19: 1 – 91.
- 24.- Maseri A, Servi S, De Nes M, et al: " Variant " angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia : pathogenetic mechanisms ,estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. *Am J Cardiol* 1978; 42: 1019 – 1035.
- 25.- Dunn RF, Kelly DT, Sadick N, Uren R: Multivessel coronary artery spasm. *Circulation* 1979;60: 451- 455.
- 26.- Schwartz JS, Carlyle PF, Cohn JN: Effect of dilation of the distal coronary bed on flow and resistance in severely stenotic coronary arteries in dog. *Am J Cardiol* 1979; 43: 219-224.
- 27.- Doevendans PA, Gorgels AP, van der lee R, Partouns J, Bar FW, Wellens HJ: Electrocardiographic diagnosis of reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1206 -1210.
- 28.- Schroder R: Prognostic impact of early ST -segment resolution in acute ST -elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 506 - 510.
- 29.- Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P, et al for the GUSTO Investigators: Noninvasive assessment of speed and stability of infarct-related artery reperfusion: results of the GUSTO ST segment monitoring study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1552- 1557.

- 30.- Schroder K, Wegscheider K, Zeymer U, et al: Extent of ST - segment deviation in the single ECG lead of maximum deviation present 90 or 180 minutes after start of thrombolytic therapy best predicts outcome in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 90: 557 - 567.
- 31.- Gibson CM : Time is myocardium and time is outcomes. *Circulation* 2001; 104: 2632-2634.
- 32.- Purcell IF, Newall N, Farrer M: Change in ST segment elevation 60 minutes after thrombolytic initiation predicts clinical outcome as accurately as later electrocardiographic changes. *Heart* 1997; 78: 465 - 471.
- 33.- de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, et al for the Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] 14 Investigators : ST - segment resolution and infarct- related artery patency and flow after thrombolytic therapy . *Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] 14 investigators. Am J Cardiol* 2000; 85: 299- 304.
- 34.- 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 - 1622.
- 35.- Schroder R, Dissman R, Bruggemann T, et al: Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 384 - 391.
- 36.- Kobayashi N, Ohmura N, Nakada I, et al : Further ST elevation at reperfusion by direct percutaneous transluminal coronary angioplasty predicts poor recovery of left ventricular systolic function in anterior wall AMI. *Am J Cardiol* 1997; 79: 862 - 866.
- 37.- Schroder K, Wegscheider K, Zeymer U, Tebbe U, Schroder R: Extent of ST -segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium - term mortality in acute myocardial infarction . *Lancet* 2001; 358: 1479 - 1486.
- 38.- Schroder R, Zeymer U, Wegscheider K, et al: Comparison of the predictive value of ST segment elevation resolution at 90 and 180 min after the start of streptokinase in acute myocardial infarction : a sub study of the hirudin for improvement thrombolysis [HIT] - 4 study. *Eur Heart J* 1999; 20: 1563 -1571.

39.- de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, et al for the In TIME -11 Investigators: Comparison of a 60 - versus 90 minute determination of ST - segment resolution after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2000; 86: 1235-1237.

40.- Barbash G, Roth A, Hod H, Miller H, et al : Rapid resolution of ST elevation and prediction of clinical outcome in patients undergoing thrombolysis with alteplase [recombinant tissue-type plasminogen activator] : results of the Israeli Study of Early Intervention in Myocardial Infarction. Br Heart J 1990; 64: 241 - 247.

41.- de Lemos JA, Braunwald E: ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1283 -1294.

42.- Elliott M. Antman, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H, Eugene Braunwald, M.D., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators: Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1477-1488.

43.- Meaney E, Rivera JM, Shuchieib R, Gómez-Álvarez E. Programa de actualización continua para cardiólogos (PAC-Cardio-I). No B4 México, DF; 1998.

44.- Braunwald E. Tratado de Cardiología Médica. Medicina cardiovascular. 6^a Ed. 2005;II

45.- Gibson M, Cannon C, Daley W, Dodge T, Alexander B, Marble S, et al: TIMI Frame count A quantitative method of assessing coronary artery flow. Circulation 1996; 93: 879-888.

46.- The TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. N Engl J Med 1985; 312: 932-936.

47.- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary unit. Am J Cardiology 1967; 20: 457-64.

XVIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- 1) Diseño del protocolo-----abril a junio 2006
- 2) Recolección de datos----- julio 2006
- 3) Análisis de resultados-----agosto 2006
- 4) Elaboración de discusión y conclusiones-----septiembre 2006
- 5) Presentación -----octubre 2006