

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA**

**UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE
POSGRADO**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL TNK-tPA VERSUS STREPTOKINASA
COMO TRATAMIENTO DEL INFARTO DEL MIOCARDIO EN LA
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL GENERAL
LA VILLA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
P R E S E N T A**

DR. ADAN NICOLAS FU

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRITICO**

**ASESOR DE TESIS
DR. MARTIN MENDOZA RODRIGUEZ**

2000.

280487



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

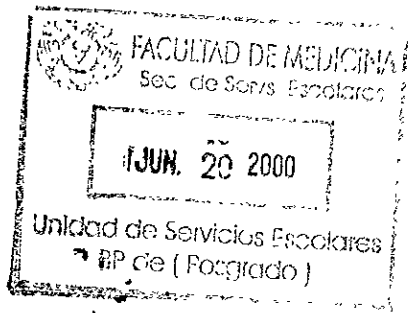


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



Vo. BO .

DR. Martin Mendoza Rodriguez

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Martin Mendoza Rodriguez".

Profesor Titular del Curso de Especialización en
"Medicina del Enfermo en Estado Crítico"

Vo. Bo .

Dra. Cecilia García Barrios

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Cecilia García Barrios".

Directora de Enseñanza e Investigación

DIRECCION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

AGRADECIMIENTO

**AL PERSONAL DE ENFERMERIA
AL PERSONAL DE MEDICOS ADSCRITOS
A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA
A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES DEL
CURSO DE "MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRITICO" CON SEDE EN
EL HOSPITAL GENERAL VILLA**

Por sus finas atenciones y apoyo proporcionado durante los 2 años que duro, el entrenamiento en esta difícil tarea como es la atención del paciente en estado crítico.

Durante este tiempo que concluye en este mes de febrero, para mi es muy importante considerar las enseñanzas aquí aprendidas y poder así lograr e ir en busca de la actualización y excelencia médica, por lo que considero a partir de hoy poner siempre en alto la Institución a la cual dignamente pertenezco durante este tiempo.

G R A C I A S

DEDICATORIA

A MI PADRE

Q.E.P.D

INDICE

	PAGINAS
I. Planteamiento del problema.....	1
II. Justificación.....	2
III. Antecedentes.....	3 - 17
IV. Objetivos.....	18 - 19
V. Hipótesis.....	20 - 21
VI. Material y Métodos.....	22 - 30
VII. Resultados.....	31 - 32
VIII. Discusión.....	33
IX. Conclusiones y Propuestas.....	34
X. Bibliografías.....	35 - 38
XI. Anexos: Tablas y Cuadros.	

A B R E V I A T U R A S

<i>ASSENT</i>	<i>Evaluación de la calidad y eficacia de un nuevo agente trombolítico</i>
<i>ACLS</i>	<i>Soporte cardiaco vital avanzado</i>
<i>ACC</i>	<i>Colegio americano de cardiología</i>
<i>AHA</i>	<i>Asociación americana de Cardiología</i>
<i>ARJ</i>	<i>Arteria responsable del infarto</i>
<i>CPR</i>	<i>Reanimación cardiopulmonar</i>
<i>CMNR</i>	<i>Centro Medico Nacional La Raza</i>
<i>DGSSDF</i>	<i>Dirección General de los Servicios de Salud del Distrito Federal</i>
<i>GISSI</i>	<i>Grupo Italiano para el estudio del Infarto del miocardio</i>
<i>GISSI II</i>	<i>Grupo Italiano de estudio en la supervivencia del infarto</i>
<i>GUSTO</i>	<i>Grupo de estudio angiografico: estrategias trombolíticas</i>
<i>IAM</i>	<i>Infarto agudo del miocardio.</i>
<i>ISIS</i>	<i>Grupo de estudio internacional para la supervivencia del infarto.</i>
<i>NHBLI</i>	<i>Instituto Nacional del Corazón,Pulmón y Sangre</i>
<i>OMS</i>	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
<i>PATCA</i>	<i>Angioplastia coronaria Transluminal percutanea</i>
<i>SSDF</i>	<i>Servicios de salud de! Distrito Federal</i>
<i>SK</i>	<i>Streptokínasa</i>
<i>TNK -tPA</i>	<i>Activador del Plasminógeno de los Tejidos</i>
<i>TIMI</i>	<i>Trombolisis en Infarto del Miocardio: Grados de Perfusión Coronaria</i>

R E S U M E N

El Infarto del Miocardio, sigue siendo la patología cardiovascular más frecuente y que continua causando altos indices de mortalidad en la edad productiva de la vida.

Hoy por hoy consideramos que el primer nivel de atención sigue siendo piedra angular para la detección y manejo del paciente con Cardiopatía

Isquemica de la misma manera la actualización y experiencia para el manejo de las alteraciones de la permeabilidad coronaria, el cuadro clinico caracteristico de dolor precordial como es el caso de los Síndromes Coronarios Agudos.

Dentro de estos Síndromes se encuentra el (IAM), el cual, asociados a ello son las múltiples alteraciones que inician a nivel endotelial y repercuten en la permeabilidad de la luz del vaso, asi como los pasos correspondientes para diferenciar por que etapa se encuentra y que tiempo de evolución esta presentando en dicho momento para esto podemos decir que: La placa aterosclerotica sufre una serie de cambios a la cual se le debe dar la importancia debida ya que es por esta razón que surgen los eventos isquemicos coronarios y ello con lleva el dolor precordial característico de angina asi como a la aparición del (IAM), asociado a las múltiples enfermedades concomitantes como son: Los factores de riesgo coronario ateroscleroticos y no ateroscleroticos. De la misma manera están surgiendo muchos estudios de investigación y avances en la cardiología intervencionista para el mejor manejo y tratamiento para él (IAM), La angioplastia y los métodos de ferulización coronaria como son conocidos los Stent coronarios, son alternativas terapéuticas para mejor pronostico y sobrevivencia de estos pacientes a 30 días y a un año.

Actualmente también se están realizando estudios importantes con la finalidad de poder ofrecer el beneficio de los diversos fármacos Tromboliticos a los grupos de alto riesgo que presentan (IAM). Y disminuir la alta mortalidad de la que tanto se menciona en el ámbito mundial. Como sucede con los nuevos Tromboliticos, considerado como alternativa terapeutica el TNK - tPA, que a dosis como se ha descrito en nuestro trabajo, es considerado uno de los fármacos con menos efectos colaterales y con más tiempo de acción para la Lisis del coagulo.

Y de igual manera con la Streptokinasa que es el más antiguo de los fibrinoliticos pero que a pesar de ello se encuentra en la pelea por seguir siendo el Trombolítico más utilizado y con más beneficios para el tratamiento del (IAM). Propongo que estas alternativas terapéuticas además de ser comparadas en el presente estudio sean consideradas como parte del arsenal terapéutico de los diversos servicios de Areas críticas para tratamiento del (IAM).

PLANTEAMIENTO **DEL PROBLEMA**

¿ El estudio comparativo del nuevo agente trombolíticos como lo es el TNK - tPA asi como la Streptokinasa son una alternativa terapeutica para el tratamiento del Infarto del Miocardio? (IAM).

Para el establecimiento y control de la permeabilidad de la arteria coronaria TIML. (en pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del hospital general la villa).

JUSTIFICACION

El infarto del miocardio se ha convertido en un grave problema de salud pública en nuestro país. Su incidencia es mayor en nuestros días, afecta principalmente a la población en edad productiva entre los 40 y 60 años y su mortalidad es alarmante: Estadísticamente se considera que el 50% de la población o más llega a ser afectada y manifestar las alteraciones hemodinámicas y ventilatorias que traen como consecuencia falla multistémica y/ disfunción orgánica múltiple en caso de llegar a la complicación extrema, como es el caso del paciente en estado crítico. El advenimiento de los agentes trombolíticos ha permitido disminuir en gran medida esta mortalidad, pero este procedimiento solo puede aplicarse en un tiempo máximo de 6 horas después de iniciado el infarto, lo que excluye a un gran número de pacientes, que llegan a estas Unidades de Terapia Intensiva y Cuidados Coronarios de diferentes Instituciones, en tiempos más retardados.

De igual manera es importante recalcar la importancia de el Hospital General La Villa (SSDF), que maneja un porcentaje muy alto de pacientes a población abierta (que no cuenta con derecho a los servicios de salud nacionales y mucho menos sin recurso). Afortunadamente dicho Hospital a sido abastecido de Medicamentos Fibrinolíticos, como consecuencia de Múltiples estudios multicéntricos realizados en esta Ciudad. Con la finalidad de que nosotros podamos comparar la eficacia de diversos medicamentos como es el caso de la Streptokinasa y el TNK-tPA.

ANTECEDENTES

4

Las estrategias de salud en cualquier país, deben ir encaminadas a preservar y a prolongar la vida, dentro de un ámbito de bienestar psicobiológico. La aterosclerosis y sus consecuencias cardiovasculares ponen en riesgo a dicha condición de salud y bienestar e imponen un difícil compromiso para su combate. Los estudios de detección muestran diversas cifras en la República Mexicana. En tres grupos localizados en forma decreciente de norte a sur. Aproximadamente el 20 o 25 % de la población tiene dislipidemias de diferente etiología (1).

En 1999 las enfermedades del corazón ocuparon el primer lugar general con una tasa 71.8% por 100,000 habitantes, lo que equivale a más de 15% de la mortalidad total y es hasta de 23% en pacientes mayores de 65 años. Si se agrega la enfermedad cerebrovascular constituye hasta el 21% la causa de muerte. Al añadir a las enfermedades clasificadas como "disritmias cardíacas" y a la diabetes mellitus que tiene una marcada morbilidad vascular la cifra sube a más de 30% de la mortalidad general en México (2).

A finales de este milenio surgió la medicina basada en la evidencia lo que nos ha hecho utilizar la información de una manera juiciosa, consciente y explicativa de la mejor información o evidencia científica en la toma de decisiones para la atención individualizada de cada enfermo con factores de riesgo (3).

En el Simposium de Trombolisis de 1992, el Dr. Marco Antonio Ramos Corrales, hace mención a la cardiopatía isquémica y confirma que continúa siendo conocida en México como una causa de muerte en los servicios de primer contacto (segundo nivel de atención) en el cual, es conocida como Síndrome Coronario Agudo, y que comprende a la Angina inestable, Infarto del miocardio y la Muerte súbita (4).

En el Hospital General de la Villa (SSDF) en la Ciudad de México, durante el año de 1998, ingresaron 19,620 pacientes en el área de hospitalización de la cual fueron 46 pacientes con cardiopatía isquémica aguda, cuyo síntoma principal a su ingreso

fue el dolor precordial y finalizó en infarto del miocardio. Asociándose a estas enfermedades subyacentes como: Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial no controlada hasta el 37.7% (5). Actualmente sabemos que existen múltiples factores de riesgo que predisponen al desarrollo de enfermedad arterial coronaria por aterosclerosis. Uno de los principales es la hipertensión arterial, por

lo que algunos autores la catalogan como "factor de riesgo mayor". Además la hipertensión arterial es capaz de condicionar cardiopatía hipertensiva, que consiste esencialmente, en la hipertrofia del ventrículo izquierdo que ocurre como respuesta a la sobrecarga de presión. En estos sujetos que cursan con cardiopatía hipertensiva, en conjunto con la aterosclerosis coronaria, esta es capaz de condicionar insuficiencia cardíaca, arritmias malignas y muerte súbita. Se observó una prevalencia del 26.6% en una muestra de 15,607 sujetos cuyas diferencias regionales fueron considerados como verdaderos factores de riesgo coronario así también en el Norte de la República Mexicana que fue del 27.9%. En el Distrito Federal fue de 23.8%. La mayoría de los pacientes captados presentaron factores de riesgo coronario a su ingreso siendo estos: Edad, sexo, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo y alcoholismo (6).

Sin embargo antes de la descripción de la mortalidad y la predicción de sobrevida en este síndrome coronario agudo es importante definirlo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la cardiopatía isquémica como: La afección cardíaca aguda o crónica derivada de una reducción o supresión del aporte sanguíneo al miocardio. Considerando para cada uno de los síndromes coronarios, más conocidos de esta patología, los siguientes factores de riesgo:

Factores de riesgo mayores y de riesgo menores dentro de los cuales se subdividen en extrínsecos, metabólicos e intrínsecos. Existen factores determinantes en el Corazón para el consumo de Oxígeno, estos factores pueden modificar el aporte y la demanda: Capacidad de transporte de O₂, Riego sanguíneo coronario y la Resistencia vascular, Tensión sistólica de la pared, Contractilidad y la Frecuencia cardíaca. Estos factores pueden ocasionar mayor susceptibilidad del subendocardio a la isquemia, de igual manera las fuerzas compresivas extravasculares durante la sístole son mayores en las zonas subendocárdicas del corazón que en las subepicárdicas. El riesgo total es mayor en el subendocardio por que la tensión de la pared y el consumo de oxígeno calculado son mayores en endocárdio que en el subepicárdio, todo gradiente que altere la presión ejercida entre la Aorta y el ventrículo izquierdo ocasionará isquemia subendocárdica, todo este fenómeno se manifiesta por reducción de la tensión intracelular

de Oxígeno y de la contractilidad, así como mayor producción de lactato en las capas internas de la pared ventricular conforme el corazón se vuelve más isquémico. Esto se caracteriza por la depresión del segmento ST, y con la consecuente aparición de Angina de Pecho.

Dicha entidad se clasificó de acuerdo a los parámetros internacionales de los protocolos de estudio a nivel mundial, siendo de la siguiente manera:

De acuerdo a la Severidad

- Clase I Dolor agudo con duración de < de 2 meses y con \geq de 3 episodios por día(Angina estable).
 - Clase II Dolor con evolución subaguda, con 1 o más episodios en un tiempo no mayor de 48 horas.
 - Clase III Dolor con presentación aguda en un tiempo no mayor de 48 horas.
-

De acuerdo a la evolución clínica

- Clase A Dolor secundario a la aparición de(Severidad) angina Inestable, secundario a un factor extrínseco.
 - Clase B Dolor primario, en ausencia de un factor extracárdico, De esta manera evoluciona a isquemia(Clase A).
 - Clase C Angina inestable postinfarto, 2 meses después de (IAM)
-

Circulation 1989 Vol 80, No 2 Agosto.

Se conoce como infarto agudo del miocardio, al factor que da oclusión aguda de una arteria coronaria causada por la trombosis en el lugar de la ruptura de la placa aterosclerótica. De donde es por todos conocida las tres categorías de la lesión vascular (de acuerdo a Von Rokitsansky 1852, y Virchow en 1856), (Dibujo I)

Tipo I. Se caracteriza por alteraciones funcionales del endotelio, sin cambios morfológicos substanciales.

Tipo II. Hay presencia de denudación endotelial, con daño de la íntima, que no afecta a la lámina elástica interna.

Tipo III. Con denudación endotelial con daño en la capa íntima y en la media.

Am J Patol 1995;147:251-66.

De forma alternativa el infarto agudo del miocardio puede ser causado por el incremento sustancial de la demanda de oxígeno. El trombo puede ser rico en fibrina. Dicho trombo como sucede en el infarto del miocardio ocasiona elevación del segmento ST

(1 o 2 mv), susceptible de tratamiento con fibrinolisis: el trombo rico en plaquetas es relativamente resistente, cuando se presenta como cuadro clínico característico con no más de 6 horas de evolución y los siguientes 3 criterios:

- 1) Historia Clínica de dolor precordial de tipo isquemico
 - 2) Cambios en los trazos electrocardiográficos seriados
 - 3) Elevación y disminución de los marcadores sericos cardiacos
- Las lesiones por Aterosclerosis-Trombosis ha sido subdividida
En 5 fases (Dibujo II)

N Engl J Med 1992;236:242-250,310-318

Fase I. Donde existe una pequeña lesión del tipo comúnmente presente en personas por debajo de los 30 años, es progresivo y se subdivide en Lesiones tipo I y tipo II.

Fase 2. Consiste en una placa no necesariamente estenótica ésta propensa a romperse debido a su alto contenido de lípidos, progresa a fase 3, 4 y 5.

Fase 3. Comprende a lesiones agudas y complicadas del tipo IV (ruptura) dando lugar a la angina inestable.

Fase 4. Es un trombo oclusivo, da lugar a evento coronario.

Fase 5. Puede causar angina, son lesiones (V b, V c) sin embargo debido a estenosis y a las isquemias precedentes es factible el desarrollo de circulación colateral protectora y por lo tanto una oclusión final puede ser silenciosa o clínicamente inaparente. Una oclusión trombótica aguda es un evento dinámico, con apertura y cierre recurrente del vaso ocluido (7).

El uso de tratamiento trombolítico ha representado un avance mayor en el tratamiento del infarto agudo del miocardio (IAM) Ya que como su nombre lo indica la palabra Trombolisis, significa; lizar o destruir el coagulo, por lo que Trombolítico es aquella sustancia capaz de destruir la formación de trombos de fibrina que ocluyen la luz del vaso y permitir así el flujo sanguíneo coronario como consecuencia se reduce la zona de necrosis por lo que se evita el deterioro de la función ventricular.

Actualmente se consideran probados todos los extremos de este tipo de fibrinolíticos diversos de acuerdo a la clasificación:

Encontramos que La Trombólisis fisiológica ocurre por conversión del plasminógeno en plasmina a nivel del trombo.

Desde el punto de vista genérico existen dos grupos de fármacos fibrinolíticos: a) Los fibrinolíticos no selectivos como la Streptokinasa, Urocinasa y el APSAC (Anistreplase).

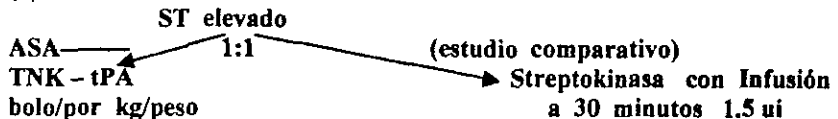
b) Fibrinolíticos selectivos como TNK - tPA (Tenecteplase), rtPA natural (Alteplase),

El mecanismo de acción es promoviendo la lisis interna y activando al plasminógeno atrapado dentro del trombo; en dosis suficientes también activa el plasminógeno del plasma y provocan un estado de hiperplasminemia generalmente bien tolerado por los pacientes, cuya severidad y duración dependen de la velocidad de infusión y activación del plasminogeno, la concentración de los inhibidores de plasmina (alfa 2 antiplasmina y alfa 2 macroglobulina) y de la velocidad de depuración de la plasmina vía sistema reticuloendotelial.

El beneficio se ha reflejado en la reperfusión temprana de las arterias ocluidas, de menor tamaño del infarto, mejoría de la función ventricular izquierda, y mejoría de la sobrevida a corto y largo plazo. A pesar de los años de investigación, los regímenes actuales de tratamiento trombolítico-antitrombótico continúan siendo limitados por falla en la recanalización inicial y reoclusión en un número significativo de pacientes (Algoritmo de tratamiento, cuadro I). Los regímenes agresivos de carga frontal de agentes trombolíticos tales como el activador tisular del plasminógeno (t-PA) aun demuestran falla para la recanalización temprana en 15-20% de pacientes con perfusión completa (Gusto) (8).

ASSENT II cuyo significado es la valoración de la seguridad y eficacia de un nuevo agente trombolítico denominado TNK-tPA, en la búsqueda intencionada mediante múltiples experimentos y reacciones bioquímicas para poder lograr obtener la molécula ideal y que tenga más tiempo de acción para tener efecto lítico. Surgen así los nuevos trombolíticos como podemos distinguir: A la Streptokinasa, que es ampliamente conocida y al TNK-tPA, En la cual múltiples estudios han sido llevados a cabo.

El objetivo de ASSENT II fue demostrar la equivalencia de mortalidad a 30 días, entre la administración de TNK-tPA en infusión a 30 minutos. Se tuvo gran cuidado para asegurar que los datos obtenidos y el seguimiento de los pacientes fuera eficiente y de calidad. Se llevo a cabo por el Profesor Frans Van de Werf y Boehringer Co. Y Guiados por el Dr Silvano Beriolì. A continuación presentamos el siguiente Algoritmo del estudio Assent (9).



Fuente: Christopher B Granger MD. Fase III, Logística. ASSENT II. Pp: 14:1999.

De la misma manera utilizamos en nuestro hospital la dosificación de la Streptokinasa, como se indica en el Algoritmo.

La terapia fibrinolítica es considerada actualmente como la llave o piedra angular para el tratamiento de (IAM). Cinco años antes los agentes fibrinolíticos aumentaban la reperfusión usando agente antitrombótico y específicamente glicoproteína IIb/IIIa, antiagregante plaquetario con una alta calidad de reperfusión coronaria. Las novedosas estrategias farmacológicas que producen reducción importante de la oclusión microcirculatoria y daño por reperfusión. Concomitantemente el desarrollo de ferulización mecánica de la pared del vaso con un dispositivo intravascular permanente para mantener el lumen abierto (STENTS CORONARIO) redujo la mortalidad, reinfarto y la reintervención tradicional de angioplastia transluminal percutanea coronaria (PATCA). Los estudios multicéntricos controlados Benestent y Stress demostraron que el Stent es la alternativa como maniobra intervencionista que ha sido capaz de reducir la reestenosis coronaria (10).

De la misma manera sucedió que Paul W. Armstrong MD, 1999 describió que en el último cuarto del siglo XX ha tenido gran impacto las múltiples formas de diagnóstico para cardiopatía isquémica cuyo efecto profundo sobre el manejo de pacientes con Infarto del miocardio, ha tenido gran importancia la elevación significativa del segmento ST agudo dependiendo de la derivaciones que se trate. La evolución de la terapia fibrinolítica ha estado centralmente posesionada durante esta transformación (abajo). Por los siguientes acontecimientos que se vinieron suscitando gradualmente y de acuerdo a los siguientes años:

Historia de la Trombolisis

En 1970. Se inicio la trombolisis intracoronaria de manera directa.

En 1980. La trombolisis no beneficio como tratamiento del infarto del miocardio, debido a los múltiples efectos secundarios causados por su aplicación como son: Bajo gasto cardiaco, hipotensión arterial, no reperfusión ECG ni Enzimática.

En 1984. La PTCS fue causa de Infarto del Miocardio (IAM).

En 1986. La Streptokinasa redujo la mortalidad de infarto agudo del miocardio (GISSI).

En 1988. El papel importante de la aspirina como antiagregante plaquetario (ISSIS II).

En 1993. La validación de la teoría de "apertura de la arteria coronaria".

Por otra parte, el flujo TIMI grado III a los 90 minutos del tratamiento ha demostrado ser importante para mejorar

la sobrevida (3,7,8,22), aunque se logra solo en el 55-60% de los pacientes. Además del flujo TIMI grado 3 temprano, tanto el inicio rápido del tratamiento (10,12), como el tratamiento pre hospitalario pueden ser benéficos (13,14), y esto puede ser facilitado por simplificaciones en la dosificación de los regímenes trombolíticos, como el régimen en bolo, así la investigación se ha enfocado al desarrollo de agentes trombolíticos más potentes, seguros y fáciles de administrar (11).

Etcheverry, T. 1999 describió que usando el activador del plasminógeno tisular (t-PA) como modelos, Bennett y col. Pudieron experimentar y Desarrollaron así más de mil variantes del t-pa, y descubrieron uno con atributos particularmente promisorios, que fue TNK - tPA. Comentó como resultado de su investigación, que el nuevo activador del plasminogeno, designado TNK - tPA (TENECTEPLASE) es similar al tPA natural, pero tiene sustituciones de aminoácidos en tres sitios: una treonina (t) es reemplazada por una aspargina, que añade un sitio de glucosilación a la posición 103, una aspargina (n) es reemplazada por una glutamina, removiendo un sitio de glucosilación del sitio 117, y cuatro aminoácidos, lisina(k), histidina (h), arginina ®, y arginina ®, son reemplazados por cuatro alaninas en el tercer sitio.

Para lograr este objetivo de sustitución de aminoácidos y la especificidad a la fibrina se requirió de un proyecto de bioingeniería para mejorar la molécula del trombolítico. Fue una duración de más de 10 años y logrado con éxito en una segunda generación de tPA. Se repitió en 3000 ocasiones con 1207 versiones diferentes, como resultado de esta investigación fue el tPA, como segunda generación (TENECTEPLASE), y que actualmente probamos en ASSENT-II, Todas estas sustituciones prolongan la vida media de la molécula incrementan su especificidad por la fibrina y aumentan la resistencia a la acción del inhibidor del activador del plasminogeno (12).

En México el infarto 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, esto es entre los 40 a 60 años de edad y su mortalidad es alarmante: Las estadísticas no son muy alentadoras ya que el 50% de los casos se encuentran en la cardiopatía isquémica, que cobra muchas vidas hasta la actualidad. El advenimiento de los agentes trombolíticos ha permitido disminuir en gran medida la mortalidad, siendo esta una gran ventaja, pero tiene una desventaja que es la de aplicarse en un tiempo máximo de 6 horas, después de iniciado el infarto, lo que excluye a un gran número de pacientes que llegan a las unidades de terapia intensiva después de este

periodo. Para resolver esta situación se penso en llevar el procedimiento trombolítico a los servicios de Urgencias de los hospitales de segundo nivel ya que en estos sitios se lleva a cabo el primer contacto con los pacientes infartados, así como las instituciones de atención médica.(IV Simposium sobre Trombolisis en México, 22 de Mayo 1992, Coordinador Marco Antonio Ramos Corrales CMNR IMSS)(13).

Un 40% de los pacientes se retrasan más de 4 horas después del inicio de los síntomas y otros el 10 al 15% se presentan después de las 12 horas. El tiempo "Puerta aguja" puede ser reducida a menos de los 30 minutos, mediante el uso de ECG extrahospitalarios y protocolos trombolíticos claros, que faciliten la toma de decisiones y el cuidado del paciente(14).

La Streptokinasa(SK) es una enzima no proteica extraída de cultivos de streptococcus Betahemolitico, formando un complejo plasminogeno activando generalmente a las plasminas, la streptokinasa puede tener una respuesta antigenica asociada a fiebre, rash en 5% de los pacientes y anafilaxia en < de 0.1%, su acción es reducida por los anticuerpos anti streptococcus, su vida media es de aproximadamente 25 minutos, su efecto fibrinolítico dura 6 horas aproximadamente. Diversos estudios fueron realizados con diferentes agentes trombolíticos, demostrando que estas terapeuticas pueden disminuir el área de infarto del miocardio, mejorando así la función ventricular izquierda y reduciendo la mortalidad hasta en un 50% al año. A lo largo de estos años de experiencia con agentes trombolíticos realizados en una gran cantidad de estudios multicéntricos, con una población que sería difícil de reproducir en el futuro, La Streptokinasa se ha destacado por sus características: bajo costo, (10 veces menor que otros agentes trombolíticos), seguridad en su administración(GISSI reporta reacciones alergicas 2.4%, anafilaxia 0.1%, hipotensión arterial 3%, fiebre y escalofrios 1.1%, recanalización alta del tronco coronario ocluido, 50-60%) de la misma manera esto nos lleva a concluir, que existen criterios para indicaciones y contraindicaciones absolutas y relativas así como considerar la clasificación de flujo coronario(TIMI) de la siguiente manera.

Indicaciones de Trombolisis en orden de Importancia y de acuerdo a la Sociedad Española de Cardiología.

1) Trombolisis con eficacia demostrada

-
- . Dolor toraxíco, sugestivo de infarto del miocardio
 - . Cambios ECG
 - Elevación positiva del segmento ST > 0.1 mV, al menos en 2 derivaciones continuas

- **BRIHH** agudo y presumiblemente agudo
 - Depresión negativa del segmento ST, con R prominentes en V2 y V3
 - . Tiempo de inicio de los síntomas
 - < 6 de horas : eficacia máxima
 - 6 a 12 horas : beneficio importante
 - > 12 horas : beneficio si persiste el dolor o IVI
 - . Edad
 - Mayor importancia de la edad fisiológica
 - < de 75 años : beneficio incuestionable
 - > de 75 años : beneficios menos claros
- 2) Eficacia no demostrada - no utilizar

- IAM de cara inferior sin dolor o elevación del ST
- IAM con descenso del segmento ST
- Probable IAM con ECG normal
- Cualquier IAM sin dolor ni disfunción ventricular pasadas 12 horas

Sociedad Española de Cardiología, Madrid 1994

Grado 0 Siendo la no penetración de flujo sanguíneo, se encuentra ocluida por coágulo en la zona infartada.

Grado 1 Es la penetración de flujo sanguíneo por los vasos ocluidos con perfusión distal.

Grado II Perfusión parcial del flujo sanguíneo hacia los vasos en zonas infartadas.

Grado III Perfusión completa y normal en zonas de infarto.

Postgrad Med 1999;75:591-598.

Por esta razón la (SK) es la usada en todo el mundo incluyendo México. La Terapia Trombolítica se reportó desde 1964 con los antecedentes de su aplicación en la Tromboembolia pulmonar, los estudios posteriores fueron enfocados al uso de (SK), en embolismo pulmonar resultando muy provechosos en estudios angiográficos y hemodinámicos y más recientemente con una disminución de la mortalidad en los casos de embolia masiva, asociado ya a la heparina en infusión(15). De igual manera en México, las cardiopatías son por orden de frecuencia, la tercera causa de muerte en nuestra población general; siendo las más comunes, Hipertensión arterial sistémica coronaria y la consecutiva a la fiebre reumática. Con una tasa

de mortalidad de 21% y la coronariopatía el 27.3% por 1000 habitantes, dentro de la mortalidad general(16).

Lynn, NF. MD.1999, nos da una explicación y dice que se realizaron estudios para fundamentar el beneficio de nuevos trombolíticos, como 10A, FASE I, 10B FASE II "VASO ABIERTO", las dosis utilizadas en esta teoría fueron de 30, 40 y 50 mgs de TNK - tPA con infusión acelerada de Activase. Las conclusiones tuvieron significación estadística con dosis de 30 mgs, de TNK - tPA versus Activase ($p = 0.035$) Los resultados de la fase I de estos pequeños estudios mostraron que TNK - tPA se puede administrar en bolo IV, siendo la dosis de administración fue de 30 mg y 50 mg y que la restauración fue de TIMI III (17).

Wang - Clow, Fong. MD. 1999. Reporto en su investigación los resultados de calidad de Assent I, con un total de 3,325 pacientes, con TIMI 3, con flujo de dosis de acuerdo a peso con ($p < 0.008$), su mortalidad no fue muy significativa. Esto todavía no queda claro. Basado en estos análisis y de acuerdo a observaciones históricas se concluyo la dosificación y se estandarizó a 0.53 mg/kg. (18).

Antes de la era de la reperfusión, de Wood observo 332 pacientes dentro de las primeras 24 horas después del inicio de los síntomas con angiografías coronarias seriadas para determinar la historia natural de la oclusión trombótica coronaria. Se tiene documentado que en Estados Unidos, cada año aproximadamente 900,000 personas, sufren infarto agudo del miocardio y alrededor de 225,000 personas mueren. Se cree que por lo menos la mitad de estas personas mueren en la primera hora del inicio de los síntomas, antes de llegar a un servicio de urgencias de cualquier hospital. Desde hace tres décadas o más se ha reconocido que la mayoría de estas muertes cardiacas súbitas son resultados de arritmias letales que con frecuencia pueden detenerse con la reanimación cardiopulmonar (CPR) de urgencia y el apoyo cardiaco vital avanzado rápido (ACLS) (19).

Los datos más recientes respecto a los beneficios dependientes del tiempo de la terapia trombolítica, proporcionan un estímulo agregado para desarrollar medios más eficaces de acelerar la atención médica a las personas que presentan infarto agudo del miocardio. Se ha mostrado que el tratamiento temprano tiene como resultado la reducción de la mortalidad y el tamaño del infarto, y una mejor función de ventrículo izquierdo. Es claro que el retraso en el tratamiento de los pacientes con sospecha de

infarto del miocardio constituye un factor crucial para disminuir la tasa de sobrevivencia global. Por estas razones, el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHBLI) ha iniciado el programa de alerta del ataque del corazón (NHAAP), que es coordinado a nivel nacional y que extiende las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología (ACC/AHA para promover la rápida identificación y tratamiento de los pacientes con infarto al miocardio (20).

En 1993, estudios realizados por Collen con asignación aleatoria, demostraron convincentemente cómo en los pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM), la propia restauración y el mantenimiento del flujo anterógrado vigoroso en la arteria responsable del infarto (ARI), puede limitar su tamaño, preservar la función ventricular izquierda, atenuar el remodelado y mejorar la supervivencia. En general la terapéutica trombolítica administrada en las primeras 6 horas desde el comienzo de los síntomas, se asocia con un 25% de reducción en la mortalidad. Sin embargo, el beneficio de la precoz restauración del flujo coronario si la (ARI), debe valorarse frente al riesgo de sangrado importante, en especial de hemorragias cerebrales (21).

Weaver en 1995, reportó estadísticas que sugieren que la terapia trombolítica está siendo infrautilizada. Diversos investigadores no encontraron que solo un tercio de los 240,989 pacientes con infarto agudo del miocardio en la Ciudad de New York han sido tratados con dicha terapia y con éxito (22).

En 1992, la American Heart Association en Dallas Texas considero que la mortalidad intrahospitalaria aceptada para los pacientes con infarto agudo del miocardio es aproximadamente del 10% y otro 10% muere durante el primer año tras ser dado de alta. Sin embargo, reportó más de un 20% de los pacientes con infarto agudo del miocardio mueren en casa. A pesar de las numerosas campañas de prevención, dos tercios de los retrasos desde el inicio de los síntomas hasta la intervención terapéutica, son atribuibles a una dilatación por parte de los pacientes. Un 40% de los pacientes se retrasan mas de 4 horas después del inicio de de los síntomas y otro 10- 15% se presentan después de

12 horas. El tiempo "puerta aguja" puede ser reducida a menos de 30 minutos, mediante el uso de ECG extrahospitalarios y protocolos trombolíticos claros, que faciliten la toma de decisiones y el cuidado del paciente (23).

La enfermedad arterial coronaria, continúa siendo, la principal causa de mortalidad en los países desarrollados y con gran preocupación en, los países en vía de desarrollo por el incremento registrado en los últimos años.

En Estados Unidos (EE.UU), se ha observado que el 33% de las defunciones se deben a Cardiopatías Coronarias aterosclerótica y de estas, el 50% se atribuye a los infartos del Miocardio (IAM) con una mortalidad hospitalaria del 10% y 15% durante el transcurso del año siguiente a un evento isquémico.

En el Reino Unido, se calcula, que aproximadamente 160,000 muertes ocurren al año mientras que Irlanda del Norte tiene una frecuencia de (IAM) de 236 casos por 100,000 habitantes lo cual la sitúa entre los países con mayor prevalencia de esta patología (24).

Esta prevalencia de la cardiopatía coronaria como causa relevante de mortalidad, y gracias a las experiencias dadas por De Wood, al demostrar el componente trombótico como causa de la oclusión coronaria.

Han surgido grandes estudios multicéntricos de los cuales destacan el GISSI (25). y Otros como:

GISSI II (26), ISAM (27), AIMS (28), ISIS (29), TIMI (30) y EUROPEAN COLL (31), entre otros.

Los cuales sitúan a la Streptokinasa como el agente Trombótico ideal disponible hasta la fecha, evidenciado en el estudio ISIS (32).

Con relación directa entre el tiempo transcurrido del evento y su administración con la mortalidad, en los estudios universitarios Holandeses es evidente la reducción de 51% de los niveles de deshidrogenasa alfa hidroxibutírica en pacientes tratados dentro de la primera hora del evento, de 31% de una a dos horas y del 13% para administración posterior, en relación con los grupos testigos. De igual forma el estudio EMERAS para países de América Latina, muestra que no hay beneficio posterior a las 6 horas de retraso en la administración de trombolíticos.

Debido a esto, ellos sugieren que el agente trombolítico debe administrarse sin criterios de exclusión, tan pronto como sea posible, e incluso en unidades paramédicas de urgencias para no evitar retrasos en su aplicación, como los generados intrahospitalariamente que llegan a ser mayores de 46 horas, según Broassaert(33)

Durante la Era Trombolítica surgieron un sin número de estudios multicéntricos internacionales para el estudio del (IAM), de los cuales el estudio de trombolisis denominado (TIMI 10^a y 10b) fue un estudio de fase I y II que se diseñó con la finalidad de identificar por rango de dosis la eficacia y seguridad y a su vez la farmacocinética de los Nuevos Agentes Trombolíticos.

En ambas fases hubo como factor común el tiempo de retraso de 12 horas como máximo así como la no presencia de contraindicaciones para el procedimiento y aplicación del trombolítico, de esta manera se pudo evaluar el tiempo de acción de los fármacos y la permeabilidad coronaria, observándose más efectos positivos como: Una vida media más prolongada y con el porcentaje de 6.2% de sangrados en sitios de punción en un total de 113 pacientes para TNK-tPA que con el rt-PA(25).

En ambos estudios hubo monitoreo y control de calidad y de acuerdo al consenso se recomendó disminuir la dosis de heparina para todos los pacientes con un peso corporal de < 67 kgs. Con una infusión de 800 u/h. Recomendó el reemplazo de la dosis de 50 mgs por la de 40 mgs. El número total de pacientes estudiados con 50 mgs fue de 154(26).

OBJETIVOS

PRIMARIO

Demostrar que la asociación de TNK - tPA y Streptokinasa disminuye la mortalidad a 30 días. Entre un bolo pasado en (1 o 2 minuto) de TENECTEPLASE asi como la infusión de Streptokinasa en 30 minutos y que esta es mejor que la Streptokinasa para el manejo del Infarto del Miocardio.

SECUNDARIO

Comparar el TNK - tPA Versus Streptokinasa en los siguientes eventos:

Muerte

Enfermedad Vascular Cerebral Aguda

Hemorragia Intracraneal (HIC)

Hemorragia Grave

Eventos cardiacos graves no fatales: infarto al miocardio recurrente, insuficiencia cardiaca, arritmias graves, procedimientos invasivos y cualquier otro evento clínico grave incluyendo hipotensión sostenida, regurgitación mitral aguda, defecto agudo del septum ventricular, pericarditis, embolismo pulmonar y tamponade.

Comparar el beneficio clínico neto, definido como la ausencia de mortalidad a 30 días y EVC incapacitante intra - hospitalario.

Comparar las tasas de mortalidad a 30 días, EVC, y beneficio clínico neto de acuerdo a la edad (< 75 vs > 75 a) Tiempo para tratamiento (0-2 h, 2-4 h, 4-6 h), localización del infarto (anterior vs No anterior) e historia de infarto al miocardio previo (sí vs no).

HIPOTESIS

ALTERNA

El TNK - tPA mejora la permeabilidad coronaria y disminuye la mortalidad a 30 días del infarto del miocardio (IAM), en comparación con la Streptokinasa

NULA

No es posible que el TNK-tPA mejore la permeabilidad coronaria y que esta disminuya la mortalidad a 30 días en comparación con la Streptokinasa

MATERIAL METODOS

Y

Este es un estudio realizado en el Hospital General la Villa de la Secretaria de Salud del Distrito Federal.

Aleatorizado, controlado de grupos paralelos y prospectivo en la cual se capto, un global de 26 pacientes, diagnosticados desde su ingreso como infarto agudo del miocardio (IAM), dichos pacientes se presentaron dentro de las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas, y fueron tratados con un bolo de TNK - tPA que por vía IV paso en un tiempo de 1 o 2 minutos con dosis máxima de 50 mgs para el grupo TNK y para el segundo grupo SK 1500,000 UI en un tiempo de infusión de 30 minutos.

El muestreo que realizamos implica la selección de pacientes para el estudio, en la población que se considero bien definida. Iniciamos el muestreo con datos de probabilidad y fines exploratorios (para familiarizarnos con fenomenos relativamente desconocidos), esto implicó los procedimientos de selección de manera aleatoria para asegurar que la selección de cada paciente fue por casualidad, dichas selecciones en la población tuvieron una probabilidad igual o por lo menos una probabilidad conocida para ser incluida como muestra. La otra finalidad fue la de manera correlacional, cuyo propósito fue el de medir el grado de relación que existio en tre dos o más conceptos o variable.

La metodología fue con formula de ch cuadrada, con significancia estadistica de p, Prueba exacta de Fisher (grave vs menos grave), t-studen y Mann-Whitney (ver cuadros del 1 al 5)

Se requirio de capacitación previa a la realización de la Investigación, recolección de información (Anexo hoja), otorgamos numero de registro para mejor control.

Los recursos financieros fueron otorgados por la Institución y por el Laboratorio Boehringer Ingelheim, se contó con personal Médico y Paramédicos.

CRITERIO DE INCLUSION

Todos los sujetos cumplieron los siguientes criterios para ser elegibles para la aleatorización al estudio:

Inicio de los síntomas dentro de las primeras 6 horas

Contar con electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG)

Elevación del segmento ST (> 1 mv)
en 2 o más derivaciones bipolares

*Bloqueo de rama izquierda

Mayor de 18 años

*BRIHH: sugestivo de cardiopatía isquémica, el impulso retarda más su trayecto para despolarizar los ventrículos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todos los sujetos que no cumplieron algunos de los siguientes criterios fueron excluidos de la aleatorización del estudio:

Hipertensión definida como una presión arterial 180/110 mm hg, (pa Sistólica > 180 mm hg)

y/o pa diastólica > 110 mm hg) en mediciones repetidas durante la admisión actual previa a la aleatorización

Uso de Abciximab (reo - pro) u otro antagonista de GP II b / III a comercializado dentro de las 12 horas previas

Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso, o traumatismo importante dentro de dos meses previos

Cualquier traumatismo menor de craneo y cualquier otro traumatismo que ocurra después del inicio del infarto miocardio actual

Cualquier historia conocida de daño estructural del sistema nervioso central

Cualquier historia conocida de EVC o ataque de isquemia cerebral transitoria o demencia

Uso terapéutico actual de anticoagulantes orales con INR (rango de normalización internacional) > 2

Reanimación Cardiopulmonar prolongada (>10 minutos) dentro de las dos semanas previas

Embarazo o lactancia, parto dentro de los 30 días previos.
A las mujeres en edad fértil se debió comprobar si tenían prueba de embarazo negativa

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Fueron 26 pacientes capaces de proporcionar su consentimiento informado y que se presentaron dentro de las 6 horas de inicio de los síntomas y que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión

Con seguimiento a 30 días después de la aleatorización para determinar la sobrevida

El Hospital General Villa participo en el periodo de selección que fue del 1º. De julio al 31 de diciembre de 1998.

En el hospital general la villa se captó para el estudio un total de 13 pacientes, para trombólisis con TNK-tPA y 13 pacientes mas para trombólisis con Streptokinasa en los 6 meses (1998) que duro el estudio clínico.

VARIABLES

INDEPENDIENTES

Edad, Sexo, Ocupación, Nivel de vida y Vida Sedentaria, Diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, angina de pecho, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia respiratoria aguda. Alteraciones del sistema nervioso central

VARIABLE

DEPENDIENTES

Saturación de oxígeno, Fracción Inspirada de Oxígeno (FiO_2), Frecuencia Cardíaca, Frecuencia Respiratoria, Hemorragias en sitios de punción así como intracraneal, Insuficiencia Cardíaca, extensión del infarto del miocardio, reperfusión coronaria.

MANEJO Y DISTRIBUCION DE MEDICAMENTOS EN ESTUDIO

Medicamento a probar:

El TNK - tPA fue provisto en forma de polvo liofilizado, estéril, para reconstitución con agua estéril para inyección. farmacopea europea (para sitios en Norteamérica)

cada ampolleta contiene 50 mgs de TNK -tPA y excipientes arginina, ácido fosfórico y polisorbato 20 o placebo

Medicamento a comparar:

Él (TENECTEPLASE) fue provisto en forma de polvo liofilizado, estéril, para reconstitución con agua estéril para inyección, fe (para sitios en Norteamérica)

Cada paciente recibio un tratamiento uno con TNK.tPA de un grupo y el otro grupo recibio una dosis de SK de 1500,000. por lo que ambos tratamientos no seran idénticos en cuanto su tiempo de infusión.

DOSIS Y ADMINISTRACION DEL TROMBOLITICO

TNK - tPA

La dosis de TNK - tPA. será ajustado al peso

Peso de paciente dosis TNK - tPA.

< 69	30
> 60 y < 70	35
> 70 y < 80	40
> 80 Y < 90	45
> 90	50

La dosis total de TNK-tPA. Es inyectada en una línea IV de solución salina normal tan cerca del sitio de inserción como sea posible, usando una técnica aséptica. La dosis total de TNK-tPA. Es inyectada como un bolo rápido en 5 - 10 segundos. Lavar la línea IV con solución salina normal para inyección inmediatamente después del bolo de TNK-tPA. Para asegurar la entrega completa del medicamento. La dosis de TNK-tPA. No debe ser administrada en una línea de solución glucosada.

Los medicamentos del estudio, TNK-tPA. serán provistos por boehringer ingelheim o por una organización de investigación por contrato, (contract research organización) seleccionada por boehringer y la Streptokinasa por el Hospital General de La Villa, dependiente de la Secretaría de Salud del Distrito Federal

el suministro de ensayo clínico consiste en una caja de tratamiento por paciente que incluye:

- 1 ampollita de 50 mgs de TNK-tPA.
 - 1 ampollita de 20 ml de agua estéril inyectable, farmacopea europea (para sitios norte americanos)
- Etiquetas para pegar en la forma de reporte de caso, registros de ECG y topografía computada de carneo o cualquier otro documento relacionado con el paciente del estudio.
- Streptokinasa con una concentración de cada vial de 250,000, 600,000 y 750,000 UI que pueden reconstituirse en solución salina al 0.9% y/o solución glucosada al 5%.

Al termino del estudio, todas las cajas de tratamiento, ampollitas parcialmente usadas ampollitas vacías y ampollitas sin reconstituir, deben estar disponibles al monitor local para inspección visual de posibles remanentes de productos en las ampollitas. El monitor local checara la exactitud de esta inspección visual y el registro de control de medicamentos. Las ampollitas sin reconstituir y los paquetes de tratamiento no utilizados deberán ser regresados por el investigador (encargados de farmacia) a boehringer de acuerdo a las indicaciones de boehringer al final del estudio.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Resultados

El Cuadro 1 se observa las diferencias encontradas entre los pacientes con IAM. La edad se presentó semejante para ambos grupos y la mayoría con edades inferiores a los 75 años. Dos de los tres fallecimientos tuvieron edades menores de 75 años (una de ellas con 74 años) y se ubicaron en el grupo de tratamiento TNK-tPA. El otro fallecimiento fue de una persona con más de 75 años perteneciente al grupo de tratamiento de Streptokinasa (SK). Aunque la mayoría de los pacientes, en ambos grupos de tratamiento, fueron hombres con diferencias significativas ($p < .05$) respecto a las mujeres, la mortalidad se observó en este último género.

La proporción de pacientes diabéticos fue menor en el grupo TNK-tPA que en el SK, sin diferencias significativas, presentándose un caso de fallecimiento en cada grupo de tratamiento. La obesidad se presentó en la mitad de los pacientes de ambos grupos, ligeramente mayor proporción en el primer grupo que en el segundo, sin diferencias estadísticas, y también con un caso de mortalidad en cada grupo de tratamiento. La gravedad de la obesidad fue ligeramente menor en el grupo de TNK-tPA que en el SK, sin diferencia significativa, pero la mortalidad en el caso del grupo SK, pudo estar asociada a la gravedad de ese paciente. Por otra parte, la hiperlipidemia se mostró mayoritariamente en el grupo de TNK-tPA, que en el SK, pero sin diferencias significativas. Todos los casos de mortalidad presentaron hiperlipidemia. Por último, los antecedentes de infarto del miocardio sólo se presentaron en dos casos y pertenecientes al grupo SK, pero ninguno de ellos se asoció con la mortalidad.

En el Cuadro 2 se presenta la tendencia de la tensión arterial registrada al inicio, durante el tratamiento y al final de éste, encontrándose dentro de los parámetros normales en los pacientes de ambos grupos de tratamiento.

Se presentó un predominio de localización del infarto en áreas anteriores versus posteriores, pero significativamente en el grupo de SK ($p < .05$) y sin diferencias significativas para el grupo TNK-tPA (ver Cuadro 3). De localización posterior la mayor proporción se ubicó en el grupo TNK-tPA, con diferencias significativas ($p < .05$). En este tipo de localización se presentaron los tres casos de mortalidad.

De localización anteroseptal la mayor proporción correspondió al grupo TNK-tPA sin diferencia significativa con el otro grupo. En el caso del infarto con localización lateral alto, todos los casos se presentaron en el grupo SK, con diferencia significativa ($p < .01$). Del total de los infartos de localización anterior, prácticamente la misma proporción para ambos grupos de tratamiento fueron extensos y de los infartos posteroinferiores, en tres

pacientes del grupo TNK-tPA se extendieron a ventrículo derecho y en ninguno para el grupo SK ($p < .10$).

La utilización de marcapazo fue necesaria sólo en el grupo TNK-tPA, que coincidió con la mortalidad de ese grupo ($p < .10$), y la misma situación correspondió a los pacientes con catéter Swang de Ganz ($p < .10$). Respecto a la escala pronóstica de Killip and Kimball ambos grupos de tratamiento presentaron la mayor parte de sus casos con pronóstico regular (grado I y II) y pocos pacientes con mal pronóstico (grado III y IV), ubicándose la mortalidad en el grado IV ($p < .01$).

Respecto al tiempo de tratamiento el grupo de SK presentó menor tiempo, aunque sin diferencia significativa respecto del grupo TNK-tPA. Para el grupo de mortalidad el tiempo de tratamiento tuvo mucha variación lo que puede significar la ausencia de influencia de esta variable con la mortalidad. Por último, tan sólo a la tercera parte de los pacientes de ambos grupos se les administraron los medicamentos Dopamina y Dobutamina y en estos pacientes fue donde se presentó la mortalidad.

Los resultados de los eventos adversos se muestran en el Cuadro 4. En el grupo de tratamiento TNK-tPA estuvieron presentes los eventos de gingivorragias, hematuria y sangrados en sitios de punción y ningún caso de este tipo de eventos en el grupo SK (sin diferencia significativa entre ambos grupos). Las arritmias graves se presentaron en la tercera parte de los pacientes de ambos grupos, y puede asociarse la mortalidad, ya que en todos los casos de muerte se presentaron estas arritmias cardíacas. Sólo un caso se presentó con insuficiencia valvular y correspondió al grupo TNK-tPA y en este grupo tuvo presencia la insuficiencia cardíaca, más que en el grupo SK, pero sin diferencia significativa.

También fueron pocos los casos de choque cardiogénico y éstos recayeron en el grupo TNK-tPA, en mayor medida, pero sin diferencia significativa. En ambos grupos de tratamiento se presentaron tan sólo un caso de reinfarto, en tanto que el puntaje de eventos adversos fue mayor para el grupo TNK-tPA que en el grupo SK, sin diferencia significativa (ver Gráfica 1). El total de pacientes con al menos algún evento cardíaco fue semejante en ambos grupos, en alrededor del 40% de cada grupo. Los resultados finales del estudio se presentan en el Cuadro 5. Del total de casos para ambos grupos el 30% tuvieron complicaciones, dos de las cuatro complicaciones en el grupo TNK-tPA llegaron a la muerte, en tanto un paciente falleció en el grupo SK de sus cuatro complicaciones, sin diferencia significativa entre los grupos. Esto significa una eficiencia importante para ambos tratamientos, ya que el 84.6% de los casos en el grupo TNK-tPA sobrevivieron y el 92% de los casos para el grupo SK, sin diferencia significativa. El promedio de días estancia fue ligeramente mayor para el

grupo TNK-tPA, que para el SK, sin diferencia significativa y los días de estancia, de los casos de mortalidad, por su variación pueden no estar relacionados con la producción de la mortalidad (ver Gráfica 2).

Discusión

Este estudio en comparación con los anteriores presenta beneficio significativo para ambos grupos de tratamiento. Con la poca mortalidad no puede concluirse que alguno de los dos tratamientos puede ser más eficiente. Sin embargo, pueden identificarse algunas asociaciones con la mortalidad; como es el caso de la edad de los fallecidos, que en dos de los tres casos fue cercana a los 75 años. Así también para esta muestra, la mortalidad se asoció en el grupo de mujeres. Aunque se presentaron más casos de diabetes en el grupo SK que en TNK-tPA, la mortalidad del caso del grupo SK pudo deberse a la gravedad de la diabetes mellitus. También se observó que la mortalidad se asoció a los infartos con localización posteroinferior para ambos grupos de tratamiento, y para el grupo SK en la gravedad del caso de obesidad que presentó fallecimiento. Por otra parte se observó mayor eficiencia para ambos tratamientos en el caso de los infartos con localización anterior, aún cuando estos infartos fueron extensos.

La utilización de marcapazo y la instalación de catéter Swang - Ganz se asociaron a la mortalidad en el grupo TNK-tPA, agregado al hecho de la ausencia de esta instrumentación en el grupo SK. También se puede concluir que los pacientes que presentaron un buen pronóstico inicial, pudieron ayudarse, para cualquiera de los dos tratamientos, estabilizarse y recuperarse durante el período de estudio. El tiempo de duración del tratamiento no logró influir en la mortalidad, sin embargo, la presencia de eventos adversos, tales como las arritmias, insuficiencia valvular, insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico pueden ser asociados a la producción de la mortalidad. Empero, los dos tratamientos coadyuvan de forma importante a limitar la presencia de estos eventos, aunque ligeramente más en el grupo SK. Por último, la alta eficiencia de ambos tratamientos, con su poca mortalidad, no permite establecer que el tiempo en que se sucedió la muerte tuviese alguna relación con los grupos de tratamiento.

CONCLUSIONES Y PROPUESTAS

* Ambos medicamentos trombolíticos y tratamientos aplicados alternadamente y de manera aleatoria son muy semejantes en cuanto a su eficacia, aunque la SK puede tener algunos beneficios adicionales, ya que los únicos casos de mortalidad se caracterizaron por la gravedad de los pacientes, en esta ocasión y no por los eventos adversos y la instrumentación en la atención del infarto.

Este tipo de enfermedad cardiovascular afecta principalmente a las personas en edad altamente productivas, por lo que implica gastos importantes a los familiares y al estado.

Es importante considerar desde ahora que no es posible pensar en clases sociales altas, actualmente ya es una falacia ya que la morbilidad y mortalidad es para la población en general. De la misma manera los trombolíticos son una alternativa terapéutica para todo paciente con (IAM) actualmente. Por lo anterior sugiero a las autoridades Institucionales y Hospitalarias considerar a los trombolíticos como parte del cuadro básico para ofrecerles el beneficio de la trombolisis a todos los pacientes que ingresan a este tipo de Unidades Hospitalarias y que cuentan con los servicios de Terapia Intensiva

Es muy importante tener en cuenta los factores principales que nos permitan poder clasificar a los pacientes dentro de un rango de horas, aceptables y considerarlos viables por los efectos benéficos y lograr así mayor sobrevivencia en la etapa posttrombolisis. Corroborar la sobrevivencia en un tiempo menor de 30 días y máximo de 1 año.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Meaney E, Rivera JM, Shuchleib R, Gómez - Alvarez-E. Programa de Actualización Continua para Cardiólogos (PAC_Cardio-I) No B4 Mexico, DF ; 1998.
2. Braunwald, E MD. Tratado de Cardiología Médica. Medicina Cardiovascular 1993;4ª Ed.Vol II:1299-1510.
3. Sackett DL, Rosemberg WC, Gray JAM, et al Evidence Based medicine. What it is and what it isn't? Br J Med J 1996;312: 312:17-72.
4. Ramos C. JA. Nueva Cardiología No 7 de Julio 1992
5. Fuente : Archivo Hospital General La Villa 1999.
6. Lacy MC. Cardiopatía isquémica en México: Fisiopatología, comportamiento clínico. Mexico,1996:83-84
7. Braunwald E. The open artery theory is alive and well again. N Engl J. Med. 1993,329 1650—2
8. The Gusto investigators. an international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993, 329; 673-82
9. Jones PH. Gotto AM. Prevention of coronary in 1994. Heart Dis Stroke1994;3:290.
10. Neuhaus KL, Von Essen R, Tebbe U, et al. improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front loaded administration of alteplase; results of the rt - PA. - APSAC patenncy study (TAPS). J Am Coll Cardiol. 1994; 19: 885 - 91.
11. The Gusto Angiographic Investigators. the comparative effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction . N Engl J Med. 1993; 329:1615-22
12. Cannon C, McCabe CH, Diver DJ, et al. comparison of front-loaded recombinant tissue - type plasminogen activador, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI 4). J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1602 - 10.

13. Cannon CP, Braunwald E. time de reperfusion: the critical modulator in thrombolysis and primary angioplasty. *J_Thromb. Thrombolysis*. 1996; 3: 109 – 117.
14. Cannon CP, Braunwald E. Gusto, TIMI and case for rapid reperfusion. *Acta Cardiol*. 1994; 49: 1 – 8.
15. Grupo Italiano para el estudio de la Streptokinasa en el infarto al miocardio (GISSI). effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *The Lancet* 11986;1:397-401.
16. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom A, et al. prehospital – initiated vs hospital- initiated thrombolytic therapy. myocardial infarction triage and intervention trial. *JAMA* 1993; 270: 1211 – 6.
17. The European Myocardial Infarction Project Group. prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993; 329:383– 9.
18. Rawles J, On behalf of the great group halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the grampran region early Anistreplase trial (Great). *J Am Coll* 1994;23: 1 – 5.
19. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, et al. faster – acting and more potent front of tissue plasminogen activator proc nati. *Acad. Sci. USA* 1994; 91: 3670 – 4.
20. National Heart Lung, and Blood Institute. *Morbidity and Mortality*: Mayo 1992.
21. Benedic CR, Refino CJ, Keyt BA, et al. new variant of human tissue plasminogen activator (tPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human tPA . *Circulation* 1995; 92: 3032 - 3040.
22. Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, et al. TNK - tPA. Tissue Plasminogen Activator in Acute Myocardial Infarction, results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI II) 10^a dose. ranging trial. *Circulation* 1997; 95: 351 – 6.
23. American Heart Association 1992. Dallas Texas.
24. Collent T. Improved thrombolytic therapy. *The Lancet* 1994;342: 34.
25. De Wood. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980; 303: 897.

26. Fuster. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 1992; 326: 242.
27. GISSI (Grupo Italiano para el estudio de la Streptokinasa en Infarto del Miocardio). *Lancet* 1986; 1:379-401.
- 28(a). GISSI II(Grupo Italaiano para el estudio de la sobrevivencia en Infarto de Miocardio).1990;336:65-71.
29. ISAM (Grupo de Estudio. Estudio prospectivo de Streptokinasa intravenosa en Infarto del Miocardio). *N Engl J Med* 1986;314:1465-1471.
30. AIMS (Grupo Aleatorio de Estudio, efectos prolongados de Anistreplase intravenosa en Infarto del Miocardio).Reporte final de AIMS. *Lancet* 1990;335:427-431.
31. ISIS Grupo Colaborador. (Resultados de la randomización con Streptokinasa intravenosa y aspirina oral en Infarto del Miocardio). *J Am Coll Cardiol* 1988;11:23*.
32. TIMI Grupo Investigador. (Comparación de cateterismo cardiaco versus cateterismo con Angioplastía para la terapia trombolítica). *N Engl J Med.* 1985;312:932-936.
33. EUROPEAN COLL Grupo de Estudio cooperador para la aplicación de Streptokinasa en Infarto del Miocardio. 1979;301:797-802.
34. EMERAS (Estudio Multicentrico de la Streptokinasa en Las Republicas de America del Sur) Grupo Colaborador. Trombolisis tardia en paciente con sospecha de Infarto del Miocardio. *Lancet* 1993;342:767-772.
35. Weaver CJ. Time to Thrombolytic Treatment : Affecting delay and their influence on outcome.*J Am Coll Cardiol* 1995; 25(Suppl):3s.
36. Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JJ. The phatogenesis of coronay artery disease and the acute coronay syndromes (firt of two parts). *N Engl J Med.* 1992;326:242 – 51.
37. Gunnar RM. Bourdillon PDV, Dixon DW, et al. Guideline for the Early Mangement of patients with Acute Myocardial Infarction: *J Am Coll Cardiol* 1990;23 249 252.
38. National Heart Lung, and Blood Institute.Morbidity and Mortality: Mayo 1992.

39. National Heart Lung and Blood Institute. Rapid Identification de Acute Myocardial Infarction. 1993; 93: 1150 - 158.

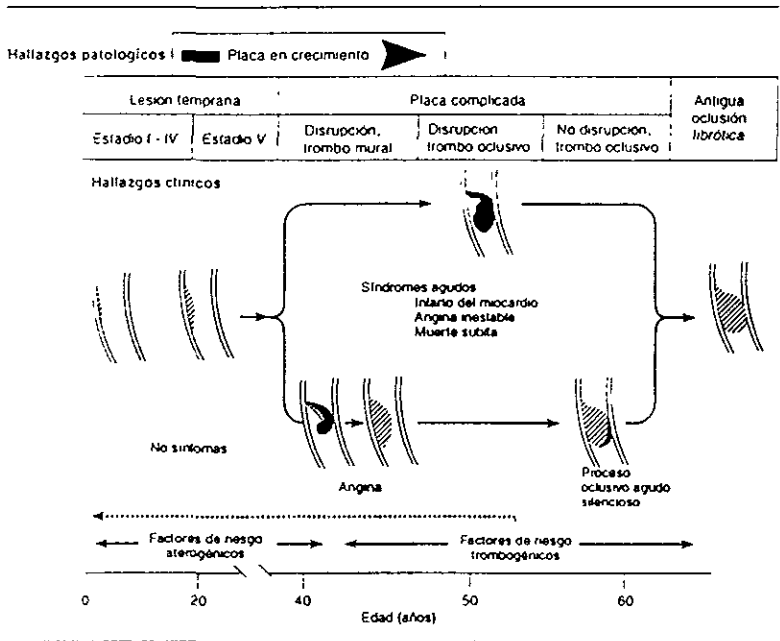
40. Fuster, V Lewis, P. Conner Memorial Lecture Mechanisms Leading myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. Circulation 1994;90:2126-2146.

41. Isner, JM. Kearney, M Bortman, S Passeri, J. Apoptosis in Human atherosclerosis and restenosis. Circulation 1995;91:2703-11.

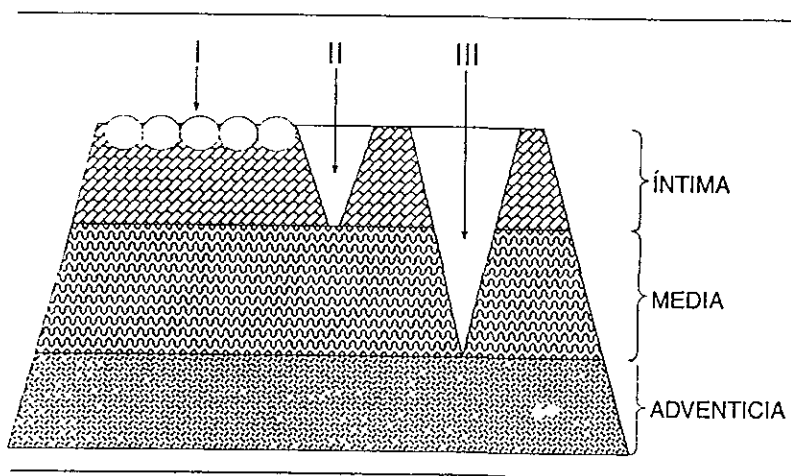
42. Chavez, RI Cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria. México: Salvat, 1980: 15.

ANEXOS

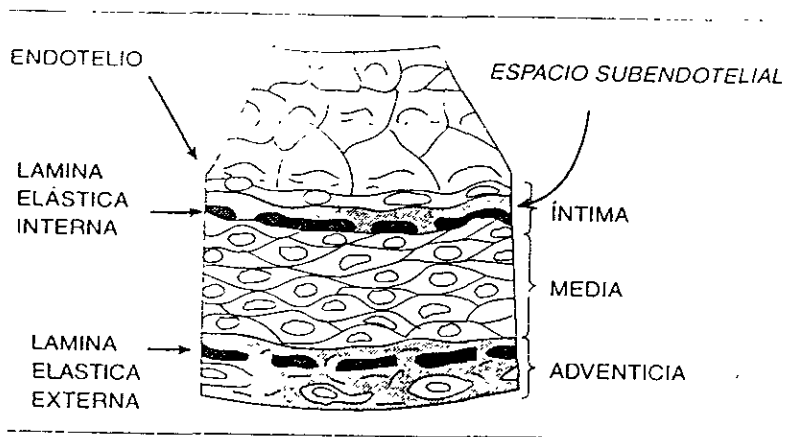
Dibujo No.1 Evaluación Fisiopatológica de la Aterosclerosis Coronaria. B J HEART 1993;69:377-381.



Dibujo No.2 Lesión Vascular. Estructura de una Arteria Normal. Nature 1993;362:801-809.



Dibujo No.3 Lesión Vascular. Anatomofisiopatología, Severidad del daño. B J HEART1993;69:377-381.



RESULTADOS

Cuadro 1

Antecedentes clínicos

Aspectos	Pacientes	
	TNK-tPA (n=13)	Streptokinasa (n=13)
Edad (media, ds)	57.9 ± 12.8	55.6 ± 12.2
< 75 años (n /%)	12 (92.3)††	11 (84.6)
> 75 años	1 (7.7)	2 (15.4)†
Sexo ¹		
Hombres	9 (69.2)	9 (69.2)
Mujeres	4 (30.8)††	4 (30.8)†
Diabetes	3 (23.1)†	5 (38.5)†
Obesidad ²	8 (61.6)	6 (46.2)
I	4 (30.8)	1 (7.7)
II	4 (30.8)†	3 (23.1)
III	0 (0.0)	2 (15.4)†
Hipertipidemia	8 (61.5)††	4 (30.8)†
Historia de infarto de miocardio	0 (0.0)	2 (15.4)

¹ Diferencia significativa (p < 0.05), diferencia de proporciones hombres vs mujeres

² Sin diferencia significativa, prueba exacta de Fisher entre grave vs menos grave

† muerte

Cuadro 2
Tensión arterial

		Pacientes	
		TNK-tPA (n=13)	Streptokinasa (n=13)
Tiempo	Sistólica/diastólica	Sistólica/diastólica	Sistólica/diastólica
Basal (media, ds)	112 ± 22 / 72 ± 17	123 ± 25 / 78 ± 18	
Intermedio	117 ± 28 / 72 ± 17	113 ± 29 / 69 ± 24	
Final	121 ± 17 / 69 ± 12	122 ± 21 / 72 ± 12	

Cuadro 3 Aspectos generales del infarto y del tratamiento

Aspectos	Pacientes	
	TNK-tPA (n=13)	Streptokinasa (n=13)
Localización		
Anterior (n /%)	7 (53.8)	7 (53.8) ¹
Posteroinferior ¹	6 (42.6)†‡	1 (7.7)†
Anteroseptal	5 (38.5)	3 (23.1)
Lateral alto ²	0 (0.0)	6 (42.6)
Anterior extenso	4 (30.8)	3 (23.1)
Ventriculo derecho ³	3 (23.1)†‡	0 (0.0)
Marcapasos ³	3 (23.1)†‡	0 (0.0)
Cateter Swang Ganz ³	3 (23.1)†‡	0 (0.0)
Pronóstico Killip - Kimball		
I	9 (69.2) ²	9 (69.2) ²
II	2 (15.4)	2 (15.4)
III	0 (0.0)	1 (7.7)
IV	2 (15.4)†‡	1 (7.7)†
Tiempo de tratamiento (media, ds)	108 ± 84	80 ± 60
Muertes(horas)	(6,240)	(17)
Dopamina	4 (30.8)†‡	3 (23.1)†
Dobutamina	5 (38.5)†‡	3 (23.1)†

† Diferencia significativa (p<.05), diferencia de proporciones. ² Diferencia significativa (p<.01), diferencia de proporciones ³

Diferencia significativa (p<.10), diferencia de proporciones. ‡ muerte

Cuadro 4 Eventos Adversos

Eventos ¹	Pacientes	
	TNK-tPA (n=13)	Streptokinasa (n=13)
Gingivorragias (n %.)	2 (15.4)	0 (0.0)
Hematuria.	2 (15.4)	0 (0.0)
Sangrado en sitios de punción	2 (15.4)	0 (0.0)
Arritmias graves	4 (30.8)†‡	5 (38.5)‡
Insuficiencia valvular	1 (7.7)‡	0 (0.0)
Insuficiencia cardiaca	3 (23.1)†‡	1 (7.7)‡
Choque cardiogénico	3 (23.1)†‡	1 (7.7)‡
Reinfarto	1 (7.7)	1 (7.7)
Eventos.Puntaje (media,ds) ²	1.23 ± 1.54	.62 ± .96
Con presencia de eventos ³	6 (42.6)	5 (38.5)

† EVC, ruptura cardiaca, pericarditis, embolia pulmonar y tamponade, sin casos para ambos grupos

² Puntaje del total de eventos cardiacos. No significativa, t-student y Mann – Whitney.

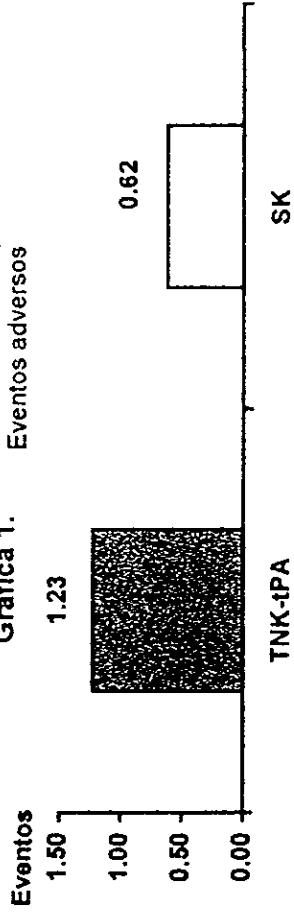
³ No significativa, prueba exacta de Fisher.

‡ muerte

Cuadro 5 Resultados

Resultados	Pacientes	
	TNK-tPA (n=13)	Streptokinasa (n=13)
Complicaciones (n /%)	4 (30.8)†	4 (30.8)†
Recuperación	11 (84.6)	12 (92.3)
Días de estancia (media, ds)	4.6 ± 3.4	3.5 ± 2.3
Muerte (días)	(1, 1 0)	(1)
Muerte muerte (horas)	2 (15.4)	1 (7.7)
† muerte	(28,240)	(17)

Gráfica 1. ¹ Eventos adversos



¹ Sin diferencia significativa.

Gráfica 2. Días al fallecimiento (casos)

