



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Medicina  
Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas

“IMPACTO DE MANEJO DE SINDROME ISQUEMICO CORONARIO AGUDO TIPO INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST CON FIBRINOLISIS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO, SOBREVIDA A 30 DIAS (01 JULIO 2011 – 30 JUNIO 2012)”

**TESIS:**

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de Especialista en Urgencias Médico- Quirúrgicas

**Presenta:**

Med. Gral. Raúl Arturo González Toribio

**Dirigido por:**

Med. Esp. José Luis González Aguilar

**SINODALES:**

Med. Esp. José Luis González Aguilar  
Presidente

Med. Esp. Guillermo Enrique Leo Amador  
Secretario

Med. Esp. Claudio Ortiz Mondragón  
Vocal

Dr. C.S Nicolás Camacho Calderón  
Suplente

Med. Esp. Marco Antonio Hernández Flores  
Suplente

Med. Esp. Javier Avila Morales  
Director de la Facultad de Medicina

Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña  
Directora de Investigación y Posgrado

Centro Universitario  
Querétaro, Qro.  
Enero, 2015  
México

## i. RESUMEN.

Dentro del Síndrome Isquémico Coronario Agudo (SICA), el infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCESST) es indudablemente una afección frecuente que se acompaña de alta mortalidad y graves consecuencias funcionales.

El mecanismo principal en el IAMCESST es la oclusión trombótica de una arteria coronaria, su tratamiento se basa en reabrir esa arteria lo antes posible mediante dos técnicas de reperfusión coronaria, la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o la trombolisis farmacológica.

Existen diversos estudios en la literatura mundial donde se valora la mortalidad en pacientes con manejo con fibrinólisis, como el estudio GISSI-1, el ISIS-2 y el grupo FFT que con estudios de gran tamaño proporcionan evidencia clínica que la reperfusión inducida de forma de trombolítico, cuando se administra de una manera oportuna, resulta en una mejora en la mortalidad.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en el Hospital General de Querétaro con pacientes ingresados al departamento de urgencias con SICA tipo IAMCESST en quienes se comparó la sobrevida a 30 días en pacientes con fibrinólisis y pacientes sin dicho manejo, observándose con una sobrevida de 100% en pacientes con fibrinólisis y 92.3% en pacientes sin fibrinólisis sin embargo sin diferencia estadísticamente significativa, con un valor de  $p= 0.038$ , con un valor de error estándar 0.1829. Se necesitan estudios de mayor escala para la valoración en sobrevida de pacientes manejados con fibrinólisis.

Palabras clave: síndrome isquémico coronario agudo, infarto agudo al miocardio, elevación de segmento ST, mortalidad, fibrinólisis.



## SUMMARY

In acute coronary syndrome (ACS), acute myocardial infarction with elevation of the ST segment (STEMI) is undoubtedly a frequent affection which causes a high mortality rate and serious functional consequences. The principal mechanism in STEMI is thrombotic occlusion of a coronary artery. Treatment is based on reopening this artery as soon as possible through two coronary reperfusion techniques: primary percutaneous coronary intervention (PCI) or thrombolysis medications. There are different studies on the mortality of patients with fibrinolysis treatment, such as the GISSI-1 study, the ISIS-2 and the FFT group that present clinical evidence that reperfusion induced by fibrinolytic therapy, when quickly administered, results in a decrease in mortality. A retrospective, cross-sectional and descriptive study was carried out at the Queretaro General Hospital of patients entering the emergency department with STEMI type ACS. The survival rate after 30 days of patients with fibrinolysis and patients not having the treatment was compared. A survival rate of 100% was observed in patients with fibrinolysis and 92.3% in patients without it; nevertheless, there was no significant statistical difference ( $p=0.038$ ) (standard error, 0.1829). Broader studies are needed to evaluate the survival rate of patients handled with fibrinolysis.

**(Key words:** acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, elevation of ST segment, mortality, fibrinolysis)



## **DEDICATORIA.**

La razón más importante para trabajar en la escuela y en la vida es el placer de trabajar, el placer de su resultado y el conocimiento del valor del resultado para la comunidad... Albert Einstein

A ti Dios...ya sabes que te debo muchas

A mi Madre... La mujer más maravillosa que he podido conocer en esta vida, quien formó mi carácter, mi forma de ser, y que seguramente sabía que desde el cielo estaría siempre pendiente para darme un buen jalón de orejas cada vez que lo necesitara.

A mi Padre... El hombre a quién más admiro y de quien vivo orgulloso y que gracias a cada una de sus enseñanzas he podido cumplir cada uno de mis objetivos, simplemente mi mayor ejemplo a seguir.

A mis hermanas... quienes nunca han dudado en poner su granito de arena para que siempre siga adelante.

A ti Melissa, porque apareciste en mi vida en el momento menos pensado, pero en el momento justo y perfecto para ser mi compañera en este camino de la Vida hasta donde Dios nos lo permita. Sin tu ayuda este trabajo seguiría siendo solo un proyecto sin fin. Te amo.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A todos y cada uno de mis maestros en este largo camino de la Medicina, cada uno aportó y sigue aportando granitos de arena para que sea el médico que soy.

A mi Hospital General de Querétaro, mi casa por tantos días y noches, gracias a cada uno de los que ahí laboran, gracias por que han hecho de estos 3 años de los mejores que hasta hoy he vivido.

Al doctor José Luis González por todo su apoyo incondicional para que se pudiera cumplir este objetivo, gracias por tomarse el tiempo de asesorarme.

Al personal de Archivo clínico y estadística por su todo su apoyo y facilidades ofrecidas.

A cada uno de mis compañeros médicos residentes que siempre han estado cuando los he necesitado, gracias por enseñarme, gracias por compartir conmigo un día a la vez.

A mis pacientes, que me han tenido la paciencia suficiente para que crezca en esta especialidad tan hermosa y tan llena de satisfacciones, esto no tendría sentido sin ustedes.

## CONTENIDO.

	<b>Página (s)</b>
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice de Cuadros	vi
Índice de Figuras	vi
I. Introducción	1
II. Revisión de la Literatura	3
III. Metodología	28
IV. Aspectos éticos	29
V. Resultados	30
VI. Discusión	35
VII. Conclusiones	41
VIII. Literatura citada	42
IX. Apéndice	48
X. Datos de identificación	49
XI. Firma del investigador principal y de los investigadores asociados	51

## ÍNDICE DE CUADROS.

	<b>Título del Cuadro</b>	<b>Página (s)</b>
V.1	Relación demográfica de pacientes con IAMCESST o BRIHH fibrinolizados y no fibrinolizados en Hospital General Querétaro	32

## ÍNDICE DE FIGURAS.

	<b>Título de la Figura</b>	<b>Página (s)</b>
V. 1	Distribución por genero de pacientes con SICA tipo IAMCESST en el Hospital General de Querétaro	31
V. 2	Porcentaje de pacientes con fibrinólisis en el hospital General de Querétaro	32
V. 3	Sobrevida a 30 días en pacientes con SICA tipo IAMCESST en el Hospital General de Querétaro	34

## I. INTRODUCCION.

El infarto agudo del miocardio representa la causa número uno de muerte no traumática a nivel mundial, nuestro país no es la excepción, estimándose 500,000 decesos en los Estados Unidos y alrededor de 80,000 en nuestro país por dicha causa.

Desde finales de los años ochenta, la fibrinólisis es la terapia de reperfusión más ampliamente aplicada a los pacientes con infarto agudo con elevación del ST. Sin embargo, durante la última década, el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario se ha convertido en la estrategia de reperfusión preferida porque se asocia con tasas significativamente menores de reinfarto (el 3 contra el 7%), mortalidad a los 30 días (el 5 contra el 7%) e ictus hemorrágico (el 0,5 contra el 1%) que la fibrinólisis.

Es importante resaltar el efecto de la ICP en cuanto a la reducción de las tasas de mortalidad y de nuevos reingresos. La trombolisis ha revolucionado el tratamiento de urgencia del IAM, pero la ICP primaria se considera actualmente el mejor tratamiento de reperfusión y tiene éxito en más del 90% de los casos. No obstante, la trombolisis se continúa utilizando en muchos países, ya que la ICP requiere una organización compleja de los recursos sanitarios de la que no disponen muchos países.

En nuestro medio la terapia fibrinolítica debe considerarse como el tratamiento estándar del infarto agudo. Sin embargo, sólo un grupo reducido es considerado (< 30%) para reperfusión farmacológica. En nuestro medio contamos con agentes no fibrino-específicos como la estreptoquinasa y fibrino-específicos como alteplasa y tenecteplasa.

Revisando la evidencia en la literatura cada vez más se justifica la realización de procedimientos invasivos como son el cateterismo cardiaco en pacientes con

síndrome isquémico coronario con fines de reperfusión. En el Hospital General de Querétaro, SESEQ aún no se cuenta con dicha infraestructura, por lo que la fibrinólisis sigue siendo el principal modo terapéutico para pacientes con dicho padecimiento, en las primeras 6 hrs de evolución; por lo que es necesario tener un fundamento estadístico en nuestro hospital de acuerdo al impacto en la sobrevida de los pacientes tratados con este modo terapéutico, comparándolo con pacientes a quien no se le realizó dicho manejo por encontrarse fuera de ventana terapéutica o por presentar contraindicaciones. De este modo tener la evidencia del impacto de este manejo y tener bases para en un futuro tener las instalaciones necesarias para procedimientos invasivos y mejorar la sobrevida de los pacientes.

El objetivo de este trabajo es la comparación de sobrevida a 30 días de pacientes con SICA tipo IAMCESST fibrinolizados y pacientes con el mismo diagnóstico a quienes no se le dio manejo con dicho modo terapéutico, en el Departamento de Urgencias del Hospital General de Querétaro en el periodo de un año.

## II. REVISION DE LA LITERATURA.

### II.1 EPIDEMIOLOGIA

El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCESST) es indudablemente una afección frecuente que se acompaña de alta mortalidad y graves consecuencias funcionales. A la vez, disponemos de tratamientos eficaces para reducir notablemente dichas complicaciones si se aplican en tiempo y forma oportunos. El mecanismo principal en el IAMCESST es la oclusión trombótica de una arteria coronaria. El tratamiento se basa en reabrir esa arteria lo antes posible mediante dos técnicas de reperfusión coronaria, la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o la trombolisis farmacológica. (Alegría, et al., 2010)

Su historia natural y verdadera mortalidad del infarto es difícil de establecer por la heterogeneidad de definiciones y métodos para establecer el diagnóstico, así como por la alta mortalidad pre hospitalaria e incidencia de infartos sin expresión clínica. En estudios comunitarios la mortalidad estimada a 30 días es del 30 al 50% y la mitad se observa en las primeras dos horas. Esto no se ha modificado en las últimas décadas, en contraste con la reducción de la hospitalaria lograda gracias a las unidades de cuidados coronarios, terapia de reperfusión farmacológica y mecánica y nuevos antitrombóticos. (Van de Werf, et al, 2009)

Antes de la introducción de las unidades de cuidados coronarios (UCC) en la década de los sesenta, la mortalidad intrahospitalaria alcanzaba una media de un 25-30%. En la revisión sistemática de los estudios sobre mortalidad realizados en la era previa a la reperfusión de mediados de la década de los ochenta, se observó una mortalidad intrahospitalaria de un 16%. Con el uso generalizado de las intervenciones coronarias, agentes fibrinolíticos, tratamiento antitrombótico y prevención secundaria, la mortalidad total al mes se ha reducido

aproximadamente a un 4-6%, al menos en los pacientes participantes en estudios aleatorizados a gran escala y candidatos a fibrinólisis y/o intervención coronaria. No obstante, las tasas de mortalidad observadas en los registros son mucho más elevadas, lo que indica que los pacientes incluidos en estudios aleatorizados presentan un riesgo menor que los que se encuentran realmente. (Van de Werf, et al, 2009)

## II.2 DEFINICIÓN

La OMS define al infarto al miocardio en base a estudios de prevalencia como la presencia de por lo menos dos de los siguientes criterios: 1) signos y síntomas caracterizados por dolor torácico sugestivo de isquemia típico o atípico, 2) elevación de marcadores de macro necrosis, 3) cambios electrocardiográficos característicos. (García, et al., 2006)

Por la reciente aparición de biomarcadores (BM) de daño celular agudo, técnicas de imagen y nuevas evidencias sobre la fisiopatogenia del infarto sin elevación del ST surgió la necesidad de buscar una nueva definición actual que permita estandarizar estudios epidemiológicos<sup>2</sup> y clínicos (Thygesen, Alpert, 2007)

La definición de infarto agudo de miocardio (IAM) incluye diferentes perspectivas relativas a las características clínicas, electrocardiográficas, bioquímicas y patológicas. (Sociedad Europea de Cardiología, 2003)

## II.3 PRESENTACIÓN CLINICA

Los datos clínicos que se presentan son: dolor precordial opresivo, opresión o molestia retroesternal, molestia epigástrica, disnea de inicio súbito, síncope, debilidad intensa, edema agudo pulmonar sin una clara explicación. (García, et al., 2006).

En pacientes con un electrocardiograma normal o sin diagnóstico establecido de IAM, sin comorbilidad grave y ninguna causa alternativa obvia para sus síntomas, hay pocas manifestaciones clínicas útiles para el diagnóstico. La edad, género, duración de los síntomas y de la irradiación de dolor al brazo derecho fueron los únicos predictores independientes de Síndrome Isquémico Coronario Agudo (SICA). De estos, posiblemente sólo la irradiación de dolor en el brazo derecho, con un cociente de probabilidad de 2.9, proporciona información de diagnóstico que podría influir en la toma de decisiones clínicas. (Goodacre, et al., 2009)

## II.4 CLASIFICACIÓN

Según la Sociedad Europea de Cardiología se clasifica de la siguiente manera:

Tipo 1.-Infarto al miocardio espontáneo, relacionado a isquemia aunado a un evento coronario como una placa erosionada y/o ruptura, fisura o disección de la misma.

Tipo 2.-infarto al miocardio relacionado a isquemia, debido a incremento a la demanda de oxígeno o decremento en el aporte, por ejemplo espasmo coronario, embolismo coronario, embolismo, anemia, arritmias, hipertensión o hipotensión.

Tipo 3.- muerte cardíaca inesperada, incluyendo paro cardíaco a menudo después de signos y síntomas sugestivos de isquemia cardíaca, acompañado de presumiblemente nueva elevación de segmento ST, nuevo bloqueo de rama izquierda de haz de His, o evidencia de trombo fresco en una arteria coronaria por angiografía y/o necropsia, pero ocurriendo la muerte antes de que se puedan obtener muestras sanguíneas o un tiempo antes de que pudieran aparecer biomarcadores en sangre.

Tipo 4 a.- Infarto al miocardio asociado a intervención coronaria percutánea.

Tipo 4b.- Infarto al miocardio asociado con trombosis de *stent* documentado con angiografía o necropsia.

Tipo 5.- Infarto al miocardio asociado a cirugía de revascularización (Thygesen, Alpert, 2007)

En más del 85 % de los casos el mecanismo fisiopatológico es la ruptura de una placa asociada a inflamación, trombosis aguda, vasoconstricción y microembolización. La disminución abrupta del flujo coronario condicionará micro o macronecrosis, si no se activa la lisis endógena, o se establece un abordaje de reperfusión terapéutico efectivo. (García, et al, 2006)

Entre las causas infrecuentes del IAM se incluyen: espasmo coronario, embolia y trombosis coronaria en vasos normales no ateroscleróticos. Además, la necrosis subendocárdica concéntrica puede deberse a una isquemia y reperfusión global en los casos de parada cardíaca prolongada con reanimación. La isquemia miocárdica comparte características con otros tipos de necrosis de los miocitos, como los causados por la inflamación, pero los cambios específicos son secundarios a una hipoxia de los miocitos que varía según la longitud de la oclusión del vaso, el tiempo transcurrido entre la oclusión y la reperfusión, y la presencia de circulación colateral. (Burke, et al., 2007)

## II.5 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

1. *Patología.* Después de una obstrucción del 100% del flujo coronario por 15 minutos se inicia la necrosis celular, caracterizada por coagulación o contracción por bandas de necrosis con apoptosis la cual se establece a las 4 o 6 horas, dependiendo de la presencia de circulación colateral, oclusión coronaria intermitente, miocardio pre-acondicionado y sensibilidad de miocitos. Estos hallazgos asociados a infiltración de leucocitos definen un infarto *agudo o en*

*evolución* (6 horas a 7 días). La presencia de monocitos y fibroblastos, sin leucocitos polimorfonucleares establece un infarto *reciente o en cicatrización* (7 a 28 días). La presencia de tejido fibroso sin infiltración celular identifica un infarto *antiguo o cicatrizado* (> 28 días). Por su tamaño se clasifican en microscópicos (necrosis focal), pequeños (< 10%), medianos (10 a 30%) y masivos (> 30%). De acuerdo a su localización en anterior, inferior, lateral, posterior o septal. (García, et al, 2006)

2. *Bioquímica*. La necrosis miocárdica se manifiesta por proteínas liberadas en la circulación como: troponinas cardíacas (TC) T, I y C, mioglobina, creatina-fosfoquinasa (CK), su componente ligado al miocardio (CK-MB) e isoformas, deshidrogenasa láctica (DHL) y sus isoenzimas. La troponina T e I tiene la mayor sensibilidad y especificidad y su principal uso es estratificar el riesgo en síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación del ST. Otra alternativa con menor especificidad, pero con extenso uso clínico es la CK-MB cuya principal fortaleza es tener una curva de rápido descenso, por lo que es una importante alternativa en casos de reinfarto, a diferencia de la troponina cuyos niveles se mantienen elevados hasta por 21 días. (García, et al, 2006; Roberto, 2007)

3. *Electrocardiografía*. En el infarto agudo tiene alta sensibilidad para demostrar isquemia y necrosis a través de cambios en el ST-T y presencia de ondas Q patológicas. Cuando estas alteraciones quedan enmascaradas o no se presentan, el diagnóstico depende de biomarcadores de respuesta temprana y tardía. Un análisis apropiado identifica la localización y la extensión del miocardio en riesgo y diferentes estadios de su evolución. El bloqueo de rama derecha no impide establecer el diagnóstico de infarto a diferencia de la rama izquierda del haz de His el cual puede ocultar los cambios del segmento ST y onda T. En presencia de este trastorno de conducción una onda Q en V5 y V6 asociado o no a pérdida del voltaje del QRS en V4, V5 y V6 sugieren un infarto septal. La presencia de RS en V4, V5 y V6 como expresión de la derivación intracavitaria del ventrículo izquierdo podría sugerir una lesión transmural anterior. Sin embargo, en

presencia de este trastorno de conducción, estos hallazgos no permiten establecer la diferencia entre un evento agudo o una necrosis. (García, et al, 2006)

Establecer el diagnóstico de IAM en la presencia de la izquierda bloqueo de rama puede ser problemático, ya que el segmento ST o bien se eleva o se deprime, y simula o enmascara un patrón de infarto. Estos cambios secundarios del segmento ST se desplazan a la dirección opuesta de la mayor componente del complejo QRS (es decir, discordante). (Wang, et al., 2003)

Cuando estos cambios son concordantes, son específicos para el infarto agudo de miocardio. Sin embargo, en el bloque de rama izquierda, los complejos QRS son en su mayoría negativos en las derivaciones V1 a V3, y la elevación del segmento ST de un infarto anteroseptal no puede manifestarse como una concordante del segmento ST. Otro criterio que se ha propuesto para el reconocimiento de un infarto anteroseptal es elevación del segmento ST de 5 mm o más. (Wang, et al., 2003)

Electrocardiográficamente la evolución de un infarto con elevación del ST se divide en cuatro fases: hiperagudo, agudo, subagudo y crónico. La primera fase es la manifestación más temprana y se puede observar una onda T alta acuminada que posteriormente se convertirá en una elevación del ST. La depresión del ST como expresión de cambios recíprocos (desnivel horizontal o negativo del ST opuesto a la elevación del ST) indica un infarto más extenso o ruptura múltiple. (García, et al, 2006)

*4. Alteraciones funcionales.* Diversas técnicas de imagen pueden evaluar anomalías de la perfusión miocárdica como angiografía radionuclear, tomografía computada por emisión de fotón único, SPECT y resonancia magnética nuclear. Mediante otras técnicas se puede evaluar la contractilidad y función ventricular (ecocardiografía, SPECT y RMN). En la evaluación inicial la ecocardiografía bidimensional ofrece información valiosa en relación a la extensión

de las alteraciones de la movilidad, identifica complicaciones mecánicas, isquemia a distancia, permite conocer la fracción de expulsión y descarta patologías que se comportan como un infarto. (Garcia, et al, 2006)

## II.6 TERAPÉUTICA

Los médicos de emergencias juegan un papel clave en la correcta evaluación y posteriormente en el manejo inicial de pacientes con IAMCESST. Aunque el algoritmo de tratamiento inicial se basa en la terapia de reperfusión elegida, existen múltiples terapias complementarias. El tratamiento inicial con,  $\beta$ -bloqueantes, oxígeno, aspirina, nitroglicerina y analgesia, etc., debe ser considerada como terapia estándar independientemente de la estrategia de reperfusión elegida. (Diercks, et al., 2008)

El punto más importante en el manejo de IAMCESST es minimizar el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la terapia de reperfusión (fibrinólisis o intervención coronaria percutánea [ICP]). La meta es que la fibrinólisis para comenzar menos de 30 minutos desde el momento del primer contacto del paciente con el cuidado de la salud sistema, o para el inflado del balón para ICP para comenzar en menos de 90 minutos. (Campbell, Green, 2009)

## III. 7 TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

### Perspectiva histórica.

En 1933, Tillet y Garner aislaron una sustancia fibrinolítica de *Streptococcus beta-hemolítico*, que fue nombrado más tarde estreptoquinasa. Rentrop et al. (1981) utilizando angiografía coronaria mostró que la administración intracoronaria de estreptoquinasa causó la lisis de trombos en las coronarias en pacientes con infarto agudo de miocardio. En 1971, un Grupo de trabajo europeo dirigido por Marc Verstraete demostró en un estudio multicéntrico en el que el uso

de estreptoquinasa en el infarto al miocardio disminuyó la tasa de mortalidad hospitalaria del 26,3% al 18,5%. Markis y colegas demostraron en 1981 que la administración de estreptoquinasa intracoronaria presenta efectiva recuperación del miocardio isquémico en pacientes con infarto al miocardio en evolución. (Kiernan, et al., 2007)

Durante la década de 1980, Rijken y Collen fueron capaces de purificar a partir de líneas celulares de melanoma humano una sustancia llamada activador del plasminógeno extrínseco que más tarde fue rebautizado activador del plasminógeno tisular (tPA). En 1984, el tPA fue probado en siete pacientes con infarto agudo al miocardio; la pronta trombólisis se produjo en seis pacientes. (Kiernan, et al., 2007)

La terapia fibrinolítica debe considerarse como el tratamiento estándar del infarto agudo. Se requirió una década de investigación para entender la fisiopatogenia, aceptar que la oclusión por un trombo es la causa directa del infarto y que al restaurar la permeabilidad de la arteria responsable es posible rescatar miocardio en riesgo. No obstante esta evidencia y los avances obtenidos, sólo un grupo reducido es considerado (< 30%) para reperfusión farmacológica. En nuestro medio contamos con agentes no fibrino-específicos como la estreptoquinasa y fibrino-específicos como alteplasa y tenecteplasa. A través de niveles de evidencia ponemos a consideración recomendaciones contextualizadas a nuestro medio para identificar pacientes que pudieran obtener el mayor beneficio con el menor riesgo de complicaciones hemorrágicas. (García, et al, 2006)

EL principal defecto de esta estrategia de reperfusión radica en el porcentaje no despreciable de fracaso terapéutico y reoclusión por fenómenos de resistencia y retrombosis. El conocimiento actual de la fisiopatología subyacente a la trombosis coronaria sugiere que la terapia fibrinolítica puede fracasar para inducir lisis óptima del trombo y refuerza el raciocinio para combinar estrategias antitrombóticas y de reperfusión. Podría mejorar su efectividad, un tratamiento

adjunto antiplaquetario y antitrombínico intenso y moderno, que a través de diferentes mecanismos modifique los principales componentes del trombo coronario. (Jerjes, et al., 2003)

Inicialmente para mejorar la reperfusión el estudio *GUSTO I* aceleró el régimen de alteplasa (fibrinolítico de segunda generación) de 3 horas a 90 minutos. Este nuevo régimen demostró ser superior a la infusión tradicional de estreptoquinasa al disminuir la mortalidad en la fase aguda en un 1%. (5.9% vs 7.1%). Sin embargo, este resultado debe analizarse con cuidado sobre la base de que en este estudio existe: a) diseño abierto, b) mayor porcentaje de procedimientos de revascularización urgente en el grupo alteplasa (9.5% vs 8.5%), c) en pacientes no-norteamericanos, la disminución en la mortalidad no pudo reproducirse (6.9% y 7.3%, p NS) y d) en Norteamérica la mayor parte del grupo alteplasa ingresó en las primeras tres horas del inicio de los síntomas. (Media 2.8 horas). (Jerjes, et al., 2003)

En México, en un intento por lograr la reperfusión y siguiendo la tendencia de una infusión rápida, como propuso el estudio *GUSTO I*, se aceleró el régimen convencional de estreptoquinasa y alteplasa a 20 y 60 minutos, respectivamente. El régimen acelerado de estreptoquinasa tuvo el mismo margen de seguridad en términos de complicaciones hemorrágicas y de efectos colaterales (hipotensión), en relación con la infusión de 60 minutos. Los pacientes en el régimen acelerado tuvieron mejor fracción de expulsión (p 0.001) con mortalidad a 5 y 30 días similar para ambos grupos. En el grupo con infusión acelerada de estreptoquinasa, se identificaron variables de seguridad que podrían evitar un estado de hipotensión grave como: edad < 60 años, peso > 70 kg, tensión arterial diastólica entre 80 y 100 mmHg y no haber recibido vasodilatadores, diuréticos ni analgésicos por vía endovenosa. Este perfil de seguridad limita el empleo de este régimen a un número muy reducido de pacientes. (Jerjes, et al., 2003)

El estudio multicéntrico que aceleró la infusión de alteplasa a 60 minutos, observó signos indirectos de reperfusión (80%), complicaciones hemorrágicas (8%) y a 30 días excelente sobrevida (95%). Este estudio, además de conocer en nuestro medio seguridad y efectividad, simplifica aún más la infusión de alteplasa. En nuestro medio, ambos regímenes acelerados (estreptoquinasa y alteplasa) demostraron un grado similar de seguridad y efectividad en relación con los tradicionales. La baja incidencia de hipotensión y anafilaxia observada con alteplasa, establece a este régimen como una alternativa atractiva. (Jerjes, et al., 2003)

Ante una oclusión completa por aterotrombosis, el objetivo de cualquier estrategia de reperfusión es mejorar el flujo de la arteria epicárdica y la perfusión tisular, para lograr mejor evolución. Evidencias recientes sugieren la coexistencia de flujo TIMI III con mala perfusión tisular, esto establece la necesidad de reconsiderar la *“hipótesis de la arteria abierta”* y extenderla a un concepto más moderno y funcional: la *“hipótesis de la vasculatura abierta”*. Esta se caracteriza por un flujo dependiente de tiempo, temprano y completo en la circulación epicárdica y completo y sostenido en la microcirculación. Lo primero puede alcanzarse con estrategias de reperfusión mecánica y lo segundo a través de reperfusión farmacológica. Los límites de la reperfusión con TF podrían romperse al combinar lo mejor de la reperfusión farmacológica (rapidez y mejor perfusión tisular) y mecánica (mejor y definitivo flujo). (Jerjes, et al., 2003)

## **II.8 EVIDENCIA DEL BENEFICIO**

El beneficio del tratamiento fibrinolítico está bien establecido: previene aproximadamente 30 muertes precoces por cada 1,000 pacientes tratados, con la prevención de 20 muertes de cada 1,000 pacientes tratados entre las 7 y las 12 h. posteriores a la aparición de los síntomas. En general, el beneficio absoluto más elevado se observa en los pacientes con mayor riesgo, aunque proporcionalmente el beneficio puede ser similar. En un subgrupo de 3,300 pacientes mayores de 75 años que se presentaron en las primeras 12 h tras la aparición de los síntomas de

IAMCEST o bloqueo completo de rama, el tratamiento fibrinolítico redujo significativamente las tasas de mortalidad. (Van de Werf, et al, 2009)

## II. 9 SELECCIÓN DEL PACIENTE PARA TERAPIA FIBRINOLÍTICA

### A) Indicación absoluta

Nivel de evidencia I A

- Dolor torácico sugestivo de isquemia > 20 minutos
- Elevación persistente del segmento ST
  - > 0.1 mV en dos o más derivaciones bipolares
  - > 0.2 mV en dos derivaciones precordiales subyacentes
- Killip y Kimbal I y II
- Bloqueo nuevo o presumiblemente nuevo de la rama izquierda del haz de His (BRIHH)
  - < 6 horas de inicio de los síntomas
  - Sin contraindicación absoluta

(Garcia, et al, 2006)

### *Tiempo transcurrido hasta la administración de tratamiento*

La terapia fibrinolítica debe iniciarse en un tiempo < 30 minutos de su ingreso a urgencias a menos que sea posible realizar ICP por personal experimentado en un lapso óptimo. En más de 300,000 pacientes, la TF asociada a heparina no fraccionada y ácido acetilsalicílico (AAS) ha demostrado en la fase aguda y a 30 días reducir mortalidad y eventos adversos. Estos resultados se han sostenido con fibrinolíticos de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> generación, con regímenes estándar, acelerados o bolos y con diferentes tratamientos adjuntos. Estudios de seguimiento y meta-análisis sugieren que el beneficio de la fase aguda podría extenderse más allá de la hospitalización. (Garcia, et al, 2006)

El beneficio máximo se obtiene entre las 0 a 2.5 horas del inicio de los síntomas y se expresa por 34 sobrevivientes/1,000 tratados/hora con tratamiento temprano. El grupo que recibe TF en las primeras 2 horas obtiene el mayor beneficio en términos de eventos adversos y mortalidad en comparación con > 2 horas (20% *versus* 44%,  $p = 0.001$ ). Estos resultados demuestran que la relación entre el retardo en el tratamiento y reducción absoluta de mortalidad, se describe mejor por una ecuación de regresión no-lineal que por una lineal y establece bases suficientes para entender el concepto de la “hora dorada”. En presencia de BRIHH también se observó una significativa reducción de la mortalidad absoluta (30/1,000) dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas. Esto implica establecer programas en los servicios de urgencias con personal médico y paramédico para iniciar reperfusión farmacológica en < 30 minutos de su ingreso. (García, et al, 2006).

### **B) Terapia fibrinolítica tardía (> 6 horas de inicio de los síntomas)**

#### *Nivel de evidencia IIb B*

Después de 4 horas de isquemia sostenida se establece necrosis y daño miocárdico irreversible, no obstante, la TF tardía a través de algunos mecanismos podría disminuir mortalidad cardiovascular en IMEST sin disfunción ventricular. Esta evidencia se desprende de tres estudios multicéntricos realizados a principio de la década de los años noventa. En el estudio EMERAS en términos de mortalidad no se observó ningún beneficio en los que recibieron TF tardía. En el LATE los que recibieron TF entre 6 y 12 horas del inicio de los síntomas tuvieron mejor sobrevida a 35 días (8.9% vs 12%,  $p = 0.02$ ). Este beneficio estuvo directamente relacionado con mayor porcentaje de hemorrágica cerebral, sin embargo, a 6 meses no se observó ninguna diferencia en sobrevida y eventos adversos. En el estudio TAMI-6 los que recibieron TF (6 y 24 horas) tuvieron mayor recanalización de la arteria responsable del infarto (65% vs 27%) y a 6 meses se observó menor remodelación ventricular. El beneficio de la TF dentro de

las primeras 12 horas también parece extenderse al grupo con BRIHH por una sobrevida aproximada de 20/1,000 pacientes. (García, et al, 2006)

En nuestro medio sólo un estudio demostró resultados similares, sin embargo, algunas limitaciones como muestra reducida, ausencia de angiografía coronaria y la inclusión de infartos no extensos, impidió establecer si el beneficio se podía atribuir a la TF tardía o a otros mecanismos como recanalización por lisis endógena, enfermedad coronaria no-crítica, etc. Todos estos datos sugieren que la TF > 12 horas no ofrece ningún beneficio y aunque no existe suficiente evidencia para extender esta terapéutica entre 6 y 12 horas, algún grupo se podría beneficiar a través de mecanismos que atenúan la isquemia (miocardio preacondicionado o circulación colateral). Al no existir una forma objetiva para estratificar este grupo, es muy difícil identificar pacientes que pudieran beneficiarse y no conocemos el riesgo/ beneficio que implica este proceso. (García, et al, 2006)

El análisis de ensayos clínicos en los que más de 6.000 pacientes fueron asignados de forma aleatoria a fibrinólisis pre-hospitalaria o intrahospitalaria muestra una reducción significativa (17%) de la mortalidad precoz con el tratamiento pre-hospitalario. En un metanálisis de 22 ensayos clínicos se observó una reducción mucho más importante de la mortalidad en los pacientes tratados durante las primeras 12 h que en los que recibieron tratamiento más tarde. Estos datos respaldan la instauración pre-hospitalaria de tratamiento fibrinolítico siempre que dicho tratamiento de reperfusión esté indicado. Análisis más recientes de varios estudios clínicos y datos derivados de registros confirman la utilidad clínica de la fibrinólisis prehospitalaria. En la mayoría de los estudios mencionados se obtuvieron resultados similares a los de estudios sobre ICP primaria siempre que la angiografía y la ICP tempranas se realizaran en pacientes que necesitaban dicha intervención. Sin embargo, no se ha investigado de forma prospectiva y con un tamaño de muestra adecuado si la fibrinólisis prehospitalaria se asocia a un

resultado clínico igual o mejor que la ICP primaria en los pacientes que llegan pronto al hospital. (Van de Werf, et al, 2009)

## **II.10 RIESGOS DE LA FIBRINÓLISIS**

La hemorragia grave, hemorragia intracraneal específicamente, es la complicación más temida de la terapia fibrinolítica. El fracaso para restablecer la perfusión coronaria después de la administración de un agente fibrinolítico también es un escenario común. (Kiernan, et al., 2007)

El tratamiento fibrinolítico se asocia a un pequeño, pero significativo exceso en la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV), riesgo que se concentra en el primer día de tratamiento. Los ACV tempranos pueden atribuirse en gran medida a hemorragia cerebral; los ACV más tardíos generalmente son trombóticos o embólicos. (Van de Werf, et al, 2009)

La edad avanzada, el bajo peso corporal, el sexo femenino, la enfermedad cerebrovascular previa y la hipertensión sistólica y diastólica en el ingreso son predictores significativos de hemorragia intracraneal. En los últimos estudios realizados, el sangrado intracraneal ocurrió en un 0,9-1% del total de la población estudiada. Los sangrados no cerebrales importantes (complicaciones de sangrado que requieren transfusión sanguínea o que ponen en peligro la vida) pueden ocurrir en un 4-13% de los pacientes tratados. Los orígenes del sangrado se relacionan frecuentemente con el procedimiento. (Van de Werf, et al, 2009)

Las complicaciones hemorrágicas tras la terapia fibrinolítica pueden variar de leves como sangrado gingival hasta hemorragia intracraneal. (Naples, et al., 2008)

El sangrado después de la fibrinólisis ocurre con mayor frecuencia en el acceso venoso o en los sitios de punción vascular. Los procedimientos invasivos

debe ser limitados después de ser administrada la fibrinólisis. Si el sangrado se produce en un sitio compresible, a continuación, la presión directa se debe utilizar para minimizar el sangrado. El sangrado gastrointestinal se ha demostrado en estudios como la forma más común de sangrado espontáneo grave. Las transfusiones de sangre deben ser administradas a pacientes con compromiso hemodinámico con sangrado gastrointestinal. Sólo una minoría de pacientes, menos de 1% en la mayoría de los estudios, que reciben terapia fibrinolítica desarrollan hemorragia intracraneal (HIC). Varios estudios han examinado factores del paciente que pueden indicar un mayor riesgo de HIC después la fibrinólisis.

(Naples, et al., 2008)

Características de los pacientes asociados con mayores tasas de HIC después de terapia fibrinolítica son las siguientes:

- Edad mayor a 75 años
- Mujer
- Raza Negra
- Antecedentes de accidente cerebrovascular
- Presión arterial sistólica mayor a 160 mm Hg en el ingreso
- Presión diastólica arterial mayor a 100 mm Hg en el ingreso
- El bajo peso corporal
- Niveles de factor activador del plasminógeno tisular mayor a 1.5 mg / kg.

(Naples, et al., 2008)

A pesar de estos factores de riesgo no son contraindicaciones para la fibrinólisis, el reconocimiento de su presencia permite que el médico del servicio de emergencias a estimar mejor el riesgo de hemorragia intracraneana (HIC).

(Kiernan, et al., 2007)

Cualquier cambio en el estado neurológico incluyendo déficit de atención, la actividad convulsiva, o cambio en el estado mental que ocurre durante o después

de la terapia fibrinolítica se presume que es de HIC mientras no se pruebe lo contrario. El tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante se debe suspender hasta que la neuroimagen se lleva a cabo. Si HIC está presente, el plasma fresco congelado y crioprecipitado se pueden utilizar para restablecer los niveles de fibrinógeno. (Kiernan, et al., 2007)

La protamina se debe dar a para invertir el efecto de la heparina, y transfusiones de plaquetas puede ser necesarias si los tiempos de sangrado se prolongan. 3-aminocaproico es una opción para la reversión de la fibrinólisis al inhibir la activación del plasminógeno a plasmina. Se debe tener mucha precaución antes de la administración, ya que su uso puede causar trombosis sistémica significativa. (Naples, et al., 2008)

Además del manejo de la coagulopatía fibrinolítica inducida, pacientes con HIC también puede requerir otras intervenciones médicas y valoración por neurocirugía. Si existen dudas sobre la presión intracraneal, entonces los métodos tales como elevar la cabecera de la cama, la optimizar presión arterial, la administración de manitol, y la intubación endotraqueal con hiperventilación puede ser necesarias. (Naples, et al., 2008)

La administración de estreptocinasa puede asociarse a hipotensión, pero son raras las reacciones alérgicas. No está indicada la administración sistemática de hidrocortisona. En caso de hipotensión, se interrumpirá temporalmente la infusión y se mantendrá al paciente en decúbito supino con los pies levantados. En algunos casos puede ser necesaria la administración de atropina o la expansión de volumen intravascular. Nunca se volverá a administrar estreptocinasa debido a la presencia de anticuerpos que pueden impedir su actividad y el riesgo de reacciones alérgicas. (Kiernan, et al., 2007)

## **II.11 FALLO DE LA FIBRINÓLISIS.**

La falla en la reperfusión ha sido definida por la por la ACC-AHA como ausencia de al menos algún tipo de normalización de la elevación del segmento ST 60 a 90 minutos después del inicio de la terapia con fibrinolítico , los síntomas persistentes (por ejemplo, dolor torácico, disnea), o inestabilidad eléctrica o hemodinámica. (Naples, et al., 2008)

Se han realizado varios estudios aleatorizados para evaluar el beneficio de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) de rescate versus tratamiento conservador o fibrinólisis repetición. En las instalaciones que no tienen capacidades ICP, los beneficios potenciales de la ICP de rescate debe ser valorada con el riesgo de transporte de emergencia de un paciente con presunta fibrinólisis fallida. (Naples, et al., 2008)

En cuanto a los factores de riesgo que predisponen a los pacientes a un fallo fibrinolítico, un pequeño estudio de Deepa y Mishra (2005), se ha encontrado que los pacientes con más de tres factores de riesgo de enfermedad de las arterias coronarias estaban en mayor riesgo de fibrinólisis fallida que los que tienen menos de tres factores de riesgo. Este fue un estudio limitado, pero puede servir como un catalizador para la investigación adicional en cuanto a características de alto riesgo del fracaso de la fibrinólisis. (Naples, et al., 2008)

## **II. 12 COMPARACIÓN DE FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS**

En el estudio GUSTO, la infusión acelerada del agente activador tisular del plasminógeno (t-PA) específico de la fibrina alteplasa y heparina intravenosa

concomitante ajustada al tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) resultó en 10 muertes menos cada 1.000 pacientes tratados, comparada con la estreptocinasa, a costa de 3 accidentes cerebro vasculares (ACV) adicionales. (Van de Werf, et al, 2009)

Al evaluar los beneficios clínicos netos del t-PA (supervivencia sin déficit neurológico), hay que tener en cuenta que sólo 1 de los 3 ACV adicionales sobrevivió con déficit neurológico residual. Se han estudiado distintas formas del t-PA. El doble bolo de r-PA (reteplasa) no ofrece ninguna ventaja sobre la infusión acelerada de t-PA, excepto por su fácil administración. El bolo único de TNK-tPA ajustado al peso (tenecteplasa) es equivalente al t-PA acelerado en cuanto a la mortalidad a los 30 días, pero se asocia a menor tasa de sangrados no cerebrales y menor necesidad de transfusiones sanguíneas. El tratamiento fibrinolítico en forma de bolo es más fácil de administrar en el contexto pre-hospitalario. (Kiernan, et al., 2007)

## **II. 13 APLICACIÓN PREHOSPITALARIA TERAPIA FIBRINOLITICA**

Cuando se dispongan de los recursos necesarios: personal médico o paramédico entrenado y con capacidad para analizar o enviar los datos electrocardiográficos al hospital para supervisión, se recomienda la fibrinólisis pre-hospitalaria siempre que el tratamiento fibrinolítico sea la estrategia de reperfusión indicada. El objetivo es comenzar el tratamiento fibrinolítico durante los primeros 30 min tras la llegada de la ambulancia. Para los pacientes que ingresan en el hospital, un objetivo realista es iniciar la fibrinólisis durante los primeros 30 min (tiempo puerta-aguja). (Van de Werf, et al, 2009)

## II.14 CONTRAINDICACIONES AL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

### Absolutas

- a) Hemorragia activa
- b) Hemorragia intracraneal de cualquier fecha
- c) Síndrome aórtico agudo
- d) Cirugía mayor vascular neurológica, aórtica o intramedular en las últimas 3 semanas
- e) Hemorragia de tubo digestivo en las últimas 4 semanas
- f) Hipertensión arterial grave sin control (TA diastólica > 110 mm Hg/sistólica > 180 mm Hg) (García, et al, 2006)

### Relativas

- a) Cirugía mayor, parto, biopsia o punción en órgano no compresible, o hemorragia digestiva en los últimos 10 días
- b) Accidente vascular cerebral isquémico en los últimos dos meses
- c) Traumatismo grave en los últimos 15 días
- d) Cirugía neurológica en los últimos 30 días
- e) Descontrol hipertensivo que responde a tratamiento
- f) Punción arterial o venosa reciente
- g) Reanimación cardiopulmonar traumática
- h) Trombocitopenia < 100,000/mm<sup>3</sup>
- i) Embarazo
- j) Anticoagulación oral con INR > 3.0 (García, et al, 2006)

## II. 15 RÉGIMEN FIBRINOLÍTICO

### 1. Estreptoquinasa 1,500,000 UI en 60 ó 30 minutos

*Nivel de evidencia I A*

Esta proteína bacteriana producida por el estreptococo es el prototipo de los llamados no-fibrino específico o fibrinolíticos indirectos, se une al plasminógeno y convierte al plasminógeno en plasmina. Activa tanto la plasmina circulante como la ligada al plasminógeno induciendo un estado de plasminemia sistémica con depleción secundaria del fibrinógeno, plasminógeno y factores V y VIII. Esta “lisis sistémica” crea un estado sostenido de hipocoagulabilidad que puede reducir el riesgo de retrombosis. Los pacientes que reciben estreptoquinasa pueden desarrollar anticuerpos antiestreptoquinasa alcanzando niveles máximos 10 días después de la infusión. (Garcia, et al, 2006)

Esto se expresa clínicamente por reacciones alérgicas que en las formas leves incluyen eritema cutáneo, escalofríos, etcétera y las graves pueden condicionar un estado de anafilaxia. La liberación de bradicinina contribuye a un estado de hipotensión el cual se puede observar al inicio de la infusión o después de las primeras 750,000 UI. Cuando se presenta podría ser útil la posición de Trendelenburg, utilizar soluciones endovenosas, dobutamina en dosis alfa o algún antihistamínico. No se recomienda suspender la infusión ni el empleo de esteroides como profilaxis. El régimen estándar de estreptoquinasa disminuyó en forma significativa mortalidad y eventos adversos, y por su accesibilidad es el más utilizado a nivel mundial. La baja incidencia de complicaciones hemorrágicas lo convierte en el fibrinolítico de elección en grupos de riesgo alto. Considerando que no existe el fibrinolítico ni el régimen ideal, se ha buscado un equilibrio entre rápida reperfusión, sobrevida y complicaciones hemorrágicas. Al acelerar la infusión de alteplasa a 90 minutos el estudio *GUSTO-I*, demostró que una reperfusión rápida y temprana se relaciona directamente con una mejor evolución y que, en términos de sobrevida, este régimen fue superior al de estreptoquinasa,

pero incrementando la incidencia de complicaciones hemorrágicas. Previamente, los estudios *GISSI-2* e *ISIS-3* no demostraron ninguna diferencia en términos de mortalidad entre ambos regímenes. (García, et al, 2006)

En nuestro medio al acelerar el régimen estándar de estreptoquinasa a 20 minutos se demostró mejor fracción de expulsión ( $p < 0.001$ ) en comparación con los que recibieron la infusión estándar, sin ninguna diferencia en mortalidad. El perfil clínico de seguridad para evitar un estado de hipotensión con esta infusión incluye: edad  $< 60$  años, peso  $> 70$  kg, TA diastólica entre 80 y 100 mmHg y no haber recibido vasodilatadores, diuréticos ni analgésicos por vía endovenosa. Este perfil limita el empleo de este régimen a un número reducido de pacientes. (García, et al, 2006)

## **2. Alteplasa 100 mg en 90 ó 60 minutos**

### *Nivel de evidencia I A*

Es una molécula dominante de cadena única del rt-PA, clonada y producida por tecnología recombinante del DNA. Deriva de una proteasa serina natural fisiológicamente idéntica al activador del plasminógeno endógeno humano y en su estado natural se produce en el endotelio vascular. Es el prototipo de los llamados fibrino específicos o fibrinolíticos directos. Los inhibidores del activador del plasminógeno inhiben su efecto en humanos y no es antigénica por lo que reacciones alérgicas y anafilaxia son poco frecuentes. Su administración rara vez se suspende por hipotensión secundaria y en presencia de cifras de TA en límites inferiores por causa no cardiogénica (vasodilatadores, hipovolemia, etcétera) es posible iniciar la infusión. Por su mayor especificidad sobre la fibrina induce reperfusión coronaria más temprana con depleción moderada del fibrinógeno, pero la incidencia de hemorragia intracraneal es mayor. Otra ventaja teórica sobre los no-fibrino específicos es una mayor lisis de la fibrina ligada al trombo. La infusión acelerada de Neuhaus en 90 minutos<sup>82</sup> cobró popularidad en relación al régimen aprobado por la FDA al salvar 10 de cada 1,000 infartos y prevenir 1 de cada 7

fallecimientos. El estudio GUSTO-I94 demostró que un régimen moderno y acelerado de alteplasa es superior a la infusión lenta y antigua de estreptoquinasa por una perfusión temprana, rápida y sostenida de la arteria relacionada con el infarto. Este régimen disminuyó la mortalidad en un 1% en norteamericanos < 60 años, con infarto anterior, en Killip y Kimbal I y dentro de las primeras 4 horas del inicio de los síntomas. El mayor porcentaje de revascularización urgente se realizó en este grupo (9.5% *versus* 8.5%) lo que pudo incidir en la mortalidad y explicar la inconsistencia observada sobre este mismo objetivo en el resto de los países participantes. No obstante, el GUSTO-I probó que una infusión acelerada es mejor que una infusión estándar y que acelerar la infusión de otros regímenes podría ser una estrategia alterna de reperfusión. También estableció que posiblemente aún no se ha dicho la última palabra en relación a cuál es el mejor régimen fibrinolítico. Un estudio alemán angiográfico de fase II demostró que con una infusión de alteplasa en 60 minutos es posible obtener flujo TIMI III mayor del 80%. Previamente un estudio cooperativo realizado en nuestro medio con este mismo régimen demostró reperfusión en el 80%, complicaciones hemorrágicas en un 8% y a 30 días una sobrevida del 95%. Estos resultados permiten establecer a este régimen como la alternativa lógica en México. Ambos estudios establecieron la seguridad y efectividad del régimen de alteplasa en 60 minutos y simplificaron la infusión de 90 minutos. (García, et al, 2006)

### **3. Tenecteplasa bolo único de 5 a 10 segundos en dosis por kilogramo de peso**

*Nivel de evidencia I A*

Es similar a la forma nativa del rt-PA y difiere por tres sustituciones en la cadena del aminoácido. Una treonina es reemplazada por aspargina, la cual se agrega a un sitio glucosilado en la posición. Una aspargina es sustituida por glutamina modificando un sitio glucosilado en la posición 117 y finalmente se reemplazan cuatro aminoácidos en la proteasa dominante (lisina, histidina,

arginina y arginina) por cuatro residuos de alanina. En comparación con alteplasa, estas mutaciones en modelos animales aumentan la vida media, incrementan la especificidad a la fibrina y confiere mayor resistencia a la inhibición inducida por el inhibidor del activador del plasminógeno - 1. En humanos tiene una depuración plasmática más lenta que alteplasa, por lo que su vida media tiene un rango de 11 a 20 minutos en relación con 3 a 5 minutos de alteplasa. Tenecteplasa es más fibrino-específico que la alteplasa, el cual en este aspecto es mejor que estreptoquinasa o reteplasa. Los niveles del plasminógeno y fibrinógeno sistémico caen del 5 al 15% en las primeras 6 horas después de 30 a 50 mg en relación al 40 ó 50% después de una dosis de alteplasa. El consumo de alfa-2 antiplasmina y del inhibidor de plasmina, así como el incremento del complejo antiplasmina – alfa – 2 plasmina es cuatro o cinco veces mayor con alteplasa que con tenecteplasa. La efectividad de este fibrinolítico de tercera generación en un bolo único de 5 a 10 segundos se explica por mayor fibrino especificidad y porque no induce el fenómeno de “secuestro del plasminógeno”. El estudio ASSENT-2101 demostró mejor flujo TIMI III con tenecteplasa en comparación con alteplasa y el ASSENT-3 estableció un sinergismo benéfico entre tenecteplasa y enoxaparina, al establecer la mortalidad más baja (5.4%) observada en un estudio de infarto agudo y TF. El grupo que recibió heparina no fraccionada tuvo el menor porcentaje de complicaciones hemorrágicas y en todos existió un alto porcentaje (> 30%) de angioplastia o revascularización. El grupo tenecteplasa y heparina no fraccionada tuvo el mayor porcentaje de angioplastia urgente (14.4%,  $p < 0.0001$ ). (Garcia, et al, 2006)

#### **4. Readministración de un fármaco fibrinolítico**

En caso de evidencia de oclusión persistente, re-oclusión o re-infarto con elevación recurrente del segmento ST, el paciente debe ser trasladado inmediatamente a un hospital con servicio de ICP. Si la realización de una ICP de rescate no es posible, se considerará la administración de un agente fibrinolítico no inmunogénico siempre que sea un infarto de gran tamaño y el riesgo de

sangrado no sea alto, si bien en el estudio REACT la readministración de un agente fibrinolítico no proporcionó mejores resultados que el tratamiento conservador. (Van de Werf, et al, 2009)

## II. 16 EFECTOS DE LA TERAPIA FIBRINOLITICA SOBRE LA MORTALIDAD

El estudio *G/ISSI-1* (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocárdico-1), fue el primer estudio prospectivo que mostró convincentemente que la terapia trombolítica disminuye las tasas de mortalidad en el infarto agudo al miocardio. Este ensayo mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del 18% con respecto a las tasas generales de mortalidad hospitalaria en los pacientes tratados con estreptoquinasa dentro de las 12 horas de la aparición de los síntomas. El *ISIS-2* (Segundo Estudio Internacional de Supervivencia del infarto) mostró que la tasa de mortalidad a 35 días se redujo 23% con aspirina sola, 25% por estreptoquinasa sola, y 42% por combinación de aspirina y estreptoquinasa. (Kiernan, et al., 2007)

El grupo colaborativo FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists') agruparon los datos de nueve ensayos controlados de pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio. 45 000 pacientes que se presentaron con elevación del segmento ST o bloqueo completo de rama izquierda del haz de His tuvo una reducción de la mortalidad total del 30 por cada 1000 con el tratamiento dentro de las primeras 6 horas, 20 por cada 1000 con el tratamiento en 7 a 12 horas, y una reducción estadísticamente incierto, de 13 por cada 1000 en el tratamiento más allá de 12 horas. Estos ensayos de gran tamaño proporcionan evidencia clínica que la reperusión inducida de forma de trombolítico, cuando se administra de una manera oportuna, resulta en una mejora en la mortalidad más allá de la lograda con placebo. (Kiernan, et al., 2007)

Si el tratamiento inicial para el IAMCESST es el tratamiento fibrinolítico, es necesaria una estrategia para los pacientes en los que el tratamiento no da

resultado. Una opción es la ICPr. En cardiología intervencionista, la literatura sobre la ICPr no es abundante. Las dos aportaciones más importantes son los test de Reino Unido MERLIN (Middlesbrough Revascularisation to Limit Infarction) y REACT (Rescue Angioplasty versus Conservative Treatment or Repeat Thrombolytic). El MERLIN es un estudio de comparación directa de la ICPr con el tratamiento médico, en el que se reclutó a 307 pacientes de tres unidades coronarias regionales entre febrero de 1999 y junio de 2002. El estudio REACT comparó estas dos estrategias con una tercera estrategia de repetición de la fibrinólisis. (Sutton, 2011)

Se han presentado los resultados iniciales del estudio MERLIN a 30 días y del estudio REACT a los 6 meses. Al comparar la ICPr con el tratamiento conservador, ninguno de los dos test muestra un efecto beneficioso en cuanto a mortalidad, reducción de la incidencia de insuficiencia cardíaca ni mejora de la función del ventrículo izquierdo. El MERLIN pone de manifiesto una reducción de la incidencia de la variable de valoración secundaria, formada por la combinación de muerte/reinfarto/ictus/revascularización posterior/insuficiencia cardíaca. Ello se debe a una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de revascularizaciones posteriores, aunque numéricamente se observan también menos episodios de muerte por todas las causas, reinfarto e insuficiencia cardíaca. (Sutton, 2011)

### III. METODOLOGIA.

Diseño: transversal descriptivo.

Universo: Expedientes clínicos del Hospital General de Querétaro

Población: Expedientes clínicos con información completa de pacientes con diagnóstico de Síndrome Isquémico Coronario Agudo tipo IAM con elevación del segmento ST (IAMCESST) o Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His (BRIHH) reciente o presumiblemente reciente durante el periodo de 01 de julio 2011, al 30 de junio 2012

Criterios de inclusión:

- a) expedientes de pacientes ingresados al Departamento de urgencias del hospital General de Querétaro con diagnóstico de Síndrome Isquémico Coronario Agudo con elevación del segmento ST
- b) o de Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His nuevo o presumiblemente nuevo.

Criterios de exclusión:

- a) Expedientes de pacientes sin diagnóstico de síndrome Isquémico Coronario Agudo tipo Infarto Agudo al Miocardio con elevación del Segmento ST.

Criterios de eliminación:

- a) Expedientes de pacientes ingresados al Departamento de Urgencias con manejo fibrinolítico en otra unidad hospitalaria;
- b) pacientes a quienes se le realiza cateterismo cardiaco dentro de las primeras 6 hr. de inicio de cuadro clínico; pacientes a quienes no se realiza seguimiento a 30 días en expediente clínico;

- c) los pacientes trasladados a otra unidad hospitalaria para continuar manejo médico

#### **IV. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio es tipo transversal y descriptivo, por lo cual no fue necesario de un consentimiento informado. Considerándose una investigación sin riesgo para el paciente; empleándose técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, sin que se haya realizado ninguna intervención o modificación intencional de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron. Se revisaron expedientes clínicos de la institución, sin divulgarse ningún tipo de información personal de los pacientes en cuestión, tomándose de estos solo aspectos médicos relacionados con la finalidad del trabajo.

## V. RESULTADOS

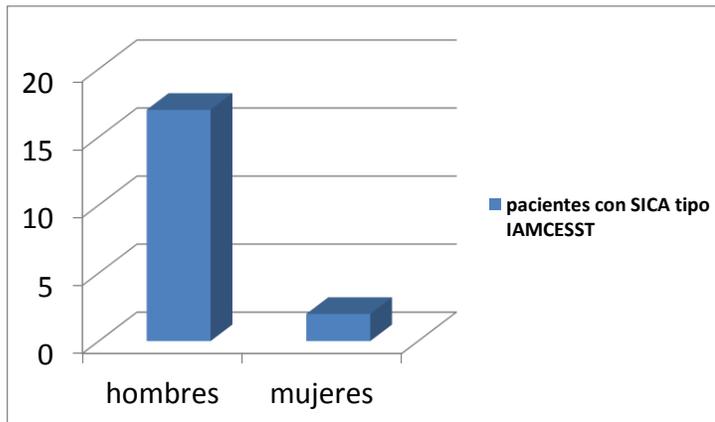
Se atendieron un total de 22 pacientes, con el diagnóstico de Síndrome Isquémico Coronario Agudo tipo Infarto Agudo al Miocardio con elevación del segmento ST (IAMCESST) o con Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His (BRIHH), nuevo o presumiblemente nuevo, en el periodo de 1º de julio de 2011 al 30 junio de 2012.

De 22 pacientes incluidos, se eliminaron 3 pacientes: 1.- masculino de 53 años el cual se le realizó fibrinólisis en medio particular; 2.- masculino de 53 años de edad con BRIHH el cual no se realizó fibrinólisis por estar fuera de periodo de ventana y por tener Seguridad Social (IMSS) se trasladó a su hospital correspondiente y su seguimiento ha sido en dicha institución; 3.- masculino de 35 años de edad el cual en medio particular fue diagnosticado y a quien se le realizó cateterismo en medio particular.

De las características sociodemográficas, se observó que de los 19 pacientes estudiados, 17 fueron del género masculino y 2 del femenino con una razón de 8.5:1.

**Figura IV.1 Distribución por género de pacientes con SICA tipo IAMCESST en el Hospital General de Querétaro**

**n = 19**



**Fuente: Archivo. Expediente Clínico HGQ**

El promedio de edad fue de  $59 \pm 6$  años, con una mediana de 55 años, observándose la edad en que más se presentaron los casos en 73 años.

**Cuadro V.1 Relación demográfica de pacientes con IAMCESST o BRIHH fibrinolizados y no fibrinolizados en Hospital General Querétaro**

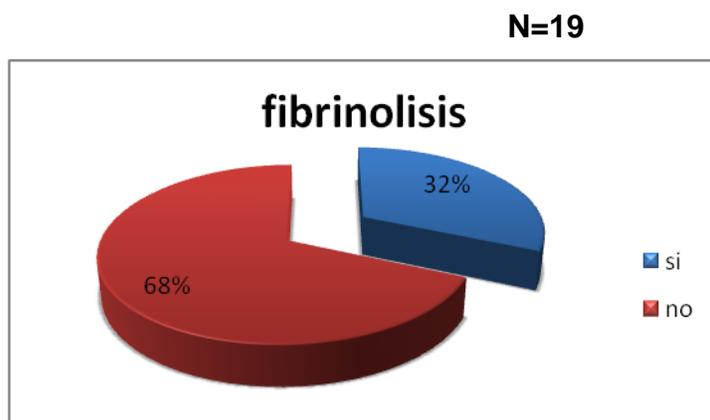
Caso	Edad (años)	Género	Diagnóstico	Fibrinólisis (Si/No)
1	41	Masculino	IAM anteroseptal	no
2	44	Masculino	IAM inferior	no
3	44	Masculino	IAM anterolateral	no
4	45	Masculino	IAM inferior	no
5	48	Masculino	IAM anteroseptal	si
6	51	Masculino	IAM inferior	si
7	54	Masculino	IAM anterior extenso	si
8	55	Masculino	IAM anteroseptal	si
9	57	Masculino	IAM anteroseptal	si
10	58	Masculino	IAM inferior	no
11	59	Masculino	IAM inferior	no
12	62	Masculino	IAM anterior extenso	si
13	63	Masculino	IAM anteroseptal	no
14	64	Masculino	IAM anterolateral	no
15	73	Masculino	IAM inferior	no
16	73	Masculino	IAM anteroseptal	no
17	73	Femenino	IAM anteroseptal	no
18	75	Masculino	IAM anterior extenso	no
19	84	Femenino	IAM inferior	no

Fuente: Archivo. Expediente clínico HGQ

De los 19 pacientes, a 13 de ellos no se les realizó manejo médico con fibrinólisis por encontrarse fuera de ventana terapéutica; mientras que a 6 de ellos si se les realizó, observándose un porcentaje de 68% y 32%, respectivamente.

De los pacientes fibrinolizados se observó que tres de ellos presentaron criterios de reperfusión; considerándose como criterios de reperfusión a la disminución de la elevación del segmento ST de 50% o más, la mejoría o desaparición del dolor, lavado enzimático y aparición de arritmias de reperfusión, describiéndose en el diagnóstico posttrombolisis como SICA tipo IAM CESST fibrinolizado y reperfundido, equivalente al 50% del total de pacientes fibrinolizados.

**Figura V.2 Porcentaje de pacientes con fibrinólisis en el Hospital General de Querétaro**

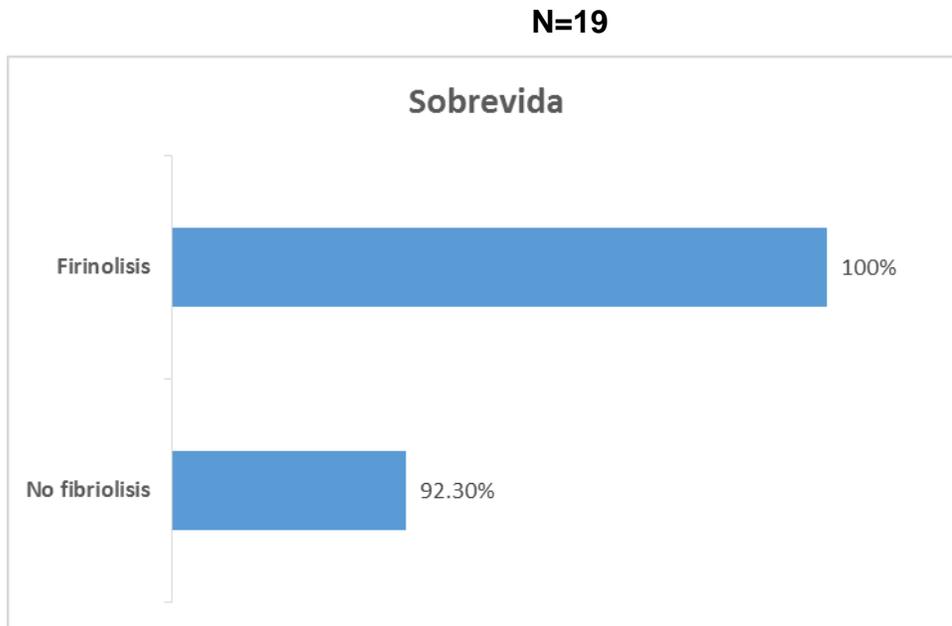


Fuente: Archivo. Expediente clinico HGQ

Con respecto a la sobrevida a 30 días de los pacientes con fibrinólisis y a los que no se les brindó dicho manejo, se encontró una sobrevida del 100% en

pacientes trombolizados y una sobrevida de 92% de pacientes no trombolizados. Hubo sólo una defunción de un paciente masculino de 72 años con diagnóstico de infarto agudo al miocardio anterior extenso, que falleció 12 días después de su ingreso que se complicó con una neumonía de adquisición nosocomial.

**Figura V.3 Sobrevida a 30 días de pacientes con SICA tipo IAMCESST en el Hospital General de Querétaro**



Fuente: Archivo. Expediente clínico HGQ

En el análisis estadístico comparativo en ambos grupos, con fibrinólisis y sin fibrinolizados; la mortalidad obtuvo un valor estadístico de  $p= 0.038$ ; no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la sobrevida en ambos grupos.

## VI. DISCUSION

El síndrome isquémico coronario agudo es un problema de salud público a nivel mundial con diversas opciones de tratamiento, invasivas y conservadoras; la ICP primaria se considera actualmente el mejor tratamiento de reperfusión y tiene éxito en más del 90% de los casos.

Por lo heterogéneo en su definición y los métodos para establecer el diagnóstico, además de que existe una alta mortalidad pre-hospitalaria e incidencia de infartos sin expresión clínica es difícil establecer estadísticas de la verdadera mortalidad del infarto agudo al miocardio.

Existen estudios epidemiológicos a gran escala a nivel nacional e internacional; uno de ellos el estudio RENASICA en el que se observa una incidencia mayor del género masculino, reportándose 78%, con una relación 3.5:1. Guardando las proporciones por ser un estudio de pequeña escala, en nuestro estudio también se observa la mayor incidencia del IAMCESST en hombres, sin embargo con un porcentaje mayor, reportándose 89.5% para mujeres y 10.5% en mujeres, con una relación 8.5:1. En otros estudios a nivel internacional se analiza incluso la incidencia por cada 100 000 habitantes, en el estudio ARIC se reporta una incidencia en mujeres de 190 por cada 100 000 habitantes y en hombres de 410; mientras que el Corpus Christi Study 578 para mujeres y 832 para hombres por cada 100 mil habitantes. Siempre encontrándose mayor incidencia en el género masculino.

La incidencia según la edad en estudios a nivel nacional se observa que es en la edad de  $62 \pm 12$ , en nuestro estudio la medida de edad fue de 59 años, muy cercano a la media reportada en el estudio RENASICA II.

En estudios comunitarios la mortalidad estimada a 30 días es del 30 al 50% y la mitad de las muertes se observa en las primeras dos horas de haberse iniciado el cuadro clínico.

En nuestro medio esta última estadística se desconoce debido a que no conocemos el porcentaje de pacientes que no alcanzan a acudir a una unidad hospitalaria para su correcto diagnóstico y manejo médico.

Antes de la introducción de las unidades de cuidados coronarios en la década de los sesenta, la mortalidad intrahospitalaria alcanzaba una media de un 25-30%.

En la revisión sistemática de los estudios sobre mortalidad realizados en la era previa a la reperfusión de mediados de la década de los ochenta, se observó una mortalidad intrahospitalaria de un 16%.

En nuestro estudio se mostró una mortalidad hospitalaria del 5.2% del total de pacientes ingresados con diagnóstico de SICA tipo IAM CESST, teniendo en cuenta de que no contamos con Unidad de cuidados Coronarios, por lo que métodos terapéuticos invasivos prácticamente no se realiza en pacientes ingresados en el hospital General de Querétaro; por lo que al compararse con la mortalidad observada en estudios en los que no se contaba con procedimientos de hemodinámica se observa una mortalidad muy por debajo.

Con el uso generalizado de las intervenciones coronarias, agentes fibrinolíticos, tratamiento antitrombótico y prevención secundaria, la mortalidad total al mes se ha reducido aproximadamente a un 4-6%, al menos en los pacientes participantes en estudios aleatorizados a gran escala y candidatos a fibrinólisis y/o intervención coronaria.

En el medio hospitalario público se considera a la fibrinólisis como el tratamiento estándar del infarto agudo, el principal motivo por no contar con salas de hemodinámica y por lo tanto no se ofrecen tratamientos invasivos, siendo el manejo con fibrinolítico el único tratamiento que se puede brindar a los pacientes.

Citándose en la literatura internacional que un porcentaje de menos de 30% es candidato para reperfusión farmacológica, comparamos a nuestra población estudiada y coincide con estas cifras, fibrinolizándose al 32% de los sujetos en estudio, sin embargo con un porcentaje de éxito (reperfusión) del 50%, superando lo reportado en literatura internacional de 30%.

Ya se tiene comprobado con diversos estudios a gran escala que disminuye la mortalidad en pacientes con manejo con fibrinólisis, reportándose una reducción del 18% con respecto a las tasas generales de mortalidad hospitalaria. En algunos otros estudios se muestra que la tasa de mortalidad a 35 días se reduce de 23 a 42%, existen reportes de una mortalidad a 35 días de seguimiento con el 7%, estas últimas equiparándose con lo reportado en nuestro estudio.

Se han realizado diversos estudios sobre la letalidad después de un infarto al miocardio y cómo cambió dicha mortalidad en el tiempo; entre ellos los estudios ARIC, MHS, OCS y WHAS desde la década de los setentas a noventas aunque no reflejan la carga desproporcionada de la muerte después de un infarto de miocardio que se produce en los ancianos debido a que sus resultados publicados no incluyen a las personas mayores de edad 74 años.

En los diversos estudios a nivel internacional la letalidad a 28 días se ha comprobado como un muy buen indicador para evaluar el cambio en la mortalidad después de un infarto agudo de miocardio.

Todos los estudios han reportado una disminución favorable de la mortalidad precoz tras infarto agudo de miocardio en los individuos más jóvenes, con una tasa persistentemente alta de letalidad entre los ancianos.

Estos estudios realizados en épocas donde aún no se contaba con tratamientos invasivos podrían ser equiparables con los resultados de nuestro estudio, además de los resultados arrojados según el grupo de edad, también se observa mayor mortalidad en pacientes e género femenino, al igual que lo que reporta nuestro estudio; observándose una mortalidad que varía de 9 a 11% en el estudio ARIC y 13 a 16% en el estudio MHS.

En los estudios OCS se reporta una mortalidad del 12%, el WHAS de los 18%, resultados que no reportan a diferencia en la mortalidad según el género.

En nuestro estudio el único caso de defunción se trató de un paciente masculino y de 72 años, coincidiendo con los resultados de los estudios previamente comentados, con respecto a la edad, sin embargo no en el género, aunque como ya se mencionó previamente, solo se incluyeron dos pacientes del género femenino, a quienes no se les realizó fibrinólisis y que sin embargo sobrevivieron posterior a 30 días de seguimiento.

A pesar de reportarse como la mayor complicación de la fibrinólisis la hemorragia intracraneana, en la literatura, en nuestro estudio no encontramos pacientes con alguna complicación hemorrágica.

El estudio GISSI-1 fue el primer estudio prospectivo que mostró convincentemente que la terapia trombolítica disminuye las tasas de mortalidad en el infarto agudo al miocardio. Este ensayo mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del 18% con respecto a las tasas generales de mortalidad hospitalaria en los pacientes tratados con estreptoquinasa dentro de las 12 horas de la aparición de los síntomas.

El estudio ISIS-2 mostró que la tasa de mortalidad a 35 días se redujo con administración de antiagregante plaquetario y trombolítico, en monoterapia y en forma combinado.

El grupo colaborativo FTT agruparon los datos de nueve ensayos controlados de pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio. 45 000 pacientes que se presentaron con elevación del segmento ST o bloqueo completo de rama izquierda del haz de His tuvo una reducción de la mortalidad total del 30 por cada 1000 con el tratamiento dentro de las primeras 6 horas, 20 por cada 1000 con el tratamiento en 7 a 12 horas, y una reducción estadísticamente incierto, de 13 por cada 1000 en el tratamiento más allá de 12 horas. Estos ensayos de gran tamaño proporcionan evidencia clínica que la reperusión inducida de forma de trombolítico, cuando se administra de una manera oportuna, resulta en una mejora en la mortalidad más allá de la lograda con placebo.

Se comparan los estudios internacionales donde se evalúa la mortalidad a 30 días, en los cuales se reporta en el estudio GISSI-2 una mortalidad de 8.5 al 8.9%, ISIS-3 del 10.3 al 10.6%, GUSTO – 1 del 6.3 al 7.3%. dichos estudios comparan la mortalidad a 30 días de acuerdo al fibrinolítico administrado.

A pesar de las similitudes en los resultados, por el tamaño de la población en estudio no encontramos diferencia significativa en las tasas de mortalidad de pacientes manejados con fibrinólisis y a quienes no se les brindó dicho modo terapéutico a 30 días de seguimiento, considerándose que amerita estudios de mayor escala, debido a que en el realizado se encontró una diferencia de 8%, solo una defunción encontrada.

Una deficiencia en el estudio realizado es que no se evalúan las secuelas o complicaciones que se presentaron, ni tampoco las condiciones clínicas en las que llegaron los pacientes a los 30 días de seguimiento.

La mortalidad del infarto agudo de miocardio en los estudios de vigilancia de la comunidad sigue siendo alta y es consistentemente más alta que la reportada en los ensayos clínicos, siendo el reflejo de la polarización resultante del proceso de selección riguroso necesario para la validez interna de los ensayos clínicos. Aunque los ensayos clínicos son el único método válido para probar la eficacia de un nuevo tratamiento, los datos obtenidos de la vigilancia de la comunidad reflejan la eficacia de los nuevos tratamientos, una vez implementado en la práctica clínica, subrayando de este modo que los dos enfoques son complementarios entre sí.

A pesar de que el presente estudio tiene sus deficiencias sobre todo en el tamaño de la población, se observó un porcentaje de éxito en la reperfusión nada despreciable (50%), esto pone en consideración la mejora en la infraestructura en nuestro sistema hospitalario, esto seguramente conllevará una mejora en la sobrevida y disminución en las complicaciones a corto y mediano plazo de pacientes con patología isquémica cardiovascular. Además de que se pretende que el presente estudio sea precedente para estudios a mayor escala para evaluar la tasa de éxito en la reperfusión y evaluar las complicaciones, así como también las secuelas a corto y mediano plazo.

## VII. CONCLUSIONES

- a) De los pacientes a quienes se le diagnosticó SICA tipo IAM CESST se logró fibrinolizar al 32% debido a que el resto no se encontraba dentro de la ventana terapéutica.
- b) De los pacientes fibrinolizados, se obtuvo una reperfusión del 50%.
- c) Se logró una sobrevida a 30 días del 100% en los pacientes fibrinolizados y del 92% en pacientes sin fibrinólisis.
- d) La defunción que se registró fue de un paciente masculino de edad de 72 años, por complicaciones relativas a su estancia hospitalaria.
- e) El estudio tiene su principal limitación en el tamaño de la población, considerándose muy pequeña para evaluar el impacto real de la fibrinólisis en el manejo e pacientes con SICA tipo IAM CESST en el Hospital General de Querétaro.

## VIII. LITERATURA CITADA.

1. Alegría E, Alegría A, (2010) Indicaciones actuales del tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio. Rev Esp Cardiol; Supl.10: 23D-28D.
2. Andersen H, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, et al., (2003) A Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2003;349:733-42.
3. Andres E, Cordero A, Magaña P, Alegría E, León M, Luengo E, et al., (2012) Mortalidad a largo plazo y reingreso hospitalario tras infarto agudo de miocardio: un estudio de seguimiento de ocho años. Rev Esp Cardiol; 65(5):414–420.
4. Armstrong PW, Collen D, Antman E. (2001) Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction: Current Status and New Horizons for Pharmacological Reperfusion, Part 1. Circulation; 103: 2862-2866.
5. Armstrong PW, Collen D, (2001) Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction: Current Status and New Horizons for Pharmacological Reperfusion, Part 2. Circulation; 103: 2987-2992.
6. Armstrong PW, Collen D, Antman E, (2003) Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction: The Future Is Here and Now. Circulation; 107: 2533-2537.

7. Arzamendi D, Freixa X, Puig M, Heras M, (2006) Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. *Rev Esp Cardiol; Supl 6: 2H-10H.*
8. Avilés F, Alonso J, Peña G, et al., (2007) Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *European Heart Journal; 28: 949–960.*
9. Birnbaum Y, Drew BJ, (2003) The electrocardiogram in ST elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis. *Postgrad Med; 79: 490–504.*
10. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al., (2002) Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet; 360: 825–29.*
11. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien P, Lapostolle F, Jerome Roncalli, et al., (2009) Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *European Heart Journal 30, 1598–1606.*
12. Burke AP, Virmani R, (2007) Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Med Clin N Am; 91: 553–572.*
13. Campbell DL, Green LA, (2009) ACC/AHA ACC/AHA Guideline Update for the Management of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. By the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. *American Family Physician; 79 (12):1080-1086.*
14. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Heffernan M, et al., (2009) Routine Early Angioplasty after Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med; 360:2705-18*

15. Deepa S, Mishra P, (2005) Risk factors for reperfusion failure following fibrinolytic therapy for ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). *American Journal of Clinical Medicine*; 2: 11–4.
16. Diercks DB, Kontos MC, Weber JE, Amsterdam EA, (2008) Management of ST-segment elevation myocardial infarction in EDs. *American Journal of Emergency Medicine*; 26: 91–100.
17. Evia JR, (2007) Síndrome coronario agudo: Marcadores de lesión miocárdica. *Rev Mex Patol Clin*; Vol. 54(3): pp 116-135.
18. García A, Sánchez CJ, Martínez C, Llamas G, Cardona E, Barragán R et al., (2006) Guías clínicas para el manejo del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. *Archivos de Cardiología de México*. Vol. 76 Supl. 3: S3, 12-120.
19. Giugliano RP, Braunwald E, (2003) Selecting the Best Reperfusion Strategy in ST-Elevation Myocardial Infarction: It's All a Matter of Time. *Circulation*; 108:2828-2830.
20. Glickman SW, Cairns CB, Chen AY, Peterson ED, Roe MT, (2010) Delays in fibrinolysis as primary reperfusion therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction *American Heart Journal*; Vol 159, (6):998-1004
21. Goodacre S, Pett P, Arnold J, et al., (2009) Clinical diagnosis of acute coronary syndrome in patients with chest pain and a normal or non-diagnostic electrocardiogram. *Emerg Med J*; 26: 866-870.
22. Grupo ISCIIFIS, (2006) Angioplastia facilitada con dosis completa de tenecteplasa en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Med Intensiva*; 30(4):187-94.

23. Jerjes C, Sosa E, García A, Reyes E, Garza A, (2003) Estrategias para mejorar la reperfusión con terapia fibrinolítica en infarto con elevación del ST-T. Archivos de Cardiología de México; Vol. 73 (1): 46-58.
24. Kashani A, Giugliano RP, Antman EM, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, et al., (2004) Severity of heart failure, treatments, and outcomes after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. European Heart Journal; 25, 1702–1710.
25. Kiernan TJ, Gersh BJ, (2007) Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction: Current Status. Med Clin N Am; 91: 617–637.
26. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ, (2000) Mortality and prehospital thrombolysis for acute Myocardial Infarction A Meta-analysis. JAMA; vol 283, (20):2686-2692.
27. Naples RM, Harris JW, Ghaemmaghami CA, (2008) Critical Care Aspects in the Management of Patients with Acute Coronary Syndromes. Emerg Med Clin N Am; 26:685–702.
28. Nallamothu BK, Fox KAA, Kennelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, et al., (2007) Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. Heart; 93: 1552–1555.
29. Nielsen PH, Maeng M, Busk M, Mortensen LS, Kristensen SD, Nielsen TT, et al., (2010) Primary Angioplasty Versus Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction: Long-Term Follow-Up in the Danish Acute Myocardial Infarction 2 Trial. Circulation; 121:1484-1491.
30. Orozco D, Cooper RS, Gil V, Bertomeu V, Pita S, Durazo R, et al., (2012) Tendencias en mortalidad por infarto de miocardio. Estudio comparativo

- entre España y Estados Unidos: 1990-2006. *Rev Esp Cardiol*; 65(12): 1079–1085.
31. Ortigosa J, Melchor L, (2008) Estrategias de reperfusión en el infarto agudo. *Rev Esp Cardiol*; 61(1):6-9.
32. Ortiza F, Vergelb FJ, Bailénc M, (2008) Tratamiento extrahospitalario y supervivencia al año de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de ST. Resultados del Proyecto para la Evaluación de la Fibrinólisis Extrahospitalaria (PEFEX). *Rev Esp Cardiol*; 61(1): 14-21.
33. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al., (2006) Hospital Delays in Reperfusion for ST-Elevation Myocardial Infarction : Implications When Selecting a Reperfusion Strategy. *Circulation*; 114:2019-2025.
34. Pollack CV Jr, Diercks DB, Roe MT, Peterson ED, (2005) American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: Implications for Emergency Department Practice. *Annals of Emergency Medicine*; Vol 45, (4): 363–76.
35. Reina A, Maza B, Manzano F, (2011) ¿Cuál es el escenario actual de la reperfusión en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del ST?; *CARCOR*,142: 1-4
36. Roge VL, (2007) Epidemiology of Myocardial Infarction. *Med Clin N Am*; 91: 537–552.
37. Saenger AK, Jaffe AS, (2007) The Use of Biomarkers for the Evaluation and Treatment of Patients with Acute Coronary Syndromes. *Med Clin N Am*; 91. 657–681.

38. Schröder R, (2004) Prognostic Impact of Early ST-Segment Resolution in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*; 110:e506-e510.
39. Singh KP, Harrington RA, (2007) Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. *Med Clin N Am*; 91. 639–655.
40. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al., (2003) Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty : Data From the CAPTIM Randomized Clinical Trial. *Circulation*; 108:2851-2856.
41. Sutton AGC, (2011) Fármacos antiguos e intervención tardía. ¿Podemos mejorar mientras continúa la lucha por el uso universal de la intervención coronaria percutánea? *Rev Esp Cardiol*; 64(11):955–958.
42. Thygelsen K, Alpert JS, Harvey D, (2007) White on Behalf of the joint. ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the Redefinition of Myocardial infarction. Universal Definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*; 28: 2525-2538.
43. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, (2009) Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST *Rev Esp Cardiol*; 62(3): e1-e47.
44. Wang K, Asinger RW, Marriott H, (2003) ST-Segment Elevation in Conditions Other Than Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*; 349:2128-35.

## IX. APENDICE.

### **Anexo 1. HOJA DE REGISTRO DE PACIENTES**

1. Num de expediente: \_\_\_\_\_
2. Edad: \_\_\_\_\_
3. Género : \_\_\_\_\_
4. Diagnóstico: \_\_\_\_\_
5. Fibrinólisis: \_\_\_\_\_
6. Reperusión: \_\_\_\_\_
7. Sobrevida a 30 días: \_\_\_\_\_
8. Observaciones: \_\_\_\_\_

## **X. DATOS DE IDENTIFICACION**

### **DATOS DE IDENTIFICACIÓN.**

**Título de la investigación: “ IMPACTO DE MANEJO DE SINDROME ISQUEMICO CORONARIO AGUDO TIPO INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST CON FIBRINOLISIS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO, SOBREVIDA A 30 DIAS (01 JULIO 2011 – 30 JUNIO 2012)”**

Se realizó en el Hospital General de Querétaro, de los Servicios Médicos de la secretaria de Salud del estado de Querétaro.

Domicilio Av 5 de febrero No 101, col. Virreyes, C.P. 76091.

## **DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

- Med. Gral. Raúl Arturo González Toribio

Hospital General de Querétaro, Secretaria de Salud  
Domicilio Av 5 de febrero No 101, col. Virreyes, C.P. 76091.  
Investigador responsable.

- Med. Esp. Jose Luis González Aguilar

Medicina de Urgencias  
Hospital General de Querétaro, Secretaria de Salud  
Domicilio Av 5 de febrero No 101, col. Virreyes, C.P. 76091.  
Director de Tesis

- Med. Esp. Marco Antonio Hernandez Flores

Medicina de Urgencias  
Hospital General de Querétaro, Secretaria de Salud  
Domicilio Av 5 de febrero No 101, col. Virreyes, C.P. 76091.  
Co-director de tesis

- Med. Esp. Claudio Ortiz Mondragón

Medicina de Urgencias  
Hospital General de Querétaro, Secretaria de Salud  
Domicilio Av 5 de febrero No 101, col. Virreyes, C.P. 76091.  
Profesor Titular

**XI. FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL E INVESTIGADORES  
ASOCIADOS**

---

Médico General  
Raúl Arturo González Toribio  
Investigador.

---

Médico Especialista  
José Luis González Aguilar  
Director de Tesis

---

Médico Especialista  
Marco Antonio Hernández Flores  
Co-director de Tesis

