

---

---

**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN**

**“PREVALENCIA DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA  
POSTERIOR A TERÁPIA FIBRINOLITICA POR INFARTO AGUDO AL  
MIOCARDIO EN EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1  
QUERETARO DEL PERIODO ENERO 2008 A DICIEMBRE 2010”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
URGENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS  
PRESENTA:**

**MARIA GUADALUPE VELASCO IBARRA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. JUAN RODRIGUEZ SILVERIO**

**JUNIO 2011**



# INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

## ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D. F. siendo las 17:00 horas del día 01 del mes de febrero del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E. S. M. para examinar la tesis titulada:

**“PREVALENCIA DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POSTERIOR A TERÁPIA  
FIBRINOLITICA POR INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO EN EL HOSPITAL GENERAL  
REGIONAL 1 QUERETARO DEL PERIODO ENERO 2008 A DICIEMBRE 2010”**

Presentada por el alumno:

**Velasco**  
Apellido paterno

**Ibarra**  
Apellido materno

**Maria Guadalupe**  
Nombre(s)

Con registro: 

A	0	8	0	9	6	7
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

**Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas**

Después de intercambiar opiniones, los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

### LA COMISIÓN REVISORA

Director de tesis

\_\_\_\_\_  
**Dr. Juan Rodríguez Silverio**

\_\_\_\_\_  
**Dr. Hugo Martínez Rojano**

\_\_\_\_\_  
**Dr. Santiago Villafañá Rauda**

\_\_\_\_\_  
**Dr. Esaú Floriano Sánchez**

\_\_\_\_\_  
**Dr. Eleazar Lara Padilla**

**PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES**

\_\_\_\_\_  
**Dr. Eleazar Lara Padilla**



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 QUERETARO  
QUERETARO, QRO.  
MÉXICO, D.F.**



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**CARTA CESIÓN DE DERECHOS**

En la Ciudad de México, D. F. el día 01 del mes febrero del año 2011, la que suscribe **María Guadalupe Velasco Ibarra** alumna del Programa de Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas con número de registro **A080967**, adscrito a la **Escuela Superior de Medicina**, manifiesta que es autora intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **Dr. Juan Rodríguez Silverio** cede los derechos del trabajo intitulado **“PREVALENCIA DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POSTERIOR A TERÁPIA FIBRINOLITICA POR INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO EN EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 QUERETARO DEL PERIODO ENERO 2008 A DICIEMBRE 2010”**, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección [mgvelascoi@hotmail.com](mailto:mgvelascoi@hotmail.com) Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

---

**María Guadalupe Velasco  
Ibarra**

## ÍNDICE

Glosario.....	5
Relación de Gráficas.....	6
Abreviaturas.....	7
Resumen.....	8
Abstract.....	9
Introducción.....	10
Pregunta de Investigación.....	18
Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	19
Definición operacional de las variables.....	20
Material y métodos: objetivos.....	22
Resultados.....	25
Discusión.....	27
Conclusiones.....	30
Referencias bibliográficas.....	31

## GLOSARIO

**Hemorragia:** salida de sangre de los vasos sanguíneos como consecuencia de la rotura de los mismos

**Infarto:** necrosis aguda de un tejido, como consecuencia de un episodio de isquemia grave y prolongada

**Miocardio:** tejido muscular del corazón, músculo encargado de bombear la sangre por el sistema circulatorio mediante contracción.

**Aparato digestivo:** es el conjunto de órganos (boca, faringe, esófago, estomago, intestino delgado e intestino grueso) encargados del proceso de digestión, es decir, la transformación de los alimentos para que puedan ser absorbidos y utilizados por las células de los organismos.

**Fibrinolítico:** que disuelve la fibrina y los coágulos sanguíneos.

**Gingivorragia:** hemorragia espontánea que se produce en las encías.

**Hematemesis:** expulsión de sangre por la boca, en forma de vómito, procedente del aparato digestivo.

**Vómito en posos de café:** se refiere al tipo de vómito que indica que contiene *sangre digerida*. Tiene un color negro o marrón debido a que la sangre ha estado en contacto con el jugo gástrico y ha sido atacada por el ácido clorhídrico. de apariencia parecida a los posos de café.

**RELACIÓN DE GRÁFICAS:**

	PÁGINA
GRAFICA 1 Sexo de los pacientes en el estudio.....	26
GRAFICA 2 Factores de riesgo para sangrado.....	26

## Abreviaturas

IAM	Infarto agudo al miocardio
TNK:	Tenecteplase
SK:	Estreptoquinasa
.t PA:	Alteplase
TIMI	Trombolisis en Infarto al Miorcardio
r-PA	Retepase
BCRI	Bloqueo completo de rama izquierda
TAS	Presión arterial sistólica
TAD	Presión arterial diastólica

## RESUMEN

**TITULO:** Prevalencia de hemorragia digestiva alta posterior a terapia fibrinolítica por infarto agudo al miocardio.

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de hemorragia digestiva en pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico posterior a infarto agudo al miocardio atendidos en el HGR No 1 Queretaro. **MATERIAL Y MÉTODO:** Se realizó estudio retrospectivo, observacional, en 129 individuos en el HGR No 1 IMSS Qro, que fueron ingresados a terapia intensiva en el periodo de enero 2008 a diciembre 2010 incluyendo pacientes de ambos sexos, de la 3ra década de vida en adelante, aquellos que recibieron terapia fibrinolítica recientemente por infarto agudo al miocardio y tuvieron hemorragia digestiva por primera ocasión, posterior a este tratamiento; no se incluyeron pacientes con hemorragia digestiva de otra etiología (hepatopatías, trastornos hematológicos, etc.) **RESULTADOS:** de los 129 pacientes predominó el sexo masculino 84.4% (109 pacientes), 5.4% (7 pacientes) con factores de riesgo para sangrado, 2.3% (3 pacientes) presentaron gingivorragia, y 0% hemorragia digestiva, siendo el fibrinolítico más utilizado el Tenecteplase 48.8% (63 pacientes), estreptoquinasa 38.7% (50 pacientes), alteplase 7.7% (10 pacientes) y 4.6% (6 pacientes) no se determinó el fibrinolítico empleado. La zona miocárdica más afectada en este grupo de paciente fue la inferior 26.35% (34 pacientes). **CONCLUSIONES:** El infarto al miocardio es una enfermedad grave, cuyo diagnóstico y tratamiento oportuno con terapia de reperfusión farmacológica es fundamental para el pronóstico del paciente, siendo una complicación de este tratamiento el sangrado a cualquier nivel, en este estudio se observó que la prevalencia de sangrado en los pacientes fue baja, (3.8 pacientes) por lo que continua siendo el tratamiento de primera elección en pacientes con infarto al miocardio con desnivel positivo del segmento ST dentro de las primeras 12 hrs de inicio del angor.

**Palabras clave:** Infarto al miocardio, fibrinolítico, prevalencia, hemorragia digestiva.

## ABSTRACT

**TITLE:** Prevalence of upper gastrointestinal bleeding by post fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction

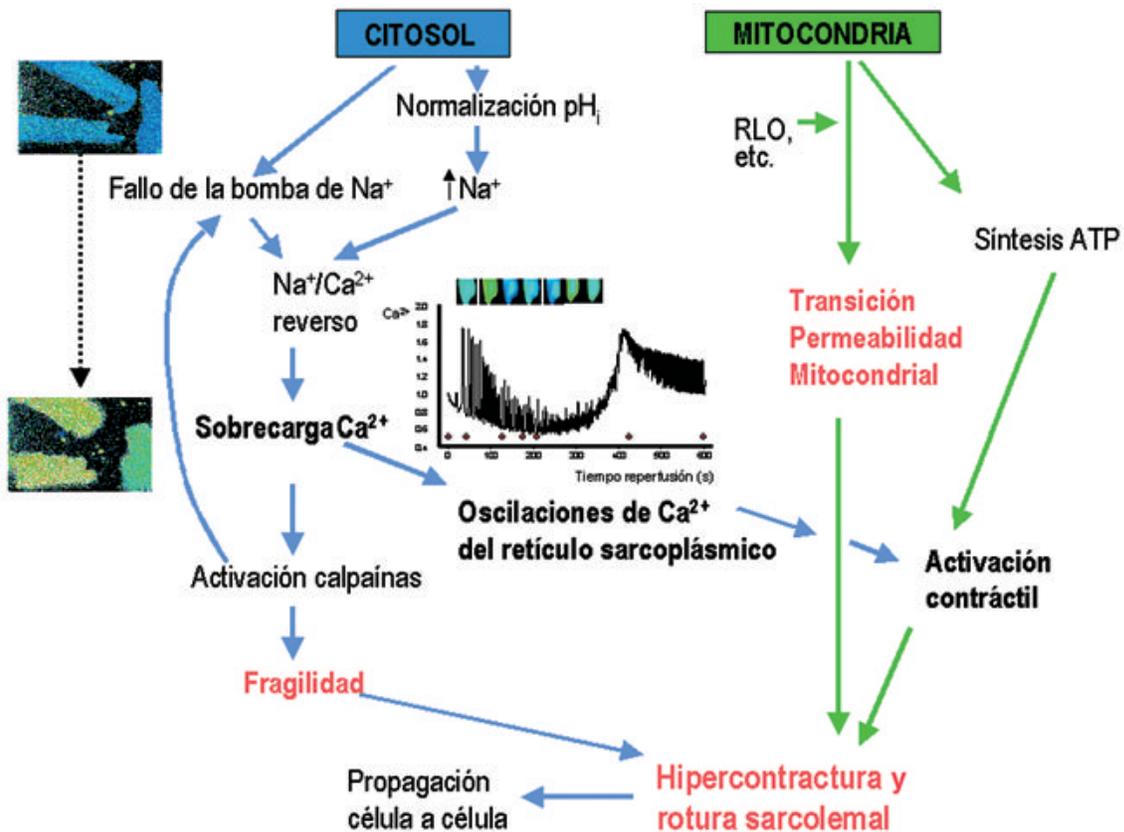
To determine the prevalence of gastrointestinal bleeding in patients receiving thrombolytic therapy after myocardial infarct treated at the HGR No. 1 Queretaro. **MATERIAL AND METHODS:** The retrospective, observational study in 129 individuals in the No 1 IMSS HGR Qro, who were admitted to intensive care in the period January 2008 to December 2010 including patients both sexes, from the 3rd decade of life onwards those who received fibrinolytic therapy recently Myocardium infarct and had gastrointestinal bleeding for the first time, after this treatment, we excluded patients with gastrointestinal bleeding due to other causes (liver disease, blood disorders, etc.) **RESULTS:** Of the 129 patients predominated males 84.4% (109 patients), 5.4% (7 patients) with risk factors for bleeding, 2.3% (3 patients) had oral bleeding, gastrointestinal bleeding and 0% being the most used fibrinolytic Tecneteplase 48.8% (63 patients), streptokinase, 38.7% (50 patients), alteplase 7.7% (10 patients) and 4.6% (6 patients) was not determined fibrinolytic employee. The myocardial area most affected in this patient group was lower than 26.35% (34 patients). **CONCLUSIONS:** Myocardial infarction is a severe disease, whose diagnosis and treatment with pharmacological reperfusion therapy is crucial for the prognosis of the patient: a complication of this treatment the bleeding at any level, this study found that the prevalence of bleeding in patients was low (3.8) therefore remains the first choice treatment in patients with myocardial infarction with ST-segment positive difference within the first 12 hours of onset of angina.

**Keywords:** Myocardial infarction, fibrinolytic, prevalence, gastrointestinal bleeding.

## 1. INTRODUCCIÓN

La muerte de los cardiomiocitos es la principal causa del impacto de la cardiopatía isquémica en la supervivencia y la calidad de vida. Se produce masivamente durante el infarto agudo de miocardio, y la recanalización coronaria no suele ser capaz de prevenirla. Los estudios experimentales han demostrado que una parte significativa de esta muerte celular se produce en los primeros minutos de reperfusión, y que los tratamientos dirigidos a interferir con los mecanismos de su desarrollo reducen el tamaño de infarto. Entre estos mecanismos, la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$ , la permeabilización mitocondrial y la fragilidad del citoesqueleto/sarcolema (producida por la activación de proteasas) desempeñan un papel crítico. Además, la muerte celular se puede propagar a los cardiomiocitosadyacentes a través de *gap junctions*. Otras células miocárdicas y sanguíneas contribuyen a la muerte precoz y tardía de los cardiomiocitos durante la reperfusión.

Es bien conocido que la supervivencia de las células isquémicas depende de diversos factores, y que la duración de la isquemia a la que han estado sometidas en el momento en que se produce la restauración del flujo sanguíneo es el principal factor determinante del éxito de la terapia por reperfusión.



**Figura 1.** Representación esquemática de los mecanismos que conducen a la muerte celular durante los primeros minutos de reperfusión. RLO: radicales libres de oxígeno.

La terapéutica fibrinolítica en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) es el avance más significativo de las dos últimas décadas. El trabajo de De Wood en 1980 que demuestra que la necrosis miocárdica está asociada a trombosis coronaria aguda (DeWood et al., 1980). El interés por los fármacos fibrinolíticos para el tratamiento del IAM parte, de la observación en 1979 por el Dr. Peter Rentrop ya que la administración de estreptocinasa (SK) intracoronaria restaura el flujo de la arteria relacionada con el infarto en la mayoría de los pacientes (Rentrop, Blanke, Karsch, & Kreuzer, 1979). Posteriormente se inicia el uso de estos fármacos por vía intravenosa (IV), con menor eficacia fibrinolítica pero con posibilidad de llegar a un mayor número de pacientes, por la facilidad de administración.

El tratamiento fibrinolítico tiene como fin potenciar la trombolisis, restaurando el flujo de un vaso (arterial o venoso) ocluido recientemente por un trombo. Está dirigido al tratamiento del trombo más que a la causa de la trombosis. Se diferencia por ello del tratamiento anticoagulante, el cual se emplea primariamente para prevenir la formación de trombos y evitar la progresión y extensión de los ya formados.

Los fármacos fibrinolíticos son proteasas que actúan como activadores directos o indirectos del plasminógeno, dando lugar a la conversión de esta proenzima en su forma activa (plasmina), que a su vez cataliza la degradación de fibrina o fibrinógeno y la disolución del coágulo. Estos fármacos pueden subdividirse teóricamente en activadores “fibrinespecíficos” y “no fibrinespecíficos”

Los activadores “no fibrinespecíficos” como la estreptoquinasa (SK), la uroquinasa (UK), y la anistreplasa (APSAC), convierten tanto al plasminógeno circulante como al unido al coágulo en plasmina, dando lugar no sólo a la lisis de la fibrina en el coágulo, sino también a una importante fibrinogenolisis sistémica, fibrinogenemia y elevación de los productos circulantes de la degradación de la fibrina (PDF). En virtud de su relativa selectividad por el complejo binario plasminógeno-fibrina, los activadores “fibrinespecíficos” (t-PA, scu-PA, reteplasa) dan lugar, fundamentalmente, a la lisis de fibrina en la superficie del coágulo sin afectar teóricamente al fibrinógeno circulante.

Los fármacos trombolíticos han sido clasificados también como de primera, segunda y tercera generación, según se han ido incorporando a la terapéutica habitual de las enfermedades tromboembólicas.

## AGENTES TROMBOLÍTICOS DE 1ª GENERACIÓN

Estreptoquinasa (SK): Identificada en 1933 por Tillet y Garner utilizada en un primer ensayo terapéutico para disolver un derrame pleural en 1948 y administrada intravenosamente por primera vez en 1955. (Tillett & Garner, 1933).

Su mecanismo de acción de la La SK, por tratarse de un fibrinolítico no específico, no sólo activa al plasminógeno unido a la fibrina sino también al plasmático, induciendo hiperplasminemia. Además también provoca depleción del fibrinógeno circulante y de los factores V y VIII de la coagulación con aumento concomitante de los productos de degradación del fibrinógeno en plasma. Se ha descrito también una disminución de los niveles de antitrombina III, antiplasmina y alfa1-macroglobulina tras el tratamiento con SK. Dentro de los efectos secundarios al igual que ocurre con otros fármacos trombolíticos, la principal complicación del tratamiento con SK es la hemorragia, la cual está relacionada con la dosis y duración de la infusión intravenosa.(1988) El sitio de sangrado más frecuente es el lugar donde se ha realizado un procedimiento invasivo. La hemorragia que se puede provocar tras un tratamiento fibrinolítico viene dada por dos factores: a) debido a la lisis de la fibrina del trombo, en los lugares de daño vascular, y b) al estado lítico sistémico que se crea como resultado de la formación sistémica de plasmina que produce fibrinogenolisis, destrucción de otros factores de la coagulación especialmente factor V y VIII, depleción de fibrinógeno y generación de productos de degradación del fibrinógeno con acción anticoagulante(1992; Hermentin et al., 2005).

Agentes trombolíticos de 2da generación: Es un grupo de trombolíticos de los cuales el mejor estudiado y conocido es el t-PA.

La característica fundamental de este fármacos (t-PA)es la posibilidad teórica de lograr una trombolisis selectiva. Debido a su especificidad por la fibrina, debe ser posible el uso de estos agentes para la lisis selectiva de fibrina y, por consiguiente evitar el aumento en los niveles de plasmina circulantes que conllevan a la digestión del fibrinógeno y otras proteínas del organismo. En definitiva, se pretendía reducir la incidencia y/o severidad de complicaciones hemorrágicas, pero esto, actualmente aún no se ha conseguido (Jiménez Gómez, Gulias López, Calvo Barros, Castro Orjales, & Rascado Sedes, 2000)

Mecanismo de acción: La fibrinólisis fisiológica es regulada por una serie de interacciones moleculares entre el t-PA, plasminógeno,PAI-1, alfa2-antiplasmina y

fibrina. En ausencia de fibrina, el t-PA activa pobremente el plasminógeno por tratarse de un agente "fibrinespecífico". Sin embargo, al formarse la fibrina, el t-PA y plasminógeno se unen al coágulo y, de forma ordenada y secuencial, se produce la activación del plasminógeno.

El t-PA tiene una gran especificidad por la fibrina, lo que supone un gran aumento de su actividad enzimática en presencia de fibrina y esto parece ser el resultado de un cambio conformacional tanto en el t-PA como en el plasminógeno producido tras la unión a la fibrina. (1988)

Efectos secundarios: El efecto secundario más común, al igual que ocurre con otros agentes trombolíticos, es el riesgo de hemorragia, siendo éste prácticamente el mismo que para la SK, a pesar de que el t-PA es bastante fibrinespecífico. La incidencia de hemorragia es menor cuando se utiliza en el tratamiento del IAM comparado con otras enfermedades como la trombosis venosa, ya que la duración del tratamiento en este último caso es mayor. La incidencia observada de hemorragia cerebral con dosis de 100mg, es del 0,4 % que asciende al 1,3 % cuando la dosis aumenta; mientras que la frecuencia de sangrado gastro-intestinal es del 5 %, hemorragia genito-urinaria del 4 %, equimosis del 1 %, y hemorragia retroperitoneal, gingival y epistaxis < del 1%. Las hemorragias menores a nivel de los lugares de punción venosa o arterial son frecuentes, situándose entre un 25-50 % (1988)

### AGENTES TROMBOLÍTICOS DE 3ª GENERACIÓN

Este grupo está compuesto por una serie de agentes trombolíticos que intentan mejorar las características de sus predecesores de 1ª y 2ª generación. La mayoría de estos agentes no son utilizados en la clínica, ya que están en fase experimental y casi todos son obtenidos por ingeniería genética. Son pocos los trombolíticos de 3ª generación que han comenzado a utilizarse en ensayos clínicos con humanos, después de extensos estudios de experimentación "in vitro" y con animales y que actualmente comienzan a utilizarse en la clínica diaria.

Retepalasa (r-PA):

Es un activador del plasminógeno cuyo diseño se basó en el activador natural del plasminógeno de tipo tisular y es elaborado por técnicas genéticas de recombinación en *E. coli*. Consisten en una molécula de cadena única que contiene 355 aminoácidos correspondiente a las secuencias de codificación del 1 al 3 y del 176 al 527 aminoácidos del t-PA nativo. Su expresión en *E. coli* produce una proteína no glicosilada que se acumula dentro de las células en forma de cuerpos de inclusión inactivos que tienen que ser replegados *in vitro* y purificados para restaurar su estructura nativa. (1993; Hermentin et al., 2005)

**Tenecteplasa (TNK-tPA):** es un agente fibrinolítico, activador tisular del fibrinógeno, de estructura polipeptídica, similar al tPA de la que se diferencia estructuralmente en 3 posiciones de los aminoácidos. Respecto a la tPA presenta mayor duración de acción, mayor especificidad a la fibrina y mayor resistencia al inhibidor del activador del plasminógeno. En un ensayo clínico ASSENT-II (1999) se diseñó para establecer la equivalencia de eficacia y evaluar la seguridad entre tPA y TNK-tPA. Los resultados globales de eficacia muestran equivalencia de ambos tratamientos, la mortalidad a los 30 días fue de 6.15% en los que recibieron tPA y de 6.18% en los que recibieron TNK-tPA de los cuales se evaluaron 16,949 pacientes. Recientemente se ha publicado el estudio ASSENT-3 (2001) en el que participan 6095 pacientes que la TNK-tPA asociada a heparina no fraccionada se presentó una mortalidad a los 30 días de 6.0% y TNK-tPA asociada a enoxaparina del 5.4%, datos similares a los del estudio ASSENT-2.

### **Recomendaciones de elección de fibrinolítico:**

La terapia fibrinolítica para IAM ha sido uno de los tratamientos más potentes desarrollados para la condición que mata más pacientes en el mundo entero que cualquier otra, es por esto que se emiten las siguientes recomendaciones para un uso acertado de la terapia fibrinolítica (2001; Ohman et al., 2001).

- 1.1 Se recomienda que todos los pacientes con IAM que reciban terapia fibrinolítica I.V, reciban aspirina(125 a 325mg) a su llegada al hospital diariamente de ahí en adelante.(grado 1A)
- 1.2 Se recomienda que los pacientes con síntomas isquémicos característicos de IAM con menos de 12 horas de evolución y que tienen elevación del segmento ST o bloqueo de la rama izquierda en el ECG, reciban terapia fibrinolítica I.V a menos que tengan contraindicaciones(grado 1A)
- 1.3 Para con síntomas característicos de infarto agudo al miocardio y duración de 12 a 24 horas que tengan elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda en el ECG, se recomienda que la terapia fibrinolítica I.V debe ser considerada(grado 2B)
- 1.4 Se recomienda que en pacientes con una historia previa de hemorragia intracraneal o infarto dentro del año pasado , o un sangrado activo, los médicos no deben administrar terapia fibrinolítica I.V( grado 1B)
- 1.5 Se recomienda que todos los pacientes con IAM que son candidatos para terapia fibrinolítica la reciban dentro de los primeros 30 minutos después de su llegada al hospital (grado 1A). Para pacientes con síntomas menor a 12 horas, se recomienda la administración de uno de los agentes fibrinolíticos: estreptoquinasa, anistreplase o alteplase( todos grado 1<sup>a</sup> en comparación con el placebo) NOTA: reteplase es equivalente a estreptoquinasa.
- 1.6 Para pacientes con síntomas de duración de 6 horas, se recomienda la administración de alteplase supliendo la estreptoquinasa (grado 1A)  
NOTA: Tenecteplase es equivalente al alteplase.
- 1.7 Se recomienda que pacientes con alergia conocida o sensibilidad a la estreptoquinasa que reciban alteplase óTenecteplase ó reteplase. (grado 1C1).

## **2. Tratamiento adjunto con inhibidores de trombina**

### 2.1 Heparina

2.1.1. Para pacientes que reciban estreptoquinasa, se recomienda la administración de heparina no fraccionada subcútea. (12,500U cada 12 horas por 48 horas) (Grado 2A)

2.1.2. Para pacientes que se les dé estreptoquinasa o anistreplase, se recomienda la administración I.V de heparina no fraccionada, sólo si existe un riesgo mayor de tromboembolismo sistémico y/o venoso (IAM anterior, falla cardiaca existe, embolia previo, fibrilación atrial o trombo ventricular izquierdo) ( grado 1C ) NOTA: la heparina debe ser dada no antes de 4 horas después y cuando el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) es de 70s. LA diana de TPTA debe ser de 50 a 70 s, y la infusión debe de continuar por  $\geq 48$  horas

2.1.3. Para pacientes que reciben alteplase, reteplase o tenecteplase, se recomienda la administración de heparina no fraccionada I.V por 48 horas (grado 1B)

2.1.4. Para pacientes que reciban heparina I.V con alteplase, reteplase o tenecteplase, se recomienda la administración o una dosis estándar de heparina no fraccionada( 5,000-U en bolo seguida de 1,000U/hora) ( grado 2A) o dosis-ajustada la peso ( 60-U/kg en bolo-4,000 U máximo) seguida de 12 U/kg/hora( máximo 1,000U/hora) (grado 2C) ambos ajustados para mantener un TPTA de 50 a 70 s.

### **2.2 Inhibidores directos de trombina.**

2.2.1 Para pacientes conocidos o sospechosos de trombocitopenia o trombosis inducida por heparina que reciban terapia fibrinolítica( ya sea alteplase o estreptoquinasa), se recomienda la administración de hirudin I.V 8 lepuridin 0.1 mg/kg en bolo seguido de una infusión de 0.15 mg/hora) ( grado 2A).

## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACION:**

¿Cuál es la prevalencia de hemorragia digestiva alta posterior a terapia fibrinolítica por infarto agudo al miocárdio en el Hospital General Regional No1 Querétaro del periodo de enero 2008 a diciembre 2010?

## **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La reperfusión farmacológica con agentes fibrinolíticos es el método standard disponible en la gran mayoría de las instituciones en que se tratan la amplia mayoría de pacientes con sospecha de IAM transmural.

Recientemente se han agregado nuevos farmacos fibrinolíticos, como son los *Mutantes del activador tisular del plasminógeno* por ser más selectivos para la fibrina que otros conocidos como la estreptocinasa o la urocinasa. Siendo los empleados en este hospital el Alteplase, Tecneteplase y estreptoquinasa, por encontrarse en el cuadro básico, para el tratamiento de esta patología.

Dado el impacto de esta condición para la morbi-mortalidad del paciente, la complicación más grave es la hemorragia extracraneal, sin embargo esta puede presentarse a cualquier nivel, digestivo, genitourinario o sitios de punción, en este estudio nos enfocaremos en establecer un porcentaje de prevalencia de hemorragia digestiva alta en estos pacientes.

#### **4. JUSTIFICACIÓN:**

Es de suma importancia valorar las indicaciones del tratamiento fibrinolítico, así como contemplar el riesgo-beneficio y la selección correcta del agente terapéutico a utilizar, teniendo en cuenta las posibles complicaciones esperadas.

El empleo de fármacos fibrinolíticos (estreptoquinasa, tecneplase,alteclase) tiene limitaciones importantes como son: la escasa utilización, no conseguir óptima reperusión en el tejido miocárdico y las complicaciones hemorrágicas que en ocasiones pueden ser graves.

Entre las ventajas en el uso de fibrinolíticos, podemos mencionar la limitación de la extensión de daño en el miocardio así como también mejorar la reperusión del mismo. Esto a su vez disminuye la morbi-mortalidad de este grupo de pacientes.

En el HGR1 Qro. Se manejaron 129 pacientes del periodo comprendido del 2008-2010, los cuales recibieron terapia de reperusión farmacológica con agentes fibrinolíticos posterior a IAM, siendo la hemorragia digestiva una de las complicaciones posibles a presentar, por lo que hay que valorar riesgo – beneficio al usar estos fármacos.

Nuestro interés en este trabajo es conocer la prevalencia de la presentación de hemorragia digestiva alta en pacientes cuya indicación para fibrinólisis esté justificada o no.

Se hace una revisión de expedientes en el archivo de la terapia intensiva del hospital HGR No 1 Qro de los casos de pacientes que recibieron terapia de reperusión farmacológica por IAM, con la finalidad de establecer la prevalencia de sangrado digestivo, como complicación por dicho tratamiento.

## 5. DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
EDAD	Tiempo de vida que tiene el sujeto desde su nacimiento	Tiempo de vida del sujeto al momento de su ingreso al protocolo mediante interrogatorio	Cuantitativa Nominal	Años
SEXO	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra, en los seres humanos, en los animales y en las plantas.	Características fenotípicas determinados por sus características sexuales secundarias	Cualitativa	Femenino o Masculino
Hemorragia Digestiva	Abertura para dar salida a los líquidos (sangre) contenidos en un depósito (aparato digestivo).	Salida de sangre a través de boca o ano originada en cualquier parte del aparato digestivo, por arriba o por debajo de ángulo de Treitz	Cualitativa Nominal	Presente o Ausente
Infarto Agudo al Miocardio	Se define como posible infarto (IAM) al dolor que incluye tórax, epigastrio, brazos, muñeca o maxilar de aparición con el esfuerzo o en reposo. Este dolor generalmente dura al menos 20 minutos, pero puede ser más breve.	Necrosis aguda de un área del miocardio, como consecuencia de un episodio de isquemia grave y prolongada	Cuantitativa Ordinal	Con elevación de ST Sin elevación del ST
CARA AFECTADA	Derivaciones consecutivas que corresponden a una zona específica del miocardio	Zona afectada por hipoperfusión coronaria según nomenclatura específica.	Cualitativa Nominal	1.Anteroseptal al 2.Inferior 3.Anterior 4.Anterior Extenso 5.Septal

				6. Anterolateral 7. Lateral alto 8. Posteroinferior 9. Inferolateral con extensión al VD 10. Posteroinferior con extensión al VD 11. Inferior con extensión al VD 12. Inferior + Anterior extenso
FACTOR DE RIESGO	Cada uno de los elementos o circunstancias que contribuye a producir un resultado.	Agentes que influyen en la probabilidad de que se presente hemorragia digestiva. Como ingesta de AINES, o alcoholismo.	Cualitativa Nominal	Presente o Ausente
FIBRINOLITICO	Que disuelve la fibrina, que favorece la disolución de trombos.	Fármaco empleado para tratamiento de IAM, algunos casos de tromboembolia pulmonar, arteriolar y venosa, enfermedad oclusiva.	Cuantitativa Ordinal	1. Estreptoquinasa 2. Tecnetepase 3. Alteplase

## **6. MATERIAL Y METODOS:**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la prevalencia de Hemorragia Digestiva alta en pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico posterior a Infarto Agudo al Miocardio atendidos en el HGR No 1 Querétaro.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Determinar los siguientes puntos:

6.2.1 Identificar factores de riesgo asociado a sangrado.

6.2.2 El fibrinolítico empleado en la terapia de reperfusión farmacológico.

6.2.3 El sitio específico de afección.

### **6.3 METODOLOGIA**

-DISEÑO: RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL

-LUGAR: HGR No 1 UCI

-TIEMPO: Enero 2008 a Diciembre 2010

Tamaño de la muestra y fórmula estadística:

Para estimar el tamaño de muestra necesario para realizar una encuesta epidemiológica se debe de aplicar la siguiente fórmula:

$$n = \frac{z^2 pq}{B^2}$$

Donde

n= Tamaño de la muestra,

z= 1,96 para el 95% de confianza.

p= Frecuencia esperada del factor a estudiar

q= 1- p

B= Precisión o error admitido

$$n = 1,962 \times 0,10 \times 0,85 / 0,052 = 130$$

El valor de n obtenido por esta fórmula indica el tamaño de la muestra para una población infinita, a efectos prácticos se considera población infinita cuando la muestra supone menos del 5% de la población total. En la ciudad de Querétaro la población total de acuerdo al censo realizado por el INEGI en el 2010 es de 1, 827,937 personas.

Por tanto, deberemos seleccionar aleatoriamente 130 individuos del total de la población. Ello permitirá, en el caso que la prevalencia sea realmente del 10%, poder afirmar que en el 95% de los casos, la prevalencia de la población general oscila entre el 5% y el 15% ( $15\% \pm 5\%$ ).

-MUESTREO:

Se analizaron expedientes de pacientes con infarto agudo al miocardio de 3 años anteriores a Diciembre de 2010.

-CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes ambos sexos

Pacientes de la 30 años de vida en adelante

Pacientes que recibieron terapia fibrinolítica recientemente por Infarto Agudo al Miocardio con adecuada indicación o no.

Pacientes que presentaron Hemorragia Digestiva posterior a este tratamiento

**-CRITERIOS DE NO INCLUSION:**

Pacientes con historia previa de Hemorragia Digestiva

Pacientes con Hemorragia Digestiva de otra etiología (hepatopatías, trastornos hematológicos, etc.)

## 7. RESULTADOS

La edad promedio encontrada en este estudio fue de 61 años con un IC 95% (54-63), con predominio del sexo masculino en un 84.5% la media de edad fue 60.05 años, (32-85 años) desviación típica 11.206 (cuadro 1 grafica 1) Los factores de riesgo presentes en esta población en la mayoría de los pacientes estuvieron ausentes para sangrado 94.6%, tomando en consideración como riesgo el alcoholismo (3.1%) y la ingesta de AINES, ya fuera por indicación médica o auto prescripción (Cuadro 2)

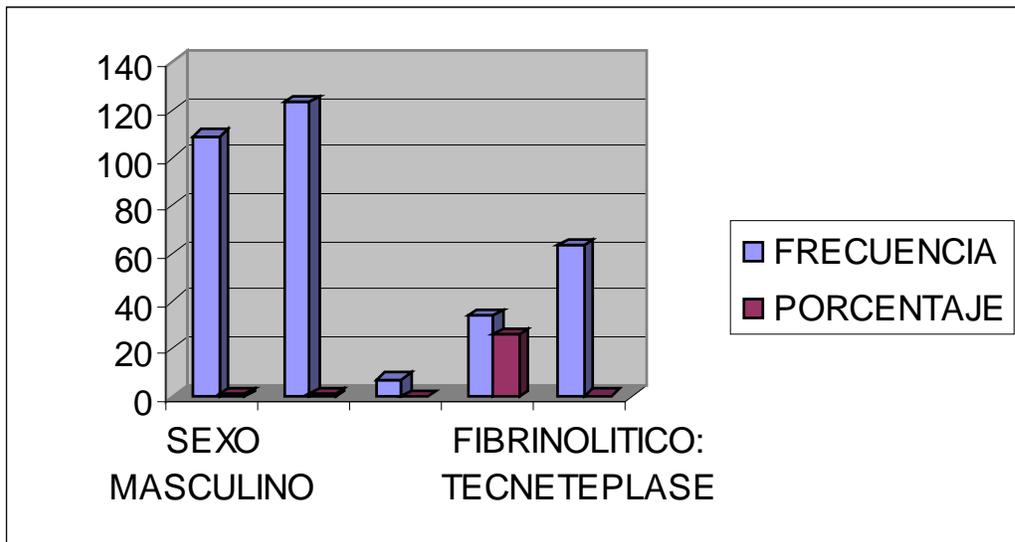
La edad promedio de los pacientes, de acuerdo a la cara miocárdica afectada fue en la inferior 61.74 años con IC 95% ( 58.26 - 65.21), anterior extenso; media de edad 59 años con IC 95% límite inferior 55.27 y superior de 62.73 y en el infarto con afectación en cara anteroseptal la media de edad fue de 57.78 con un IC 95% con un límite inferior de 52.2 y superior de 63.36

El fibrinolítico utilizado con mayor frecuencia en los pacientes del estudio fue el Tecneteplase con un 48.8% seguido de la estreptoquinasa en un 38.8% y alteplase 7.8% (Cuadro 3).

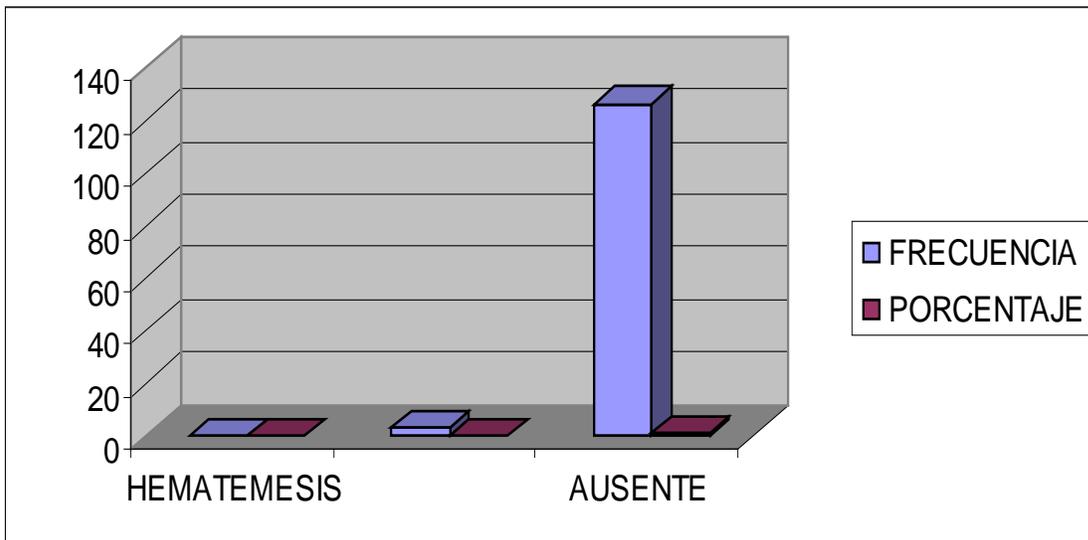
El porcentaje de pacientes en los que se presentó hemorragia digestiva alta fue de 0% siendo el tipo de sangrado que se presentó: la gingivorragia en un 2.3% con edades de 37, 38 y 66 años y solo se presentó en pacientes del sexo masculino. (Cuadro 4)

La media de edad de los pacientes de acuerdo a el fibrinolítico empleado fue: para Tecneteplase 57.21 con un IC 95% (54.85 - 59.56) para Estreptoquinasa media de 66.58 con IC 95% (63.54 - 69.62), para Alteplase una media de 47.9 con un IC 95% (41.58 - 54.22) para los pacientes en los que no se especifica el fibrinolítico empleado se obtuvo una media de 55.83 con IC 95% (50.70 - 60.91)

GRAFICA 1



GRAFICA 2



#### 4. DISCUSION

Analizando las características sociodemograficas de la población estudiada, se encontró que en la literatura revisada, no se especifica si el porcentaje de hemorragia extracraneal es de origen gastrointestinal, genitourinaria, o en sitios de punción, se le da mayor importancia a la encontrada en SNC, dada la importancia que tiene por la morbi-mortalidad, para los pacientes, esta complicación, referida en la literatura con un 0.3-0.9% y la extracraneal en un 20-40% siendo leves, por lo que se realizó este estudio para establecer la prevalencia de sangrado de origen gastrointestinal alto, como complicación del tratamiento con fibrinolíticos, en pacientes que se les realizó el diagnóstico de infarto al miocardio, a fin de valorar riesgo beneficio de la aplicación de este tratamiento. (1986; 1988; Busk et al., 2008)

El fibrinolítico más empleado en estos pacientes fue el Tenecteplase, y fue este fármaco en el que se presentó la mayoría de los sangrados, se realizó un estudio comparativo con alteplase y tecneteplase, (Hemorragia no cerebral TNK 26.4% y Alteplase 29%) observando menor porcentaje de efectos adversos con este último, siendo los factores determinados reacciones alérgicas, hipotensión arterial y hemorragia, sin embargo en este estudio, el porcentaje de utilización de ambos fibrinolíticos dista mucho, dada su disponibilidad en el servicio de urgencias, por lo que no pudimos hacer una comparativo real en cuanto a la eficacia de ambos y de sus efectos adversos.(Edmond, Juergens, & French, 2009; Jiménez Gómez et al., 2000; Morrow et al., 2000)

En el estudio GUSTO-1 demostró una reducción de la mortalidad de 14% cuando se usó alteplase y de solo un 1% cuando se usó estreptoquinasa. Sin embargo, el precio de esta disminución de la mortalidad fue la aparición de dos hemorragias cerebrales extras por cada 1000 pacientes. Por eso, si la reducción del número de eventos cerebrales es importante (como en los ancianos) la estreptoquinasa podría ser la primera opción. Sin embargo en ocasiones debido a la disponibilidad,

se utiliza la estreptoquinasa y este fibrinolítico es, básicamente por razones de costo, el agente trombolítico más utilizado y disponible a nivel mundial, según lo reportado en la literatura.

En este estudio, se utilizó predominantemente el tenecteplase, debido a su mayor disponibilidad, y a que recientemente se agrega al cuadro básico de medicamentos en el IMSS, caso contrario a lo reportado en la literatura. (1993; 1988; Hermentin et al., 2005; Kushner et al., 2009)

Las indicaciones y contraindicaciones se encuentran bien establecidas, en base a estudios tanto comparativos de los diferentes fibrinolíticos, como de sus mecanismos de acción y sus efectos adversos, sugiriendo algún fibrinolítico de acuerdo a la edad del paciente, que le ofrezca menor riesgo de sangrado, por lo que el seguir estas guías, disminuye el riesgo de presentar sangrado. Para que un nuevo tratamiento sea exitoso siempre deben cumplirse varias condiciones: a) que sea eficaz, b) que sea seguro, c) que su costo económico guarde relación con el beneficio potencial y d) que sea aceptado por la comunidad médica. Tratamientos que no cumplan con las dos primeras condiciones (medicina basada en la evidencia) no pueden (ni deben) incorporarse a la práctica médica. Otro factor que influye en la administración de estos fármacos es su disponibilidad en el servicio en ocasiones por su elevado costo, (Dos ejemplos en cardiología podrían ser los antagonistas de los receptores IIb-IIIa y los agentes antitrombóticos de acción directa (hirudina, hirulog, etc.) en los síndromes coronarios agudos. Si bien existe evidencia de que estos fármacos brindan un beneficio, la magnitud de éste en relación con su elevado costo económico hace que su empleo sea muy reducido en todo el mundo. (1988; Hermentin et al., 2005; Ohman et al., 2001)

La literatura hace énfasis en los factores de riesgo para hemorragia intracraneal en dichos pacientes por lo antes mencionado siendo estos edad mayor a 65 años, peso menor a 70kgs, hipertensión encontrada al ingreso, y tratamiento con alteplase, encontrando en este estudio, que de los 3 pacientes que presentaron sangrado solo uno era mayor a 65 años, la hipertensión al ingreso se tomó como

contraindicación relativa para trombolisis, ningún paciente peso menos de 70kgs.(Kiernan & Gersh, 2007; Wong et al., 2006)

La mayoría de los pacientes en el trazo electrocardiográfico se encontró con desnivel positivo del segmento ST. En cuanto al resto de la variables, no hubo diferencias con lo reportado en la literatura, encontrando mayor prevalencia de infarto al miocardio en el sexo masculino, con una edad promedio de 55-60 años, llama la atención que de los 129 pacientes 4 de ellos son menores de 40 años, sin embargo presentaban factores de riesgo cardiovasculares para infarto, la zona miocárdica más afectada coincide también con lo encontrado en la bibliografía referida. (Fesmire et al., 2006; Gelfand & Cannon, 2007; Morrow et al., 2000; Ortigosa & Silva, 2008)

## 5. CONCLUSIONES:

El infarto al miocardio es una patología grave, cuyo diagnóstico y tratamiento oportuno con terapia de reperfusión farmacológica es fundamental para el pronóstico del paciente, siendo una complicación de este tratamiento el sangrado a cualquier nivel, en este estudio se observó que la prevalencia de sangrado en los pacientes fue baja, (2.3%) incluso menor a la reportada en la literatura, en general para la hemorragia extracraneal (20-30%) no encontrándose hemorragia digestiva en estos pacientes, solo se observó gingivorragia, mismo que no compromete la vida, tomando en consideración, para la disminución de la prevalencia de este efecto adverso de los fibrinolíticos, las contraindicaciones absolutas y relativas de su uso, siendo mayor el beneficio que el riesgo para el paciente con IAM.

Aun cuando no era el objetivo de estudio el determinar la prevalencia de hemorragia intracraneal, posterior a este tratamiento, en el periodo de estudio antes señalado, no se presentó ningún evento de este tipo, por lo que podríamos decir que seleccionando adecuadamente a los pacientes, de acuerdo a las indicaciones y contraindicaciones ya establecidas en la literatura, no debe retrasarse la terapia de reperfusión farmacológica. En un paciente con cuadro clínico o equivalentes sugestivos (en pacientes con DM2 o mujeres) de IAM, en el que el trazo electrocardiográfico muestra desnivel positivo del segmento ST, correspondiente a una zona miocárdica dentro del periodo de ventana correspondiente a 12hrs desde el inicio del cuadro clínico.

Dado que ningún fármaco es inocuo para los pacientes y el costo de estos es elevado.

Habrá que mantener al paciente en vigilancia estrecha, dada la patología de base, y para vigilar las posibles complicaciones, del tratamiento, siendo arritmias, reacciones alérgicas, hipotensión o hemorragias en cualquier sitio.

## REFERENCIAS

An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. (1993). *N.Engl.J.Med*, 329, 673-682.

RANDOMISED TRIAL OF INTRAVENOUS STREPTOKINASE, ORAL ASPIRIN, BOTH, OR NEITHER AMONG 17 187 CASES OF SUSPECTED ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: ISIS-2 (1988). *Lancet*, 332, 349-410.

ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction (1992). *Lancet*, 339, 753-820.

Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction (2001). *Lancet*, 358, 605-613.

Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial (1999). *Lancet*, 354, 716-722.

Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). (1986). *Lancet*, 327, 397-402.

Busk, M., Maeng, M., Rasmussen, K., Kelbaek, H., Thayssen, P., Abildgaard, U. et al. (2008). The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic

therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur.Heart J.*, 29, 1259-1266.

DeWood, M. A., Spores, J., Notske, R., Mouser, L. T., Burroughs, R., Golden, M. S. et al. (1980). Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.*, 303, 897-902.

Edmond, J. J., Juergens, C. P., & French, J. K. (2009). The pharmacoinvasive approach to STEMI: when should fibrinolytic-treated patients go to the "cath lab"? *Heart*, 95, 358-361.

Fesmire, F. M., Decker, W. W., Diercks, D. B., Ghaemmaghami, C. A., Nazarian, D., Brady, W. J. et al. (2006). Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann.Emerg.Med.*, 48, 270-301.

Gelfand, E. V. & Cannon, C. P. (2007). Myocardial infarction: contemporary management strategies. *J.Intern.Med.*, 262, 59-77.

Hermentin, P., Cuesta-Linker, T., Weisse, J., Schmidt, K. H., Knorst, M., Scheld, M. et al. (2005). Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparations. *Eur.Heart J.*, 26, 933-940.

Jiménez Gómez, P., Gulias López, J. M., Calvo Barros, S., Castro Orjales, M. J., & Rascado Sedes, P. (2000). Nuevos fibrinolíticos para el tratamiento del infarto agudo de miocardio. *Med.Intensiva*, 24, 267-274.

Kiernan, T. J. & Gersh, B. J. (2007). Thrombolysis in acute myocardial infarction: current status. *Med Clin North Am.*, 91, 617-637.

Kushner, F. G., Hand, M., Smith, S. C., Jr., King, S. B., III, Anderson, J. L., Antman, E. M. et al. (2009). 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 120, 2271-2306.

Morrow, D. A., Antman, E. M., Charlesworth, A., Cairns, R., Murphy, S. A., de Lemos, J. A. et al. (2000). TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*, 102, 2031-2037.

Ohman, E. M., Harrington, R. A., Cannon, C. P., Agnelli, G., Cairns, J. A., & Kennedy, J. W. (2001). Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. *Chest*, 119, 253S-277S.

Ortigosa, A. J. & Silva, M. L. (2008). [Reperfusion strategies in acute infarction]. *Rev Esp Cardiol.*, 61, 6-9.

Rentrop, K. P., Blanke, H., Karsch, K. R., & Kreuzer, H. (1979). Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction -- comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol.*, 2, 92-105.

Tillett, W. S. & Garner, R. L. (1933). THE FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF HEMOLYTIC STREPTOCOCCI. *J.Exp.Med*, 58, 485-502.

Wong, C. K., Gao, W., Raffel, O. C., French, J. K., Stewart, R. A., & White, H. D. (2006). Initial Q waves accompanying ST-segment elevation at presentation of acute myocardial infarction and 30-day mortality in patients given streptokinase therapy: an analysis from HERO-2. *Lancet*, 367, 2061-2067.