



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES CLÍNICOS Y FARMACOLÓGICOS ASOCIADOS A  
HEMORRAGIA INTRACRANEAL POSTROMBÓLISIS EN  
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO ST ELEVADO SHOCK  
TRAUMA HOSPITAL JOSÉ CASIMIRO ULLOA 2017-2018**

**PRESENTADA POR  
PERCY LUIS PÉREZ MOORE**

**ASESOR  
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA  
DE EMERGENCIAS Y DESASTRES**

**LIMA – PERÚ  
2019**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES CLÍNICOS Y FARMACOLÓGICOS ASOCIADOS A  
HEMORRAGIA INTRACRANEAL POSTROMBÓLISIS EN  
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO ST ELEVADO SHOCK  
TRAUMA HOSPITAL JOSÉ CASIMIRO ULLOA 2017-2018**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA  
DE EMERGENCIAS Y DESASTRES**

**PRESENTADO POR  
PERCY LUIS PÉREZ MOORE**

**ASESOR  
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ**

**2019**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	15
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	18
3.2 Variables y su operacionalización	19
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	22
4.2 Diseño muestral	22
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	24
4.4 Procesamiento y análisis de datos	24
4.5 Aspectos éticos	26
<b>CRONOGRAMA</b>	27
<b>PRESUPUESTO</b>	28
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	29
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema**

En el infarto agudo de miocardio (IAM), la causa es la obstrucción parcial o total de una arteria coronaria por un trombo secundario a ruptura o erosión de una placa vulnerable que causa necrosis miocárdica, motivo que puede suceder con o sin elevación del segmento del ST (1). El más grave es el IAM con ST elevado (IAMCEST) que se caracteriza por la oclusión asociado a cese del flujo sanguíneo que origina necrosis miocárdica y elevación persistente del segmento ST en el electrocardiograma (2).

El tratamiento del IAMCEST está dado por la reperfusión farmacológica o fibrinólisis y la angioplastia coronaria percutánea primaria (ACPP) dentro de las primeras 12 horas de evolución (3). Según las guías de manejo europeas y de los Estados Unidos, la angioplastia es la terapia con mejores resultados, si tiene un tiempo menor de 90 minutos (4). Estudios multicéntricos señalan que el tratamiento trombolítico endovenoso en IAM reduce la mortalidad entre 20 a 50%, de acuerdo al tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y la aplicación del tratamiento (5).

Como se sabe, el mundo se está enfrentando a una gran número de pacientes con infarto de miocardio, a pesar de que las tasas de incidencias que hay en la población de cualquier grupo etario y las tasas de mortalidad han disminuido durante estas dos últimas décadas, debido al manejo precoz que se le da al paciente (6).

En el Perú, la prevalencia de IAM no ha sido precisada, por la falta de estudios epidemiológicos o porque se han realizado estudios en poblaciones cautivas (intrahospitalarias) que no son representativas de la población. El estudio más completo fue realizado por Reyes Rocha, basado en el Registro Nacional de Infarto de Miocardio Agudo (RENIMA), quien evaluó los casos de 41 hospitales públicos y privados ocurridos durante el año 2006, el mismo que incluyó 995 casos, de los

cuales el 53.1% fueron IMACEST (7). En este estudio, el 20.5% de los pacientes de provincias accedieron a trombólisis frente al 11.5% de los casos de Lima, mientras que la angioplastia fue más frecuente en Lima (16.4%). En el Hospital Edgardo Rebagliati, el 18% de los pacientes que acuden con dolor torácico eran por IAM, y de estos casos, el 40% llegaron a recibir la terapia trombolítica (8).

Según el Ministerio de Salud, para el año 2013, las enfermedades cardiovasculares representaban la primera causa de muerte en los adultos peruanos, y señalan que el IAM es responsable de muerte específica del 31.7%. Los distritos más afectados son: Miraflores, San Isidro, Magdalena del Mar, Pueblo Libre y La Punta (9).

La mortalidad hospitalaria de pacientes con IAMCEST varía entre 6 y 14%. Existe evidencia que hay descenso en la mortalidad aguda y a largo plazo con aumento de la terapia de reperfusión mecánica o farmacológica, tratamiento antitrombótico moderno y la prevención secundaria (10) (11). A pesar de ello, la mortalidad llega a un 12% a los 6 meses y tasas más altas en los pacientes con factores de riesgo como reinfartos, diabetes *mellitus*, insuficiencia renal, edad y retraso en la aplicación del tratamiento (12) (13).

Las complicaciones más severas de las trombólisis de los IAMCEST son las hemorrágicas. La más grave es la hemorragia intracraneal (HIC), que por sí sola eleva la mortalidad de estos pacientes (14). A nivel mundial, se reporta una incidencia entre 0.5% y 1.6%. No existe tratamiento efectivo y la evolución es previsiblemente fatal. La evidencia disponible indica que el tratamiento trombolítico eleva 3.9 veces el riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV) extras por 1000 pacientes tratados (15).

No se dispone de estudios en el Perú que precisen la frecuencia de la HIC, ni su impacto en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con IAM. Es más, en el Hospital de emergencias José Casimiro Ulloa, los pacientes con IAMCEST que cumplen los criterios son trombolizados y siguen pautas estandarizadas. Se observan complicaciones graves y no graves asociadas a este tratamiento. Se estima que la mortalidad de los pacientes trombolizados es del 8% (16). Aunque esta no sería la realidad, debido a que los pacientes que no mejoran son referidos

a hospitales de mayor complejidad antes de las 24 horas, periodo en el que es más frecuente observar una HIC, lo que no permite tener estadísticas precisas de las complicaciones graves; sin embargo, la presencia de las HIC no han sido raras y supera la tasa de frecuencia aceptable, según los ensayos clínicos, no debe superar el 1.5% del total de trombólisis realizadas (17).

Existe literatura médica que identifica los factores asociados a hemorragias secundarias a la trombólisis como ser paciente con hipertensión arterial, antecedentes de accidentes cerebro vascular, con hipertrigliceridemias; sin embargo, estos no han sido identificados ni se conoce la magnitud de estos para su consideración al momento de iniciar la fibrinólisis en el Servicio de shock trauma del Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, con lo que se podría, disminuir esta complicación grave y aumentar la seguridad en su uso en pacientes con IAM.

En el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa, por ser un hospital de manejo rápido de los pacientes que ingresan por patologías de dolor torácico junto a la clínica, se diagnostica de forma rápida el infarto de miocardio y su posterior trombolisis inmediata. Además, se corre el riesgo de su complicación importante la hemorragia intracerebral.

Por ser un hospital de emergencia, los pacientes que presentan cuadros de infarto de miocardio y que acuden están dispuestos a recibir la terapia inmediata para poder disminuir el número de muertes. Es necesario brindar la información imprescindible sobre el procedimiento a realizar, poniendo en conocimiento las complicaciones entre las que está la hemorragia intracraneal, para tener un consentimiento informado.

De esta forma, la investigación permitirá aportar datos para reconocer los factores de riesgo con valor pronóstico para una hemorragia intracraneal posttrombólisis de infarto agudo de miocardio ST elevado en el Hospital José Casimiro Ulloa.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la relación entre los factores clínicos y farmacológicos con la hemorragia intracraneal posttrombólisis en infarto agudo de miocardio ST elevado en el Servicio de Shock Trauma del Hospital José Casimiro Ulloa, entre los años 2017 y 2018?

## **1.3 Objetivos**

### **a) Objetivo general**

Determinar la relación entre los factores clínicos y farmacológicos con la hemorragia intracraneal posttrombólisis en infarto agudo de miocardio ST elevado en el Servicio de Shock Trauma del Hospital José Casimiro Ulloa.

### **b) Objetivos específicos**

Establecer la relación de los factores clínicos con la hemorragia intracraneal posttrombólisis en infarto de miocardio ST elevado.

Establecer la relación de los factores farmacológicos con la hemorragia intracraneal posttrombólisis en infarto de miocardio ST elevado.

## **1.4 Justificación**

De no realizar el estudio, se continuará con el desconocimiento de los factores de riesgo modificables que de ser controlados tendrían impacto en la presentación de las hemorragias intracraneales secundarias al tratamiento fibrinolítico en los pacientes con infarto agudo de miocardio, el mismo que, por las condiciones del Hospital de Emergencias Casimiro Ulloa, es la única alternativa terapéutica ofrecida para tratar a estos pacientes en el Servicio de Shock Trauma; por lo tanto, no podrá ser suspendida, aunque podrían introducirse esquemas individualizados que a la fecha no se realiza por tener protocolizado un esquema estándar.

De esta manera, se podrán hacer las recomendaciones orientadas a protocolizar las medidas preventivas que permitan disminuir la frecuencia de las HIC y, con ello,



contribuir a la disminución de la mortalidad y mejora de la calidad de vida de los pacientes sometidos a trombólisis.

Los principales beneficiados con el estudio serán los pacientes que cursan con un cuadro grave como el IAM, en quienes se disminuirán los riesgos de complicaciones hemorrágicas y se elevará la seguridad del uso farmacológico de los fibrinolíticos, y se evitará usarlo en los pacientes que tengan los factores de riesgo clínicos y farmacológicos que incrementen sustancialmente el riesgo de sangrado intracraneal que la investigación logre demostrar.

La institución se beneficiará con los resultados del estudio, porque le permitirá brindar una atención médica de calidad y con alta seguridad farmacológica. Contribuirá a disminuir las tasas de complicaciones y mortalidad por IAM asociadas a la hemorragia intracerebral en el Servicio de Trauma Shock. Se definieron los principales factores clínicos y farmacológicos que serán tomados en cuenta para elaborar un perfil de los pacientes con riesgo de sangrado cerebral en quienes se tendrá que valorar la pertinencia, dosis y considerar el pronóstico para brindar la información adecuada a la familia para la firma del consentimiento informado y, con ello, evitar problemas por denuncias de mala práctica de la medicina por la presencia de hemorragia intracraneal posttrombolisis.

La institución, a raíz de los resultados que tenga, tendrá la capacidad de manejar pacientes con cuadros de esta patología, por lo cual tendrá una disminución de pacientes que hagan hemorragias durante la intervención.

Los pacientes se beneficiarán con los consejos impartidos sobre los medicamentos a utilizar y sintomatología que puedan tener de esta patología para así disminuir el número de hemorragias intracraneales.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El estudio es viable por cuanto se tendrá la autorización de la actual gestión directiva del Hospital de Emergencias Casimiro Ulloa, de la Jefatura del Servicio de

Shock Trauma y Jefatura de la Oficina de Actas y Archivos de las historias clínicas de todos los pacientes sometidos a los procedimientos fibrinolíticos, los que fueron realizados con consentimiento informado, usando esquemas estandarizados y con el mismo fármaco en todos los casos, bajo supervisión de personal médico especializado y con experiencia en trombólisis.

El estudio es factible, porque no representará gasto alguno para la institución ni los pacientes, y por ser de bajo costo, será financiado totalmente por el autor. No existen conflictos de intereses.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

En 2018, Hariri et al., en los EE. UU, realizaron un estudio de tipo descriptivo, cuyo objetivo ha incluido 11 436 pacientes hospitalizados con IAM en 11 hospitales de la ciudad de Massachusets entre los años 1986-2011, para así determinar la incidencia y las tasas de muerte por accidentes cerebrovasculares que complican el IAM. Este estudio determinó que, al comparar a los pacientes con infarto agudo de miocardio, más accidentes cerebrovasculares versus pacientes con IAM. Se evidenció que la mayoría eran mujeres, con una historia de IAM previo y mayor mortalidad. Se concluyó que los accidentes cerebrovasculares en los pacientes con IAM se asocian al sexo femenino, con historia de IAM previo y alta causa de muerte (18).

En 2018, Salazar et al. hallaron un estudio descriptivo y retrospectivo en la ciudad de Cuba que incluyó a 138 casos de hemorragia intracerebral posttrombólisis en los pacientes con IAMCEST. El estudio tuvo como resultado que los factores que predisponen al HIC para su serie fueron: un bajo peso corporal, el ser sexo femenino, la edad avanzada, el uso de anticoagulantes orales antes de ser administrada la terapia fibrinolítica y presión arterial diastólica superior a 110 mmHg. Esto hace concluir que la HIC es multifactorial y que su complicación más catastrófica es la trombólisis después de un IAM (19).

Arous et al., en 2017, hicieron una investigación tipo de caso- controles en la ciudad de Marruecos, en la que han incluido a dos pacientes varones africanos, que tenían dolor torácico de más o menos entre 5 y 6 horas de iniciado y que, además, tenían un accidente cerebrovascular isquémico luego de trombólisis con tenecteplasa. Esto determinó que fue el primer caso a los pocos minutos de la trombólisis y el segundo a las 10 horas. Entonces, se concluyó que la HIC no es la única complicación cerebral post-trombólisis en pacientes con IAMCEST (20)

En 2017, González et al., elaboraron, en la ciudad de Cuba, un estudio

observacional, descriptivo y transversal que incluyeron a 252 pacientes con IAMCEST trombolizados. El estudio finalizó en que la HIC se presentó con mayor frecuencia en pacientes que iniciaron tratamiento con un tiempo de inicio de los síntomas entre 6 y 10 horas. De esta manera, se ha concluido que los pacientes que ingresaron con menos de seis horas de iniciado los síntomas presentaron menor complicaciones asociadas a la trombólisis (21).

En el año 2014, Pheerawong y Plienthaisong hicieron un estudio descriptivo de diseño prospectivo con 97 pacientes con IAMCEST realizado con alteplasa en aquellos que tenían edad media de 64.3 años, mayormente del sexo masculino (75,3%), con alta prevalencia de dislipidemia y tabaquismo. El estudio determinó que más de la mitad de los pacientes recibió trombólisis en el minuto 30 (55.7%) y que las complicaciones hemorrágicas posttrombólisis se presentó en el 19.6% siendo la HIC el 1%. Por tal motivo se concluyó que la trombólisis con alteplasa logra una buena reperusión clínica con una mínima complicación hemorrágica (22).

En 2013, Armstrong et al. desarrollaron en la ciudad de España, un estudio experimental con un diseño de ensayo clínico aleatorizado que incluyó 1892 pacientes con IAMCEST agrupados como intervención coronaria percutánea (ICP) o trombólisis con tenecteplase. Esta investigación arroja que la muerte, la insuficiencia cardiaca, el ictus o reinfarto, hasta 30 días después, se presentó en el 12.4% de los trombolizados y 14.3% de los ICP. Además, el grupo que fue trombolizado presentó más probabilidad de HIC que el grupo ICP (1% vs. 0.2% respectivamente) sobretodo en los mayores de 75 años. Se concluyó que la trombólisis tiene mayor riesgo de HIC que la ICP en pacientes de alto riesgo (23).

Curiel et al., en 2011, realizaron, en México, un estudio descriptivo y también retrospectivo que admitió a 453 pacientes con IAMCEST, de los cuales 286 tratados con tenecteplasa (TNK) y 167 con alteplasa (rt-PA). El estudio determinó que la HIC (accidente cerebrovascular hemorrágico) 0.34% en el grupo TNK y 0.59% en el grupo rt-PA. De igual manera, las hemorragias graves no intracraneales fue 1.74% para el grupo TNK y 3.5% para el grupo rt-PA. Esto hace concluir que la trombólisis con TNK presenta menos cantidad de hemorragias intracraneales que con la rt-PA (24).

Nazzal et al., en 2008, hicieron, en Chile, un estudio descriptivo y de diseño retrospectivo con 3.547 pacientes con Infarto agudo de miocardio, de las cuales se aruparon según el periodo de ingreso (pre AUGE y periodo AUGE). Esta investigación determinó que se elevó el número de trombólisis de 54% a 61% en el pre AUGE y AUGE respectivamente, a la vez observándose un incremento de la HIC de 0.2 a 0.5% en el pre AUGE y AUGE, respectivamente (25).

En 2006, Brea, elaboró en España un estudio de tipo descriptivo y de diseño retrospectivo que incluyó a 17 111 pacientes con infarto miocardio sometidos a trombólisis. Esta investigación hizo ver que el 0.9% (151 casos) de estos pacientes tuvieron hemorragia intracraneal (HIC), con edad media de  $69.62 \pm 9.76$  años (OR= 1.044; IC 95%: 1.029-1.060), el 74.5% fueron de sexo masculino y 24.5% del sexo femenino. La HIC se relacionó con mayor edad (65-74 años ORc= 4.240, 75-84 años ORc=4.450 y para mayores de 84 años ORc= 2.997), mayor APACHE II en las primeras 24 horas de ingreso (OR=1.038, IC95%: 1.022-1.054), con mayor retraso al aplicar la fibrinólisis (OR=1.0, IC95% 1-1.01), Accidente cerebrovascular previo (OR= 2.132, IC95%: 1.176-3.865), HTA (ORc=4.900, IC95% 2.758-8.705), ventilación mecánica (OR= 7.050, IC95%: 5.014-9.913). La mortalidad de la HIC fue 48.3% (73). Se concluye que la HIC se asocia a la edad e hipertensión arterial (26).

Kinnaird et al., en 2003, elaboraron una investigación de un estudio retrospectivo incluye 10974 pacientes con IAMCEST que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea. En el estudio, se observó que la hemorragias y necesidad de transfusiones sanguíneas asociadas a la trombólisis se relacionaban con la edad, siendo así que los pacientes con mayor edad fueron los que tuvieron hemorragia grave (67.8 años) en comparación con los menores de 50 años. Además, se vio que los que tenían 70-80 años y mayores de 80 años tenían 1.6 y 1.9 veces mayor riesgo de sangrado. Al final, se concluyó que la edad avanzada se asocia significativa con HIC (27).

Ohman et al., en el año 2001, elaboraron un estudio descriptivo y transversal que formo dentro de su estudio a mayores de 75 años con IAMCEST tratado con TNK

o rt-PA. El estudio finalizó que los mayores de 75 años tratados con TNK tuvieron menor frecuencia de HIC que los tratados con rt-PA (1.7% vs 2.6% respectivamente). Se concluyó que las HIC se asocian con el fibrinolítico y la dosis adecuada para lograr la reperfusión coronaria (28).

En el Perú, los estudios relacionados con el tema de investigación fueron:

En Lima-Perú, en el año 2018, Ruiz realizó un estudio descriptivo de diseño casos y controles que incluyó 62 casos de pacientes con IAMCEST y que recibieron terapia de reperfusión trombolítica con alteplasa en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa. Este estudio concluyó que el antecedente de HTA (OR= 5.842, IC95%: 1.609-21.215) y de tabaco (OR= 4.278, IC95%: 1.320-13.858) tuvieron un grado de significancia con IAMCEST. Al final, quedó que la HTA y tabaquismo son factores significativos para la falla de reperfusión post-trombólisis (29).

En 2017, Purilla, en la ciudad de Lima-Perú, elaboró un estudio descriptivo, de diseño retrospectivo. Se contó con la colaboración de 246 pacientes con IAMCEST que fueron atendidos en la UCI-coronaria del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. La siguiente investigación determinó que los pacientes que tuvieron más de dos horas de evolución al ingreso tuvieron más complicaciones incrementando el riesgo de complicaciones eléctricas hasta cinco veces más. EL 82% formaba a los que tenían más de 50 años, 74% eran de sexo masculino, 90% con más de dos horas de evolución. El 69% fue tratada con intervención coronaria percutánea y solo el 0.8%, con trombólisis. Esto concluye que los resultados de la estrategia terapéutica se relacionan con el tiempo de evolución al ingreso hospitalario (30).

En 2002, Altamirano y Cárdenas desarrollaron en Lima-Perú, un estudio descriptivo y retrospectivo en aproximadamente 100 pacientes quienes tenían IAMCEST trombolizados en la UCI coronaria del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, quienes fueron seleccionados aleatoriamente de una base de 208 casos. Este estudio determinó que el 87% es de sexo masculino, edad mediana de 64 años, 39% con HTA, 19% con DM y todos acudieron con un tiempo de enfermedad mayor de una hora. Las complicaciones más prevalentes fueron arritmias (40%), hipotensión (35%) y hemorragias (20.8%), y las HIC, el 10% (31).

## 2.2 Bases teóricas

### La enfermedad coronaria

En tratamiento de los síndromes coronarios (SICA) ha mejorado sustancialmente los últimos años; en forma particular, cuando se realiza la trombólisis en los pacientes con infarto agudo al miocardio ST elevado. Cuando se conoce la función normal de la hemostasia, además del rompimiento de la placa de ateroma, la anticoagulación, antiagregación de plaquetas, entre otros, que se relacionan a las complicaciones hemorrágicas post-trombólisis (HIC) (1, 4, 8, 18).

La clasificación del grupo TIMI divide las complicaciones hemorrágicas post-trombólisis en sangrado mayor, menor o insignificante según el descenso de la hemoglobina Hb > 5 g/dL, o hematocrito > 15%. En tanto que, en el estudio GUSTO se define por criterios clínicos, y considera una hemorragia grave si además produce inestabilidad hemodinámica. Según el criterio diagnóstico, la prevalencia de HIC varía, así, para TIMI fue del 16% y para GUSTO 0.45% (31,32). Estos dos sistemas, TIMI y GUSTO, fueron diseñados para evaluar la terapia fibrinolítica en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST elevado (IAMCEST) de tal motivo que estos estudios no han sido validaz en las estrategias actuales de manejo (entre ellos tenemos a la terapia de reperfusión mecánica, además de tener una asociacion de nuevos antiagregantes, anticoagulantes y tambien antitrombínicos). Dado que no pueden ser comparables entre sí, recientemente se ha publicado la definición BLEED SCORE que se evalúa así:

Superficial: Equimosis, petequias, hemorragia proveniente de laceraciones pequeñas. 1 punto

Interna: Hematomas, epistaxis, hemorragia oral, vaginal, melena, oftálmica, hematuria, hematemesis. 3 puntos.

Alarmante: Hemorragia intracraneal, que requiere concentrados eritrocitarios, que pone en riesgo la vida. 6 puntos.

## **La hemorragia intracerebral**

La hemorragia intracerebral es el sangrado a nivel del parénquima cerebral, el mismo que puede extenderse a ventrículos e incluso el espacio subaracnoideo (1, 32, 33) Entre 78-88% tienen causa primaria por ruptura espontánea de vasos pequeños lesionados por hipertensión arterial crónica. La HIC secundaria se asocia a causas vasculares, malformaciones arteriovenosas y aneurismas, tumores o alteración en la coagulación.

La hemorragia intracerebral posttrombólisis es la complicación hemorrágica más importante porque tiene mal pronóstico y una alta mortalidad. La mayoría de los casos evaluados en el estudio GUSTO-1 presentaron HIC voluminosos, con una media de 72 mL, el 66% solitarios y hemorragias múltiples en el 14.8% (34).

Las áreas anatómicas más afectadas en orden de frecuencia son: lobar 76.8%, cerebelosa 9.1%, putamen/cápsula interna 8.1%, tálamo 3% y tronco encefálico 3%. La hemorragia subdural puede estar aislada en el 14.8% o asociada a hemorragia parenquimal en el 15.2%. El 11.4% tiene hemorragia subaracnoidea y 1.2%, hemorragia intraventricular aislada (2, 8, 12, 28, 34).

Según Gebel, una hemorragia intracraneal extensa se correlaciona con síntomas de aparición entre las 8-13 horas luego de la trombólisis. La hemorragia subdural se asocia con antecedente de síntomas. En tanto, la hemorragia parenquimatosa se asoció a hipertensión y la hemorragia multifocal es de aparición más precoz (22).

Diversos estudios señalan que las HIC son las complicaciones más graves de las trombólisis de los IAMCEST y que por sí sola incrementa sustancialmente el riesgo de muerte en estos pacientes (14). Así, a nivel mundial se reporta una incidencia de la HIC entre 0.5% y 1.6%, con una evolución previsiblemente fatal, ya que el tratamiento trombolítico eleva 3.9 veces el riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV) extras por 1000 pacientes tratados (2)(6)(15). En estudios aleatorizados se ha reportado hemorragias mayores post-trombólisis entre 2 y 8%. A todo esto, se ha estimado que uno de cada 35 pacientes con síndrome coronario agudo va a presentar hemorragia cerebral mayor (35).



En el Perú, no hay estudios que precisen la frecuencia de la HIC, ni su impacto en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con IAM. En el Hospital de emergencias José Casimiro Ulloa, los pacientes con IAMCEST son trombolizados, sin embargo, la presencia de las HIC no han sido raras y supera la tasa de frecuencia aceptable, según los ensayos clínicos, no debe superar el 1.5% del total de trombólisis realizadas (17) Se estima que la mortalidad de los pacientes trombolizados en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa es del 8% (18) Aunque, esta no sería la realidad, debido a que los pacientes que no mejoran son referidos a hospitales de mayor complejidad antes de las 24 horas, periodo en el que es más frecuente observar una HIC, lo que no permite tener estadísticas precisas de estas complicaciones graves.

Se han descrito diversos factores de riesgo para hemorragia posttrombólisis, que deben tenerse en cuenta prioritariamente, de forma rutinaria y antes de seleccionar e iniciar el tratamiento. El estudio GRACE (35) y el registro CRUSADE refieren los siguientes factores de riesgo (2,15):

#### Estudio GRACE (35)(36)

- Edad
- Sexo femenino
- Insuficiencia renal
- Historia de hemorragia
- Hipotensión arterial
- Uso de diuréticos
- Heparinas de bajo peso
- Trombolíticos
- Inhibidores IIB/IIIA
- Trombolíticos + Inhibidores
- IIB/IIIA
- Inotrópicos IV
- Otros vasodilatadores
- Uso de catéter Swan Ganz

#### Registro CRUSADE (15)

- Hematocrito basal al ingreso (anemia)
- Insuficiencia renal (depuración de creatinina)
- Frecuencia cardiaca
- Sexo femenino.
- Insuficiencia cardiaca congestiva al ingreso
- Enfermedad vascular periférica previa
- Diabetes
- Tensión arterial (hipotensión e hipertensión)

- Intervención coronaria percutánea.

Los factores de riesgo pueden clasificarse en dos grupos: factores modificables o no modificables.

### **Factores de riesgo no modificables**

Edad: según la evidencia disponible, es uno de los predictores más significativos para HIC. En el estudio REPLACE-2, reporta mayor riesgo en pacientes mayores de 75 años, lo mismo reporta el estudio TACTICSTIMI. Se puede explicar porque estos pacientes presentan un mayor grado de fragilidad capilar, con aumento de comorbilidades, disminución de peso, disminución de la función renal y alteraciones de posología (37, 38).

Sexo femenino: Es controversial, pero los registros GRACE OR=1.43, IC95%: 1.21-1.37, el ACUITY OR=1.92, IC95%: 1.61-2.29, el REPLACE-1 y REPLACE 2 OR=1.57, IC95%: 1.11-1.22) demuestran que ser mujer es un factor de riesgo independiente para HIC y mortalidad intrahospitalaria (36-40).

Deterioro de la función renal: Existe evidencia de la relación exponencial inversa entre la disminución de la depuración de creatinina y la HIC. Los pacientes con mayor edad suelen tener comorbilidades que elevan la sobredosificación, sobretodo de la heparina no fraccionada e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. En el estudio PROTECT-TIMI-30, no se ajustó la dosis de eptifbatide, por lo que, la hemorragia fue mayor (41).

Anemia: Existe evidencia que la hemoglobina baja incrementa el riesgo de HIC, aumento de transfusiones, prolongación de la hospitalización y mayor mortalidad. En el estudio REPLACE-2, en los pacientes con anemia (Hb<8 g/dL) la incidencia de hemorragia aumentó de 2.8 a 4.9% y la mortalidad fue significativamente mayor al año (36).

Presión arterial al ingreso: Sea hipotensión o hipertensión incrementan el riesgo de HIC. Así, la HTA sistólica como diastólica, y la hipotensión (PAD < 70mmHg) en el estudio ASSENT-2 tuvo un OR= 1.33, IC95%: 1.14-1.54 (37).

### **Factores de riesgo modificables**

Aquí se encuentran los medicamentos usados, la dosis y en los que fueron brindados a intervención coronaria percutánea. La sobredosificación suele ser frecuente, y esto hace mención al estudio CRUSADE, hasta un 40% de los pacientes comprometidos recibieron dosis excesivas de varios medicamentos (15)

### **Factores de riesgo farmacológicos**

Se tiene evidencia que los fármacos usados en el manejo de los SICA pueden alterar la potencia de la coagulación, pueden ser trombogénicos y trombolíticos. Se puede suponer erróneamente que existe mayor riesgo de hemorragia si hay mayor eficacia antitrombótica, sin embargo, clínicamente, esto no sucede. Por lo que, es importante conocer el perfil de seguridad/riesgo de cada medicamento, así como también de su combinación. Así, en el estudio ISIS-2 se usaron aspirina y estreptoquinasa disminuyeron la mortalidad de origen isquémico, sin embargo, la estreptoquinasa se asoció a HIC (42).

Trombolíticos: Según el estudio GRACE, de 5931 pacientes con tratamiento con fibrinolíticos presentaron una hemorragia mayor en el 3.1%, este riesgo es mayor cuando se usan con esquemas fibrinolíticos como alteplasa y heparina vs. estreptoquinasa y aspirina. Así, en este estudio, la estreptoquinasa, alteplasa y tenecteplasa presentaron una mortalidad a los 30 días de 7.4%, 6.3% y 6.2%, accidente cerebro vascular total: 1.4%, 1.55% y 1.78%, accidente cerebro vascular hemorrágico: 0.54%, 0.72% y 0.94% y hemorragia mayor: 6.3%, 5.4% y 4.7%, respectivamente. En el estudio GUSTO-1 reportaron dos accidentes cerebros vasculares hemorrágicos comprometiendo más de 1000 pacientes con el uso de alteplasa en comparación con estreptoquinasa ( $p = 0.03$ ). Los trombolíticos reteplasa, tenecteplasa y lanoteplasa no han tenido mucha superioridad al alteplasa en disminuir las muertes. Según el estudio ASSENT-2,

tenecteplasa se asoció a menos casos de hemorragia mayor (4.7% vs. 5.9%) y de transfusión (4.3% vs. 5.5%) que alteplasa sobretodo en mujeres con más de 75 años y peso menor de 67 kg (42-44).

Antiplaquetarios: La aspirina en dosis pequeñas son seguras y reducen la probabilidad de eventos isquémicos con menor riesgo de hemorragia, como lo demuestra el estudio CURE la probabilidad de hemorragia mayor se incrementó de manera directa con la dosis de aspirina: <100 mg: 2%, 100-200 mg: 2.3% y >200 mg: 4%. En el mismo estudio, el clopidogrel, incrementó en el riesgo de hemorragia 3.7% vs 2.7% del placebo, esto llevo a un riesgo de producir hemorragia en los primeros cinco días luego de suspender el fármaco si se someterá a tratamiento invasivo. Si se incrementa la dosis de clopidogrel, se observa menor incidencia de mortalidad cardiovascular, reinfarto o ACV, pero hay mayor de riesgo de una hemorragia mayor (42, 45).

Heparinas: el uso excesivo de heparina en pacientes con intervencion coronaria percutanea lo cual mostró, que la incidencia de muerte, infarto y revascularización fue la misma entre los cuartiles de tiempo de tromboplastina activado. Las heparinas de bajo peso molecular tienen una gran ventaja en relación a la heparina convencional pero se han asociado a mayores incidencias de sangrado como lo ha evidenciado el estudio SYNERGY que comparó a la heparina no fraccionada con la enoxaparina, por lo cual no se ha demostrado un beneficio a favor de ninguna estrategia en el desenlace primario (infarto y muerte), pero si, hsy un mayor riesgo de hemorragia con enoxaparina (9.1% vs. 7.6%,  $p = 0.008$ ) (46, 47). En el estudio ESSENCE, la enoxaparina tuvo más efecto que la heparina en las complicaciones isquémicas y fueron similares para los cuadros de hemorragia mayor. El estudio OASIS–5 se obtuvo un mejor beneficio a favor de fondaparinux en el desenlace de la muerte, infarto, accidente cerebro vascular o hemorragia mejor que la enoxaparina (7.3% vs. 9%) concluye que fondaparinux ha disminuido el compromiso de hemorragia mayor en 54% (39).

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa: Estos fármacos son efectivos para reducir las complicaciones isquémicas, pero a la vez también aumentan el riesgo de hemorragia mucocutánea o en sitios de acceso vascular. En el estudio EPIC la

incidencia de hemorragia mayor y de uso de hemoderivados fue lo más significativo con el uso de abciximab. Por el momento, no hay estudios reportados que incrementen en el riesgo de hemorragia intracraneal asociado al uso de IGP (48, 49).

### **2.3 Definiciones de términos básicos**

**Anemia:** Disminución de glóbulos rojos, evidente con Hemoglobina  $\leq 8$  g/dL

**Antiagregantes plaquetarios:** Fármacos que modifican la coagulación de la sangre. Uso de aspirina, clopidogrel, ticlopidina, inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa.

**Diabetes *mellitus*:** Enfermedad metabólica con glicemia elevada persistente.

**Edad:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el evento clínico. Años de vida cumplidos al momento del IMA ST elevado  $> 65$  años.

**Enfermedad vascular:** Patología de los vasos sanguíneos Insuficiencia valvular de venas periféricas.

**Factores clínicos:** Características clínicas que son más frecuentes y se asocian con mayor riesgo de hemorragia intracraneal.

**Factores farmacológicos:** Características de uso de fármacos que son más frecuentes y aumentan el riesgo de una hemorragia intracraneal.

**Factores sociodemográficos:** Características sociodemográficas que son más frecuentes en los pacientes con hemorragia intracraneal.

**Hemorragia intracraneal posttrombólisis:** Hemorragia intracraneal secundaria a la trombólisis con altaplaste en un paciente con IMA-ST elevado. Se observa una

radiopacidad intracraneal compatible con sangrado en una Tomografía de cráneo sin contraste.

**Hipertensión arterial:** Elevación de la presión arterial. Presión arterial sistólica  $\geq$  160 mmHg y PAD  $\geq$  110 mmHg.

**Hipotensión arterial:** Disminución de la presión arterial diastólica  $\leq$  70 mmHg.

**Historia de hemorragia:** Presencia de sangrado espontáneo previo.

**Inotrópicos IV:** Fármacos que potencian la contractilidad cardiaca y tienen efectos sobre la musculatura vascular periférica. Uso de dopamina, noradrenalina, catecolaminas.

**Insuficiencia renal:** Pérdida de la función renal significativa evidente con depuración de creatinina  $\leq$  30 ml/min.

**Sexo femenino:** Fenotipo sexual femenino. Características sexuales externas femeninas.

**Taquicardia:** Alteración de la frecuencia cardiaca mayor al normal, frecuencia cardiaca superior a 100 lpm.

**Trombolítico en dosis excesiva:** Fibrinolíticos en dosis superiores al necesario como: Alteplase, estreptoquinasa, tenecteplase, reteplase.

**Uso de diuréticos:** Fármaco que incrementa la diuresis. Uso de furosemida, hidroclorotiazida, espirinolactona u otro diurético.

**Uso de heparinas de bajo peso molecular:** Anticoagulantes de uso para prevenir trombosis. Uso de enoxaparina, tinzaparina, cetroparina.

**Vasodilatador:** Nitratos que dilatan los vasos sanguíneos disminuyendo la presión arterial. Uso de isosorbide, nitroglicerina, beta-bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

#### Hipótesis general

**Hipótesis nula:** No existen factores asociados a hemorragia intracraneal postrombólisis en infarto agudo de miocardio ST elevado en el Servicio de Shock Trauma del Hospital José Casimiro Ulloa.

**Hipótesis alterna:** Existen factores asociados a hemorragia intracraneal postrombólisis en infarto agudo de miocardio ST elevado en el Servicio de Shock Trauma del Hospital José Casimiro Ulloa.

#### Hipótesis específicas

##### Hipótesis específica 1

**Hipótesis nula:** no existen factores clínicos asociados a hemorragia intracraneal postrombólisis en infarto de miocardio ST elevado.

**Hipótesis alterna:** existen factores clínicos asociados a hemorragia intracraneal postrombólisis en infarto de miocardio ST elevado.

##### Hipótesis específica 2

**Hipótesis nula:** no existen factores farmacológicos asociados a hemorragia intracraneal postrombólisis en infarto de miocardio ST elevado.

**Hipótesis alterna:** existen factores farmacológicos asociados a hemorragia intracraneal postrombólisis en infarto de miocardio ST elevado.



## **3.2 Variables y su operacionalización**

### **Variables independientes**

Factores sociodemográficos

Factores clínicos

Factores farmacológicos

### **Variables dependientes**

Hemorragia intracraneal posttrombólisis

### **Variables confusoras**

Tumores cerebrales

Infarto cerebral previo

Aneurisma cerebral

Malformación arteriovenosa cerebral

Plaquetopenia severa previa

Hemorragia subaracnoidea o intracerebral antigua

Historia de consumo de anticoagulantes

Fibrilación auricular

Procedimientos cardiovasculares intervencionistas

## Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS Y SUS VALORES	MEDIO DE VERIFICACIÓN
Hemorragia intracraneal post trombólisis	Hemorragia intracraneal secundaria a la trombólisis con altaplaste en un paciente con IMA-ST	Cualitativa	Radiopacidad intracraneal compatible con sangrado en una Tomografía de cráneo sin contraste	Dictomónica	Sí (caso) No (control)	Tomografía cerebral
<b>Factores clínicos</b>						
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el evento clínico.	Cuantitativa	Años de vida cumplidos al momento del IMA ST elevado > 65 años	De razón	1 - 110	DNI
Sexo femenino	Fenotipo sexual femenino	Cualitativa	Características sexuales externas femeninas	Dictomónica	Sí No	DNI
Insuficiencia renal	Pérdida de la función renal significativa	Cualitativa	Depuración de creatinina $\leq 30$ ml/min	Dictomónica	$\leq 30$ ml/min $\geq 30$ ml/min	Exámenes de laboratorio
Taquicardia	Alteración de la frecuencia cardíaca mayor al normal	Cualitativa	Frecuencia cardíaca superior a 100 lpm	Dictomónica	$\leq 100$ lpm $\geq 100$ lpm	Historia clínica
Historia de hemorragia	Presencia de sangrado espontáneo previo	Cualitativa	Evento de hemorragia previa	Dictomónica	Sí No	Historia clínica
Hipotensión arterial	Disminución de la presión arterial	Cualitativa	Presión arterial diastólica $\leq 70$ mmHg	Dictomónica	$PAD \leq 70$ mmhg $PAD \geq 70$ mmhg	Historia clínica
Diabetes mellitus	Enfermedad metabólica con glicemia elevada	Cualitativa	Diagnóstico de diabetes mellitus	Dictomónica	Sí No	Historia clínica
Hipertensión arterial	Elevación de la presión arterial	Cualitativa	Presión arterial sistólica $\geq 160$ mmHg	Dictomónica	$PAS \leq 160$ mmhg $PAS \geq 160$ mmhg	Historia clínica
Enfermedad vascular	Patología de los vasos sanguíneos	Cualitativa	Insuficiencia valvular de venos periférica	Dictomónica	Sí No	Historia clínica

Anemia	Disminución de glóbulos rojos	Cualitativa	Hemoglobina	Dictomónica	Hemoglobina $\leq$ 8 g/Dl Hemoglobina $\geq$ 8 g/dL	Exámenes de laboratorio
<b>Factores farmacológicos</b>						
Uso de diuréticos	Fármaco que incrementa la diuresis	Cualitativa	Uso de furosemina, hidroclorotiazida, espirinolactona u otro diurético	Dictomónica	Sí No	Historia clínica
Uso de heparinas de bajo peso molecular	Anticoagulantes de uso para prevenir trombosis	Cualitativa	Uso de enoxaparina, tinzaparina, cetroparina	Dictomónica	Sí No	Historia clínica
Trombolítico en dosis excesiva	Fibrinolíticos en dosis superiores al necesario	Cualitativa	Alteplase, estreptoquinasa, tenecteplase, reteplase	Dictomónica	Sí No	Historia clínica
Antiagregantes plaquetarios	Fármacos que modifican la coagulación de la sangre	Cualitativa	Uso de aspirina, clopidogrel, ticlopidina, inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa	Dictomónica	Sí No	Historia clínica
Inotrópicos IV	Fármacos que potencian la contractilidad cardíaca y tienen efectos sobre la musculatura vascular periférica	Cualitativa	Uso de dopamina, noradrenalina, catecolaminas	Dictomónica	Sí No	Historia clínica
Vasodilatador	Nitratos que dilatan los vasos sanguíneos disminuyendo la presión arterial.	Cualitativa	Uso de isosorbide, nitroglicerina, beta-bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio	Dictomónica	Sí No	Historia clínica

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1. Tipos y diseño

Estudio tipo relacional de causa-efecto.

Diseño observacional analítico de casos y controles.

### 4.2. Diseño muestral:

La población del estudio estará conformado por todos los pacientes con IMA ST elevado sometidos a trombólisis durante el año 2018.

La muestra estará conformada por dos grupos de estudio. El tamaño de cada grupo se obtendrá aplicando la fórmula para estudios caso-control:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$p = (p_1 + p_2)/2$$

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2) + wp_2}$$

donde:

p1: La frecuencia de la exposición entre los casos

p2: La frecuencia de la exposición entre los controles

$Z\alpha = 1.96$  que ayudará a obtener la seguridad con la que se desea trabajar o riesgo de cometer un error de tipo I. Generalmente se trabaja con una seguridad del 95%

$Z\beta = 0.84$  es decir, un poder del 80% que se quiere para el estudio, o riesgo de cometer un error de tipo II

W: OR estimado

Para, nuestra investigación, emplearemos los siguientes datos:

$$w = 3$$

$$p_2 = 10\% = 0,10$$

$$p_1 = (3 \times 0,10) / (0,10 + 3 \times 0,10) = 0,90 / 1,60 = 0,56$$

Luego, reemplazando valores

$$p = (0,30 + 0,56) / 2 = 0,86 / 2 = 0,43$$

$$Z\alpha = 1,96$$

$$Z\beta = 0,84$$

Teniendo en cuenta la fórmula para caso-control en relación 1:1, tenemos:

$$n = \frac{[ 1,96 \cdot \sqrt{2 \cdot 0,43 \cdot (1-0,43)} + 0,84 \cdot \sqrt{0,56 \cdot (1-0,56)} + 0,30 \cdot (1-0,30) ]^2}{(0,56 - 0,30)^2}$$

$$n = (1,37 + 0,57)^2 / (0,26)^2 = 3,76 / 0,067 = 56$$

n = 56 pacientes en cada grupo

En conclusión, se estudiarán 56 casos y 56 controles.

## **Muestreo**

Método no probabilístico de conveniencia.

## **Unidad de muestreo**

Un paciente con infarto de miocardio agudo sometido a trombólisis con alteplase en el Servicio de Shock Trauma del Hospital de Emergencias Casimiro Ulloa entre el 01 de enero y el 31 de diciembre del 2018.

## **Unidad de análisis**

Una historia clínica de paciente con infarto de miocardio agudo sometido a trombólisis con alteplase en el Servicio de Shock Trauma del Hospital de Emergencias Casimiro Ulloa entre el 01 de enero y el 31 de diciembre del 2018.

## **Criterios de inclusión**

**Caso:** Paciente con infarto agudo de miocardio ST elevado tratado con trombólisis con alteplase menos de 6 horas de evolución, de cualquier sexo, mayor de 18 años, que presentó cuadro de hemorragia intracraneal.

**Control:** Paciente con infarto agudo de miocardio ST elevado tratado con trombólisis con alteplase menos de 6 horas de evolución, de cualquier sexo, mayor de 18 años, sin historia de hemorragia intracraneal.

**Criterios de exclusión:** Pacientes caso y control que no tengan historia clínica completa, trombólisis post-12 horas de iniciado cuadro de IMA ST elevado, pacientes con IMA ST elevado sin tratamiento fibrinolítico, anticoagulado y/o con tratamiento antitrombótico, pacientes referidos a otros centros con mayor complejidad de resolución.

#### **4.3. Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

La técnica para recolectar información será a través de la revisión documentaria (historia clínica y complementando con una entrevista de ser necesario).

El instrumento del estudio será una ficha de recolección de datos, en el cual, se enumeran los factores de riesgo seleccionados para lograr el objetivo del estudio.

#### **4.4. Procesamiento y análisis de datos**

Se obtendrán los permisos ante la Dirección y oficina de Docencia e investigación del Hospital de Emergencias Casimiro Ulloa para conseguir las historias clínicas.

Se revisarán las historias clínicas y se clasificarán a los pacientes según tengan o no hemorragia intracraneal como complicación grave de la trombólisis.

Posteriormente, se introducirán los datos en un software estadístico como SPSS.23 donde se realizará el análisis estadístico descriptivo mediante la representación con tablas de doble entrada y gráficos. Se presentará la distribución absoluta y relativa de las variables cualitativas, y las variables cuantitativas serán dicotomizadas y presentadas mediante las medidas de tendencia central. El análisis inferencial será con la prueba del Chi cuadrado y un nivel de significancia estadística será con  $p < 0.05$ .

Se realizará un análisis univariado de tipo estadístico descriptivo, obteniéndose la frecuencia de distribución en porcentajes de las variables cualitativas y las medidas de tendencia central (media y desviación estándar) de las variables cuantitativas.

Se realizará el análisis bivariado mediante la elaboración de tablas de doble entrada para obtener el Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza al 95% (IC95%) crudos de cada variable estudiada usando la siguiente tabla:

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Caso</b>	<b>Control</b>	<b>Total</b>
Sí	a	b	a + b
No	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

Donde:  $OR = (a \times d) / (b \times c)$

$IC\ 95\% = OR - 1.96 \times s/\sqrt{n}$  ;  $OR + 1.96 \times s/\sqrt{n}$

Para la interpretación del valor de odds ratio se usará la tabla:

Valor odds ratio	Intervalo de confianza		Tipo de riesgo
	Inferior	Superior	
1			No evidencia de asociación
Mayor de 1	>1	>1	Significativa, factor de riesgo
Mayor de 1	< 1	> 1	No significativa
Menor de 1	< de 1	< de 1	Significativa, factor de protección
Menor de 1	< de 1	> de 1	No significativa

Se realizará un análisis multivariado (análisis de regresión logística binaria) con el fin de identificar cuáles son los factores independientes que causen hemorragia

intracraneal en pacientes con IMA ST elevado tratados con trombólisis, es decir, se evitará la superposición o subestimación del factor por la coexistencia simultáneamente con otros factores de riesgo. Así, se tendrán los OR e IC95% corregidos (OR<sub>c</sub> e IC95%<sub>c</sub>).

Las variables confusoras serán controladas mediante el método restrictivo en el diseño (no fueron incluidos en el estudio), por lo que se tendrá cuidado al seleccionar los casos y los controles considerando los criterios de inclusión y exclusión del estudio, así como también se las controló mediante el análisis de regresión logística binaria

#### **4.5. Aspectos éticos**

Dado que se trata de un estudio retrospectivo no será necesario el consentimiento informado, aunque se asegurará el manejo anónimo y confidencial de los datos y el uso exclusivo de la información para los fines del estudio.



## CRONOGRAMA

Actividades	2019					2020				
	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
Problematización.	X									
Búsqueda bibliográfica	X									
Antecedentes, Marco Teórico	X	X								
Problema , Justificación, Importancia,		X								
Objetivos, Hipótesis, variables		X								
Definición de la Metodología		X								
Técnicas e instrumentos de recolección de datos Proceso de recolección, Procesamiento y análisis de datos. Aspectos éticos. Variables y su operacionalización		X								
Cronograma, Presupuesto, Referencias Bibliográficas		X								
Presentación y aprobación del proyecto		X								
Recolección de datos			X	X	X					
Elaboración de la base de datos informática						X				
Elaboración de cuadros y gráficos del estudio							X			
Análisis estadístico y redacción del informe final de la tesis								X		
Presentación, revisión y aprobación de borrador de la tesis									X	
Sustentación y publicación de la tesis										X

## PRESUPUESTO

El estudio será autofinanciado por el autor y se contará con el apoyo de la asesoría metodológica y estadística proporcionada por la universidad.

<b>RECURSOS HUMANOS</b>			
<b>PERSONAL</b>	<b>TIEMPO</b>	<b>COSTO UNITARIO/ MES (nuevos soles)</b>	<b>TOTAL (nuevos soles)</b>
1 investigador	5 meses	600.00	3000.00
1 asesor de investigación	5 meses	0.00	0.00
Sub-total			----- 3000.00

<b>RECURSOS MATERIALES</b>				
	<b>MATERIALES</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>COSTO/UNIDAD (nuevos soles)</b>	<b>COSTO TOTAL (nuevos soles)</b>
BIENES	Equipo de cómputo	01	1500.00	1500.00
	Escritorio	01	250.00	250.00
	Sillas	01	50.00	50.00
	Impresora	01	200.00	200.00
SERVICIOS	Movilidad	05 meses	50.00	250.00
	Internet	05 meses	50.00	250.00
	Fotocopias	100	0.10	10.00
	Anillados	01	10.00	10.00
	Encuadernación	04	50.00	200.00
	Empastados	04	25.00	100.00
Subtotal				2820.00
<b>Total</b>				<b>5820.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ibáñez B, James S, Agewall S, et al. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2017; 15: 2569-2619.
2. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009; 119: 1873-1882.
3. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013 Jan 29; 127(4): 362-425.
4. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLES study. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68: 98-106.
5. Vaglimi M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017;15:2017
6. Caballero O.E, Del Valle L.JG, Pascual S.JR. Impacto de la trombólisis en pacientes con infarto agudo del miocardio en la atención primaria de salud. *MEDISAN* 2011; 15(6): 813-816
7. Reyes M, Heredia J, Campodónico S, Drago J, Alvarado O. Registro Nacional de infarto miocárdico agudo: RENIMA. *Rev Per Cardiol* 2008; 34(2): 84-98
8. Godoy P.AL. Infarto de miocardio en pacientes menores de 50 años. Realidad peruana. *Revista peruana de cardiología,* set-dic 2012; 37(3): 147-152

9. Carcausto E, Zegarra J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio ST elevado en un hospital general; Rev Med Hered 2010; 21: 202-207
10. Borda V.L, Razzeto R.L, Rey M.J, Medina F, Mormontoy W. Estrategias de reperfusión usadas en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST en un hospital general. Rev. Med. Hered. 2015; 26: 35-41
11. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33(20): 2569–2619.
12. Huang J, Hai-Yan Q, Zhi-Zhong L. Comparación de las características clínicas del infarto agudo de miocardio del segmento ST elevado en pacientes menores de 35 años y pacientes mayores de 65 años .Rev Amj Med Sei 2013; 346 (1); 52-55
13. Mele E. Avances en la reperfusión del infarto agudo de miocardio. Realidad en Latinoamérica. Rev Esp Cardiol. 2010;63(2):12-19
14. Echevarría P.M, Juárez H.U, Meillón G.LA, Martínez S.C. Complicaciones hemorrágicas del tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Arch Cardiol Mex 2011; 81(3): 228-239
15. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. Circulation 2009; 119: 1873-1882.
16. Oficina de gestión de la Calidad-Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y manejo inicial del Síndrome Coronario Agudo. Lima; HEJCU, 2018
17. Fernández S.KM. Prevalencia de causas de reinfarto al miocardio Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, 2017.
18. Hariri, E., Tisminetzky, M., Lessard, D., Yarzebski, J., Gore, J., Goldberg, R. Twenty-Five-Year (1986-2011) Trends in the Incidence and Death Rates of Stroke Complicating Acute Myocardial Infarction. *The American journal of medicine*, 2018; 131(9): 1086-1094.

19. Salazar LR, Agrawal A, Satyarthee GD, Cure GC, Pacheco H.A. Desarrollo de hematoma intracraneal después de pacientes con trombólisis que sufren de infarto agudo de miocardio: estrategia de manejo. *J Agudo Dis* 2018; 7: 217-219
20. Arous S, Haboub M, Benouna MEG, Bentaoune T, Habbal R. Ischemic stroke complicating thrombolytic therapy with tenecteplase for ST elevation myocardial infarction: two case reports. *Journal of medical case reports*, 2017; 11(1): 154.
21. González R.R, Carrillo B.Y, Barcón D.L, Vilaú D.JL, Chanes P.J. Efectividad de la trombolisis en el infarto agudo del miocardio en hospital Abel Santamaría Cuadrado. *Rev Ciencias Médicas [Internet]*. 2019 [citado: 29 de abril del 2019]; 23(2): 224-231. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3791>
22. Pheerawong P, Plienthaisong B. Outcome of recombinant tissue plasminogen activator in ST-segment elevation myocardial infarction in Buriram Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2014 Aug; 97(8): 804-811.
23. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al., Fibrinólisis o traslado para angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio con ST elevado, *N Engl J Med* 2013; 368:1379-1387
24. Curiel B.E, Prieto P.MÁ, Mora O.J, López C.C, García P.T, Quesada G.G. Efectividad y seguridad de la alteplasa frente a la tenecteplasa en la fibrinólisis del síndrome coronario agudo con elevación de ST. *Cardiocre [Internet]*. 2011 [citado 2 de mayo de 2019]; 46(4). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=277022030013>
25. Nazzal N.C, Campos T.P, Corbalán H.R, Lanás Z.F, Bartolucci J.J, Sanhueza C.P, et al. The impact of Chilean health reform in the management and mortality of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in Chilean hospitals. *Rev. méd. Chile [Internet]*. 2008t [citado 02 de mayo 2019]; 136(10): 1231-1239. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872008001000001&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008001000001&lng=es).
26. Brea S.JF. Hemorragia intracraneal post-trombólisis: Datos del registro español ARIAM. Tesis para optar grado de Doctor, Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, España, 2006

27. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, et al.: Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:930–935
28. Ohman EM, Harrington RA, Cannon CP, et al. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. *Chest*. 2001; 119: 253-77.
29. Ruíz E.DA. Principales factores clínico epidemiológicos asociados a falla de reperfusión post trombólisis utilizando alteplasa en infarto agudo de miocardio en adultos del servicio de emergencias del Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, 2014-2017. Tesis para optar título de médico cirujano, Facultad de Medicina Humana-Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú, 2018
30. Purilla J.JM. Estrategias de reperfusión en pacientes con infarto agudo de miocardio ST elevado, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2015-2016. Tesis para optar título de médico cirujano, Facultad de Medicina Humana-Universidad San Martín de Porres, Lima-Perú, 2017
31. Altamirano R.CR, Cárdenas G.CG. Trombolisis en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (periodo 1966-1999). Tesis para optar título de especialista en Medicina de Emergencias y Desastres. Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú, 2002.
32. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 1364-1369
33. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682. 58.
34. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-782.
35. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 210-247.

36. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815-1823.
37. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Hospital Discharge risk score accurately predicts long-term mortality post-acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007; 153:29-35.
38. Chew DP, Lincoff AM, Gurm H, et al. Bivalirudin versus heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibition among patients with renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention (a subanalysis of the REPLACE-2 trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 581-585
39. Chacko M, Lincoff AM, Wolski KE, et al. Ischemic and bleeding outcomes in women treated with bivalirudin during percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-2 trial. *Am Heart J* 2006;151:1032
40. Yusuf S. Design, baseline characteristics, and preliminary clinical results of the Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes-2 (OASIS-2) trial. *Am J Cardiol* 1999; 84: 20-25
41. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007; 298: 2497-2506.
42. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with PrasugrelThrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2028-2033
43. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1006-1017.
44. Spencer FA, Steg PG. Major bleeding after PCI. Where is our crystal ball? *Eur Heart J* 2007;28: 1917-1919
45. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 930-935

46. Manoukian SV, Voeltz MD, Eikelboom J. Bleeding complications in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: predictors, prognostic significance, and paradigms for reducing risk. *Clin Cardiol* 2007; 30: 1124-1134.
47. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1362-1368.
48. Rao SV. Bleeding as a predictor of mortality risk. *Rev Cardiovasc Med* 2006; 7 Suppl 3:12-18.
49. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:1200-1206
50. Wallace TW, Rao SV. The challenge of defining bleeding among patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2007; 30:1116-23.



## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
FACTORES CLÍNICOS Y FARMACOLÓGICOS ASOCIADOS A HEMORRAGIA INTRACRANEAL POSTROMBÓLISIS EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO ST ELEVADO SHOCK TRAUMA HOSPITAL JOSÉ CASIMIRO ULLOA 2017-2018	GENERAL ¿Cuál es la relación entre los factores clínicos y farmacológicos con la hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto agudo de miocardio ST elevado en el Servicio de Shock Trauma del Hospital José Casimiro Ulloa entre los años 2017 y 2018?	GENERAL Determinar la relación entre los factores clínicos y farmacológicos con la hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto agudo de miocardio ST elevado en el Servicio de Shock Trauma del Hospital José Casimiro Ulloa.	HIPÓTESIS GENERAL <b>Hipótesis nula:</b> No existen factores asociados a hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto agudo de miocardio ST elevado en el Servicio de Shock Trauma del Hospital José Casimiro Ulloa  <b>Hipótesis alterna:</b> Existen factores asociados a hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto agudo de miocardio ST elevado en el Servicio de Shock Trauma del Hospital José Casimiro Ulloa	Tipo de estudio: Estudio relacional de causa-efecto  Diseño: Caso-control  Población/muestra: 30 casos (con CPP) 30 controles (sin CPP)  Técnica: Revisión historias clínicas  Instrumento: Ficha de recolección de datos elaborado por el autor  Análisis estadístico: Univariado: Análisis descriptivo Bivariado: Tabla de 2 x 2 OR e IC95% crudos Multivariado: Análisis de regresión binaria	Todos los pacientes con IMA ST elevado sometidos a trombólisis durante el año 2018.  Los datos serán procesados con el software estadístico SPSS.23	ENCUESTA
	¿Cuáles son los factores clínicos relacionados a hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto de miocardio ST elevado	Determinar la relación de los factores clínicos con la hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto de miocardio ST elevado.	Hipótesis específica 1 <b>Hipótesis nula:</b> no existen factores socio-demográficos asociados a hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto de miocardio ST elevado.  <b>Hipótesis alterna:</b> existen factores socio-demográficos asociados a hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto de miocardio ST elevado.			

	<p>¿Cuáles son los factores farmacológicos relacionados a hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto de miocardio ST elevado.</p>	<p>Determinar la relación de los factores farmacológicos con la hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto de miocardio ST elevado.</p>	<p>Hipótesis específica 2  <b>Hipótesis nula:</b> no existen factores farmacológicos asociados a hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto de miocardio ST elevado.</p> <p><b>Hipótesis alterna:</b> existen factores farmacológicos asociados a hemorragia intracraneal post-trombólisis en infarto de miocardio ST elevado.</p>			
--	--	--	---	--	--	--

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N.º DE FICHA: \_\_\_\_\_

- Hemorragia intracraneal posttrombólisis                      CASO ( )              CONTROL ( )

#### FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS

Edad > 65 años	Sí ( )	No ( )
Sexo femenino	Sí ( )	No ( )
Insuficiencia renal (Depuración creatinina $\leq$ 30 ml/min)	Sí ( )	No ( )
Taquicardia	Sí ( )	No ( )
Historia de hemorragia	Sí ( )	No ( )
Hipotensión arterial (PAD $\leq$ 70 mmHg)	Sí ( )	No ( )
Diabetes <i>mellitus</i>	Sí ( )	No ( )
Hipertensión arterial (PAS $\geq$ 160 mmHg)	Sí ( )	No ( )
Enfermedad vascular	Sí ( )	No ( )
Anemia (Hb $\leq$ 8 g/dL)	Sí ( )	No ( )
Tabaquismo	Sí ( )	No ( )
Alcoholismo	Sí ( )	No ( )

#### FACTORES DE RIESGO FARMACOLÓGICOS

##### Uso de diuréticos

Furosemida	Sí ( )	No ( )
Hidroclorotiazida	Sí ( )	No ( )
Espirinolactona	Sí ( )	No ( )
Otro diurético	Sí ( )	No ( )

##### Uso de heparinas de bajo peso molecular

Enoxaparina	Sí ( )	No ( )
Tinzaparina	Sí ( )	No ( )
Cetroparina	Sí ( )	No ( )

##### Trombolítico en dosis excesiva

Alteplase	Sí ( )	No ( )
Estreptoquinasa	Sí ( )	No ( )
Tenecteplase	Sí ( )	No ( )
Reteplase	Sí ( )	No ( )

##### Antiagregantes plaquetarios

Aspirina	Sí ( )	No ( )
Clopidogrel	Sí ( )	No ( )
Ticlopidina	Sí ( )	No ( )
Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa	Sí ( )	No ( )

##### Inotrópicos IV

Dopamina	Sí ( )	No ( )
Noradrenalina	Sí ( )	No ( )
Catecolaminas	Sí ( )	No ( )

##### Vasodilatador

Isosorbide	Sí ( )	No ( )
Nitroglicerina	Sí ( )	No ( )
Beta-bloqueadores	Sí ( )	No ( )
Bloqueadores del canal de calcio	Sí ( )	No ( )