



11224
17
29

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



**CIUDAD DE MEXICO
Servicios DDF
Médicos**

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Dirección General de Servicios Médicos del
Departamento del Distrito Federal
Dirección de Enseñanza e Investigación
Subdirección de Enseñanza
Departamento de Postgrado

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

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**"TROMBOLISIS EN EL TRATAMIENTO DEL INFARTO
AGUDO DEL MIOCARDIO"**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA FARMACOLOGICA

P R E S E N T A :

DR. FRANCISCO PRADO HERNANDEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE :

E S P E C I A L I S T A E N :

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

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

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

| | | |
|------------------------|------|-------|
| PRESENTACION | | 1 |
| INTRODUCCION | | 2-4 |
| ANTECEDENTES | | 5-40 |
| JUSTIFICACION | | 41-42 |
| MATERIAL Y METODOS | | 43-45 |
| RESULTADOS | | 46-57 |
| ANALISIS DE RESULTADOS | | 58-61 |
| CONCLUSIONES | | 62 |
| RESUMEN | | 63-65 |
| BIBLIOGRAFIA | | 66-70 |

PRESENTACION

La trombosis coronaria es la causa más común de Infarto Agudo del Miocardio, y la terapia con agentes trombolíticos se esta aceptando importantemente para pacientes observados en la fase temprana del I.A.M. Por lo tanto el objetivo de la presente Tesis fué evaluar la eficacia y seguridad de la Estreptoquinasa medicamento utilizado para producir trombolisis mediante administración por vía intravenosa periférica en las primeras 24 horas de iniciados los síntomas de I.A.M.

Este es el primer estudio realizado en la D.G.S.M.D.D.F. en donde se utilizó este tipo de medicamento, que se ha utilizado en diferentes paises respaldado por numerosos estudios.

El desarrollo de la siguiente Tesis también esta encaminado a recordar los factores de riesgo coronario, cardiopatía isquémica e infarto agudo del miocardio. Además la historia y desarrollo de la terapia anticoagulante, y la importancia de la terapia trombolítica como tratamiento inicial del I.A.M. en evolución.

I.- INTRODUCCION.

La enfermedad de las arterias coronarias es la primera causa de muerte en los Estados Unidos de Norteamérica. A pesar de una alentadora reducción del 47 % de la mortalidad en los últimos 25 años (64). En 1967, la cardiopatía isquémica ocupó el 37 % de la mortalidad general en los E.U.. En nuestro país, la tasa de -- mortalidad por enfermedad cardiovascular representa el 21 %, y el 27.3 por 1000 de la mortalidad general (63,65). La enfermedad -- coronaria causó la muerte de 514,000 personas en 1987, ese mismo año se admitieron 750,000 pacientes con Infarto Agudo del Miocardio en los E.U.. La mortalidad y la morbilidad en pacientes con -- enfermedad coronaria en general, y en particular victimas de ataque al corazón son en gran parte determinados por la extensión -- del daño del músculo cardíaco, o bien por el número y severidad -- de lesiones aterosclerosas de los vasos coronarios.

Desde que el Infarto Agudo del Miocardio (I.A.M.), fué relacionado primariamente a trombosis coronaria en 1912 por James B Herrick, el progreso en cuanto a tratamiento no manifestó cambios hasta el año de 1940, a excepción de la introducción de anticoagulantes orales. Previamente en 1903, Einthoven inventó el electrocardiográfico, que contribuyó al diagnóstico del I.A.M. (64).

A principios de la década de 1950, se implementaron las unidades de cuidados coronarios, y con el desarrollo de los desfibriladores de corriente directa, y la resucitación cardiopulmonar a tórax cerrado en 1960, hubo una reducción de la mortalidad por -- I.A.M., al tratarse tempranamente. También se inició avance en el monitoreo hemodinámico en pacientes con I.A.M., y se reconoció a la hipovolemia, como causa corregible del estado de choque, en -- gran porcentaje de pacientes. Finalmente, el desarrollo del balón de contrapulsación, mejoró la sobrevida en los pacientes con insuficiencia cardíaca por I.A.M., pero con mínima extensión de su utilidad.

En 1967 y principios de 1970, Patridge y Geddes desarrollaron las unidades móviles de cuidados coronarios, y empezó la capacitación de personal paramédico, para la reanimación cardiopulmonar. En 1970, la utilidad de medicamentos cardiovasculares se perfecciono con el objetivo de preservar al máximo al miocardio, al mejorar el aporte de nutrientes, utilizando soluciones mezcladas con glucosa, potasio e insulina, llamadas soluciones " polarizantes "; y disminuyendo los requerimientos de oxígeno con el empleo de bloqueadores beta adrenérgicos y agentes con actividad similar.

Médicos en Spokane, Washington, dieron un salto importante al proveer reperfusión en cirugía temprana de revascularización - en la arteria coronaria. DeWodd y cols., presentaron evidencia - convincente de que la trombosis de la arteria coronaria es causante del I.A.M., y que el trombo es lisado espontáneamente en las siguientes horas en algunos pacientes (37,42). La experiencia quirúrgica en Spokane y posteriormente en Iowa fueron sobresalientes, al actualizar la cirugía de trombectomía y revascularización coronaria, pero no lograron aplicación universal.

En 1976, Chazov y cols., reportaron la fibrinólisis coronaria en el I.A.M.. Rentrop y cols., usando un cateter directo lograron reperfusión abriendo mecánicamente la arteria ocluida utilizando agentes trombolíticos intracoronarios. El Grupo Italiano para el Estudio de la Estreptoquinasa en el Infarto Agudo del Miocardio (GISSI-I), realizaron el primer ensayo a gran escala de la trombolisis intravenosa temprana, y es la piedra angular que marcó el inicio de la era del uso de trombolíticos en pacientes - con I.A.M. temprano. Posteriormente el desarrollo de la segunda - generación de agentes trombolíticos que son más específicos al li sar el trombo pueden mejorar la seguridad y eficacia de la trombolisis. La tercera generación, la que es representada por un cambio en la cadena pro-urocinasa, puede además mejorar la sobrevida y - función ventricular (50).

Son importantes los progresos que se han realizado en las 2 últimas décadas, incrementando el total de la sobrevivencia de aproximadamente el 15 %, a más del 50 %, debido al desarrollo de técnicas quirúrgicas y recanalización con agentes trombolíticos y angioplastia percutánea (23,24,40,42,50,64).

II.- ANTECEDENTES.

A) Factores de riesgo coronario.

Durante los últimos 50 años, se ha observado variaciones demográficas en la frecuencia de la cardiopatía isquémica. Antes de la Primera Guerra Mundial, la cardiopatía isquémica y su manifestación clínica principal el Infarto Agudo del Miocardio, eran muy raras. Esto se debió en parte al hecho de que el I.A.M., se describió por primera vez en 1912. Durante la década de 1920, el I.A.M., se empezó a disngosticar con mayor frecuencia en hombres de raza blanca en comunidades urbanas de América del norte y Europa. Para 1940, la cardiopatía isquémica fué la causa principal de muerte en los E.U., y en otros países, su frecuencia fué en aumento hasta 1950 (64,66).

Después de la Segunda Guerra Mundial, la cardiopatía isquémica fué una de las principales causas de muerte. En 1967, el 31 % de muertes se debió a su causa (65,66). La mortalidad por enfermedad coronaria creció, pero se conocía poco acerca de sus causas, por lo tanto a finales de la década de 1940, y comienzos de 1950 se empezó a estudiar a la población general buscando factores ligados a la cardiopatía isquémica y los mecanismos determinantes.

Para estudiar este problema se inició el Framingham Heart - Study (Estudio Cardiaco de Framingham), el que dió lugar a una serie de trabajos y monografías que se referían a la asociación entre frecuencia de enfermedad coronaria y edad, sexo masculino, presión arterial, valor sérico de colesterol, consumo de cigarrillos, diabetes mellitus, e hipertrófia ventricular izquierda manifiesta por electrocardiograma en reposo (64,67). Otros estudios de importancia fueron : el Estudio de Tecumseh, el Grupo Colaborador de Occidente, el Estudio llamado de los Siete Países, el del Condado de Evans, el de Puerto Rico, el Japones Hon-San, y el de Göttemborg (63).

Un factor de riesgo se define como : Un predictor estadístico de enfermedad que puede estar relacionado o no casualmente con esta. Se dividen en ambientales y hereditarios, o en modificables y no modificables. Los que se consideran más importantes son : la edad, sexo, antecedentes familiares, hipertensión arterial, tabaquismo, colesterol sérico, diabetes mellitus, personalidad de tipo A, y obesidad (63,64). Dentro de los factores de riesgo coronario llamados modificables se encuentra a la hipertensión arterial y tabaquismo. La obesidad y la diabetes mellitus son parcialmente modificables. Los no modificables son : Edad, sexo, e historia familiar.

Otra clasificación de los factores de riesgo está en relación al daño y alteración fisiológica, y se dividen en : a) Iniciadores; son los que lesionan o modifican la integridad del revestimiento endotelial de las arterias, por ejemplo, la elevación de la presión arterial, y el peróxido de los ácidos grasos, b) Promotores, aumentan los depósitos de lípidos en la pared arterial, por ejemplo, las concentraciones elevadas de lípidos de baja densidad y disminución de los de alta densidad, c) Potenciadores, favorecen la actividad plaquetaria y la formación de trombos, por ejemplo, la nicotina aumenta la relación de tromboxano A2 y disminuye la actividad de la prostaciclina, incrementando el factor 3 plaquetario, y d) Precipitadores, que como su nombre lo indica precipitan un evento clínico, por ejemplo, la hipertensión arterial sostenida, neumopatía por tabaquismo, hiperlipidemia por obesidad o malos hábitos dietéticos (63).

Es bien conocido que la frecuencia clínica como la mortalidad por enfermedad coronaria, varía en función de las características geográficas, individuales y cronológicas. En los últimos 50 años, la frecuencia de enfermedad coronaria es uno de los mayores problemas de Salud Pública en los países desarrollados (64,65).

La mortalidad por cardiopatía isquémica está en relación -

a los factores de riesgo que se encuentren presentes.

A) Edad. La mortalidad por cardiopatía isquémica tiene una correlación notable con la edad en cada sexo y grupo racial. Es rara la muerte en mujeres jóvenes. La frecuencia aumenta en hombres con edad comprendida entre los 35 y 45 años de edad. En el grupo de 55 a 60 años el 40 % fallece por cardiopatía isquémica (64). En nuestro país el 65 % de los pacientes con cardiopatía isquémica se encuentra entre los 45 y 54 años de edad (63).

B) Sexo. La incidencia es alta en hombres. Mintz y Kantz reportan la relación de 3:1, Piccolo y cols., 4:1 a favor del sexo masculino. Esto es debido a las actividades que desempeña el hombre y su cotidiano stress (63,64).

C) Tabaquismo. El tabaquismo se considera como riesgo para la salud y muy dañino para los pulmones, representa un factor de riesgo importante para el I.A.M., y la muerte secundaria a cardiopatía isquémica. La mayor parte de los estudios prospectivos con suficientes datos indican que el riesgo de que se presente cardiopatía isquémica está relacionado con el número de cigarrillos fumados al día. Quienes abandonan el hábito de fumar presentan un riesgo menor en comparación con los que siguen fumando. Entre los mecanismos que afectan al corazón y los vasos sanguíneos, la nicotina y el monóxido de carbono son los principales debido a que aumentan los requerimientos de oxígeno al miocardio, se disminuye el aporte de oxígeno por la carboxihemoglobina, y como se mencionó anteriormente, se aumenta la adhesividad plaquetaria y disminuye el umbral de fibrilación (63,64,66).

D) Tolerancia anormal a la glucosa. La diabetes es un potente factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Actúa como iniciador y promotor de la aterosclerosis y tiende a incrementar los niveles de LDL y colesterol sérico. En hombres con intolerancia a la glucosa existe una probabilidad mayor del 50 % de que aparezca cardiopatía isquémica. En las mujeres la probabilidad es más del doble. En el estudio de Tecumseh, la prevalencia de diabetes fué de 4.7 % para los hombres, y de 7.5 % para las mujeres, -

con una edad comprendida entre los 49 y los 79 años puede incrementarse el riesgo de enfermedad coronaria para hombres en un 12 % y para las mujeres en un 18 %. Un estudio realizado en California reveló la asociación de diabetes y tabaquismo en 65 % de los casos de enfermedad coronaria (65).

E) Hipertensión arterial. La elevación de la presión arterial, sistólica o diastólica, representa un factor importante de riesgo coronario. En estudios epidemiológicos prospectivos se observó que las mediciones casuales de hipertensión arterial, a menudo obtenidas bajo condiciones ordinarias sirvieron para descubrir sujetos propensos a cardiopatía isquémica. Se encontró que tomada aisladamente la presión arterial es un factor de riesgo coronario más importante que el nivel de colesterol o tabaquismo. El riesgo es igual para hombres que para mujeres, y la presión arterial sistólica es un mejor índice de riesgo coronario, que la presión arterial diastólica. La hipertensión arterial sistólica aislada se asocia con endurecimiento de las arterias, provocando aumento en la velocidad del flujo en las bifurcaciones y disminución en la presión lateral lo que ocasiona daño endotelial, agregación plaquetaria, estásis sanguínea y depósitos de grasa que originan aterosclerosis (63,64,65).

F) Stress y personalidad tipo A. A finales de la década de 1950, Friedman y Rosenman introdujeron el concepto del comportamiento personal en el campo de la cardiopatía isquémica. Según estos autores existe un tipo de personalidad llamada tipo " A " que es más propensa a desarrollar cardiopatía isquémica. Un comportamiento personal de tipo " A " es de un conjunto especial de acción y emoción que posee y muestra un individuo que lucha continuamente y vigorosamente para obtener gran número de cosas del medio ambiente que le rodea en el menor tiempo posible en contra de todas las circunstancias adversas. Esta lucha crónica puede consistir en tratar de alcanzar o hacer lo máximo en el menor tiempo posible sin importarle los conflictos de los demás. El tipo " A " muestra todos los rasgos de una personalidad fuerte, agresiva, -

angustiada y en extremo luchadora. Su mayor preocupación es su -- trabajo y la falta constante de tiempo (64). En un estudio realizado a policías en los E.U., se observó que el stress aumenta el - riesgo de I.A.M.. Otros estudios como el Western Cooperative Study y el Multiple Trial Intervention, correlacionaron estos datos, y - encontraron que este tipo de pacientes tenían los niveles de catecolaminas y cortisol elevados sobre todo en los momentos de mayor tensión emocional, considerándose a la personalidad de tipo " A ", como factor precipitador.

G) Colesterol sérico y lipoproteínas de baja densidad. El - colesterol y las LDL (low density lipoprotein), tienen importancia como factor iniciador y potenciador del daño aterosclerótico, que asociado con la hipertensión arterial y el tabaquismo influyen en forma importante en la aterogénesis (63,64,65,66). El estudio de Framingham demostró que cifras de colesterol menores de 150 mg por decilitro, son importantes para prevenir la cardiopatía isquémica. Los portadores de hipercolesterolemia familiar, tienen alta incidencia de enfermedad coronaria, desde la segunda década de la vida. En su prevención es necesario el empleo de agentes lipemiantes, la disminución del peso, y la dieta baja en lípidos (64). - El estudio de The Pooling Proyectal mostró que los niveles séricos de colesterol menores de 160 mg/dl, previenen hasta en un 46 % la aparición de cardiopatía isquémica, en cambio niveles de 220 mg/dl solo lo previenen en un 25 % (66).

H) Antecedentes familiares. Los antecedentes familiares y - genéticos, probablemente desempeñan un papel principal en factores de riesgo coronario, debido a la incidencia en parientes con hiper tensión, hipercolesterolemia y diabetes mellitus, pero aún no se - ha tenido un aspecto claro de que papel juegan estos antecedentes.

I) Otros factores de riesgo: En el estudio de Framingham se encontró relación entre capacidad vital y cardiopatía isquémica. - Según otros estudios, los individuos con grupo sanguíneo O son menos propensos a cardiopatía isquémica, que los que tienen grupo - sanguíneo A, también la utilización de anticonceptivos orales (64).

2) Cardiopatía Isquémica.

El término de cardiopatía isquémica abarca una amplia gama - de padecimientos de diversa causa, cuyo denominador común es el de equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por el miocardio y el suministro del mismo. Este desequilibrio se debe a la disminución del riego coronario como consecuencia de la obstrucción - aterosclerótica de alguna arteria coronaria (36,37,50).

La disminución del aporte de oxígeno se debe a diversos factores que son : Disminución del PO2 atmosférico, alteración de la hemoglobina como vehículo de transporte por disminución o alteración de la misma, y reducción del flujo sanguíneo. El factor fundamental en el aporte es el flujo, que es directamente proporcional a la presión e inversamente proporcional a la resistencia (64). La presión efectiva que permite un aporte adecuado es la presión - de perfusión que esta dada por el gradiente de la presión precapilar y la distólica intracavitaria. En condiciones basales fisiológicas el flujo regional suele variar entre 60 y 90 ml/min por 100 gr. de miocardio (64,65,66). Por otro lado las demandas de oxígeno del miocardio dependen de 3 factores fundamentales : La frecuencia cardiaca, la contractilidad y la tensión intramiocárdica. Otros de menor importancia son : el efecto metabólico de las catecolaminas el fenómeno eléctrico y el metabolismo cardiaco (65).

La localización de las lesiones aterosclerosas en la circulación coronaria y el grado de estrechamiento de la luz vascular - son los factores que establecen la producción de isquemia. La localización tiene importancia ya que determinado vaso perfunde una mayor parte del miocardio, por ejemplo, la oclusión o estrechamiento de la arteria descendente anterior izquierda en su porción proximal pone en peligro el tabique y la pared anterior de la pared - libre del ventriculo izquierdo, mientras que una lesión similar en una rama distal del mismo vaso altera el riego de una masa menor - del miocardio. Esto está en relación directa debido a que cuando

la arteria coronaria izquierda está obstruida la mortalidad alcanza un 25 % en promedio (56,58,60).

Los efectos de la isquemia miocárdica son debidos a la mala oxigenación como consecuencia de la aterosclerosis y provoca anomalías bioquímicas, eléctricas y mecánicas del corazón. Las respuestas bioquímicas a la isquemia que se aprovechan para valorar el estado de perfusión del miocardio son las que guardan relación con el metabolismo aerobio del corazón normal; en el corazón sano se oxidan de manera completa la glucosa y el glucogeno, hasta CO₂ y H₂O, y no se acumulan en el miocardio metabolitos intermedios - del desdoblamiento de carbohidratos, por ejemplo lactato. Cuando la oxigenación es insuficiente el corazón recurre a esquemas anaerobios de metabolismo y se forma lactato que se acumula dentro - de las células. Por lo tanto la producción de lactato es signo de isquemia (65,66)

La isquemia altera las propiedades eléctricas del corazón y la modificación más temprana característica del electrocardiograma es la que afecta el fenómeno de repolarización : inversión de la onda T, y más tarde desplazamiento del segmento S-T. Otras consecuencias importantes son la producción de arritmias, que provocan taquicardia ventricular y fibrilación ventricular (37,42,50) Grace, Moss y Martínez Sanchez reportaron que en un 50 % de los pacientes con I.A.M., presentaron arritmia supraventricular, y menos del 40 % tienen alguna forma de arritmia ventricular (63), - además se altera en forma importante la función contractil del - miocardio.

La aterosclerosis coronaria es un fenómeno regional, y la isquemia que ocasiona no es uniforme, el resultado es una distribución asimétrica de los trastornos de la contractilidad lo que - modifica la simetría y sincronización de la contracción ventricular, y disminuye la eficacia de la función del corazón como bomba.

La región isquémica o infartada del miocardio puede mostrar protrucción hacia afuera cuando el tejido ventricular normal se contrae, lo que disminuye aún más la eficacia de la sístole ventricular. En los infartos anteriores, es más frecuente la insuficiencia cardíaca y desarrollo de aneurisma ventricular (64).

Hace más de 40 años, Tennat y Wiggers demostraron que después de ligar una arteria coronaria, desaparece la contracción del músculo cardíaco y la zona afectada presenta cianosis, dilatación y abombamiento (42). La pérdida permanente o transitoria de la actividad contractil del miocardio puede disminuir la función global del ventrículo izquierdo, disminuyendo el cociente volumen/latido, el cociente trabajo/latido, el gasto cardíaco y la fracción de expulsión con aumento de la presión y volumen telediastólico. La insuficiencia ventricular se presenta cuando la contracción cesa en el 20 a 25 % del ventrículo izquierdo; cuando la contracción se pierde en un 40 % o más, se presenta falla de bomba cardíaca; si el fenómeno es agudo, se presenta la entidad clínica de choque cardiogénico (50,65) el que se asocia con una mortalidad entre el 73 y 100 %. Scheidt y cols., notaron que la taquicardia sinusal, el bloqueo aurículo-ventricular, oliguria, alteraciones de la conciencia, frialdad de piel y congestión pulmonar son asociados con una mortalidad del 90 % (54,56).

En los pacientes con I.A.M., como se mencionará posteriormente, la frecuencia de choque cardiogénico es del 12 al 15 %. La patogenesis central es la disfunción sistólica de ambos ventrículos. Estudios de autopsia han mostrado compromiso muscular del ventrículo izquierdo en un 35 al 70 % (16,21,65,66).

3) Infarto Agudo del Miocardio.

En los países desarrollados el I.A.M., o necrosis de las fibras miocárdicas es uno de los diagnósticos más frecuentes en pacientes hospitalizados. En los E.U., cerca de 1.3 millones de individuos sufren de I.A.M. cada año. La mortalidad durante la hospitalización y al año siguiente es de 15 % y 10 % respectivamente. Más de la mitad de las muertes que ocurren después del período hospitalario se produce de manera súbita antes de que la persona llegue al hospital (11,23). Además de la necrosis del miocardio, expresada por dolor, elevación enzimática y cambios electrocardiográficos conlleva varias consecuencias, algunas constantes como disfunción ventricular y arritmias y otras posibles, por ejemplo : Transtornos de la conducción, rotura de diversas estructuras cardíacas, pericarditis y tromboembolismo (35,42).

Los factores de riesgo para muerte súbita son los trastornos de la conducción intraventricular, taquicardia sinusal que dura más de 48 horas, y la presencia de un infarto anterior extenso con fibrilación ventricular o flutter auricular. La incidencia de muerte súbita es del 13 al 18 % en el primer año posterior al infarto, y es secundaria a taquiarritmias ventriculares.

La mortalidad en la fase aguda del I.A.M., es de 30 a 40 % - en las primeras 4 semanas de evolución, y es debida a una de las siguientes causas : Transtornos del ritmo 47 %, falla de bomba 43% tromboembolia 8 %, y ruptura ventricular 2 %. La mitad de las muertes se debe a las alteraciones del ritmo por ejemplo, fibrilación ventricular o asistolia (66).

Recientemente se ha notado ligera disminución pero significativa de la mortalidad. La causa de esta disminución es debida al mejorar el tratamiento y corrección de los factores que propician mayor daño miocárdico; debido a que en las primeras horas del infarto hay mayor liberación de catecolaminas que es más acentuada

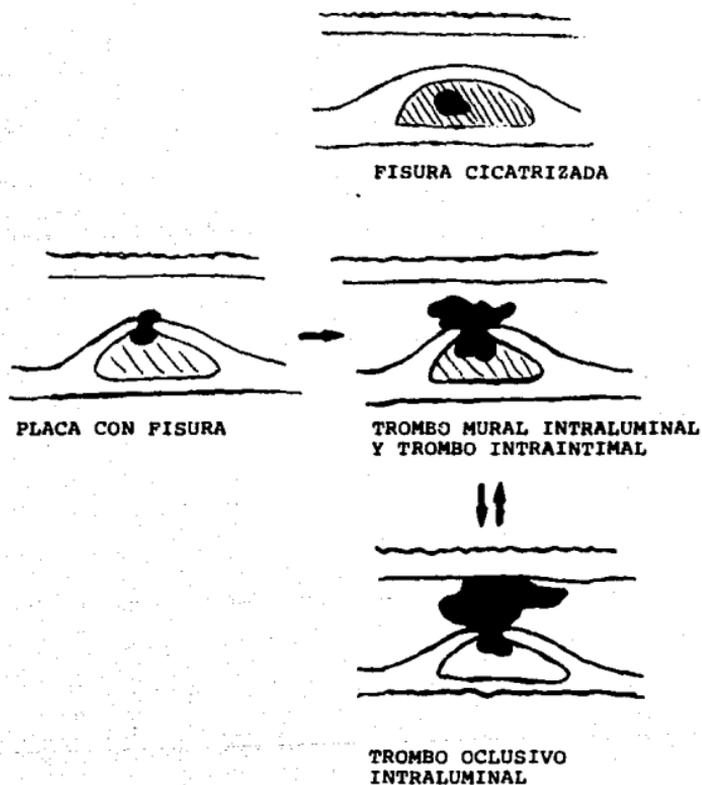
en los episodios de dolor, provocando hipertensión arterial transitoria y aparición de focos ectópicos ventriculares. La hipertensión arterial sobrecarga el ventriculo izquierdo y aumenta la tensión de la pared por aumento de la postcarga, y con ella el consumo de oxígeno, lo que provoca alteraciones del ritmo e incluso - precipita insuficiencia cardiaca por disminución del gasto cardiaco (64,65,66). La mayoría de los I.A.M., se deben a aterooclerosis de las arterias coronarias, y varios factores de riesgo han sido implicados asociados con esta enfermedad. El resultado final consiste en la formación de placas de ateroma que disminuyen la luz de las arterias coronarias reduciendo el aporte sanguíneo al miocardio (19,20,21,26,32,37,38,42,50,59,60,62,).

El infarto del miocardio se divide en 2 grupos fundamentales Transmural, en donde la necrosis abarca todo el espesor de la pared ventricular, y No transmural, en donde solo se afecta el sub-endocardio (64).

El I.A.M., ocurre cuando hay lesiones en más de una arteria coronaria. La mayor parte de los infartos transmurales aparecen - en la porción distal de una arteria ocluida por completo. La obstrucción de la arteria coronaria descendente anterior izquierda - produce infarto en la porción anterior y apical del ventriculo izquierdo y en ocasiones el tabique interventricular, los músculos papilares y la pared inferoapical. La oclusión de la arteria circumfleja ocasiona infarto en la pared lateral o posteroinferior - del ventriculo izquierdo. La obstrucción de la arteria coronaria derecha produce infarto de la pared posteroinferior del ventriculo izquierdo, la porción inferior del tabique interventricular y el músculo papilar posteromedial. En estudios de autopsia, los infartos transmurales siempre se acompañan de un trombo reciente en la arteria coronaria que se distribuye en la zona del infarto.

En pacientes con I.A.M., los trombos coronarios se superpo-

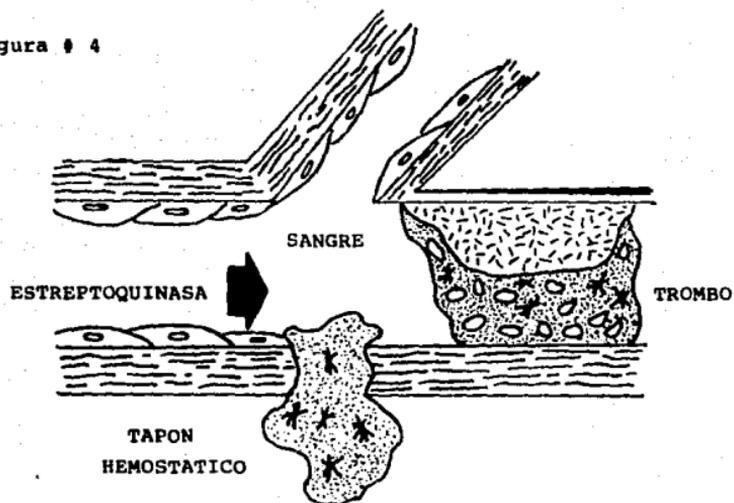
Diagrama # 3 Ulceración de la placa aterosclerótica que progresa a la oclusión subtotal o total provocando Infarto Agudo del Miocardio.



O'Neil WW. Progress in Cardiovascular Disease 1988;30:235-266

Sitio de Acción de la Estreptoquinasa.

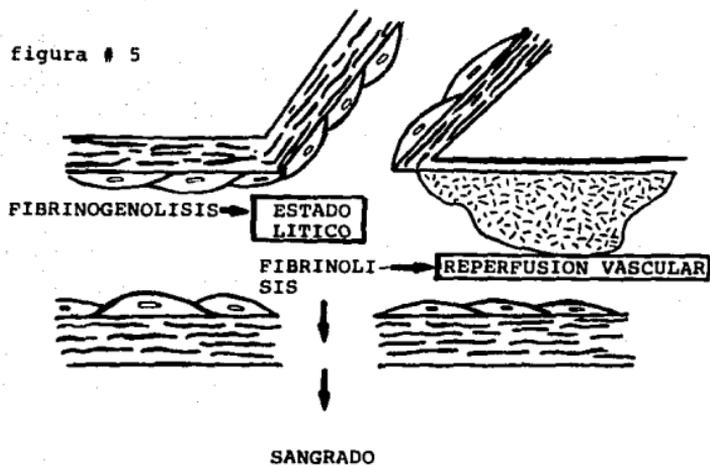
figura # 4



The New Engl J Med 1988;318:1516

Reperfusion vascular con Estreptoquinasa y complicaciones.

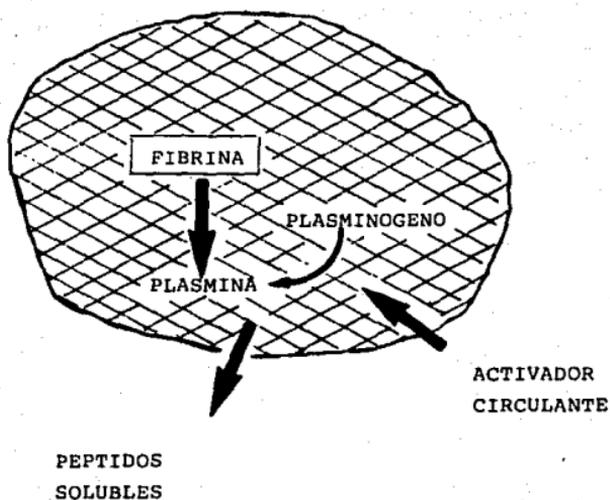
figura # 5



The New Engl J Med 1988;318:1515

Mecanismo primario de la trombolisis.

figura # 7



Trombolisis y el Corazón
Clin Cardiol Nortam 1987

nen a placas ateroscleróticas. Los cambios degenerativos en la íntima de la placa aterosclerótica dañan el tejido perivasculare de soporte, con ruptura consiguiente de capilares y hemorragia intramural. La hemorragia intramural al incrementar el volumen de la placa aterosclerótica, expone directamente la colagena a la sangre circulante lo que representa un potente estímulo para la formación de trombos. Otro mecanismo consiste en la ulceración de la placa aterosclerótica que finalmente produce obstrucción (42,50, 64,65) Ver diagrama 3 y 4.

A) Insuficiencia cardiaca por I.A.M.

En pacientes que presentan insuficiencia ventricular izquierda por I.A.M., se observa aumento de la presión diastólica del ventrículo izquierdo, y por lo tanto, de la presión venosa capilar, que produce congestión pulmonar. La hipertensión venosa pulmonar se debe a 2 mecanismos : 1) Disminución de la distensibilidad diastólica, que dificulta el llenado del ventrículo izquierdo, y 2) Disminución del índice cardiaco, con aumento secundario de presión y volumen telediastólico (64).

Cuando los mecanismos de respuesta del organismo a la alteración de la contractilidad no son suficientes para compensarlo, se produce falla del corazón en su función como bomba. Esta insuficiencia del corazón puede ocasionar edema agudo pulmonar, como se ha comentado previamente.

La falla mecánica del corazón ha dado lugar a varias clasificaciones, con implicaciones clínicas y terapéuticas, evaluando incluso en pronóstico. Killip y Kimball dividen a la falla funcional en las siguientes clases clínicas.

| | | |
|---------------|----|-----------------------------------------------------------------------------|
| Clase clínica | I | Sin insuficiencia cardiaca (ausencia de estertores pulmonares y S 3). |
| Clase clínica | II | Con insuficiencia cardiaca ligera o moderada (estertores en menos del 50 % |

| | | |
|---------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------|
| | | de los campos pulmonares o S 3) |
| Clase clínica | III | Edema agudo pulmonar (más de 50 % de estertores en los campos pulmonares) |
| Clase clínica | IV | Choque cardiogénico. |

El pronóstico y la mortalidad para las diferentes clases clínicas.

| | | |
|---------------|-----|-------------|
| Clase clínica | I | 1.5 al 8 % |
| Clase clínica | II | 7.5 al 30 % |
| Clase clínica | III | 40 al 45 % |
| Clase clínica | IV | 80 al 100 % |

Por lo tanto la sobrevivencia después del I.A.M., depende de el estado de funcionamiento del ventriculo izquierdo y la gravedad de las lesiones obstructivas del lecho coronario (37,50,64,65,66)

B) Diagnóstico de I.A.M.

Desde hace más de medio siglo se conoce que la elevación del segmento S-T, es un signo electrocardiográfico de oclusión de una arteria coronaria. Aún se desconocen las bases electrofisiológicas exactas de los cambios del segmento S-T en la isquemia del miocardio; sin embargo, la causa más probable es un transtorno del transporte ionico al través de las membranas del tejido cardiaco que produce cambio en la corriente eléctrica responsable del desplazamiento del segmento S-T, secundario a isquemia miocardica. La magnitud de la elevación epicardica del segmento S-T se correlaciona con la disminucion del riego coronario al miocardio, con cambios en el metabolismo producido por la isquemia. El diagnóstico electrocardiográfico se basa en la demostración de 3 zonas : la muerta o necrosis la lesión y la isquémica. (1,61,62,63,65,66) La primera representa -

la pérdida de fuerzas de una zona inactivable. La zona inactivable se comporta unicamente como conductor eléctrico y por lo tanto - transmite el potencial intracavitario al trazo de superficie (ven tana eléctrica), de ahí que dicha zona se reconozca por la presen cia de ondas Q, profundas, anchas y empastadas. Vectorialmente pue de presentarse por un vector que se aleja de la zona inactivable. La demostración de esta zona es independiente para el diagnóstico de certeza. La zona de lesión es la consecuencia de la disminución del potencial de reposo. En el electrocardiograma aparece como un desplazamiento del segmento S-T positivo o negativo. En general - puede representarse como un vector que apunta a la zona del infarto. La zona isquémica representa un retraso en la repolarización,- el vector que representa, se aleja de ella. Como consecuencia hay ondas T negativas y simétricas.

El diagnóstico electrocardiográfico, con los criterios que - se siguen en el Instituto de Cardiología, tienen una especificidad del 92.0 %, y una sensibilidad del 72.2 % (65).

Toda vez que el sarcolemma pierde su integridad funcional se observa una liberación de los constituyentes citoplasmáticos que - pasan al torrente circulatorio. Las enzimas más importantes para e establecer el diagnóstico de I.A.M., son CPK (creatinfosfoquinasa) DHL (deshidrogenasa láctica), y TGO (transaminasa glutamico-oxa lacetica). El aumento de la actividad enzimática en el plasma re fleja la magnitud de la zona infartada. Para el diagnóstico es suficiente la determinación de una sola de estas tres enzimas. la ac tividad de la TGO, suele aumentar entre las 8 y 12 horas después - del infarto, los niveles máximos se observan entre las 18 y 36 horas, y empiezan a normalizarse entre los 3 y 4 días. Se ha encon- trado actividad elevada de TGO en el 97 % de los infartos comproba dos en autopsia.

La actividad de la DHL aumenta entre las 24 y 48 horas, al canza su máximo entre el 3 y 6 días, y regresa a valores normales

entre los 8 y 14 días. Tiene un 86 % de sensibilidad.

La actividad de la CPK, especialmente en su fracción MB, aumenta entre las 6 y 8 horas, alcanza su máximo a las 24 horas, y se normaliza a los 3 o 4 días.

4) Historia de la terapia trombolítica.

La historia de la terapia antitrombótica en las últimas 5 - décadas puntualiza el tratamiento de 2 alteraciones : El tromboembolismo venoso y el Infarto Agudo del Miocardio.

En 1940, el conocimiento de los mecanismos de la coagulación fueron aridos. En el siglo pasado, Morawits amplió el conocimiento de la coagulación dentro de un esquema en el que incluía al fibrinógeno, la protrombina y el calcio, y postuló a la tromboplastina o tromboquinasa. En los siguientes 40 años, sin embargo, pequeños progresos fueron hechos excepto por el aislamiento de la globulina antihemofílica en 1937. El papel de las plaquetas, globulina antihemofílica y la activación de superficie no fueron bien definidos. Virchow elaboró la famosa triada 90 años antes e incluía : Estásis daño local vascular, y cambios sistémicos de la coagulación, lo - que originaba trombosis.

La terapia antitrombótica fué el umbral de grandes aplicaciones clínicas. La heparina se aisló y se manufacturó a gran escala. Igualmente, en 1939 el dicumarol fué identificado como el agente capaz de alterar la coagulación y provocar sangrado en el ganado. Las teorías de la coagulación fueron simplistas, pero las pruebas de coagulación que podrian ser utilizadas como monitor de la - terapia anticoagulante se introdujeron. La prueba del tiempo de - protrombina se desarrollo por Quick, y se utilizó para investigar las alteraciones de la coagulación.

Las pruebas diagnósticas para determinar la trombosis fueron relativamente inespecificas, aunque el electrocardiograma podria - definir el infarto transmural, y la radiografía la presencia de infarto pulmonar.

Charles Best's en 1940 en la lectura de la Harvey Society - cuestionó que " La heparina ha sido usada en pocos casos de trombo

sis coronaria en humanos, pero no de manera científica juzga do por trabajos experimentales, la existencia de trombosis mural y la extensión del trombo coronario, si este ocurre podría ser in hibido... la heparina es el único material disponible que puede - prevenir el crecimiento del trombo ". El Dr. Irving Wri th fué el primer cardiologo clínico que utilizó el tratamiento anticoagulan te en el I.A.M.. En base a los datos preliminares de Wri th y cols. acumulados durante la Segunda Guerra Mundial; The American Heart Association en 1946 inició el ensayo prospectivo a gran escala de heparina y dicumarol en el tratamiento del I.A.M.. Los datos fue ron colectados en 16 hospitales, con un total de 800 pacientes; - de estos 368 recibieron tratamiento convencional, y 432 recibie-- ron heparina seguida por dicumarol por un mínimo de 30 días. Los resultados fueron los siguientes : 24 % de los pacientes del gru po control y 15 % en el grupo tratado con anticoagulantes. Las - complicaciones tromboembólicas se observaron en 36 % en el grupo control y 14 % en el grupo tratado; de los pacientes del grupo - contro que no tuvieron tromboembolismo la muerte ocurrió en 14 %, en comparación del grupo manejado con anticoagulantes que mostró 12 % no teniendo en este aspecto diferencia significativa. Por lo tanto el estudio de Wri th mostró que la heparina y dicumarol redu cen el tromboembolismo, y que la acción de estas drogas disminu - yen la mortalidad.

En base a estos datos; The American Heart Association hizo dos recomendaciones en 1948, justo 2 años después de iniciado este estudio.

1) La terapia anticoagulante puede ser utilizada en todos - los casos de trombosis coronaria con I.A.M., a no ser que existan contraindicaciones definitivas.

2) En ausencia de otros estados hemorragiparos, el peligro de hemorragia debido a anticoagulantes no son suficientes para - contraindicar su uso en el tratamiento de la oclusión coronaria,

dando facilidades para adecuado control clínico.

Esto inició la era de la terapia trombolítica en el tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio.

En 1969, Feinstein examinó 32 estudios en los que se utilizó anticoagulantes en el tratamiento del I.A.M., y estableció que la terapia anticoagulante fué mejor. La publicación subsecuente de 3 ensayos amplios randomizados favorecieron el uso de estos medicamentos; lo que también fué corroborado por Chalmers y cols., en 1977 (33,37,42).

Una década después la Food and Drugs administration aprobó los activadores del plasminógeno, de los cuales tienen importancia clínica demostrada la estreptoquinasa, urocinasa, y formas de una sola cadena de urocinasa, activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA), y los activadores acilados. La terapia trombolítica tiene un gran nivel en el tratamiento de la enfermedad trombótica. Recomendada inicialmente para el manejo de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar severo este abordaje también se creo para tratar la trombosis aguda de las arterias periféricas y trombosis coronaria aguda, además para destapar fisulas y cateteres.

5) Activación del sistema fibrinolítico.

La estreptoquinasa es una proteína bacteriana producida por varias cepas de estreptococo beta hemolíticos del grupo C de Lancefiel. Fué el primer activador del plasminógeno que se utilizó en clínica, para trombolisis por varios años debido a facil obtención y preparación y por su costo relativamente bajo. Su Utilización a largo plazo ha sido limitada por sus efectos antigénicos y líticos generales.

La estreptoquinasa en conocida con el nombre comercial de : streptase, es una proteína de una sola cadena de un peso molecular

entre 45,000 y 47,000 daltons. A diferencia del t-PA y de la urocinasa contiene pocos residuos de carbohidratos y ninguno de cisteína. No es una proteína sérica y no presenta estructuras en anillo K como se observa en el t-PA y la urocinasa (42).

Con respecto a la actividad lítica no actúa directamente sobre el plasminogéno, lo activa de manera indirecta. Ver figura # 7 . Forma complejos estequiométricos con el plasminogéno plasmina o con la cadena B de la plasmina. En estos complejos existe un sitio proteolítico activo que convierte al plasminogéno en plasmina.

El tratamiento trombolítico con estreptoquinasa intravenosa periférica fué utilizado originalmente por Fletcher en 1958.

Las dosis fueron difíciles de definir debido a la variabilidad de los anticuerpos antiestreptococo en pacientes expuestos a infección con estos microorganismos. Por lo tanto, la reacción a una venoclisis de estreptoquinasa puede quedar disminuida a causa de la interacción del activador con anticuerpos. El empleo repetido de estreptoquinasa es peligroso y probablemente poco eficaz a causa de una reacción alérgica, aunque la reacción anafiláctica - se reporta en 2 % de los tratados con este medicamento (50,56).

El agente trombolítico ideal debe ser selectivo para la fibrina, presentar una vida corta en la circulación, permitir una recuperación rápida de la hemostasia en caso necesario, tener una vida media biológica relativamente larga en el interior del trombo, no ser antigénica, y ser incapaz de producir un estado lítico generalizado. Estas propiedades son muy importantes para pacientes con I.A.M. en evolución quienes a veces pueden necesitar procedimientos cruentos como la angioplastia coronaria transluminal percutánea o hasta la cirugía de revascularización coronaria para el tratamiento de la estenosis residual en caso de reoclusión (42).

Con respecto al tratamiento del I.A.M., tiene ventaja fácil disponible y rápida la administración intravenosa periférica, en lugar de lo incomodo del abordaje intracoronario (36). A pesar de la eficacia del tratamiento trombolítico coronario, tiene limitaciones. En primer lugar resulta evidente que el intervalo durante el cual se puede obtener una recuperación significativa del miocardio isquémico es bastante corto. El cateterismo cardiaco y la coronarioangiografía que son necesarias antes de la administración intracoronaria de estreptoquinasa a menudo causa retrasos excesivos. El simple hecho de llevar a cabo estos estudios, causa un retardo de 60 a 90 minutos, desde que el paciente llega al servicio de urgencias y se reúne el personal capacitado para estos estudios en los servicios de hemodinámica. En tercero, la coronarioangiografía lleva ciertos riesgos, morbilidad y costos. Por estas razones, la administración intravenosa de estreptoquinasa es una modalidad atractiva en lugar de la trombolisis coronaria (42).

En cuanto a incidencia de reperfusión no hay mucha diferencia entre un método y el otro. Se observa reperfusión en el 50 al 70 % con la administración sistémica, y de 75 % con la administración intracoronaria (37).

En los últimos 20 años se han llevado a cabo por lo menos 8 estudios controlados sobre el tratamiento con estreptoquinasa intravenosa en pacientes con I.A.M.. En estos estudios, los protocolos variaron con respecto al tiempo del comienzo de tratamiento - (tiempo máximo entre el comienzo de los síntomas de infarto 12 a 72 horas), la modalidad de tratamiento, la distribución al azar, la presencia o ausencia del grupo control y la duración del seguimiento.

Desde 1979 se ha sugerido un tratamiento precoz y agresivo con fármacos trombolíticos. La dosis de estreptoquinasa ha sido

variable, de 0.5×10^6 UI en un lapso de 15 minutos a 1.74×10^6 UI en un lapso promedio de 48 minutos. Actualmente el protocolo de manejo es de 1.5 millones de UI de estreptoquinasa, diluidos en - 100 ml de solución glucosada al 5 %, o solución salina al 0.9 % - para pasar en 60 minutos (1,2,3,4,5,10,13,15).

Esta modalidad de tratamiento se ha aplicado a más de 10,000 pacientes en cuatro ensayos clínicos a gran escala, incluyendo el Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), el European Cooperative Trial, el ISAM trial y el GISSI-I (42,50,54,55,56).

6) Objetivos de la terapia trombolítica en el I.A.M.

La meta de la terapia trombolítica comprende :

- a) Restablecer el flujo sanguíneo en la arteria ocluida relacionada con el infarto (minutos a horas).
- b) Mejorar la función ventricular izquierda (días).
- c) Reducción de la mortalidad (días a semanas) (17,18,19, 24,27,34,39).

Para lograr al máximo la reperfusión se deben contemplar los riesgos y beneficios, que se mencionaran más adelante, junto con los criterios de inclusión y exclusión.

7) Demostración de la trombolisis.

La eficacia de la trombolisis en el I.A.M., se puede evaluar de diferente manera. Si bien la recanalización no necesariamente implica recuperación del miocardio isquémico por lo menos cumple con una condición importante que puede constituir una primera etapa. DeWodd y cols., demostraron vasos permeables relacionados con una zona de infarto en 13 % de los pacientes estudiados en las primeras 4 horas, 15 % entre las 4 y 6 horas, 36 % entre las 6 y 12 horas. La elevada frecuencia de permeabilidad probablemente se debió a fibrinólisis espontánea (34,42), por lo que para valorar -

la eficacia de estreptoquinasa se necesita hacer coronarioangiografía antes y después del tratamiento. En general, la mayoría de los estudios han mostrado trombolisis en un rango de 45 a 63 % con estreptoquinasa intravenosa. Los criterios clínicos acerca de la trombolisis inducida por la estreptoquinasa son : disminución o desaparición de la elevación del segmento S-T, elevación rápida de la actividad de la enzima CPK y su fracción MB, la desaparición súbita del dolor precordial, y arritmias por reperfusión (38,40)

El cambio del segmento S-T, disminución o desaparición se observa a las 3 horas de terminada la infusión con estreptoquinasa.

La reducción en la elevación del segmento S-T mayor del 25 % dentro de las 3 horas al término de la infusión indica preservación de la función ventricular y disminución de la oclusión de la arteria relacionada con el infarto. Cuando la elevación del segmento S-T no disminuye por abajo del 25 % es que persiste la oclusión coronaria en un 86 % y es asociada con una disminución de la fracción de eyección.

La reducción de la elevación del segmento S-T de más del 25 %, tiene alta sensibilidad para reperfusión coronaria (97 %) pero pobre especificidad (43 %). Hogg y cols., reportaron sensibilidad del 93 %, cuando hay una reducción de la elevación del segmento S-T por más del 50 %, con especificidad del 67 %. Richardson reportó especificidad de 67 % y sensibilidad de 26 %; por lo tanto la disminución del segmento S-T posterior a la trombolisis varía del 33 al 96 % (47).

Las arritmias ventriculares por reperfusión son tomadas como criterios clínicos de recanalización de la arteria relacionada con el infarto. Son poco frecuentes, tal vez por el empleo sistemático de lidocaina con fines profilácticos, y el comienzo relativamente tardío del tratamiento en estos pacientes. A pesar del manejo pro-

filáctico, la taquicardia y la fibrilación ventricular se presentan durante la infusión, en un porcentaje que va del 0 al 25 %. El promedio general de la incidencia de arritmias por reperfusión es de 30 a 69 %. Estas alteraciones responden adecuadamente a la cardioversión. Si bien algunos pacientes sometidos a tratamiento trombolítico fallecen por arritmias durante la hospitalización, la muerte relacionada temporalmente con la reperfusión es rara.

En animales de experimentación, las arritmias por reperfusión parecen mediadas por estimulación del sistema alfa adrenergico (42,47,50,58).

Las curvas de actividad en función del tiempo de la CPK en el plasma sirven para evaluar el tamaño del infarto. La trombolisis altera las curvas de actividad de las enzimas cardiacas en función del tiempo, y por lo tanto de la evaluación del tamaño de la necrosis del miocardio. La concentración máxima total y la actividad de la CPK-MB en el plasma ocurren antes con la reperfusión, casi siempre entre las 10 y 14 horas de iniciados los síntomas del infarto, en comparación con 18 a 24 horas en pacientes en quienes no se logra reperfusión coronaria. Cuando se obtiene la revascularización coronaria, el máximo de concentración tiende a ser de mayor magnitud, debido a la eliminación rápida de las enzimas por parte del miocardio. La incidencia de elevación enzimática se encuentra entre el 46 y 93 % de los pacientes tratados con trombolíticos.

Con respecto al dolor, se ha evaluado de manera subjetiva pero cuando disminuye de manera súbita orienta a revascularización coronaria.

Algunos investigadores han reportado un 90 % de positividad de reperfusión cuando desaparece el dolor y la elevación del segmento S-T. La triple asociación consistente con la disminución -

del dolor, del segmento S-T y arritmias tiene un valor predictivo positivo del 100 % (38,47).

El porcentaje solo o en asociación de los signos de recanalización se incrementa en proporción al número de signos encontrados (47).

| | | | |
|---|--------|-------|---------|
| 1 | signo | | 77 % |
| 2 | signos | | 84 % |
| 3 | signos | | 96.3 % |
| 4 | signos | | 100.0 % |

8) Complicaciones del tratamiento trombolítico.

El tratamiento con estreptoquinasa puede complicarse con : hipotensión arterial durante la infusión, reacciones alérgicas y sangrado.

La frecuencia observada de hipotensión transitoria por la administración rápida con dosis elevadas de estreptoquinasa varía de 0 % al 20 %. Valentine y cols., han observado hipotensión transitoria en el 17 % de los pacientes tratados con estreptoquinasa intravenosa, y 9 % con la administración intracoronaria. La hipotensión suele responder a la interrupción temporal de la infusión, solo ocasionalmente se necesitan fármacos para elevar la tensión arterial

La fisiopatología de esta respuesta hipotensora no ha sido bien aclarada. Si bien es probable que contribuya la disminución de la viscosidad sanguínea, con vasodilatación periférica secundaria a fenómenos inmunitarios.

Las reacciones anafilácticas son raras, junto con la erupción cutánea, edema labial y urticaria aparecen en menos del 2 %. Dosis

de 100 a 500 mg de hidrocortisona I.V., antes de iniciar el tratamiento de estreptoquinasa sirven para evitar estas manifestaciones clínicas (51,60,65).

Las alteraciones de la coagulación son manifestadas por disminución del fibrinogeno a niveles inferiores de 150 mg/dl, con concentraciones elevadas de productos de la degradación de la fibrina en la circulación. Ambos efectos incrementan el riesgo de sangrado. El sangrado intracerebral es raro, cuando se presenta es menor del 1 % (1,2,5,37,42). El sangrado suele ocurrir después de 24 horas de iniciado el manejo con trombolíticos, y se incrementa cuando se asocia heparina (42,45,47,50).

9) Reoclusión o reinfarto.

Una vez lograda la reperfusión coronaria, debe conservarse la permeabilidad de los vasos. La reoclusión es un proceso importante en pacientes tratados con cualquier agente trombolítico administrado por vía intravenosa o coronaria. En los tratados con estreptoquinasa intravenosa se demostró reoclusión durante la hospitalización en 9 al 29 %. El dolor causado por isquemia recurrente o por reinfarto ocurre exclusivamente en pacientes en quienes se logró la trombolisis en la arteria relacionada con el infarto.

En el ensayo clínico más amplio se observó reinfarto en el 4.1 % de los pacientes tratados con estreptoquinasa I.V., que en el grupo placebo (5).

La incidencia global y los factores que predisponen a la retrombosis y reinfarto no han sido muy bien estudiados. Los factores más importantes de una retrombosis o reinfarto son la interrupción del tratamiento anticoagulante, y la presencia de estenosis residual grave. Con base a estas consideraciones se sugiere anticoagular a los pacientes con heparina o aspirina, manteniendo el tiempo el tiempo parcial de tromboplastina al doble del nivel de control,

hasta que se practique la coronarioangiografía para definir la anatomía coronaria y se realice angioplastia o revascularización - en caso de estenosis residual grave (42,43,45).

La aparición de 2 o más de los siguientes criterios indican reclusión :

- 1.- Reelevación en los niveles enzimáticos.
- 2.- Incremento o reaparición de la elevación del segmento - S-T
- 3.- Dolor sugestivo de angina, y
- 4.- Aparición de alteración del ritmo y conducción cardiaca (38).

10) Sobrevivencia y mortalidad posterior a trombolisis.

El último criterio y más importante del tratamiento es la - sobrevivencia. En la mayor parte de los estudios sobre trombolisis no hay datos estadísticos suficientes que permitan demostrar cambios en la mortalidad.

La tasa de mortalidad varia mucho, dependiendo de los criterios de inclusión y exclusión, duración del período de seguimiento y modalidad del propio tratamiento. No obstante todo parece indicar que la estreptoquinasa intravenosa mejora la sobrevivencia después del I.A.M. (2,3,6,9,13). Simoons y cols., estudiaron a 264 pacientes sometidos a tratamiento convencional, y 269 tratados con trombolisis. Veintiocho días después de empezado el estudio, la tasa de - mortalidad fué de 5.6 % en los pacientes tratados con estreptoquinasa, en comparación con 11.7 % del grupo tratado en forma convencional. Un año después del estudio, la sobrevivencia fué del 91 % para el grupo tratado con trombolítico, y de 84 % para el grupo - control.

El tratamiento precoz se relaciona con una mejor sobrevida durante la hospitalización y al año de tratamiento (1,3,5,42,48)

Yusuf y cols., demostraron que la tasa de mortalidad varia del 6 al 36 % con la administración intravenosa de estreptoquinasa; también mostró que si el grupo tratado es considerado de bajo riesgo, tiene efectos benéficos, y disminuye la mortalidad, en comparación de los que presentan riesgo mayor (37).

Los estados de riesgo y mortalidad en el I.A.M.

Mortalidad (%)

Riesgo bajo

- Primer infarto (Inferior) 4 - 7
- Killip clase I 7.3

Riesgo mediano

- Infarto anterior 15 - 20
- Killip clase II 19.9
- Infarto inferior con cambios
recíprocos del segmento S-T 13

Alto riesgo

- Segundo infarto 22
- Killip clase III 39
- Edad mayor de 75 años 35

Riesgo extremo

- Killip clase IV
(choque cardiogénico) 70

Otro analisis de subgrupos con respecto a datos clínicos edad, infartos previos y clase de Killip y Kimball fué propuesto -

por el GISSI-I (3,5,37,40).

| | |
|------------------------------------------|--------------------------------|
| Reducción de la mortalidad | Sin reducción de la mortalidad |
| Infarto anterior, localización múltiple. | Infarto diafragmático. |
| Primer infarto. | Segundo infarto. |
| Edad menor de 65 años. | Mayor de 65 años. |
| Síntomas, menor de 6 horas. | Síntomas, mayor de 6 horas. |
| Hombres y Mujeres. | Hombres y Mujeres. |
| Killip clase I y II | Killip clase III y IV. |

Otros estudios como The European Cooperative Study, la mortalidad fué reducida de 30.6 % al 15.6 % en 6 meses (42).

11) Terapia anticoagulante después de la trombolisis.

La terapia anticoagulante en pacientes que presentaron infarto agudo del miocardio permanece controversial. La evidencia acumulada sugiere que la administración de terapia anticoagulante en pacientes con I.A.M., es asociada con varios efectos potencialmente beneficios. Estos incluyen : 1) disminución de la mortalidad, 2) reducen la extensión del infarto o infarto recurrente después de la trombolisis, 3) previene la trombosis mural del ventrículo izquierdo y embolismo sistémico, y 4) previene la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. Estos beneficios potenciales de la terapia anticoagulante no han sido universalmente reconocidos. Los estudios de Chalmers y cols., en 1977, como se ha mencionado pre-

viamente presentaron evidencia clara de que la terapia anticoagulante reduce en forma significativa la mortalidad en el I.A.M., y los eventos tromboembolicos.

La trombosis mural del ventriculo izquierdo es una indicación para el empleo de heparina. La trombosis mural es una complicación frecuente del I.A.M. (la frecuencia de trombosis mural de terminada por autopsia es del 50 %). La formación de trombos es probablemente determinada por la interacción de la disfunción sistólica del ventriculo izquierdo, disquinecia primaria y necrosis endocardica. Númerosos estudios de trombosis mural en pacientes - con I.A.M., han establecido que la incidencia de trombosis es del 20 al 30 %, pero se incrementa considerablemente hasta 40 a 50 % en pacientes con infarto anterior transmural.

La frecuencia de trombosis mural del ventriculo izquierdo - tiene un alto riesgo de complicaciones embolicas sistémicas, por ejemplo, oclusión de la arteria femoral o radial. La incidencia - de eventos de embolismo sistémico entre pacientes que desarrollaron infarto mural ha sido reportada mayor del 37 %. Si bién el - riesgo es alto durante el primer mes después del I.A.M., el trombo puede persistir con potencial evento embolico durante meses.

Altas dosis de heparina calcica (12,500 UI cada 12 horas) en pacientes con infarto anterior transmural disminuyen en forma importante la incidencia de trombosis mural del ventriculo izquierdo (31).

A los 90 minutos después de la reperfusión en la arteria re-lacionada con el infarto un trombo residual es frecuentemente vis-to con la coronarioangiografía en la parte final del área de este-nosis. Este se resuelve durante las próximas 24 horas en alrede-dor del 50 % de los pacientes, pero en lagunos persiste durante - todo el período de hospitalización. Con la anticoagulación se me-

jora el diametro del vaso estenosado. Nakagawa y cols., reportaron mejoría continua de la arteria relacionada con el infarto, con reducción de la estenosis residual después de 1 mes de tratamiento - anticoagulante con heparina I.V. y anticoagulación oral subsecuente (34).

La reoclusión coronaria después de la recanalización con estreptoquinasa ocurre en el 20 al 43 % de los pacientes (42).

12) Aspirina en el Infarto Agudo del Miocardio.

La aspirina es una droga utilizada desde hace mucho tiempo - (se sintetizo en 1859). Si bién inicialmente desarrollada y utilizada como antipiretico y analgesico se le reconoció efectos antiplaquetarios a principios de 1960.

El mecanismo de acción por el cual la aspirina tiene actividad antiagregante plaquetaria es debido a la inhibición de la ciclooxigenasa en plaquetas por acetilación, también inhibe la formación de tromboxano A2 a nivel de la pared de los vasos dando un efecto potencial de ayuda, evitando la formación de trombos a nivel coronario. La aspirina también reduce la vasoconstricción y la lipólisis inducida por las catecolaminas.

Dentro de los ensayos de aspirina en el I.A.M., se ha visto que reduce la mortalidad alrededor del 3 al 30 % en algunas series cuando se comparó con placebo en el I.A.M. En The Aspirin Myocardial Infarction Study, el tratamiento con aspirina incremento la mortalidad en 11 % en comparación con placebo, sin embargo, la frecuencia de infartos recurrentes fué reducida hasta en 22 %, y la necesidad de hospitalización en un 33 %.

Una complicación mayor que ocurre en alrededor del 30 % de los pacientes sometidos a trombolisis es la recurrencia de la formación de trombos en la arteria lesionada. Varios experimentos en animales han demostrado intensa agregación plaquetaria provocando

retrombosis coronaria después de la trombolisis. En estudios preliminares por Vrheut y cols., en 49 pacientes con I.A.M. sometidos a trombolisis se les administro aspirina o placebo, y fueron evaluados durante 3 meses. La reoclusión ocurrió en 11 % de los pacientes a los que se les administró aspirina y en 81 % a los que se les administro placebo, lo que se demostró posteriormente en el estudio ISIS-2 (1,40,41).

Se ha demostrado que la aspirina a dosis baja (0.5 a 1 mg por Kg/día) es un inhibidor selectivo del tromboxano A2 y de la función plaquetaria. Steele y cols., establecieron que la aspirina a dosis bajas previene el deposito o agregación plaquetaria y la formación de trombo mural (40).

13) Resultados de ensayos clínicos.

La utilización de la terapia trombolítica en el I.A.M. con elevación del segmento S-T ha provocado reducción de la mortalidad observada en ensayos randomizados.

El reciente reporte del Grupo Italiano para el Estudio de la Estreptoquinasa en el Infarto Agudo del Miocardio (GISSI-I), el Estudio Anglo-Escandinavo de la Trombolisis Temprana (ASSET), y el Segundo Estudio Internacional para la Sobrevida en el Infarto (ISIS-2) han demostrado inequívocamente que la administración de agentes trombolíticos por vía I.V. en forma temprana en el curso de un I.A.M. en evolución reduce la mortalidad hospitalaria hasta en un 25 %, además se estableció que la asociación de aspirina y un agente trombolítico reduce agudamente la mortalidad tanto como un 40 % (1,2,3,4,5,6,9,31).

En un simposium satellite en Viena, en Agosto de 1988, la mortalidad fué mínima en cuanto a tiempo y tratamiento (31).

Número de tratados

Número de muertes

tratamiento

(6 a 14 horas)

15

1

El primer gran estudio reportado fué en Italia y es conocido con las siglas GISSI-I. En este ensayo 11,712 pacientes se presentaron dentro de las 12 horas de iniciados los síntomas de infarto del miocardio; y sin contraindicaciones para la terapia -- trombolítica fueron randomizados y asignados para tratamiento con infusión I.V. de 1.5 millones de estreptoquinasa, o un cuidado - convencional. A los 21 días la tasa de mortalidad en el grupo con estreptoquinasa fué del 10.7 % comparada con 13.0 % en el grupo - control dando una reducción significativa del 18 %. No se observó ningún beneficio en pacientes que fueron tratados después de las 6 horas de iniciados los síntomas de infarto con estreptoquinasa. Sin embargo, en estos pacientes la mortalidad a los 21 días fué - del 12.8 % en el grupo control y 10.2 % en el grupo tratado con - estreptoquinasa (20 % de reducción en la mortalidad). Por lo - que se determinó que el tratamiento precoz es espectacular y más efectivo. Por ejemplo, en pacientes quienes se trataron entre las 3 y 6 horas con estreptoquinasa se observó 17 % de reducción de - la mortalidad (de 14.1 a 11.7 %), cuando se trataron entre 0 y 3 horas la mortalidad disminuyó a 23 % (de 12.0 a 9.2 %), y en quienes fueron tratados dentro de la primera hora de iniciados - los síntomas la mortalidad se redujo hasta 47 % (de 15.4 a 8.2 %)

En el estudio ISIS-2, los investigadores participantes reportaron bases y resultados de los datos obtenidos en 17,187 pacientes con sospecha de I.A.M. quienes fueron admitidos dentro de las primeras 24 horas de iniciados los síntomas de infarto. Estos pacientes fueron randomizados en varios grupos asignando a cada uno de - ellos : estreptoquinasa sola, aspirina, estreptoquinasa con aspiri - na, y fueron comparados contra grupos en los que se les dió placebo. Cuando los datos fueron analizados se encontró que la estrepto - quinasa y la aspirina solas produjeron una reducción altamente sig - nificativa de alrededor de una cuarta parte de la mortalidad vascu

lar en las primeras 5 semanas. Su combinación fué mejor que su administración por separado debido a que sus efectos fueron aditivos.

La estreptoquinasa sola redujo la mortalidad a 9.2 %, en el grupo placebo fué de 13.2 %. La asociación del trombolítico con aspirina dentro de las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas redujo la mortalidad hasta 8.0 % (5,33,38,40,47).

La observación a las 5 semanas de la tasa de mortalidad vascular con estreptoquinasa y en el grupo control fué 8.2 % y 12.1% respectivamente (32 % de reducción), en los tratados dentro de las primeras 4 horas; 10.3 % y 11.8 % (13 % de reducción), en los tratados entre las 4 y 12 horas; 8.7 % y 10.8 % (19 % de reducción), y en los tratados entre las 12 y 24 horas. En los pacientes tratados dentro de la primera hora, la tasa de mortalidad a las 5 semanas se redujo hasta el 42 % en el grupo con estreptoquinasa, similar al ensayo GISSI-I en 3 semanas 47 % de reducción (1,2,3,5,42).

III.- JUSTIFICACION.

Debido al aumento de los servicios en los Hospitales de Urgencia de los S.M.D.D.F., que en la actualidad funcionan como hospitales generales, han provocado un mayor índice de atención en enfermos con padecimientos médicos como : Diabetes mellitus, Hipertensión arterial y la detección de Cardiopatía isquémica con su máxima expresión : El Infarto Agudo del Miocardio.

Esta entidad ha sido una de las causas de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, principalmente en los hospitales de Balbuena y la Villa en el año de 1988 y 1989. 33 % para el hospital de Balbuena y 23 % para el hospital de la Villa (63).

El índice de mortalidad global fué del 30 % en el período mencionado. 18 % para el hospital de Balbuena y 48 % para el hospital de la Villa, y las principales causas de mortalidad por infarto en estos hospitales son : Alteraciones del ritmo 17 % y 18 %; las alteraciones de la conducción 12 % y 15 % respectivamente, y la falla ventricular izquierda evidenciada por un cambio de la clase clínica I a la clase clínica IV de la clasificación de Killip y Kimball (63,64,66).

Actualmente el tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio en los diferentes hospitales de los Servicios Médicos del D.D.F., está encaminado al tratamiento convencional del mismo y a la prevención de sus complicaciones. Para esto se han utilizado vasodilatadores coronarios, analgésicos, anticoagulantes del tipo heparina, sedantes y beta bloqueadores que disminuyen el consumo de oxígeno en el miocardio. El monitoreo electrocardiográfico continuo y el radiológico permiten detectar y prevenir complicaciones como son : Arritmias y edema agudo pulmonar. Sin embargo, en otros centros hospitalarios se cuenta con otros métodos diagnósticos y terapéuticos como lo es angioplastia coronaria transluminal percutánea y la utilización de medicamentos trombolíticos

como la estreptoquinasa al través de la angiografía coronaria o -
bién por vía venosa periférica. Ambos métodos de administración -
han mostradó similitud en eficacia, seguridad y viabilidad de su -
aplicación clínica debido a que restauran el flujo sanguíneo coro-
nario al actuar directamente sobre la obstrucción por trombos en -
las arterias coronarias. Además, se ha observado que el tratamien-
to con estreptoquinasa mejora la función ventricular izquierda, y
disminuye el índice de mortalidad.

La utilización de estreptoquinasa por vía venosa periférica
puede ser medida util en nuestros hospitales debido a que puede -
prescindir del uso de una tecnología sofisticada. Es suficiente te
ner al enfermo en una Unidad de Cuidados Intensivos para monitoreo
electrocardiográfico continuo, y determinación de enzimas séricas
para conocer la evolución y pronóstico. Sin embargo, su utiliza--
ción bajo estas condiciones no ha sido probado; por lo anterior --
consideramos que si bién el uso de estreptoquinasa por vía intrave-
nosa periférica ha mostrado ser de utilidad en el tratamiento del
Infarto Agudo del Miocardio mejorando el pronóstico de estos enfer-
mos, con la consecuente disminución de los días de estancia intra-
hospitalaria y de la mortalidad así como de la reintegración del -
individuo a sus actividades habituales, por lo que es necesario so
meterlo a prueba bajo las condiciones no sofisticadas de diagnósti-
co y monitoreo que presentan los Hospitales del D.D.F.

IV.- MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo experimental de investigación clínica farmacológica en las Unidades de Cuidados Intensivos de la Dirección General de los Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, del 1 de Abril al 31 de Diciembre de 1990.

Se admitieron a todos los pacientes que presentaron datos clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos de Infarto Agudo del Miocardio.

Las características clínicas incluyeron : dolor en región precordial, intenso, con duración mayor de 30 minutos, y que no respondía al manejo con vasodilatadores o reposo; electrocardiográfico: Que se observara elevación del segmento S-T de más de 2 mvolt en 2 derivaciones relacionadas con la zona del infarto; con o sin presencia de onda Q. Y que el tiempo transcurrido de iniciados los síntomas de I.A.M. no sobrepasara las 24 horas.

Se admitieron a 16 pacientes, y se evaluaron los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de exclusión incluyeron : a) Hemorragia interna activa o hemorragia gastrointestinal severa reciente, b) Accidente vascular cerebral reciente, cirugía intracraneal o intrarraquídea, neoplasia intracraneal conocida, c) hipertensión arterial severa no controlable, con presión sistólica mayor de 200 mmHg y/o diastólica mayor de 110 mmHg, d) Trastornos de la coagulación incontrolables, e) Reacciones alérgicas severas previas a la estreptoquinasa, o un tratamiento con estreptoquinasa en los últimos 3 meses, f) Punción reciente de arterias grandes o de otros vasos difíciles de hacer compresión, g) Intervenciones quirúrgicas, antes del decimo día postoperatorio, h) Trauma severo reciente, incluida la resucitación cardiopulmonar, i) Embarazo, parto reciente o aborto, j) Daño severo de la función hepática o renal, enfermedad pulmonar o pancreatitis aguda, k) Diabetes mellitosa severa, l) Intubación endotraqueal traumática, m) Empleo de anti-coagulantes, n) enfermedad terminal o S.I.D.A..

Se informó del tipo de estudio y se obtuvo el consentimiento por escrito. Se asignaron a 8 pacientes en el grupo de manejo con estreptoquinasa, y 8 para el manejo tradicional o convencional del I.A.M. Del grupo control se tomaron datos en forma retrospectiva. Se excluyeron 2 pacientes del grupo control por trasladarse a otro hospital sin tener permanencia mayor de 12 horas en la U.C.I., de los S.M.D.D.F.

Los objetivos del estudio fueron : Comparar la eficacia, seguridad y viabilidad de 2 métodos para el tratamiento del I.A.M., 1) Aplicación clínica de estreptoquinasa, y 2) método tradicional.

Para valorar los datos de trombolisis con estreptoquinasa se tomaron controles enzimáticos al ingreso, a las 4 horas de terminada la infusión de estreptoquinasa, 8, 12, 18 y 24 hrs, el electrocardiograma se tomó con la misma frecuencia de horario. Se evaluó las características del dolor en base a la siguiente escala : 0 = sin dolor, 1 = opresión retroesternal, 2 = dolor retroesternal moderado sin irradiaciones, 3 = dolor retroesternal intenso con irradiaciones, y 4 = dolor retroesternal muy intenso con irradiaciones. También se documentaron parámetros clínicos como : presión arterial, frecuencia cardiaca, presión venosa central, diuresis, frecuencia respiratoria. Además estudio radiológico cada 12 horas.

Al grupo tratado con estreptoquinasa, se le administro 1.5 millones de UI de Streptase (estreptoquinasa) en 100 ml de solución glucosada al 5%, o solución salina al 0.9 % para pasar en 60 minutos. Al final de la infusión se inició manejo con heparina - 1000 UI por hora I.V. o aspirina 160 mg por V.O. cada 24 horas - manteniendo el T.P.T. al doble del valor normal.

Para las mediciones se empleó anova para establecer las diferencias entre las medias de las edades de ambos grupos. Por medio

de la prueba exacta de Fisher se analizó la respuesta al -
tratamiento en cuanto a sobrevida y la relación existente entre
el tiempo de inicio de tratamiento. La mortalidad se estableció
con regresión lineal simple, el límite de confianza estadística
se estableció en $P = 0.05$.

V.- RESULTADOS.

Se realizó un estudio prospectivo experimental de investigación clínica y farmacológica en las U.T.I., de la D.G.S.M. - D.D.F. del 1 de Abril al 31 de Diciembre de 1990.

Se admitieron a 16 pacientes que presentaban criterios de inclusión para el estudio. 8 pacientes no tuvieron contraindicaciones para la terapia trombolítica y se asignaron al grupo de aplicación del medicamento. Del grupo control se admitieron 6 pacientes, los cuales se analizaron de manera retrospectiva y que presentar uno o varios criterios de exclusión.

Con respecto a la edad y sexo no hubo variaciones significativas. La edad media de los pacientes tratados con estreptoquinasa fué de 51.0 años (24 - 70) con desviación standar de 14.9, Para el grupo control la edad media fué de 58.17 años (31 - 72) y la desviación standar de 15.2. Para determinar la diferencia se utilizó analisis de varianza anova con P no significativa para edades $P = 0.394$, que es una $P > 0.05$. Cuadro # 1

No hubo diferencia encunto a sexo para ambos grupos, todos los pacientes fueron del sexo masculino.

Los antecedentes fueron evaluados para determinar factores de riesgo. En el grupo tratado con estreptoquinasa se encontró - que 5 pacientes (62.5 %) presentaban tabaquismo activo, con tiempo de evolución aproximado de 15 a 20 años. 7 pacientes (87.5 %) del grupo control tenian el mismo tiempo de evolución. El alcoholismo fué detectado en 6 pacientes (75 %) del grupo tratado con estreptoquinasa, y en 5 pacientes (62.5 %) del grupo control. - La Hipertensión arterial se detectó en 2 pacientes (25 %) del grupo tratado con estreptoquinasa, y en 2 pacientes (25 %) del grupo control. La Diabetes mellitus en 2 pacientes (25 %) y en 3 (37.5 %) respectivamente. Cuadro # 2

El tiempo de evolución desde el inicio probable de los síntomas de I.A.M. a su ingreso a las Unidades de Terapia Intensiva fué : de 0 a 2.59 horas, 1 paciente (16.6 %) del grupo control, de 3.00 a 5.59 horas 2 pacientes (25 %) del grupo tratado con estreptoquinasa y 2 pacientes (33.2 %) del grupo control. De 6.00 a 11.59 horas 4 (50 %) del grupo tratado con estreptoquinasa y ninguno del grupo control. De 12.00 a 23.59 horas, 2 pacientes (25 %), y 2 pacientes (33.2) respectivamente. Más de 24 horas o no determinado 1 paciente (16.6 %) del grupo control.

No se encontró ninguna relación entre el tiempo de evolución e inicio de tratamiento con estreptoquinasa, y la mortalidad ($r = - 0.189$, $P = .879$) regresión lineal simple. Para el grupo control ($r = - 0.712$, $P = .288$). Cuadro # 3

La localización del infarto fué la siguiente : anterior, se observó en 6 pacientes (67 %) del grupo tratado con estreptoquinasa, y en 5 pacientes (83.3 %) del grupo control; anteroseptal en 1 paciente del grupo manejado con estreptoquinasa (12.5 %), inferior en 1 (12.5 %), y 1 (16.6 %) respectivamente. Cuadro # 4

El promedio de días de estancia fué ; 4 días (1 - 8) para el grupo tratado con trombolítico, y de 7 días (4 - 10) para el grupo control.

Mortalidad : 4 pacientes (50 %) del grupo tratado con estreptoquinasa fallecieron, y del grupo control 1 (16.6 %). Las causas de mortalidad fueron. Reinfarto y choque cardiogénico en 1 paciente manejado con estreptoquinasa; 2 pacientes presentaron choque cardiogénico del grupo con estreptoquinasa, y 1 del grupo control; las alteraciones del ritmo y conducción en 1 paciente del grupo tratado con estreptoquinasa. Cuadro # 5

Los parámetros clínicos de reperfusión que incluyeron: dis

minución del dolor, disminución de la elevación del segmento S-T, elevación enzimática súbita y arritmias por reperfusión. Se observó que 1 paciente presentó los 4 criterios, 3 pacientes con 3 criterios, 2 pacientes con 2 criterios, 1 paciente con 1 criterio, 1 paciente no presentó ningún criterio. 4 pacientes (50 %) tuvieron disminución del dolor, 6 pacientes (75 %) disminución del segmento S-T, 5 pacientes (62.5 %) manifestaron elevación súbita de enzimas cardíacas, y solo 3 pacientes (37.5 %) presentaron arritmias por reperfusión. Cuadro # 6 y 7

Los medicamentos más empleados se observan en el cuadro # 8 para ambos grupos la utilización de vasodilatadores fue elevada - 87.5 % para el grupo tratado con estreptoquinasa, y 100 % para el grupo control; los antiagregantes plaquetarios del tipo heparina también se utilizaron frecuentemente 87.5 %, y 83.3 % respectivamente; los diuréticos de ASA como el furosemide también fue utilizado en un porcentaje alto 37.5 % para el grupo tratado con estreptoquinasa y en 50 % de los pacientes del grupo control. Las drogas vasoactivas en las que se incluyó a la dopamina, dobutamina, isoproterenol y noradrenalina se utilizaron en el 25 % de los pacientes manejados con trombolítico, y en 16,6 % del grupo control. El uso de betabloqueadores solamente en un paciente del grupo tratado con estreptoquinasa.

Las alteraciones del ritmo y conducción que se observaron con mayor frecuencia fueron: extrasístoles ventriculares en 3 pacientes manejados con estreptoquinasa, y en 2 pacientes del grupo control; bradicardia sinusal en 1 paciente del grupo tratado con estreptoquinasa, y en 1 del grupo control; el bloqueo avanzado de rama derecha se observó en 2 pacientes del grupo manejado con trombolítico y en 1 del grupo control; el Bloqueo aurículo ventricular se presentó en 1 paciente del grupo control; la taquicardia ventricular seguida de ritmo nodal en 1 paciente del grupo tratado con estreptoquinasa. Cuadro # 9

RELACION DE EDAD Y SEXO PARA AMBOS GRUPOS**CUADRO # 1**

| CARACTERISTICAS | SK (n=8) | CONTROL (n=6) |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| SEXO | MASCULINO | MASCULINO |
| EDAD MEDIA | 51.0 (24-70) | 58.17 (31-72) |
| DESVIACION STANDAR | 14.9 | 15.2 |

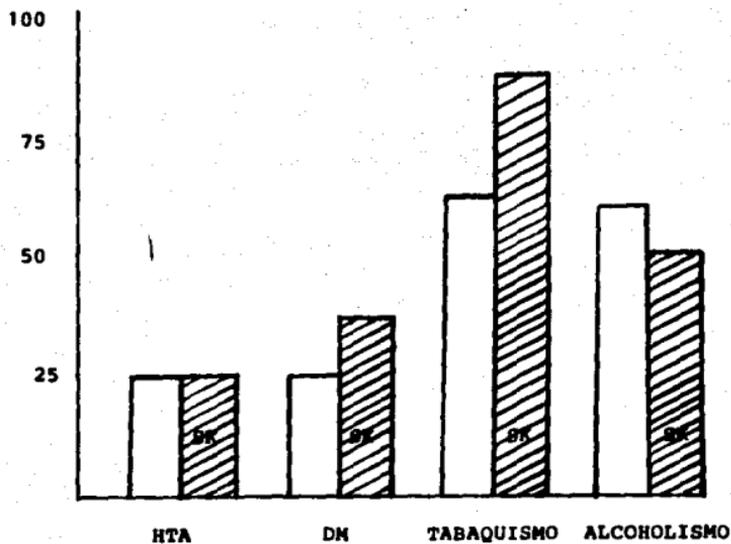
P > 0.05 ns

**FUENTE: U.T.I., DE LOS HOSPITALES
DE LA D.G.S.M.D.D.F. AÑO 1990**

FACTORES DE RIESGO CORONARIO.

CUADRO # 2

(%)



**FUENTE: U.T.I., DE LOS HOSPITALES
DE LA D.G.S.M.D.D.F. AÑO 1990**

FACTORES DE RIESGO CORONARIO

(%)

100

75

50

25

HTA

DM

TABACUISMO ALCOHOLISMO

FUENTE: U.T.I. DE LOS HOSPITALES
DE LA D.C.S.M.D.P. AÑO 1990

TIEMPO DE EVOLUCION DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO E
INGRESO A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA.

CUADRO # 3

| TIEMPO DE EVOLUCION (HORAS) | SK | CONTROL |
|----------------------------------|--------|----------|
| 0 - 2.59 | 0 | 1 16.6 % |
| 3.00 - 5.59 | 2 25 % | 2 33.3 % |
| 6.00 - 11.59 | 4 50 % | 0 |
| 12.00 - 23.59 | 2 25 % | 2 33.3 % |
| 24.00 - | 0 | 1 16.6 % |

FUENTE: U.T.I., DE LOS HOSPITALES
DE LA D.G.S.M.D.D.F. AÑO 1990

LOCALIZACION DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

CUADRO # 4

| LOCALIZACION | SK | | CONTROL | |
|--------------|----|--------|---------|--------|
| ANTERIOR | 6 | 75.0 % | 5 | 83.3 % |
| ANTEROSEPTAL | 1 | 12.5 % | 0 | |
| INFERIOR | 1 | 12.5 % | 1 | 16.6 % |

FUENTE: U.T.I., DE LOS HOSPITALES
DE LA D.G.S.M.D.D.F. AÑO 1990

CAUSAS DE MORTALIDAD**CUADRO # 5**

| CAUSA | SK | CONTROL |
|----------------------------------------|----|---------|
| REINFARTO Y CHOQUE CARDIO GENICO | 1 | - |
| CHOQUE CARDIOGENICO | 2 | - |
| ALTERACIONES DEL RITMO Y CONDUCCION | 1 | 1 |

FUENTE: U.T.I., DE LOS HOSPITALES
DE LA D.G.S.M.D.D.F. AÑO 1990

CRITERIOS CLINICOS PARA EVALUAR TROMBOLISIS.**CUADRO # 6**

| CRITERIO | # DE PACIENTES | (%) |
|------------------------------|----------------|-------|
| DISMINUCION DEL DOLOR | 4 | 50.0 |
| DISMINUCION DEL SEGMENTO S-T | 6 | 75.0 |
| ELEVACION ENZIMATICA SUBITA | 5 | 62.5 |
| ARRITMIAS POR REPERFUSION | 3 | 37.5 |

FUENTE: U.T.I., DE LOS HOSPITALES
DE LA D.G.S.M.D.D.F. AÑO 1990

**CRITERIOS CLINICOS DE REPERFUSION OBSERVADOS POR
PACIENTE.**

CUADRO # 7

| # DE PACIENTES | # DE CRITERIOS |
|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 4 |
| 3 | 3 |
| 2 | 2 |
| 1 | 1 |
| 1 | 0 |

**FUENTE: U.T.I., DE LOS HOSPITALES
DE LA D.G.S.M.D.D.F. AÑO 1990**

DROGAS CARDIOVASCULARES UTILIZADAS EN PACIENTES CON
TROMBOLITICOS Y GRUPO CONTROL

CUADRO # 8

| MEDICAMENTOS | SK (%) | CONTROL (%) |
|--------------------|----------|---------------|
| HEPARINA | 7 87.5 % | 5 83.3 % |
| CUMARINA | - - | 1 16.6 % |
| NITRATOS VO. | 7 87.5 % | 6 100.0 % |
| NIFEDIPINA | 1 12.5 % | 1 16.6 % |
| A.A.S. | 3 37.5 % | 1 16.6 % |
| ANTIARRITMICOS | 3 37.5 % | 1 16.6 % |
| BETA BLOQUEADORES | 1 12.5 % | - - |
| NITROGLICERINA IV. | 1 12.5 % | - - |
| FUROSEMIDE | 3 37.5 % | 3 50.0 % |
| DROGAS VASOACTIVAS | 2 25.0 % | 1 16.6 % |
| DIGITAL | 1 12.5 % | 1 16.6 % |

FUENTE: U.T.I., DE LOS HOSPITALES
DE LA D.G.S.M.D.D.F. año 1990

ALTERACIONES DEL RITMO Y CONDUCCION OBSERVADOS EN AMBOS GRUPOS

CUADRO # 9

| TIPO DE ARRITMIA | SK | CONTROL |
|-------------------------------------------------|----|---------|
| EXTRASISTOLES VENTRICULARES | 3 | 2 |
| BRADICARDIA SINUSAL | 1 | 1 |
| TAQUICARDIA VENTRICULAR Y RITMO NODAL ACELERADO | 1 | - |
| BLOQUEO AURICULO-VENTRICULAR | - | 1 |

FUENTE: U.T.I., DE LOS HOSPITALES DE LA D.G.S.M.D.D.F. AÑO 1990

VI.- ANALISIS DE RESULTADOS.

En este estudio en lo que respecta a edad y sexo no hubo diferencias en contraste con otros reportes. Predominó el sexo masculino, y la edad promedio se encontró en 51 años. La incidencia de otros países reporta que el sexo masculino es más propenso a desarrollar infarto agudo del miocardio, como lo ha mencionado Kantz, Mintz y Piccolo (63,64), donde la incidencia es de 4:1 y 3:1 respectivamente. La edad se encuentra en el rango establecido de 55 a 60 años. Mendoza Oliva en su tesis recepcional acerca de la morbimortalidad por I.A.M. en las U.T.I., de la D.G.S.M.D.D.F. en el año de 1988-89, encontró que el 65 % de los pacientes con cardiopatía isquémica se encontraban en el rango de edad de 45 a 64 años (63).

Los factores de riesgo coronario predominaron y estuvieron en relación con otros reportes. El tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial y diabetes mellitus fueron los que se encontraron con mayor frecuencia. El colesterol sérico en este estudio no se realizó. Como se ha mencionado, el riesgo de padecer cardiopatía isquémica o infarto agudo del miocardio se incrementa por las alteraciones que se producen a nivel de la pared de los vasos coronarios por aterosclerosis, agregación plaquetaria sobre la placa de ateroma, que condiciona oclusión o suboclusión intraluminal disminuyendo el aporte de oxígeno e incrementando la demanda del mismo (42,50,63,64,66).

El tiempo de evolución del I.A.M., y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos fué variable. En el 75 % de los pacientes admitidos, el tiempo de evolución transcurrido entre el inicio de los síntomas de I.A.M., fué de 12 horas. De los pacientes que fallecieron el 75 % se encontró en este lapso de tiempo. La mala respuesta del tratamiento en estos pacientes probablemente estuvo relacionada al tiempo prolongado de isquemia, debido a que la lesión producida por la isquemia no es instantánea ni ocurre al mismo tiempo en todas las fibras miocárdicas en peligro. La lesión -

es progresiva en el tiempo, pues culmina con la muerte celular; - es progresiva también en el espacio ya que se extiende desde el endocardio hacia el epicardio produciendo una lesión transmural.- Los cambios en la actividad contráctil aparecen conforme pasa el tiempo, asimismo se producen cambios en el metabolismo intermedio y en la integridad histológica.

La disfunción contráctil ocurre a los pocos segundos de la oclusión coronaria. Se presentan anomalías bioquímicas en el primer minuto de la isquemia, y los cambios histológicos iniciales ocurren después de unos cuantos minutos. Episodios repetidos y breves de isquemia de uno a 15 minutos, todos demasiado cortos para producir una necrosis por sí solos, pueden en conjunto producir un infarto. Conforme se prolonga la oclusión coronaria la lesión se vuelve irreversible (42,65,66).

En este estudio no se encontró ninguna relación entre el tiempo de evolución y la mortalidad, pero no se descarta la alteración fisiopatológica producida por la isquemia.

La mortalidad después de la utilización de estreptoquinasa en el I.A.M., esta en base al tiempo de evolución de iniciados - los síntomas y la administración del medicamento. En el GISSI-I - la mortalidad global fué del 50 %; en el ISIS-2 de 8 %. En este estudio fué del 50 %, probablemente por el tiempo de evolución - que en promedio estuvo en 12 horas, y por la utilización del medicamento en el tratamiento del Choque Cardiogénico donde aún permanece controversial (37,40,42,50,52).

Yusuf y cols., reportaron que la tasa de mortalidad varía - del 6 al 36 %. La mortalidad elevada, encontrada en este estudio probablemente se debió a la mala elegibilidad de los pacientes para la terapia trombolítica (pacientes con choque cardiogénico), tiempo de evolución prolongado, por cardiopatía previa - por ejemplo cardiopatía dilatada; y la inclusión al estudio cuan-

do fallecieron antes de 12 horas sin tener valoración de reperfu
sión mediante enzimas y electrocardiograma (1,3,5,42).

La mortalidad no se puede evaluar en forma inicial, se ti-
ne que hacer seguimiento a los 21 días, a los 3,6 y 12 meses des-
pués de la trombolisis. Con este tipo de seguimiento se puede e-
valuar más objetivamente la sobrevida. Los resultados obtenidos
son desalentadores pero la muestra fué pequeña, por lo que no se
debe inferir que el tratamiento trombolítico no funciono durante
el tratamiento menor de 24 horas de iniciados los síntomas del -
I.A.M.. Claro esta que los beneficios aumentan si se administra
durante las primeras 6 horas de iniciados los síntomas dismi-
uyendo en forma importante la mortalidad. Cuando se han dado des-
pués de 12 horas la mortalidad es del 40 % (18.20,37,42,50,52).

Con respecto a los criterios clínicos de reperfu
sión que -
se observaron se encontró que: La disminución de la elevación -
del segmento S-T se reporto en 75 %; la elevación enzimática sú-
bita en el 62.5 %; las arritmias por reperfu
sión en 37.5 %, y la
disminución del dolor en el 50 %. Estos resultados obtenidos es-
tan relacionados con los reportes de otros estudios; de los cua-
les la incidencia para cada uno de los criterios fué la siguien-
te: 33 al 96 % para la disminución de la elevación del segmento
S-T; 30 al 69 % para las arritmias por reperfu
sión; 46 al 96 % -
para la elevación súbita de enzimas. Con respecto al dolor no se
consideró como factor predictivo de reperfu
sión coronaria debido
a que antes del manejo trombolítico se administró analgesico y -
sedantes; además se considero que las características no fueron
específicas por ser una manifestación subjetiva. Con 3 o 4 crite
rios se puede establecer un correlación alta de reperfu
sión. Un
solo dato o criterio no es suficiente para valorar reperfu
sión.
La suma de los criterios clínicos aumenta el porcentaje de reper
fusión de la arteria relacionada con el infarto. La elevación en-
zimática súbita se ha referido como el mejor indicador clínico -
de reperfu
sión. La suma de 2 signos orienta hasta en un 84 % re-

perfusión clínica; 3 signos aumentan la posibilidad hasta en 96 % y 4 datos clínicos hasta en el 100 %. En base a nuestros resultados podemos inferir que 4 pacientes lograron reperfusión coronaria, 1 con 4 criterios y 3 con 3 criterios clínicos. También se encontró que la incidencia por cada dato clínico estuvo en relación a lo mencionado por otros estudios. En total se infiere que el 50 % de los pacientes tratados con estreptoquinasa administrada por vía intravenosa periférica lograron reperfusión clínica. - Esto esta en relación al reporte del The European Cooperative Study Group el cual reportó revascularización en el 55 %, con rango de 34 a 75 %. Algunos otros estudios mencionados han referido que la trombolisis se logra en un 45 % con rango de 55 a 96 % (1,3,5 10,20,37,40,42,50,51,52,56).

Comentario. No se puede evaluar ni hacer conclusiones específicas debido a la reducida muestra de los pacientes manejados con estreptoquinasa y del grupo control, debido a que se tomaron en forma retrospectiva y al azar. Los datos obtenidos relacionados con la mortalidad tienen variaciones importantes y hacen pensar que el manejo trombolítico no es eficaz, y que podría tener mayores complicaciones que beneficios que el tratamiento convencional. La sobrevida no se debe de evaluar en los primeros días sino a los 3 y 6 meses, teniendo seguimiento invasivo con coronarioangiografía, y no invasivo como ecocardiografía, para determinar el tratamiento con angioplastia o revascularización coronaria. Mientras tanto no se tengan estos métodos sofisticados de diagnóstico y tratamiento se debe de evaluar la reperfusión coronaria con los métodos de laboratorio y gabinete con que contamos en los S.M.D.D.F.

CONCLUSIONES

- 1.- Los factores de riesgo coronario tienen relación directa con el desarrollo de Cardiopatía Isquémica e Infarto Agudo del Miocardio.
- 2.- La trombolisis es sólo una de las etapas de atención de pacientes con Infarto Agudo del Miocardio.
- 3.- En los Hospitales de la D.G.S.M.D.D.P., los indicadores clínicos de reperfusión son los que se tienen a mejor disposición y pueden tener valor predictivo o inferir reperfusión o trombolisis, especialmente cuando se asocian elevación enzimática súbita, disminución de la elevación del segmento S-T, disminución del dolor o arritmias por reperfusión.
- 4.- El tratamiento del Choque Cardiogénico con agentes trombolíticos permanece controversial.
- 5.- El tratamiento precoz mejora la sobrevida durante la hospitalización, disminuye los días de estancia y los costos médicos.
- 6.- Para un mejor resultado es necesario que la utilización de los trombolíticos para el tratamiento del I.A.M., sea durante las primeras 6 horas de iniciados los síntomas.
- 7.- Por el escaso número de pacientes estudiados no se pueden vertir conclusiones definitivas por lo que es necesario continuar con el estudio.

RESUMEN

La oclusión por trombosis aguda en una arteria coronaria aterosclerótica se ha identificado como la causa directa más importante de Infarto Agudo del Miocardio. En este padecimiento se han utilizado gran variedad de medicamentos para tratar de mejorar el riego sanguíneo coronario. La utilización de vasodilatadores, beta-bloqueadores que disminuyen el consumo de oxígeno del miocardio al disminuir la frecuencia cardiaca y la presión arterial; los anticoagulantes y las sustancias trombolíticas como la estreptoquinasa que actúa directamente sobre la obstrucción del vaso coronario restableciendo inmediatamente la circulación, mejorando además la función ventricular izquierda y disminuyendo la mortalidad si es utilizada en las primeras 6 horas de iniciados los síntomas de infarto del miocardio. Pero en estudios retrospectivos extensos como el ISIS-2, reveló que pacientes tratados hasta 24 horas después del comienzo de los síntomas de infarto del miocardio se beneficiaron en términos de reducción de la mortalidad. Por lo tanto los objetivos del siguiente estudio fueron : - Comparar la eficacia, seguridad y viabilidad de 2 métodos para el tratamiento del I.A.M., 1) aplicación clínica de estreptoquinasa, y 2) método de tratamiento convencional. Para esto se realizó un estudio prospectivo experimental de investigación clínica farmacológica en las U.T.I., de la D.G.S.M.D.D.F., del 1 de Abril al 31 de Diciembre de 1990. Los criterios de inclusión fueron : Dolor precordial con duración de más de 30 minutos que no cede al manejo con vasodilatadores o reposo; elevación de más de 2 mVolts del segmento S-T en zona relacionada con infarto con o sin onda Q; y que el tiempo transcurrido de iniciados los síntomas del I.A.M. fuera menor de 24 horas Se admitieron a 16 pacientes que cumplieron estos criterios de inclusión, y se asignaron en 2 grupos 8 pacientes en el grupo tratado con estreptoquinasa, y 8 pacientes en el grupo control. En este grupo se excluyeron 2 pacientes por alta voluntaria sin haber tenido más de 12 horas de estancia en la U.T.I.. Los datos obtenidos del grupo control se tomaron en forma

retrospectiva y al azar.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes : Con respecto a la edad no hubo diferencias significativas; la edad promedio en el grupo tratado con estreptoquinasa fué de 51 años, y para el grupo control de 58 años. El sexo masculino predominó en ambos grupos. Los factores de riesgo coronario que más predominaron fueron : Tabaquismo en 62 % del grupo manejado con estreptoquinasa y en el 87 % para el grupo control; el tiempo de evolución aproximado de fumar cigarrillos fué de 15 a 20 años. El alcoholismo se presentó en el 65 % y 75 % respectivamente. La diabetes mellitus en 25 % del grupo tratado con estreptoquinasa y en 37 % del grupo control. La hipertensión arterial en el 25 % para ambos grupos. -

Con respecto al tiempo de evolución desde el inicio probable de los síntomas del I.A.M., hasta su ingreso a la U.T.I. fué de 12 horas para el grupo con estreptoquinasa; para el grupo control el 50 % se encontró dentro de las primeras 6 horas. La localización del infarto anterior se presentó en 67 % para los pacientes incluidos en el grupo tratado con estreptoquinasa, y en 83 % en el grupo control. El promedio de días de estancia fué de 4 días en el grupo manejado con estreptoquinasa y de 7 días en el grupo control.

La mortalidad fué del 50 % en el grupo con estreptoquinasa, y en el grupo control del 16 %; y las principales causas de mortalidad fueron : choque cardiogénico en 50 %, reinfarto y choque cardiogénico en el 25 %, alteraciones del ritmo y conducción en 25 % del grupo tratado con estreptoquinasa. El 16 % de mortalidad en el grupo control se debió a choque cardiogénico.

En cuanto a los criterios clínicos de reperfusión en el grupo tratado con trombolítico el 50 % presentó disminución del dolor, 75 % disminución de la elevación del segmento S-T, 62.5 % elevación enzimática súbita, y 37.5 % arritmias por reperfusión.

En 50 % de los pacientes tratados con estreptoquinasa se observó reperfusión clínica.

Los medicamentos más utilizados incluyeron a los vasodilatadores del tipo isosorbide; anticoagulantes del tipo heparina, - antiarritmicos, diureticos tipo furosemide y drogas vasoactivas - del tipo dopamina y dobutamina.

Conclusiones : 1) Los factores de riesgo coronario tienen - relación directa con el desarrollo de Cardiopatía isquémica e In-farto Agudo del Miocardio, 2) La trombolisis es sólo una de las etapas de atención de pacientes con I.A.M., 3) El tratamiento del choque cardiogénico con agentes trombolíticos permanece controversial, 4) El tratamiento precoz mejora la sobrevida durante la hogpitalización, disminuye los días de estancia y los costos médicos, por lo que es necesario la utilización de estos medicamentos en - las primeras horas de iniciados los síntomas de I.A.M., 5) Los indicadores clínicos pueden tener valor predictivo o inferir reperfusión, especialmente cuando se asocian 3 criterios, y 6) No se - pueden vertir conclusiones definitivas debido a la muestra pequena de pacientes, por lo que es necesario continuar con el estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. ISIS-2 (SECOND INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL) COLLABORATIVE GROUP : RANDOMISED TRIAL OF INTRAVENOUS STREPTOKINASE, ORAL ASPIRIN, BOTH, OR NEITHER AMONG 17,187 CASES OF SUSPECTED ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. THE LANCET, AUGUST 13 PAG 349-60 1988.
2. GUERCI DA, GERSTENBLITH G, BRINKER AJ, ET AL : RANDOMIZED TRIAL OF INTRAVENOUS TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH SUBSEQUENT RANDOMIZATION TO ELECTIVE CORONARY ANGIOPLASTY. NEW ENGLAND JOURNAL MEDICINE 1987; 317: 1613-8.
3. THE ISAM STUDY GROUP. A PROSPECTIVE TRIAL OF INTRAVENOUS STREPTOKINASE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. N ENGL J MED 1986;314 PAG1465-71
4. MARDER JV, SHERRY S : THROMBOLYTIC THERAPY : CURRENT STATUS. N ENGL J MED 1988;318:1585-94.
5. GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA STREPTOCHINASI NELL'INFARETO MIocardico (GISSI-I) : EFFETTIVENESS OF INTRAVENOUS THROMBOLYTIC TREATMENT IN CAUTE MYOCARDIAL INFARCTION. THE LANCET FEB 1986 PAG 397-401.
6. TOMARU T, UCHIDA Y, NAKAMURA F., ET AL : ENHANCEMENT OF ARTERIAL THROMBOLYSIS WITH NATIVE TISSUE TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR BY PRETREATMENT WITH HEPARIN OR BATROBOBIN : AN ANGIOSCOPIC STUDY. AM HEART JOURNAL 1989;117:275.
7. HACKWORTHY AR, SHERMAN BS, SORENSEN GS, ET AL : EFFECT OF REPERFUSION ON ELECTROCARDIOGRAPHIC AND ENZIMATIC INFARCT SIZE RESULT OF A RANDOMIZED MULTICENTER STUDY OF INTRAVENOUS ANISOLATED PLASMINOGEN STREPTOKINASE ACTIVATOR COMPLEX (APSAC) VERSUS IONTRACORONARY STREPTOKINASE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AM HEART J MED 1988;116:903
8. VAN DEL WALL EE, VAN DEL LAERECE A, ET AL : RAPID ENZYME RELEASE FROM ACUTELY INFARCTED MYOCARDIUM AFTER EARLY THROMBOLYTIC THERAPY. WASHOUT OR REPERFUSION DAMAGE. AM HEART J 1988;115; 715
9. BAR WF, VERMEER F, ZWAAN C, ET AL : VALUE OF ADMISSION ELECTROCARDIOGRAM IN PREDICTIVE OUTCOME OF THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AM J CARDIOL 1987;59:6-13
10. GORE MJ, ROBERTS R, ET AL : PEAK CREATINE KINASE AS A MEASURE OF EFFECTIVENESS OF THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AM J CARDIOL 1987;59:1234-1238
11. GRANDE P, HINDMAN EN SAUNMAKI KB, ET AL : COMPREHENSIVE STIMULATION OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCT SIZE USING ENZIMATIC, ELECTROCARDIOGRAPHIC AND MECHANICAL METHODS. AM J CARDIOL 1987;59: 1239-1244

- 12.- LEE HT, GREGORY RN, WEISBER GN, ET AL : CLINICAL CHARACTERISTIC AND NATURAL HISTORY OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION SENT HOME FROM THE EMERGENCY ROOM. AM J CARDIOL 1987 60:219-224
- 13.- SCHEIWEITZER P : THE ELECTROCARDIOGRAPHIC DIAGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE THROMBOLYTIC ERA. AM HEART J - 1990;119:642-654
- 14.- PATEL B : ANALYSIS OF REPORTED RANDOMISED TRIALS OF STREPTOKINASE THERAPY FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE 1980s . - AM J CARDIOL 1987;59:501-504
- 15.- SMALLING WR, FUENTES F : FACTORS AFFECTING OUTCOME OF CORONARY REPERFUSION WITH INTRACORONARY STREPTOKINASE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AM J CARDIOL 1987;59:505-512
- 16.- KAPLAN K, DAVISON R : ROLE OF HEPARIN AFTER INTRAVENOUS THROMBOLYTIC THERAPY FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AM J CARDIOL 1987;59:241-244
- 17.- YUSUF S, COLLINS R : SIGNIFICANCE OF ELEVATED MB ISOENZYME WITH NORMAL CREATINE KINASE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AM J - CARDIOL 1987;59:245-250
- 18.- DEVRIES RS, JAFFE SA : ENZYMIC ESTIMATION OF THE EXTENT OF IRREVERSIBLE MYOCARDIAL INJURY EARLY AFTER REPERFUSION. AM - HEART JOURNAL 1989;117:31
- 19.- GASH KA, SPANN FJ : FACTORS INFLUENCING REOCCLUSION AFTER CORONARY THROMBOLYSIS FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AM J CARDIOL 1985;23:175-76
- 20.- HARRISON GD, FERGUSON WD : RETHROMBOSIS AFTER REPERFUSION WITH STREPTOKINASE: IMPORTANCE OF GEOMETRY OF RESIDUAL LESIONS. CIRCULATION 1984;5:991-995
- 22.- VALENTINE PR, PITTS ED : INTRAVENOUS VERSUS INTRACORONARY -- STREPTOKINASE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AM J CARDIOL -- 1985;55:309-312
- 22.- TIMMIS CG, GANGADHRAM V : HEMORRHAGE AND THE PRODUCTS OF FIBRINOGEN DIGESTION AFTER INTRACORONARY ADMINISTRATION OF STREPTOKINASE. CIRCULATION 1984;6:1146-1152
- 23.- FEYTER JP, VAN DER WALL EE : EFFECTS OF SPONTANEOUS AND STREPTOKINASE-INDUCED RECANALIZATION ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION - AFTER MYOCARDIAL INFARCTION. CIRCULATION 1988;5:1039-1044
- 24.- SCHRODER R, VOHRINGR H : FOLLOW-UP AFTER CORONARY ARTERIAL REPERFUSION WITH INTRAVENOUS STREPTOKINASE IN RELATION TO RESIDUAL MYOCARDIAL INFARCT ARTERY NARROWINGS. AM J CARDIOL 1985; 55:313-317

- 25.- DYKEWICZ SM, MCGRATH GK : IDENTIFICATION OF PATIENTS AT RISK - FOR ANAPHYLAXIS DUE TO STREPTOKINASE. ARCH INTERN MED 1986;146 PAG 305-307
- 26.- MURPHY E : THE CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ACUTE HYPOXEMIA. - CHEST 1982;81:159
- 27.- COWLEY JM, HASTILLO A, VETRIVEC WG.: FIBRINOLYTIC EFFECTS OF INTRACORONARY STREPTOKINASE ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND CORONARY INSUFFICIENCY. CIRCULATION 1983;67:1031-38
- 28.- BOSSAERT LL, DEMEY EH : PREHOSPITAL THROMBOLYTIC TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ANISOYLATED PLASMINOGEN STREPTOKINASE ACTIVATOR COMPLEX. CRIT CARE MED 1988;16:823-30
- 29.- MATSUDA Y, FUJII B : PRESENCE OF ANGINA PECTORIS BEFORE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DEGREE OF RESIDUAL STENOSIS AFTER CORONARY THROMBOLYSIS. AM HEART J 1989;117:1014
- 30.- VERHEUGT WF, FUNKE KUPLER JA : EMERGENCY ROOM INFUSION OF INTRAVENOUS STREPTOKINASE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: FEASIBILITY, SAFETY, AND HEMODYNAMIC CONSEQUENCES. AM HEART J 1989;117:1018-1021
- 31.- TURPIE GA : ANTICOAGULANT THERAPY AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AM J CARDIOL 1990;65:20C-23C
- 32.- DALEN EJ : VALVULAR HEART DISEASE, INFECTED VALVES AND PROSTHETIC HEART VALVES. AM J CARDIOL 1990;65:29C-31C
- 33.- DEYKIN D : ANTITHROMBOTIC THERAPY IN HISTORICAL PERSPECTIVE. - AM J CARDIOL 1990;65:2C-6C
- 34.- CHESEBRO HJ, BADIMON L : NEW APPROACHES TO TREATMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION. AM J CARDIOL 1990;65:12C-19C
- 35.- STREPTOKINASE FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION; RESULTS AND IMPLICATIONS OF THE MAJOR CLINICAL STUDIES. WELLS MEDICAL 1989
- 36.- MARDER JV : THROMBOLYTIC THERAPY: CURRENT STATUS. N ENGL J MED 1988;318:1512-19
- 37.- O NEILL WW, TOPOL JE : REPERFUSION THERAPY OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES 1988;30:235-66
- 38.- SARAM KR, BEEN M : REDUCTION IN ST SEGMENT ELEVATION AFTER THROMBOLYSIS PREDICTS EITHER CORONARY REPERFUSION OR PRESERVATION OF LEFT VENTRICULAR FUNCTION. BR HEART J 1990;64:113-7

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 39.- MELANDRI J, BRANZI A : ENHANCED THROMBOLYTIC EFFICACY AND REDUCTION OF INFARCT SIZE BY SIMULTANEOUS INFUSION OF STREPTOKINASE AND HEPARIN. BR HEART J 1990;64:119-121
- 40.- GOODMAN AND GILMAN : BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 5 EDICION 1978
- 41.- MEHTA LJ : ASPIRIN IN MYOCARDIAL ISCHEMIA: why, when, AND HOW MUCH?. CLIN CARDIOL 1989;12:179-184
- 42.- JULIAN JD : CARDIOLOGIA. 1 EDICION, EDIT. INTERAMERICANA - 1981
- 43.- SOBLE EB : TROMBOLISIS Y EL CORAZON. CLINICAS CARDIOLOGICAS DE NORTEAMERICA VOL 1, 1987
- 44.- RUSSEL R : THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS AN UPDATE. - N ENGL J MED 1986;316:488-497
- 45.- SHAPIRO M : ARRITMIAS CARDIACAS, 2 EDICION 1984
- 46.- CIVVETA MJ, TAYLOR WR : CRITICAL CARE. TOMO II 1988
- 47.- NICALAU JC MENEZES LG : CLINICAL AND LABORATORY SIGNS OF REPERFUSION: ARE THEY RELIABLE. INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY 1988;25:313-320
- 48.- HARRISON : MEDICINA INTERNA TOMO II 5 EDICION 1984
- 49.- COHN NJ : NEUROENDOCRINE ACTIVATION AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AM J CARDIOL 1990;65:281-311
- 50.- ACC/AHA TASK FORCE REPORT : GUIDELINES FOR EARLY MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. JACC 1990;16:249
- 51.- CLYNE CA : ANTITHROMBOTIC THERAPY IN THE PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF CORONARY-RELATED DEATH AND INFARCTION. CARDIOLOGY 1990;77 supp 2:99-109
- 52.- GRINES CL : OPTIMAL UTILITATION OF THROMBOLYTIC THERAPY FOR AMI. A AM COLL CARDIOL 1990;16(1):223-231
- 53.- YUSUF S : EXPANDING INDICATIONS FOR THE USE OF THROMBOLYTIC AGENTS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. CLIN CARDIOL 1990
- 54.- COLLEN D : CORONARY THROMBOLYSIS. ANN INTERN MED 1990;112:529
- 55.- VERSTRAETE W : EFFECTS OF THROMBOLYTIC AGENTS ON CORONARY RECANALIZATION AND PATENCY, CARDIAC ENZYME RELEASE, LEFT VENTRICULAR FUNCTION, AND MORTALITY IN PATIENTS WITH AMI. J CARDIOVASCULAR PHARMACOL 1989;14(9):S38-S48

- 56.- GOLSTEIN S : REVIEW OF BETA BLOCKER MYOCARDIAL INFARCTION - TRIAL. CLINCARDIOL 1989;12(7):II 154-7
- 57.- ROSS AM : MYOCARDIAL INFARCTION: RATIONALE FOR THERAPY IN - 1989. CLIN CARDIOL 1989 12(7) II 110-5
- 58.- CRIPPS TR : PREDICTION OF ARRHYTHMIC EVENTS IN PATIENTS FOLLOWING MYOCARDIAL INFARCTION. CLIN CARDIOL 1989;12(11):661
- 59.- BROOKS-BRUNN JA : THROMBOLYTIC INTERVENTION AND ITS EFFECTS ON MORTALITY IN AMI. HEART A LUNG 1988;17:756-761
- 60.- FOX AA : FISIOPATOLOGIA DE LA REPERFUSION MIOCARDICA. CLIN - CARDIOL DE NORTE AMERICA VOL 1, 1987
- 61.- CARDIOLOGIA 87 # 3 JULIO-SEPTIEMBRE
- 62.- SHOEMAKER CW : TRATADO DE MEDICINA CRITICA Y TERAPIA INTENSIVA 1 edicón 1985.
63. MENDOZA OM E MORBILIDAD Y MORTALIDAD DEL I.A.M. EN LAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE LOS HOSPITALES DE TRAUMATOLOGIA. TESIS RECEPCIONAL 1990
- 64.- BRAUNWALD E : TRATADO DE CARDIOLOGIA. VOL I Y II 1988
- 65.- CARDENAS M : URGENCIAS CARDIOVASCULARES. 1 ED. 1985
- 66.- VILLAZON SA : CUIDADOS INTENSIVOS EN EL PACIENTE GRAVE. BASES FISIOPATOLOGICAS. CECSA MEX 1976