

11224 36
21.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL CENTRAL DE LA CRUZ ROJA MEXICANA
"GUILLERMO BARROSO CORICHI"**

**TROMBOLISIS EN EL INFARTO
AGUDO DEL MIOCARDIO**

**T E S I S
PARA OBTENER TITULO EN:
MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRITICO
P R E S E N T A
DR. MIGUEL ANGEL VILLATORO PADILLA**

DIRECTOR DE TESIS: DR. ALEJANDRO GRIFE COROMINA



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSTGRADO

HOSPITAL CENTRAL DE LA CRUZ ROJA MEXICANA
"GUILLERMO BARROSO CORICHI"

TITULO: TROMBOLISIS EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

TESIS PARA OBTENER TITULO: EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

ALUMNO: DR. MIGUEL ANGEL VILLATORO PADILLA

DIRECTOR DE TESIS: DR. ALEJANDRO GRIFE COROMINA

JEFATURA ENSEÑANZA



JEFE DE SERVICIO

DIRECCION DE SERVICIOS

DR. ENRIQUE ESCOBAR AGUIA
HOSPITAL CENTRAL DE LA CRUZ ROJA MEXICANA
HAYATUCA DE INDEFERANZA

DR. ROSA EMILIA RIVERA S.

DR. ALEJANDRO GRIFE COROMINA

HOSPITAL CENTRAL DE LA CRUZ ROJA MEXICANA
SERVICIO DE EMERGENCIAS

A G R A D E C I M I E N T O S

A MIS PADRES

QUIENES CON AMOR, TRABAJO
Y HONRADEZ HAN GUIADO MIS
PASOS.

A MI ESPOSA PATY Y A MIS HIJAS
LESLIE Y JESSICA

QUIENES CON SU AMOR Y
COMPRESION, REPRESENTAN
MI ACTUAL FUENTE DE INSPI-
RACION Y FORTALEZA PARA
SEGUIR EMPRENDIENDO NUEVAS
METAS.
GRACIAS.

A MIS HERMANOS LUIS ALBERTO,
FRANCISCO Y GUADALUPE.

POR LOS HERMOSOS MOMENTOS
QUE HEMOS COMPARTIDO JUNTOS
Y EL APOYO QUE SIEMPRE NOS
HEMOS BRINDADO.

AL DR. ALEJANDRO GRIFE COROMINA

QUIEN ME BRINDO LA OPORTUNIDAD DE
SUPERACION ACADEMICA Y PROFESIO -
NAL Y QUE ACTUALMENTE CONTINUA -
APOYANDOME EN MIS METAS.

DR. RICARDO TRUJILLO MORENO

QUIEN ME HA BRINDADO SU
CONFIANZA Y SU AMISTAD.
SUS SABIOS CONSEJOS REPRESENTAN MI ACTUAL GUIA
PROFESIONAL.

A LAS SRITAS. LAURA, ROSY, MARCELA

SIN SU APOYO, TRABAJO Y EFICIENCIA
NO HUBIERA SIDO POSIBLE EL PRESENTE
ESTUDIO.
GRACIAS..

I N D I C E

CAPITULO I	PERSPECTIVA HISTORICA DE LA TROMBOLISIS	1
	MECANISMO DE FIBRINOLISIS <u>ESTREPTOKINASA</u>	2
	ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO	7
CAPITULO II	REPERFUSION	8
CAPITULO III	CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION EN EL IAM	11
	PROTOCOLO DE INVESTIGACION EMEIMSS	12
	PROCEDIMIENTO DE TRABAJO Y RUTA CRITICA	13
	EVALUACION DE LOS PACIENTES A MEDIANO Y LARGO PLAZO	15
	CRITERIOS CLINICOS PARA AFIRMAR LA REPERFUSION	16
	HOJA DE CONTROL	17
	HOJA DE EVALUACION DE REPERFUSION	23
CAPITULO IV	<u>ESTUDIOS CLINICOS MAYORES</u>	
	GISSI: GRUPO ITALIANO PARA EL ESTUDIO DE LA ESTREPTOKINASA EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO	24
	GISSI 2	28
	ISIS 2: SEGUNDO ESTUDIO INTERNACIONAL DEL GRUPO COLABORATIVO PARA EL ESTUDIO DE LA SOBREVIVENCIA DEL INFARTO	33

	ISIS 3	38
	EXPERIENCIA EUROPEA CON ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO RECOMBINANTE EN EL IAM	45
CAPITULO V	PREVENCION DE LA ENFERMEDAD ISQUEMICA	49
CAPITULO VI	CONCLUSIONES FINALES Y RECOMENDACIONES	57
BIBLIOGRAFIA		

PERSPECTIVA HISTORICA DE LA TROMBOLISIS.

LA HISTORIA DE LA TERAPIA ANTITROMBOTICA EN LAS PASADAS CINCO DECADAS. ESTA BASADA SOBRE EL TRATAMIENTO DE DOS DESORDENES MAYORES (1):

- 1.- TROMBOEMBOLIA.
- 2.- INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO.

CINCO PUNTOS EN LA DECISION DE MANEJO SON DISCUTIDOS:

- 1.- TEORIA DE TROMBOSIS Y COAGULACION.
- 2.- PRUEBAS DE COAGULACION.
- 3.- DISPONIBILIDAD DE LA INTERVENCION TERAPEUTICA.
- 4.- TECNICAS PARA EL DIAGNOSTICO DE OBSTRUCCION VASCULAR.
- 5.- USO DE ESTUDIOS CLINICOS.

- LOS INICIOS DE LOS 40 EL CONOCIMIENTO DE LA COAGULACION ERA INCIPIENTE.
- EN LOS INICIOS DEL SIGLO. MORAWITZ MOSTRABA UN ESQUEMA QUE INCLUIA EL FIBRINOGENO, LA PROTROMBINA Y EL CALCIO. POSTULABAN LA PRESENCIA DE UNA TROMBOCINASA O TROMBOPLASTINA QUE CONVERTIA LA PROTROMBINA EN TROMBINA.
- LA TROMBOLISIS COMIENZA EN 1933 CON UN REPORTE DE TILLET QUIEN NOTO QUE EL ESTREPTOCOCCO BETA HEMOLITICO DEL GRUPO "A" PRODUCIA UNA SUSTANCIA FIBRINOLITICA LLAMADA FIBRINOLISINA STREPTOCOCCICA Y QUE PODIA SER UTILIZADA PARA DISOLVER EXUDADOS FIBRINOSOS (2).
- DESDE 1856. VIRCHOW HABIA ELABORADO SU FAMOSO TRATADO. PERO NO LOGRABA ENTENDERSE COMO LA ESTASIS, LA LESION VASCULAR Y LOS CAMBIOS SISTEMATICOS EN LA COAGULACION PODIAN CAUSAR TROMBOSIS.
- ASI MISMO, NINGUN TRABAJO LOGRABA DISTINGUIR ENTRE EL DESARROLLO DE TROMBOSIS ARTERIAL Y TROMBOSIS VENOSA.
- EN 1939 FUE DESCUBIERTO EL DICUMAROL Y SU USO CLINICO.
- EN 1941 MILSTONE OBSERVA UN FACTOR EN EL PLASMA LLAMADO FACTOR DE LISIS PLASMATICA, NECESARIA PARA LA FIBRINOLISIS MEDIADA POR ESTREPTOCOCCO.
- EN 1945 CHRISTENSEN OBSERVO QUE EL PLASMA TENIA UN PRECURSOR DEL SISTEMA ENZIMATICO (PLASMINOGENO). SUBSTANCIA YA CONOCIDA COMO FIBRINOLISINA STREPTOCOCCICA Y LA REBAUTIZO CON EL NOMBRE DE STREPTOKINASA.

- EL MISMO INVESTIGADOR POSTULA QUE LA PLASMINA PUEDE CONVERTIR FIBRINOGENO Y FIBRINA, Y ESTA PUEDE SER INHIBIDA EN EL PLASMA (2).

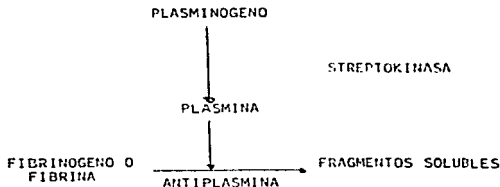


FIG. I MECANISMO DE FIBRINOLISIS (STREPTOKINASA).

- ES EL MISMO CHRISTENSEN QUIEN EN 1947 UTILIZA 400.000 U INTRATORACICA PARA REMOSION DE EMPLEMA DRENADO 1300 C C.
- EN 1959 QUICK INTRODUCE LA TECNICA DE TIEMPO PROTROMBINA QUE SE UTILIZO PARA MONITOREO DEL DICUMAROL.
- ES IMPORTANTE QUE PARA LA COMPROBACION DE PROCESOS OBSTRUCTIVOS. EN 1940 FUE INTRODUCIDA LA VENOGRAFIA.
- ASIMISMO, PARA LA VALIDACION ESTADISTICA DE LOS ESTUDIOS DE INVESTIGACION, EN 1931 SE INTRODUCEN LOS ESTUDIOS RANDOMIZADOS PALCEBO VS DROGA A ESTUDIAR, UTILIZANDO CON GRAN EXITO HASTA NUESTROS DIAS.
- EN 1939, EL DR. CHARLES REIT MENCIONA: SI LA INVESTIGACION CLINICA DE CASOS CARDIACOS DEBE SER INICIADA, SERA NECESARIO, GRANDES SERIES DE PACIENTES Y EN ESTE MOMENTO LA HEPARNIZACION ES LA ALTERNATIVA OBVIA EN LOS CASOS DE OCLUSION CORONARIA.
- EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO MOSTRABA UNA MORTALIDAD DEL 30% HOSPITALARIA, HACIA LOS PATOLOGOS MENCIONABAN YA QUE LA CAUSA MAS COMUN ES UN TROMBO SOBREPUESTO SOBRE LA SUPERFICIE DE UN ATEROMA.
- EN 1946 EL DR. IRVING WRIGHT UTILIZO HEPARINA Y DICUMAROL EN EL IAM EN UNA SERIE DE 800 PACIENTES DE 16 HOSPITALES:
 - 368 RECIBIERON TERAPIA CONVENCIONAL
 - 432 HEPARINA SEGUIDA DE DICUMAROL POR UN MINUTO DE 30 DIAS.

GRUPO CONTROL TERAPIA CONVENCIONAL:

35% DE MUERTE.
 36% DE COMPLICACIONES
 TROMBOEMBOLICAS
 14% DE MUERTES SIN
 COMPLICACION
 TROMBOEMBOLICA.

GRUPO CON TRATAMIENTO DE HEPARINA/
DICUMAROL:

15% DE MUERTE
 14% DE COMPLICACIONES
 TROMBOEMBOLICAS
 12% DE MUERTE SIN
 COMPLICACION
 TROMBOEMBOLICA.

CONCLUSION: LA HEPARINA Y EL DICUMAROL DISMINUYE EL TROMBOEMBOLISMO DRAMATICAMENTE Y REDUCE LA MORTALIDAD.

A RAIZ DE ESTE ESTUDIO, LA AMERICAN HEART ASSOCIATION HACE DOS RECOMENDACIONES:

1. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE DEBERA SER UTILIZADA EN TODOS LOS CASOS DE TROMBOSIS CORONARIA CON IAM A MENOS QUE EXISTA UNA CONTRAINDICACION DEFINITIVA.
2. LA AUSENCIA DE OTROS ESTADOS HEMORRAGICOS. LA PRESENCIA DE SANGRADO DEBIDO A ANTICOAGULANTES NO ES SUFICIENTE PARA CONTRA-INDICAR SU USO EN EL TRATAMIENTO DE OCLUSION CORONARIA, SIEMPRE Y CUANDO EXISTAN FACILIDADES PARA ADECUAR EL CONTROL CLINICO.

- EN 1952 JOHNSON MOSTRO EN FORMA EXPERIMENTAL QUE LA ADMINISTRACION IV DE STREPTOKINASA PODIA DISOLVER UN TROMBO EN UN ESTUDIO DE RATONES.

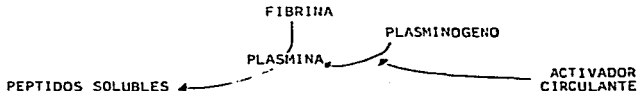


FIG. 2 MECANISMO PRIMARIO DE TROMBOLISIS.

- SE POSTULA COMO MECANISMO INMEDIATO, LA FORMACION ESTOISIMETRICA DE UN COMPLEJO SK PLASMINOGENO Y UN COMPLEJO SK PLASMINA, RESULTANDO EN LA FORMACION DE UN ACTIVADOR DEL PLASMINOGENO SECUNDARIAMENTE LA ACTIVACION DE UN COMPLEJO PLASMINOGENO A PLASMINA.

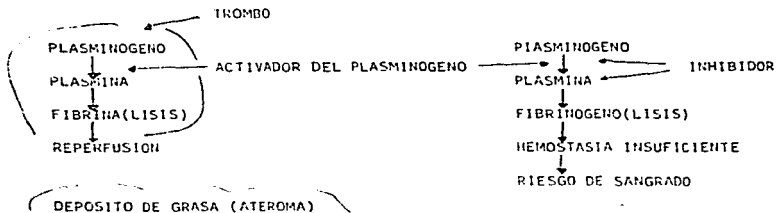


FIG. 3 ACCION DE LA INFUSION INTRAVENOSA DE STREPTOKINASA.

- EN LOS 50s ES LA ETAPA MAS PRODUCTIVA CON LA APLICACION CLINICA DE STREPTOKINASA Y ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO.
- LA INFUSION IV DE ATP O SK RESULTA EN DOS DIFERENTES ACCIONES, SU DIFUSION DENTRO DEL TROMBO PUEDE RESULTAR EN LISIS DEL COAGULO, PERO LA SK PUEDE ACTIVAR EL PLASMINOGENO EN EL SISTEMA CIRCULATORIO, PRODUCIENDO FIBRINOGENOLISIS Y DISMINUYENDO EL MECANISMO DE HEMOSTASIS.
- EN 1958 SHERRY FLETCHER ET. AL PUBLICAR EL PRIMER REPORTE DE SK EN IAM, SE MANTUVO 10 U/ML CONSTANTES EN SANGRE, RESULTANDO EN UNA CORTA VIDA DE ESTADO PROTEOLITICO, HASTA QUE EL PLASMINOGENO DEL PLASMA ES AGOTADO. LOS NIVELES DE FIBRINOGENO COMIENZAN A ELEVARSE, LA LISIS DEL COAGULO PLASMATICO ES MANTENIDA MIENTRAS ESTA LA INFUSION DE SK.
- LA TERAPIA RESULTA EN UNA PROLONGACION DE TP DEBIDO A LA FIBRINOGENOLISIS Y A LA APARICION DE SUS PRODUCTOS DE DEGRADACION.
- LOS PACIENTES TRATADOS EN LAS PRIMERAS 14 HORAS DE INICIO DEL DOLOR, TUVIERON UNA MENOR MORTALIDAD HOSPITALARIA.
- LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO DE 20 A 72 HRS. LA MORTALIDAD ES SIMILAR A LOS NO TRATADOS.

TABLA 1. MORTALIDAD EN PACIENTES TRATADOS.

6	-	14 HRS.	5	PACIENTES	1	DEFUNCION
20	-	72 HRS.	9	PACIENTES	3	DEFUNCIONES

UNO DE LOS PROBLEMAS CON ESTE REGIMEN. FUE EL HECHO DE REQUERIR UNA CONSIDERABLE CANTIDAD DE CONTROLES DE LABORATORIO PARA DETERMINAR LA CANTIDAD DE DOSIS PARA MANTENER NIVELES DE ACTIVIDAD DEL ACTIVADOR EN PLASMA.

-- VERSTRAETE et al DESARROLLARON UNA DOSIS STANDARD.

ANTE LA DIVERSIDAD DE ESTUDIOS CLINICOS Y LA DIVERSIDAD DE RESULTADOS, FEINSTEIN EN 1969 EXAMINO 32 ESTUDIOS DEL USO DE ANTICOAGULANTES EN EL IAM COMPARANDO LAS CONCLUSIONES CON LOS METODOS, CONCLUYENDO QUE A FALTA DE STANDARDIZACION LOS RESULTADOS NO ERAN CONCLUYENTES (3).

-- EN EL LAPSO DE 1963 A 1979, SE HABIAN REALIZADO 18 ESTUDIOS DE SK IV EN EL TRATAMIENTO DE IAM USUALMENTE POR 24 HRS. DE INFUSION Y MAS FRECUENTEMENTE EN LAS PRIMERAS 24 HRS. SEGUIDAS DEL INICIO DE LOS SIN-TOMAS. DICHSO ESTUDIOS FUERON CONTROVERTIDOS POR CINCO RAZONES:

1. NO TODOS LOS CARDIOLOGOS ACEPTABAN LA TROMBOSIS COMO CAUSA DE IM.
2. RETRASO EN LA ADMISION E INICIO DEL TRATAMIENTO HASTA TENER CAMBIOS ERG Y ELEVACION ENZIMATICA.
3. EN LA UNIDAD CORONARIA NO SIEMPRE SE REPORTABAN LOS CASOS, O NO ERAN TRATADOS EN LA UCC.
4. CON EL AUMENTO DE LAS TECNICAS INVASIVAS, AUMENTA LA COMPLICACION DE SANGRADO.
5. NO EXISTIAN TECNICAS DISPONIBLES PARA LA ADECUADA MEDICION DEL AREA DEL INFARTO O FUNCION VENTRICULAR.

A PESAR DE LAS LIMITANTES SEÑALADAS, LOS ESTUDIOS REPORTABAN UNA DISMINUCION DE LA MORTALIDAD EN UN 20%.

-- MIENTRAS EXISTIA LA CONTROVERSIA, SE AVANZO EN EL ESTUDIO DE LA FUNCION PLAQUETARIA, TANTO EN SU BIOQUIMICA COMO SU FISIOPATOLOGIA, ESTO COMENZO CON EL DESCUBRIMIENTO DE ADENOSIS DIFOSFATO COMO LA SUBSTANCIA ENDOGENA QUE PROMUEVE LA AGREGACION PLAQUETARIA Y FUE SEGUIDA POR EL RECONOCIMIENTO DEL ROL DEL TROMBOXANO Y PROSTA CICLINA, COMO MODULADOR DE PLAQUETA Y PARTICIPACION VASCULAR EN LA HEMOSTASIS.

-- NUEVAS TEORIAS SOBRE LA FISIOPATOLOGIA DE LA OCLUSION CORONARIA EN IAM FUERON ELABORADAS, PONIENDO MAYOR ENFASIS SOBRE LAS PLAQUETAS COMO AGENTE PRIMARIO CON FORMACION DE COAGULO SANGUINEO COMO EVENTO SECUNDARIO (4).

-- LA ASPIRINA HA SIDO MOSTRADA COMO FARMACO QUE IMPIDE LA FORMACION DEL TROMBOXANO, POR LO QUE FUE AGREGADA AL MANEJO DE IAM Y PARA PREVENIR EL REINFARTO.

- UNA NUEVA ERA DE ESTUDIOS CLINICOS FUE INICIADA CON ASPIRINA PARA PREVENIR RECURRENCIA DEL IAM Y MAS RECIENTEMENTE PARA PREVENIR EL INICIO DEL IAM. EN CASOS DE BY PASS HA MOSTRADO POCO BENEFICIO EN PREVENIR LA OCLUSION.
 - EN LA TERAPIA MODERNA DEL IAM DE WOODS et al. DEMOSTRO UNA MUY ALTA INCIDENCIA DE OCLUSION TROMBOTICA RELACIONADA CON EL AREA DE LA ARTERIA INFARTADA CON ANGIOGRAFIA CORONARIA EN LAS PRIMERAS 4 HRS. DEL IAM. ASI MISMO PRESENTA COMO ALTERNATIVA TERAPEUTICA LA ANGIOPLASTIA EN PACIENTES CON IAM DEMOSTRANDO QUE EL (0% DE LOS VASOS FUERON OCLUIDOS CON UN TROMBO FRESCO (5).
 - RENTROP DISEÑA LA INSTALACION LOCAL DE SK AL INICIO DE LOS SINTOMAS EN EL VASO OCLUIDO MOSTRANDO UNA RAPIDA RECANALIZACION EN LA MAYORIA DE LOS CASOS.
 - SUBSECUENTEMENTE SE DISEÑARON REGIMENES CON MAYORES DOSIS Y MENOR DURACION COMO SCHROEDER et. al.
 - LA DECADA VIO HACER UNA SERIE DE ESTUDIOS MULTICENTRICOS GRANDES DE LOS QUE DESTACAN:
 - GISSI 1: GRUPO ITALIANO PARA EL ESTUDIO DE LA STREPTOKINASA EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO (6).
 - ASET: ANGLO-SCANDINAVIAN STUDY OF EARLY TROMBOLYSIS (7).
 - ISIS 2: SECONDARY INTERNATIONAL STUDY OF INFACCT SURVIVAL (8).
- ESTOS ESTUDIOS ENTRE OTROS DATOS, CONCLUYEN QUE LA ADMINISTRACION DE AGENTES FIBRINOLITICOS EN FORMA TEMPRANA REDUCEN LA MORTALIDAD HOSPITALARIA.
- EL ESTUDIO ISIS 2 DEMOSTRO QUE LA ASPIRINA MAS SK, REDUCEN LA MORTALIDAD EN UN 40%.

ACTIVADOR TISULAR DEL PLAMINOGENO.

SU ACTIVIDAD FIBRINOLITICA FUE IDENTIFICADA EN 1940. PERO SU ENTENDIMIENTO EN LA APLICACION TERAPEUTICA Y SUS MECANISMOS DE ACCION DEPENDIERON DE LOS AVANCES EN LOS CONOCIMIENTOS QUIMICOS DE LAS PROTEINAS Y BIOLOGIA MOLECULAR.

EN 1980 RIJKEN DESARROLLO UN PROCEDIMIENTO ADMINISTRANDO 1 MG DE ACTIVADOR TISULAR DEL PLAMINOGENO (t-PA) POR 5 KG. DE TEJIDO UTERINO HUMANO (37).

EL MISMO RIJKEN Y COLLEN LOGRARON PURIFICAR t-PA DE UNA LINEA CELULAR DE MELANOMA. DURANTE ESTOS ESTUDIOS SE COMPROBO LA GRAN AFINIDAD DEL t-PA POR LA FIBRINA (38).

HACIA 1981 WEIMAR Y COLLEN REPORTARON DOS PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA RENAL. QUIENES FUERON TRATADOS CON BAJAS DOSIS DE t-PA 5-7.5 MG EN 24 HRS). EL CURSO SUBSECUENTE DE LA TERAPIA ESTIMULO EL INTERES EN EL POTENCIAL DEL t-PA.

COLLEN et AL LLEVARON A FELIZ TERMINO SUS ESTUDIOS DEL GENES DE t-PA HUMANOS (39). EL PRODUCTO FUE LLAMADO ACTIVADOR TISULAR DEL PLAMINOGENO RECOMBINANTE (rt-PA) O ACTILYSE.

EN 1983 SIETE PACIENTES CON IAM FUERON TRATADOS CON t-PA DERIVADO DE MELANOMA. Y SEIS MOSTRARON PRONTA TROMBOLISIS (40) ESTOS RESULTADOS Y LOS PREVIOS EXPERIMENTALES EN PERROS MOTIVARON LA INVESTIGACION DEL JOHNS HOPKINS MEDICAL INSTITUTIONS, MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, WASHINGTON UNIVERSITY Y GENENTECH FORMULARON UN PROTOCOLO DE ESTUDIOS MULTICENTRICO. INICIADO EN FEBRERO DE 1984 (41).

EN JUNIO DE 1984, EL NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE COMENZO UN ESTUDIO PILOTO CON rt-PA QUE CONFIRMABA LOS RESULTADOS EXITOSOS ANTERIORES AL ESTUDIO. FUE DENOMINADO TIMI (TROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION) Y DIO MARGEN A UN ESTUDIO COMPARATIVO DE rt-PA CON ESTREPTOKINASA. EL ESTUDIO FUE SUSPENDIDO POR LA SUPERIORIDAD OBVIA DEL rt-PA (42).

PARA MARZO DE 1985 LA FASE I DE TIMI FUE INICIADO Y SE DIO INICIO A LA FABRICACION COMERCIAL DEL rt-PA.

META DE LA TERAPIA TROMBOLITICA (43)

1. REESTABLECIMIENTO DEL FLUJO EN LA ARTERIA OCLUIDA RELACIONADA CON EL SITIO DEL INFARTO (MINUTOS U HORAS).
2. MEJORIA DE LA FUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA (DIAS), SALVAR EL MAXIMO DE TEJIDO MIOCARDIO EN RIESGO, DETERMINADO POR TOMOGRAFIA. EVALUACION DE MIOCARDIO VIABLE ANTES Y DESPUES DE LA TROMBOLISIS.
3. REDUCCION DE LA MORTALIDAD (DIAS O SEMANAS).

INCIDENCIA DE REPERFUSION.

EN LOS ESTUDIOS EN DONDE SE INVOLUCRO LA ESTREPTOKINASA, LA INCIDENCIA DE REPERFUSION FUE PROBLEMATICA POR NUMEROSAS RAZONES:

- a) EL TIEMPO EN QUE SE TOMO LA ANGIOGRAFIA VARIO DE LOS DIFERENTES GRUPOS.
- b) EN UN NUMERO VARIABLE DE PACIENTES, LA ANGIOGRAFIA NO FUE UTILIZADA COMO UN CRITERIO DE INCLUSION, POR LO QUE SE PUDIERON HABER INCLUIDO PACIENTES CON SUBCLUSION Y CRITERIO ELECTROCARDIOGRAFICO, TAMBIEN VARIABLE ENTRE LOS ESTUDIOS (ELEVACION DEL SEGMENTO ST, DEPRESION O INDEFINICION).
- c) REPERFUSION FUE FRECUENTEMENTE INDEFINIDA O INCLUYO REPERFUSION TRANSITORIA QUE FUE FRECUENTEMENTE SEGUIDA DE REOCLUSION DENTRO DE LOS PRIMEROS NOVENTA MINUTOS.

EN LA TABLA SE MUESTRA LA FRECUENCIA DE REPERFUSION CON SK (STREPTOKINASA) O rt-PA (ACTIVADOR TISULAR DE PLASMINOGENO RECOMBINANTE).

ESTUDIO / AÑO	NO. PACIENTES	RECANALIZACION %		P
		SK	rt -PA	
TIMI/ 1985 (46)	214	35	60	0.001
EUROPEAN (47)	123	55	70	0.05
PAIMS-1988 (48)	118	74	81	NS
WHITE/1989 (49)	270	75	76	NS

ES IMPORTANTE INVOLUCRAR QUE LOS RESULTADOS DE LA RECANALIZACION DEPENDEN IMPORTANTEMENTE DEL FACTOR TIEMPO. NUMEROSOS ESTUDIOS CON SK. HAN MOSTRADO LA VENTAJA DEL TRATAMIENTO TEMPRANO Y AUN CUANDO LA ADMINISTRACION ES MAYOR DE LAS SEIS HORAS, EL PROMEDIO ES DE 40% DE RECANALIZACION (50). LA TABLA MUESTRA ESTA RELACION.

<u>INVESTIGADOR</u>	<u>TIEMPO DE TRATAMIENTO (II)</u>	<u>% REPERFUSION</u>	<u>ANGIOGRAMA PRE TRATAMIENTO.</u>
KOREN	1.7	81	NO
SCHRODER	2.5	75	SI
ECS	2.6	55	NO
ANDERSON	2.8	73	NO
TAYLOR	3.2	82	NO
ALADERMAN	3.4	62	SI
SPANN	3.5	49	SI
TIMI	3.5	44	SI
NEUHAUS	3.7	60	SI
SCHRODER	4.5	38	SI
ROGERS	6.5	44	SI

EL ESTUDIO TIMI (THE THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION) HA CLARIFICADO LAS MEDICIONES DE REPERFUSION ESTABLECIENDO CUATRO GRADOS COMO CRITERIO DE OCLUSION Y REPERFUSION SUBSECUENTE.

- GRADO 0: REPRESENTA NO REPERFUSION O NO FLUJO MAS ALLA DEL PUNTO DE LA OCLUSION.
- GRADO 1: PENETRACION PARCIAL DEL MEDIO DE CONTRASTE MAS ALLA DEL PUNTO DE OCLUSION, PERO LLENADO INCOMPLETO DE LA ARTERIA RELACIONADA AL INFARTO.
- GRADO 2: REPERFUSION PARCIAL QUE OPACIFICA COMPLETAMENTE LA ARTERIA CORONARIA DISTAL, PERO CON UN MENOR ACLARAMIENTO COMPARADO CON UNA ARTERIA NORMAL.
- GRADO 3: REPERFUSION COMPLETA Y COMPLETO LLENADO Y ACLARAMIENTO DEL MEDIO DE CONTRASTE DE LA ARTERIA CORONARIA.

EN EL ESTUDIO TIMI, SE PRACTICO ANGIOGRAFIA PREVIA A CADA PACIENTE ANTES DEL TRATAMIENTO, MIDIENDO LA INCIDENCIA DE REPERFUSION DE LA ARTERIA RELACIONADA CON EL INFARTO Y SE UTILIZO rt-PA, ASI COMO SK. LA REPERFUSION SE PRESENTO EN MAS 60% EN AQUELLOS PACIENTES A QUIEN SE INICIO TRATAMIENTO EN LAS PRIMERAS TRES HORAS DE INICIADO EL DOLOR ISQUEMICO, LA INCIDENCIA DE LA REPERFUSION FUE SIGNIFICATIVAMENTE MENOR CON EL SK EN RELACION A rt-PA EN LAS PRIMERAS TRES HORAS. PERO ESPECIALMENTE DESPUES DE LAS TRES HORAS (44).

EL ESTUDIO TIMI I FUE CONFIRMADO POR EL ESTUDIO COOPERATIVO EUROPEO QUE ANALIZO LOS RESULTADOS DE SK Y rt-PA, EN LAS PRIMERAS TRES HORAS DE LA DIFERENCIA A FAVOR DE rt-PA TUVO SIGNIFICANCIA ESTADISTICA ($p=0.06$), TANTO EN EL GRUPO TIMI I COMO EN EL GRUPO EUROPEO (44-47).

LA INCIDENCIA DE REPERFUSION ES ALTAMENTE SIGNIFICATIVA (63% PARA SK-90% PARA rt-PA) CON CUALQUIERA DE LOS AGENTES LITICOS EN GRADO I (MEDIO DE CONTRASTE PENETRO Y SE EXTENDIO DESPUES DE LA OBSTRUCCION PERO SIN LLENADO COMPLETO DE LA ARTERIA EN RELACION AL GRADO 0) LO QUE SUGIERE QUE HAY UN MENOR VOLUMEN DE TROMBO QUE REQUIERE LISIS ANTES DE LA REPERFUSION COMPLETA.

CRITERIOS DE INCLUSION EN EL INFARTO TRANSMURAL.
(TIMI).

1. EDAD NO MAYOR DE 75 AÑOS.
2. ELEVACION DEL SEGMENTO ST MAYOR DE 0.1 mV EN 2 DE 3 DERIVACIONES INFERIORES O DOS DERIVACIONES PRECORDIALES CONTINUAS, O EN DI Y AVL (NO REVERSIBLES CON NITROGLICERINA).
3. DOLOR ISQUEMICO DE MAS DE 30 MINUTOS (NO REVERSIBLE A NITROGLICERINA).
4. MENOS DE 4 A 6 HRS. DE INICIADO EL DOLOR.

CON DOS O TRES CRITERIOS TIENEN 99% DE POSIBILIDADES DE IAM.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. TIEMPO PROLONGADO DEL INICIO DEL DOLOR ISQUEMICO: MAS DE 6-12 HRS A MENOS QUE PERSISTA EL DOLOR ISQUEMICO Y CONTINUE LA ELEVACION DEL SEGMENTO ST.
2. MAS DE 75 AÑOS DE EDAD.
3. HIPERTENSION ARTERIAL INCONTROLADA (MAS DE 180/110 mm HG) EN CUALQUIER MOMENTO DE LA OBSERVACION EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.
4. HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN EL EKG.
5. ACCIDENTE CEREBROVASCULAR PREVIO O ATAQUE DE ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITORIA.
6. REANIMACION CARDIOPULMONAR PROLONGADA O PUNCIONES EN SITIOS NO COMPRESIBLES COMO VEJIGA, VESICULA, ETC.
7. BLOQUEO DE RAMA IZQUIERDA.
8. HEMORRAGIA ACTIVA O HISTORIA DE DIATESIS.
9. CARDIOMIOPATIA DILATADA O ANTICOAGULACION ORAL.
10. ENFERMEDAD TERMINAL AVANZADA.
11. MUJERES POTENCIALMENTE EMBARAZADAS. (43 - 44)

PROTOCOLO DE INVESTIGACION FMEIMSS.

TROMBOSIS CON ESTREPTOCINASA INTRAVENOSA EN LA FASE AGUDA DEL INFARTO DEL MIOCARDIO.

CRITERIOS DE INCLUSION DE PACIENTES.

1. PACIENTE DE CUALQUIER SEXO.
2. EDAD MENOR A 65 AÑOS.
3. DOLOR ANGIOSO TÍPICO DE MAS DE 30 MINUTOS DE DURACION, PERSISTENTE AL TRATAMIENTO CON NITROGLICERINA SUBLINGUAL.
4. UN TIEMPO DE EVOLUCION NO MAYOR A 6 HORAS DESDE EL INICIO DEL DOLOR HASTA LA ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO.
5. DESNIVEL DEL SEGMENTO ST DE 2 MM O MAS, CUANDO MENOS EN DOS DERIVACIONES RELACIONADAS.

CRITERIOS PARA LA EXCLUSION DE PACIENTES.

1. ANTECEDENTES DE INFARTO ANTIGUO DEL MIOCARDIO EN LA MISMA CARA.
2. HIPERTENSION ARTERIAL NO CONTROLADA.
3. ULCERA PEPTICA ACTIVA.
4. CUALQUIER ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.
5. CIRUGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LOS ULTIMOS SEIS MESES.
6. TRAUMATISMO RECIENTE.
7. INTUBACION ENDOTRAQUEAL TRAUMATICA.
8. ENDOCARDITIS BACTERIANA.
9. EMBARAZO Y PUERPERIO.
10. DIATESIS HEMORRAGICA.
11. HEMORRAGIA ACTIVA, INCLUYENDO MENSTRUACION Y HEMORROIDES SANGRANTES.
12. CIRUGIA, BIOPSIA DE ORGANOS, ASPIRACION DE CAVIDADES EN LAS ULTIMAS OCHOS SEMANAS.

13. RESUCITACION CARDIOPULMONAR PROLONGADA.
14. PUNCION RECIENTE DE UN VASO NO COMPRIMIBLE COMO LA SUBCLAVIA, LA YUGULAR, ETC.
15. ENFERMEDAD TERMINAL COMO EL CANCER, S.I.D.A., INSUFICIENCIA RENAL CRONICA, INSUFICIENCIA HEPATICA GRAVE, ETC.
16. EMPLEO DE ANTICOAGULANTES.
17. INSUFICIENCIA CARDIACA CLINICA DEL TIPO DEL EDEMA PULMONAR Y EL CHOQUE CARDIOGENICO.
18. PANCREATITIS AGUDA.
19. PRESENCIA O FUERTE SUSPECHA DE TROMBO EN EL VENTRICULO IZQUIERDO.
20. ADMINISTRACION DE ESTREPTOCINASA EN LOS ULTIMOS 60 DIAS.

PROCEDIMIENTO DE TRABAJO Y RUTA CRITICA.

1. SI EL PACIENTE ES ACEPTADO PARA EL ESTUDIO, SE PROCEDE A INSTALAR CATETER CENTRAL EN VENA PERIFERICA SUSCEPTIBLE DE SER COMPRIMIDA EN CASO DE SANGRADO Y CANALIZAR CON UNA SOLUCION GLUCOSADA AL 5% A GOTEJO LENTO PARA MANTENER LA VENA PERMEABLE.
2. SE TOMARAN LOS SIGUIENTES EXAMENES DE INGRESO: CPK-MB, TGO, TGP, DHL, PRUEBAS DE COAGULACION (TP, TPT, TT, PLAQUETAS, FIBRINOGENO, PRODUCTOS LITICOS DE FIBRINA, LISIS DE EMOGLOBULINA (BH, OS, PPH Y ELECTROLITOS SERI- RICOS).
3. SE ADMINISTRARA UN TOTAL DE 1'500.000 U.I. DE ESTREPTOCINASA DILUIDOS EN 100 CC DE SOLUCION GLUCOSADA AL 5% PARA PASARSE EN 60 MINUTOS POR MICROGOTERO POR VIA INTRAVENOSA.
4. UNA VEZ TERMINADA LA INFUSION DE ESTREPTOCINASA, SE INICIARA LA ADMINISTRACION DE HEPARINA INTRAVENOSA A RAZON DE 1,000 U.I. POR HORA, O LA DOSIS NECESARIA PARA MANTENER EL TPT ENTRE 80 Y 100 SEGUNDOS. EL EMPLEO DE LA HEPARINA SE MANTENDRA HASTA LA REALIZACION DEL CATERISMO CARDIACO.
5. AL TERMINAR EL TRATAMIENTO FIBRINOLITICO SE OBTENDRA (DURANTE LAS 24 HORAS SIGUIENTES) UN ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL, PARA LA VALORACION DE LA FUNCION VENTRICULAR Y LA CONTRACTILIDAD SEGMENTARIA.

6. LAS ENZIMAS SÉRICAS CPK-MB, TGO Y DHL SE TOMARAN CADA 4 HORAS POR 48 HORAS, Y POSTERIORMENTE SOLO QUE PERSISTAN ELEVADAS.
7. LAS PRUEBAS DE COAGULACION SE EFECTUARAN A LAS 6, 12 Y 24 HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE LA ESTREPTOCINASA.
8. ELECTROCARDIOGRAMA DE 12 DERIVACIONES SE TOMARA A LA HORA A LAS 3, 6 Y 18 HORAS DE INICIADO EL PROCEDIMIENTO TROMBOLITICO. POSTERIORMENTE CADA 24 HORAS EN TANTO EL PACIENTE CONTINUE HOSPITALIZADO EN LA UNIDAD CORONARIA.
9. OTROS EXAMENES DE LABORATORIO SE EFECTUARAN DE ACUERDO A LA EVOLUCION DEL PACIENTE.
10. GAMAGRAMA CARDIACO DINAMICO SE EFECTUARA A LAS 72 HORAS Y A LOS 7 DIAS.
11. GAMAGRAFIA CARDIACA ESTATICA, SE SOLICITARA A LAS 96 HRS.
12. ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL DE CONTROL, SE TOMARA A LOS SIETE DIAS.
13. A TODOS LOS PACIENTES SE LES EFECTUARA CATETERISMO CARDIACO A LOS SIETE DIAS.
14. DE ACUERDO A LOS RESULTADOS DE LA CORONARIOGRAFIA:
SI HUBO REPERFUSION CORONARIA, CONTINUAR CON ANTICOAGULANTE ORAL A LA DOSIS NECESARIA PARA MANTENER UN T. DE P. EN 2 A 2 Y MEDIA VECES EL TESTIGO NORMAL, DURANTE 6 MESES.
SI NO HUBO REPERFUSION CORONARIA, NO ADMINISTRAR ANTI-COAGULANTE Y CONTINUAR OBSERVACION CLINICA DURANTE SEIS MESES.
15. ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL A LOS 28 DIAS Y 6 MESES.
16. GAMAGRAMA CARDIACO DINAMICO A LOS 28 DIAS Y 6 MESES.
17. EVALUACION CLINICA MENSUAL Y ALTA A LOS 6 MESES.

EVALUACION DE LOS PACIENTES A MEDIANO Y LARGO PLAZO.

SE EFECTUARA DE LOS SIGUIENTES PARAMETROS SI ES POSIBLE Y A LOS INTERVALOS REFERIDOS A CONTINUACION:

- 1- a) EVALUACION CLINICA PARA VALORAR LA PRESENCIA DE CUADROS ANGINOSOS, DATOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA U OTRA COMPLICACION ASOCIADA.
 - b) ECG PARA VALORAR LA EVOLUCION DEL INFARTO DEL MIOCARDIO, LA EXISTENCIA DE TRASTORNOS DEL RITMO Y/O DE LA CONDUCCION.
 - c) GAMAGRAFIA CARDIACA DINAMICA PARA VALORAR LA FRACCION DE EXPLUSION Y LA CONTRACTILIDAD SEGMENTARIA.
 - d). ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL PARA VALORAR LA FRACCION DE EXPULSION Y LA CONTRACTILIDAD SEGMENTARIA.
 - e) PRUEBA DE ESFUERZO PARA DETERMINAR AL PACIENTE DE ALTO RIESGO.
 - f) TRATAMIENTO MEDICO Y/O QUIRURGICO.
- 2- EVALUACION A LOS 28 DIAS.
CLINICA, ECG Y TRATAMIENTO. SI ES POSIBLE REALIZAR ECO, GAMAGRAFIA CARDIACA DINAMICA Y PRUEBA DE ESFUERZO.
- 3- EVALUACION A LOS 60 DIAS.
CLINICA, ECG Y TRATAMIENTO.
4. EVALUACION A LOS 90 DIAS.
CLINICA, ECG Y TRATAMIENTO.
5. EVALUACION A LOS 120 DIAS.
CLINICA, ECG Y TRATAMIENTO.
- 6- EVALUACION A LOS 150 DIAS.
CLINICA, ECG Y TRATAMIENTO .
- 7- EVALUACION A LOS 180 DIAS.
CLINICA, ECG Y TRATAMIENTO. SI ES POSIBLE REALIZAR ECO, GAMAGRAMA CARDIACO DINAMICO Y PRUEBA DE ESFUERZO.

CRITERIOS CLINICOS PARA AFIRMAR LA REPERFUSION.

1. DESAPARICION INMEDIATA DEL DOLOR PRECORDIAL.
2. DISMINUCION DEL 50% DEL DESNIVEL POSITIVO DEL SEGMENTO ST DEL EKG.
3. APARICION DE ARRITMIAS DE REPERFUSION COMO LAS EXTRASISTOLES VENTRICULARES, TAQUICARDIA VENTRICULAR, RITMO IDIOVENTRICULAR ACELERADO, BARDICARDIA SINUSAL, ETC.
4. ELEVACION TEMPRANA Y A CIFRAS MAYORES DE CPK Y SU FRACCION MB.
5. VISUALIZACION DIRECTA DE LA REPERFUSION, MEDIANTE LA ANGIOGRAFIA CORONARIA. (45).

Investigador

Paciente

>>> A D M I S I O N <<<

(0000) 00

17

Iniciales del paciente (nombre y apellido) : _____

Sexo (Masculino = 1, Femenino = 2) _____

Fecha de nacimiento (día/mes/año) _____

Primera aparición de dolor precordial: Fecha (día/mes/año) _____

Hora (hh:mm) _____

Admisión en el hospital (día/mes/año) _____

Checar los criterios de inclusión y exclusión

Se llenaron todos los criterios de inclusión? NO SI Se encontró algún criterio de exclusión? NO SI Fue dado el consentimiento del paciente por escrito NO SI

>>> DATOS DE LABORATORIO <<<

	En admisión	[1] "	[2] "	[3] "
		día 1	día 2	
	(0000) "	(0000) "	(0000) "	(0000) "
Fecha	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Hora	____:____	____:____	____:____	____:____
Hb (g/dl)	____.____	____.____	____.____	____.____
Hto (%)	____.____	____.____	____.____	____.____
Plaquetas (*10 /mm ³)	____	____	____	____
TT (sec)	____.____	____.____	____.____	____.____
TCT (sec)	____.____	____.____	____.____	____.____
Quick (%)	____	____	____	____
CK-MB (U/l)	____	____	____	____

CRF# Investigador

Paciente

>>> T E R A P I A <<<

18

Acido acetil-salicilico (in. aplic.) (Solo a pacientes que no presentan contra-
indicaciones a terapia antiplaquetaria)

Fecha / / Hora : : Dosis (mg)

La terapia con ASA fue conducida durante todo el periodo de estudio? NO SI

"NO" explique razones: _____

Streptase

Fecha

Hora

Inicio de infusión / / Hora : :

Terminación de infusión / / Hora : :

Fueron aplicadas 1.5 mio U.I de Streptase? NO SI

Numero de Lote:

Terapia Adicional

Nombre del Medicamento y Dosis/24 hs.

Inicio de aplic.

1. / /

2. / /

3. / /

Se le realizó al paciente angiografía? NO SI

Fecha / / Hora : : Razón, Hallazgos _____

/ / Hora : : _____

Angioplastia? NO SI Fecha / / Hora : :

Revascularización? NO SI Fecha / / Hora : :

Se presentaron eventos adversos? NO SI

En caso afirmativo, por favor llene la forma de eventos adversos.

investigador	Paciente				
_____	_____				
	1	2	3	4	5
	en admisión [1] "	1er. día [2] "	2º. día [3] "	3er. día [4] "	4º. día [5] "
Fecha (día/mes/año)	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Hora (hora:minutos)	____:____	____:____	____:____	____:____	____:____
Presión Sang. (cmHg)	____/____	____/____	____/____	____/____	____/____
Pulso (/min.)	____	____	____	____	____
Frecuencia respiratoria (/min)	____	____	____	____	____
Dolor (Ver escala abajo)	____	____	____	____	____
Elevación ST (> 2mm)	marque en caso afirmativo	marque en caso afirmativo	marque en caso afirmativo	marque en caso afirmativo	marque en caso afirmativo
I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AVR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AVL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AVF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ESCALA PARA EVALUACION DEL DOLOR

- 0 = Sin dolor
- 1 = Opresión retroesternal
- 2 = Dolor retroesternal moderado sin irradiación
- 3 = Dolor retroesternal intenso con irradiación
- 4 = Dolor retroesternal muy intenso con irradiación

>>> EVENTOS ADVERSOS <<<

20

1011 Por favor llene una forma para cada evento
 Fecha del reporte (día/mes/año) _____ " "

Descripción del evento adverso (síntoma): _____

Los síntomas son parte de la siguiente enfermedad/síndrome: _____

Presentación / Duración

Fecha de presentación (dd/mm/aa) _____ " Fecha de terminación _____ " "

Duración, si fue menor a 24 horas (hh:mm) _____ " "

Eventos serios, criterios/resultados

- El paciente falleció "
- Riesgo de muerte "
- Implica persistencia de invalidez o incapacidad importante "
- Implica o prolonga la hospitalización del paciente "
- Sobredosis "
- Cáncer "
- Efectos residuales "

Leve (grado 1) Moderada (grado 2) Severa (grado 3) Refractario (grado 4) " "

Medicamento de Estudio Sin cambios " "
 Reducción de dosis
 Incremento de dosis
 Suspensión temporal
 Suspensión permanente

Otras medidas preventivas? NO SI "

"SI" especifique por favor: _____

Si el medicamento del estudio se suspendió, cesó la reacción? NO SI "

Si el medicamento del estudio se reinició, reapareció la reacción? NO SI "

Relación con el medicamento de estudio probable posible
 remoto no relacionado " "

Investigador

Paciente

[]

[]

>>> EVENTOS ADVERSOS <<<

21

1021 Por favor llene una forma para cada evento

Fecha del reporte (día/mes/año)

[]/[]/[]

[]/[]/[]

Descripción del evento adverso (síntoma): _____

Los síntomas son parte de la siguiente enfermedad/síndrome: _____

Presentación / Duración

Fecha d. presentación (dd/mm/aa) []/[]/[] " Fecha de terminación []/[]/[] "

Duración, si fue menor a 24 horas (hh:mm) []:[] "

Eventos serios. criterios/resultados

- El paciente falleció	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	" "
- Riesgo de muerte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	" "
- Implica persistencia de invalidez o incapacidad importante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	" "
- Implica o prolonga la hospitalización del paciente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	" "
- Sobre dosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	" "
- Cáncer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	" "
- Efectos residuales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	" "

<input type="checkbox"/> Leve (grado 1)	<input type="checkbox"/> Moderada (grado 2)	<input type="checkbox"/> Severa (grado 3)	<input type="checkbox"/> Refractario (grado 4)	<input checked="" type="checkbox"/>	" "
---	---	---	--	-------------------------------------	-----

Medicamento	<input type="checkbox"/> Sin cambios	<input checked="" type="checkbox"/>	" "
de	<input type="checkbox"/> Reducción de dosis		
Estudio	<input type="checkbox"/> Incremento de dosis		
	<input type="checkbox"/> Suspensión temporal		
	<input type="checkbox"/> Suspensión permanente		

Otras medidas preventivas?	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	" "
"SI" especifique por favor:	_____		

Si el medicamento del estudio se suspendió, cesó la reacción?	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	" "
Si el medicamento del estudio se reinició, reapareció la reacción?	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	" "

<u>Relación con el medicamento de estudio</u>	<input type="checkbox"/> probable	<input type="checkbox"/> posible		" "
	<input type="checkbox"/> remoto	<input type="checkbox"/> no relacionado	<input checked="" type="checkbox"/>	" "

CRF#

Investigador

Paciente

>>> TERMINACION DEL ESTUDIO <<<

22

Historia Cardíaca (desde terapia trombolítica)Signos indirectos de reperfusión:*SI*, Tiempo de observación
Fecha Hora

- * Desaparición rápida de (1 hr.) dolor precordial NO SI " / / " : "
- * Resolución temprana de (4 hrs.) elevación segmento ST NO SI " / / " : "
- * Elevación rápida de CK-MB (12hs) NO SI " / / " : "
- Angina NO SI " inducido en / / (día/mes/año) "
- Insuficiencia cardíaca NO SI " inducido en / / "
- Infarto del miocardio NO SI " en / / "
- Muerte NO SI " en / / "

Causa de la muerte: _____

Salida del hospital _____

* Contadas a partir de haber terminado la infusión.

Observaciones: _____

Firma del investigador, fecha y sello

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES-CENTRO MEDICO "LA RAZA"
 DEPARTAMENTO DE UNIDAD COHORARIA
 PACIENTE CON TROMBOLISIS

EVALUACION DE REPERFUSION CLINICA.

NUMERO: _____ CEDULA: _____ CAMA: _____
 MEDICAMENTO: _____ VIA: _____ LUGAR DE APLICACION: _____
 DIAGNOSTICO: _____ FECHA: _____

H - O - R - A - S

CONTROL	I N F U S I O N -			P O S T -				I N F U S I O N .			
	INICIO	30'	FIN	1	2	4	8	12	16	20	24
CFK											
MB											
ECG								1er. DIA.	2o. DIA.	COMPLICA- CIONES.	
COLOR								Hb: _____			
								Hto: _____			
								Pla: _____			
								TP: _____			
								TPT: _____			
								Quick: _____			
ARRITMIAS								CX: _____			
								MB: _____			

COLOR MUY INTENSO: CON IRRADIACION: + + + +

COLOR INTENSO CON IRRADIACION: + + +

COLOR MODERADO SIN IRRADIACION: + +

OPRESION RETROESTERNAL: +

AUSENTE: 0

ARRITMIAS - DESCRIBA EL TIPO EN

ECG: ANOTE EN mm EL DESNIVEL POSITI-
VO DEL SEGMENTO ST.

TACHE LAS DERIVACIONES INVOLUCRADAS
 DONDE SE HICIERON LAS MEDICIONES D1,
 D11, D111, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4,
 V5, Y V6.

CAPITULO IV

ESTUDIOS MAYORES

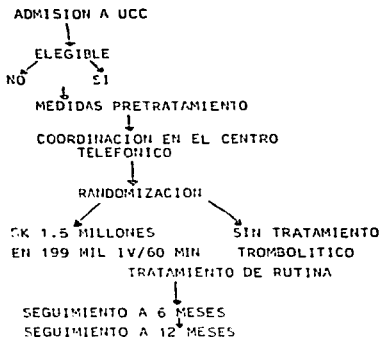
GISSI: GRUPO ITALIANO PARA EL ESTUDIO DE LA ESTREPTOKINASA EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO. (48)

EN UN ESTUDIO DE SK EN EL IAM 11.806 PACIENTES FUERON ESTUDIADOS EN UN LAPSO DE 17 MESES. LOS PACIENTES FUERON ADMITIDOS EN LAS PRIMERAS 12 HORAS. DEL INICIO DEL DOLOR Y SIN ALGUN FACTOR QUE CONTRAINDICARA LA ADMINISTRACION DEL SK Y AGRGANDO AL TRATAMIENTO ADICIONAL CONVENCIONAL DEL A IAM.

LOS DATOS COMPLETOS FUERON OBTENIDOS EN 11.712 LA MORTALIDAD A LOS 21 DIAS HOSPITALARIA FUE DE 10.7% EN EL GRUPO QUE RECIBIO SK EN COMPARACION CON EL GRUPO QUE RECIBIO EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL. UNA REDUCCION DEL 18%. (P=0.0002 DE RIESGO RELATIVO LA EXTENSION DEL BENEFICIO PARECE SER EN FUNCION DEL TIEMPO DEL INICIO DEL DOLOR CON UN RIESGO RELATIVO DE:

0 A 3 HORAS....	0.74
3 A 6 HORAS....	0.80
6 A 9 HORAS....	0.97
9 A 12 HORAS....	1.19

EL ESTUDIO FUE PLANEADO EN 1983. EN LA MEDIDA EN QUE HABIA SIDO EXITOSA SU ADMINISTRACION INTRACORONARIA. EN UN 50% ASI MISMO UNA SERIE DE DATOS SEGUN QUE SU ADMINSTRACION IV PODIA SER FACTIBLE. ADMINISTRADA EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE INICIADO EL DOLOR (49) LO QUE PODIA DAR LA POSIBILIDAD DE BENEFICIO A UN MAYOR NUMERO DE PACIENTES. LA PARTICIPACION DE LA MAYORIA DDE LAS UNIDADES CORONARIAS DE LA NATIONAL SOCIETY OF HOSPITAL CARDIOLOGIST. FUE IMPORTANTE, LA ADMINSTRACION DE SK MOSTRO MEJORIA EN LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y A UN AÑO. LAS ETAPAS SE SENALAN EN EL SIGUIENTE ESQUEMA.



LA UNICA VARIABLE ES EL GRUPO DE SK VS EL GRUPO CONTROL. EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE NO FUE CONSIDERADO EN EL PROTOCOLO Y FUE DEJADO A ELECCION DE CADA UCC; LA POLITICA FUE QUE CUANDO LA ANTICOAGULACION FORMABA PARTE DEL TRATAMIENTO CONVENCIONAL SE ADMINISTRABA TANTO AL GRUPO DE SK COMO AL GRUPO CONTROL. SE JUZGAPON ELEGIBLES A:

- 1) DOLOR PRECORDIAL ACOMPAÑADO DE ELEVACION DEL SEGMENTO ST O DEPRESION DE 1 mm O MAS DE CUALQUIERA DE LAS DERIVACIONES DE MIEMBROS Y DE 2mm O MAS EN CUALQUIERA DE LAS DERIVACIONES PRECORDIALES.

- 2) HASTA 12 HORAS DE INICIADO EL DOLOR PRECORDIAL

CONTRAINDICACION ABSOLUTA.

- 1) SANGRADO RECIENTE
- 2) ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL EN LOS 2 ULTIMOS MESES
- 3) EVENTO QUIRURGICO O TRAUMA EN LOS 10 DIAS PREVIOS
- 4) PROCEDIMIENTOS INVASIVOS POR EJEMPLO BIOPSIA PERCUTANEA O FUNCION SUBCLAVIA, EN LOS 10 DIAS PREVIOS.
- 5) HIPERTENSION NO CONTROLADA, SISTOLICA MAS DE 200 DIASTOLICA MAS DE 110 MM HG

6) TRATAMIENTO PRE-IO CON SK Y CUALQUIER OTRO TRATAMIENTO CONCOMITANTE DE IAM.

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS:

- 1) MASAJE CARDIACO EXTERNO MUY RECIENTE
- 2) SOSPECHA DE TROMBO EN CAVIDADES IZQUIERDAS (EJEMPLO: ENFERMEDAD VASCUAL MITRAL CON FIBRILACION AURICULAR).
- 3) DESORDEN HEMOSTATICO CONOCIDO.

TABLA 1: DROGAS CARDIOVASCULARES ADMINISTRADAS INTRAHOSPITALARIAMENTE (%)

	SK No. = 5860	C NO =5852
HEPARINA IV Y ANTICOAGULANTES ORALES	21.5	20.8
HEPARINA DOSIS BAJAS SUBCUTANEA	40.8	41.7
NITRATOS IV	35.8	38.4
ORAL	32.3	33.5
ANTAGONISTAS DEL CALCIO	42.2	49.5
ANTIPLAQUETARIOS	13.0	14.7
ANTIARRITMICOS	35.9	34.0
BETA BLOQUEADORES	8.3	8.3

RESULTADOS:

UN TOTAL DE 11.806 PACIENTES FUERON ESTUDIADOS. DISTRIBUCION HOMOGENEA SOBRE TODO EL TERRITORIO DE ITALIA EN UN PERIODO DE 17 MESES DE FEBRERO DE 1984 A JUNIO DE 1985. 5905 PACIENTES FUERON COLOCADOS EN EL GRUPO DE SK Y 5901 FUERON COLOCADOS EN EL GRUPO CONTROL. 45 PACIENTES CON SK Y 49 DEL GRUPO CONTROL NO SE REGISTRARON DATOS POR PROBLEMAS TECNICOS. LOS RESULTADOS RELEVANTES FUERON LOS SIGUIENTES.

CAUSAS DE MUERTE

	SK	C	PR P	(95% CL)	11.8
% DE MORTALIDAD	10.7	13.0	0.0002	0.81	
MUERTES /NO. DE PAC.	628/5860	758/5825		(0.72-0.90)	11.8
					1386/11712

CAUSAS DE MUERTE

	SK	C	
CARDIOVASCULAR	588	696	
NO CARDIOVASCULAR	32	45	1284
INDEFINIDO	8	17	77
			25

MORTALIDAD POR HORAS DE INICIO DE LOS SINTOMAS:

HORAS	SK / % MUERTES /H	C/% MUERTES/H	P	PR (95 % CL)	TOTALES/% MUERTES/H
MEHOS DE 3 HRS.	9.2% 278/3016	12.0% 369/3078	0.0005	0.74 0.63-0.87	10.6 647/6094
3 y 6 HRS.	11.7% 217/1849	14.1% 254/1800	0.03	0.80 0.66-0.98	12.9 471/3649
6 a 9 HRS.	12.6% 87/693	14.1% 93/659	NS	0.87 0.64-1.19	13.3 180/1352
9 a 12 HRS.	15.8% 46/292	13.6% 41/302	NS	1.19 0.75-1.87	14.6 87/594
MEHOS DE 1 HRS	8.2% 52/635	15.4% 99/642	0.00001	0.49 0.34-0.69	11.8 151/277

H = NUMERO DE PACIENTES

NS= NO SIGNIFICATIVO

MORTALIDAD POR ESCALA DE KILLIP

GRADO	SK	C			
1	5.9 246/4171	7.3 298/4105	0.01	0.80 0.67-0.95	6.6 544/8276
2	16.1 215/1332	19.9 266/1340	0.01	0.78 0.64-0.95	18.3 481/2672
3	33.0 63/191	39.0 95/246	NS	0.77 0.52-1.14	36.4 159/437
4	69.9 102/146	70.1 94/134	NS	0.99 0.59-1.65	70.0 196/280

ESTUDIO GISSI 2

GRUPO ITALIANO PARA EL ESTUDIO DE LA SOBREVIVENCIA EN EL IAM.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

- ESTIMAR LA MORBIMORTALIDAD (INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA, LESION DE VENTRICULO IZQUIERDO).
- COMPARAR LAS DIFERENCIAS FARMACOLOGICAS DE LA SK CON rt-PA
- DEMOSTRAR EL PAPEL QUE JUEGA LA HEPARINA POST-TROMBOLITICA EN LA REDUCCION DE LOS PROCESOS ISQUEMICOS (REINFARTO).

PROTOCOLO.

EN EL ESTUDIO RANDOMIZADO 12.490 PACIENTES SE OBTUVIERON 12381 DATOS COMPLETOS. EN UN ESTUDIO 2X2 FACTORIAL, QUE PERMITIDO LA RANDOMIZACION DE TODOS LOS PACIENTES PARA RECIBIR SK O rt-PA Y LA ASIGNACION DE LA MITAD DE ELLOS PARA RECIBIR HEPARINA.

ESTREPTOKINASA N=3103

ESTREPTOKINASA

+

HEPARINA N=3096

rt-PA N=3103

rt-PA

+

HEPARINA N=3079

TRATAMIENTO.

- 1.- SK: 1.500.000 ui EN 30 A 60 MINUTOS.
- 2.- SK: 1.500.000 ui EN 30 A 60 MINUTOS + 12.500 ui DE HEPARINA SUBCUTANEA CADA 12 HORAS.
- 3.- rt-PA: 100 MG DURANTE 180 MINUTOS.
- 4.- rt-PA: 100 MG DURANTE 180 MINUTOS + 12.500 ui DE HEPARINA SUBCUTANEA CADA 12 HORAS.

EL 87% DE LOS PACIENTES RECIBIERON ASPIRINA ORAL 300 MG.
EL 45% DE LOS PACIENTES RECIBIERON ATENOLOL 5-10 MG IV LENTA.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- DOLOR PRECORDIAL HASTA DE SEIS HORAS DE INICIO.
- 2.- ELEVACION DEL SEGMENTO ST.
- 3.- AUSENCIA DE CONTRAINDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO TROMBOLITICO Y/O HEPARINA.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.- CIRUGIA, TRAUMATISMO U OTROS PROCEDIMIENTOS INVASIVOS DURANTE LAS ULTIMAS DOS SEMANAS.
- 2.- HEMORRAGIA RECIENTE O ACTUAL.
- 3.- ACCIDENTE CEREBROVASCULAR DURANTE LOS SEIS MESES PREVIOS.
- 4.- HIPERTENSION GRAVE NO CONTROLADA (TA SISTOLICA MAYOR DE 200 mm HG O TA DIASTOLICA MAYOR DE 110 mm HG).
- 5.- TRATAMIENTO CON SE DURANTE LOS ULTIMOS SEIS MESES.

EFEECTO DE LA SK Y DEL tL-PA SOBRE LA MORTALIDAD Y LA MORBILIDAD.

- MORTALIDAD CON SK = 8.6%.
- MORTALIDAD CON tL-PA = 9.0%.
- MORBIMORTALIDAD CON SK = 22.5%.
- MORBIMORTALIDAD CON tL-PA = 23.1%.

EFEECTO DE LA ADICION DE LA HEPARINA.

- MORTALIDAD CON TROMBOLITICO SOLO = 9.3%.
- MORTALIDAD TROMBOLITICO +
HEPARINA = 8.3%.
- MORBIMORTALIDAD CON TROMBOLITICO SOLO = 22.9%.
- MORBIMORTALIDAD CON TROMBOLITICO +
HEPARINA = 22.7%.

MORTALIDAD GLOBAL DEL 8.2% COMPARADO CON 10.2% DE UNA CASUISTICA SIMILAR CORRESPONDIENTE AL GISSI I. (48).

<u>PROCESOS IMPORTANTES</u>	<u>SK N = 6.199</u>	<u>rt-PA N = 6.182</u>
PORCENTAJE DE MORTALIDAD	8.6 %	9.0%
MORBILIDAD:		
INSUFICIENCIA CARDIACA CLINICA	8.1 %	7.7 %
FRACCION DE EYECCION MENOR DE 35%	2.2 %	2.5 %
SEGMENTOS MIocardICOS LESIONADOS MAS DE 45%	1.5 %	1.7 %
PUNTAJACION QRS MAYOR DE 10	2.1 %	2.2 %
T O T A L	22.5 %	23.1 %

<u>PROCESOS IMPORTANTES</u>	<u>TROMBOLISIS SOLA N= 6.206</u>	<u>TROMBOLISIS + HEPARINA. N= 6.175</u>
PORCENTAJE DE MORTALIDAD	9.3 %	8.3 %
MORBILIDAD:		
INSUFICIENCIA CARDIACA CLINICA	7.8 %	8.0 %
FRACCION DE EYECCION MENOR DE 35%	2.4 %	2.3 %
SEGMENTOS MIocardICOS LESIONADOS MAS DE 45%	1.4 %	1.8 %
PUNTAJACION QRS MAYOR DE 10	2.0 %	2.3 %
T O T A L	22.9 %	22.7 %

REACCIONES ADVERSAS.

<u>PROCESOS CLINICOS.</u>	<u>ESTREPTOKINASA</u> N=6.199	<u>rt-PA</u> N=6.182
HEMORRAGIAS TODAS.	7.9 %	8.5 %
HEMORRAGIAS IMPORTANTES.	1.0 %	0.5 %
ICTUS (TODOS).	0.9 %	1.1 %
ICTUS HEMORRAGICOS	0.25 %	0.3 %
REACCIONES ALERGICAS	2.0 %	0.2 %
HIPOTENSION	4.4 %	2.0 %
REINFARTO	2.3 %	1.9 %
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR Y SISTEMICO.	0.6 %	0.7 %

<u>PROCESOS CLINICOS</u>	<u>TROMBOLISIS SOLA</u> N = 6.206	<u>TROMBOLISIS + HEPARINA</u> N = 6.175
HEMORRAGIAS TODAS.	5.9 %	10.6 %
HEMORRAGIAS IMPORTANTES	0.6 %	1.0 %
ICTUS TODAS	1.0 %	1.0 %
ICTUS HEMORRAGICO	0.3 %	0.3 %
REINFARTO	2.3 %	1.9 %
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR Y SISTEMICO.	0.9 %	0.5 %

LOS EFECTOS DE LA SK Y LA rt-PA NO PARECEN DIFERIR EN NINGUNO DE SUS ASPECTOS CLINICOS IMPORTANTES.

LA INCIDENCIA DE HEMORRAGIAS IMPORTANTES Y LEVES FUE CONSIDERABLEMENTE SUPERIOR DESPUES DEL TRATAMIENTO ADICIONAL CON HEPARINA. NO OBSTANTE SE REDUJO LA FRECUENCIA DE REINFARTO Y DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR Y SISTEMICO.

CONCLUSION DE ACUERDO A LOS AUTORES

1. EL RESULTADO MAS LLAMATIVO DEL ESTUDIO FUE EL BAJO PORCENTAJE DE MORTALIDAD DEL 8.8% DESPUES DEL TRATAMIENTO TROMBOLITICO PARA TODOS LOS PACIENTES RANDOMIZADOS.
- 2.- NO PUDIERON OBSERVARSE DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA INCIDENCIA DE MORTALIDAD Y MORBILIDAD (INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA Y LESION VENTRICULAR IZQUIERDA) ENTRE LOS GRUPOS DE LA SK Y EC-PA.
- 3.- EL MAYOR PORCENTAJE DE REPERFUSION COMUNICADO EN LA BIBLIOGRAFIA PARA EL EC-PA NO CORRESPONDE A UNA MAYOR EFICACIA TERAPEUTICA.
- 4.- LA ANTICOAGULACION POST-TROMBOLITICA CON HEPARINA NO PARECE APORTAR UN BENEFICIO CLINICO SIGNIFICATIVO EN LOS PACIENTES CON IAM QUE YA TOMABAN ASPIRINA, NO OBSTANTE, A LA ADMINISTRACION ADICIONAL DE HEPARINA SE ASOCIO UN AUMENTO SIGNIFICATIVO DE COMPLICACIONES HEMORRAGICAS Y LA PROTECCION FRENTE A PROCESOS TROMBOEMBOLITICOS.
- 5.- EN BASE A LOS PRESENTES RESULTADOS, LA RELACION BENEFICIO-COSTO RESULTA SER UN CRITERIO MUY IMPORTANTE PARA LA ELECCION ENTRE DOS AGENTES TROMBOLITICOS DE EFICACIA CLINICA SIMILAR.

SEGUNDO ESTUDIO INTERNACIONAL DEL GRUPO COLABORATIVO PARA
EL ESTUDIO DE LA SOBREVIVENCIA AL INFARTO (ISIS 2)

LA ESTREPTOKINASA Y LA ASPIRINA EN LA TERAPIA DEL INFARTO AGUDO DEL MIO-
CARDIO: UN ENSAYO DE 17.187 CASOS (ISIS) II FASE

DURANTE LOS AÑOS 60 Y 70 SE EFECTUARON VARIOS ENSAYOS SOBRE LA TERAPEUTICA FIBRINOLITICA (PRINCIPALMENTE ACERCA DE LA ESTREPTOKINASA INTRAVENOSA) ESTOS ESTUDIOS ERAN PEQUEÑOS, NINGUNO INCLUYO MAS DE 750 PACIENTES QUE PROPORCIONARON RESULTADOS APARENTEMENTE CONFLICTIVOS, SIN EMBARGO UNA REVISION GENERAL DE SUS HALLAZGOS INDICO QUE LA TERAPIA FIBRINOLITICA PODRIA REDUCIR, LA MORTALIDAD ALREDEDOR DE UNA CUARTA PARTE, EN DOS GRANDES SERIES (GISSI Y ISIS) SE ADOPTO UN REGIMEN DE DOSIS INTRAVENOSAS ALTAS Y RAPIDAS QUE SE SABIAN ERAN CAPACES DE DISOLVER TROMBOS DE LAS ARTERIAS CORONARIAS Y DE CANALIZAR ARTERIAS CORONARIAS OCLUIDAS.

LOS MODELOS ANIMALES MOSTRABAN QUE LA TERAPIA FIBRINOLITICA ERA BUENA SI SE INICIABA EN LAS PRIMERAS HORAS DESPUES DE LA OCLUSION CORONARIA SIN EMBARGO, LA EVIDENCIA DE ENSAYOS PREVIOS () MOSTRABAN QUE LAS MORTALIDAD SE REDUCIA NO SOLO ENTRE LOS PACIENTES TRATADOS EN FORMA TEMPRANA (P. EJ. 0.6 HRS. DE INICIO DEL DOLOR) SINO TAMBIEN ENTRE AQUELLOS TRATADOS EN UN TIEMPO MAS TARDIO (P. EJ. 6-12 HRS. O MAS DEL INICIO DEL DOLOR) MUCHOS PACIENTES NO LLEGAN AL HOSPITAL HASTA VARIAS HORAS DESPUES DEL INICIO DEL DOLOR, DE MANERA QUE SE REQUIERE DE INFORMACION CONFIABLE DE CUALQUIER VENTANA DE TIEMPO CON RESPECTO AL BENEFICIO DERIVADO DE LA TERAPIA FIBRINOLITICA, POR LO TANTO EN EL ISIS 2 LOS PACIENTES ERAN ELEGIBLES HASTA 24 HORAS DESPUES DEL INICIO DEL DOLOR, AUNQUE EL PROPOSITO FUE SIEMPRE TRATARLES LO MAS FRONTO Y TEMPRANO QUE FUERA POSIBLE, UNA REVISION DE DIEZ ENSAYOS ALEATORIOS DE ASPIRINA A LARGO PLAZO O DE OTROS AGENTES ANTIPLAQUETARIOS EN PACIENTES CON HISTORIA DE UN INFARTO MIOCARDIO PREVIO, ENCONTRANDOSE UNA REDUCCION DEL 25% EN CUANTO A EVENTOS VASCULARES GRAVES REINFARTOS, AVC, ETC.) Y DOS ENSAYOS EFECTUADOS EN PACIENTES CON ANGINA INESTABLE, PROPORCIONARON RESULTADOS SEMEJANTES (51) NO OBSTANTE HUBO Poca EVIDENCIA DIRECTA SOBRE LA TERAPIA ANTIPLAQUETARIA EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO, PORQUE EL UNICO ENSAYO ALEATORIO FUE PEQUERO E INCLUIDO SOLO UNA TABLETA DE ASPIRINA, SIN ALGUN TRATAMIENTO POSTERIOR.

LA ASPIRINA ES EL AGENTE ANTIPLAQUETARIO MAS CONVENIENTE Y PRUBADO E INHIBE IRREVERSIBLEMENTE LA ADERENCIA PLAQUETARIA, DEPENDIENTE DE CICLOOXIGENASA,

AUNQUE 40 MG AL DIA LOGRARAN EVENTUALMENTE UNA INHIBICION VIRTUALMENTE COMPLETA. SE REQUIEREN DOSIS MAS GRANDES (160 MG UTILIZADA EN EL ISIS 2) PARA UN EFECTO RAPIDO AL PRIMER DIA DE TRATAMIENTO LAS DOSIS MUCHO MAS GRANDES PUEDEN TENER MUY POCO O NINGUN EFECTO ANTIEMBOLICO ADICIONAL Y SON MAS GASTRO TOXICAS. EN EL ISIS 2 LAS TABLETAS SE CONTINUARON SOLAMENTE DURANTE EL PRIMER MES PORQUE LOS ENSAYOS PREVIOS HABIAN YA MOSTRADO QUE LA TERAPIA ANTIPLAQUETARIA INICIADA DESPUES DE LAS PRIMERAS SEMANAS ES BENEFICA.

RESULTADOS

SE DISTRIBUYO AL AZAR A 17.187 PACIENTES ENTRE EL 5 DE MARZO DE 1985 Y EL 31 DE DICIEMBRE DE 1987. EL GRAN TAMAÑO DE ESTA MUESTRA ASEGURO UN BUEN EQUILIBRIO ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.

EN EL CASO DE AQUELLOS QUE SE DIERON DE ALTA VIVOS, LA INFUSION SE COMPLETO EN EL 98% DE LOS PACIENTES ASIGNADOS A PLACEBO Y 92% A LOS ASIGNADOS A ESTREPTOKINASA.

PUESTO QUE EL EFECTO FIBRINOLITICO DE UNA INFUSION QUE SE HA INTERRUPTIDO (USUALMENTE DEBIDO A UN EFECTO COLATERAL) PUEDE SER SUSTANCIAL EL CUMPLIMIENTO EFECTIVO DEL TRATAMIENTO EN LOS ASIGNADOS A ESTREPTOKINASA DEBE DE ESTAR MUY PROBABLEMENTE POR ARRIBA DEL 92% PARA LA ASPIRINA. EL 94% DE LOS PACIENTES QUE SE DIERON DE ALTA VIVOS TAMBIE EN LOS GRUPOS ACTIVO COMO PLACEBO. CONTINUO CON SUS TABLETAS DE ENSAYO DURANTE TODA SU ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA. CUANDO OCURRIERON 9 DECIMAS PARTES DE LA MORTALIDAD A LAS 5 SEMANAS (DE MANERA QUE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ENTRE LOS FALLECIDOS ANTES DE LA SEMANA 5 DEBE HABER SIDO DE 90-95%).

COMPARACION DEL GRUPO SK VS PLACEBO

GRUPO SK = 8.592 GRUPO PLACEBO = 8.595

EFECTO SOBRE LA MORTALIDAD VASCULAR EN LAS PRIMERAS 5 SEMANAS Y DESPUES

DURANTE LAS PRIMERAS 5 SEMANAS HUBO 791 (9.2%) DE MUERTES VASCULARES EN EL GRUPO ASIGNADO A ESIREPTORINASA EN COMPARACION CON 1.029 (12%) EN EL GRUPO PLACEBO. ESTA REDUCCION DEL 25% EN LAS PROBABILIDADES DE MUERTE EN EL GRUPO SK ES ALTAMENTE SIGNIFICATIVO (2p MENOR DE 0.000001) CON UN INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%. LA MORTALIDAD TEMPRANA COMO TARDIA PERMANECE ALTAMENTE SIGNIFICATIVA (2p MENOR DE 0.00001) LAS MUERTES NO VASCULARES SE DISTRIBUYERON UNIFORMEMENTE (32 VS 32) DE MANERA QUE LA MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS TANTO EN LAS PRIMERAS 5 SEMANAS COMO EN TODO EL PERIODO DE ESTUDIO HASTA EL PRIMERO DE ENERO DE 1988.

RESUMEN DE DISTRIBUCION DE GRUPOS Y TRATAMIENTO

17.137 PACIENTES

417 HOSPITALES

TRATAMIENTO EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE INICIO DEL DOLOR (MEDIA 5 HRS)

GRUPO A: 1.5 MILLONES DE SK EN 1 HORA

GRUPO B: ASA 160 MG AL DIA DURANTE 1 MES

GRUPO C: AMBOS TRATAMIENTOS

GRUPO D: NINGUNO DE ELLOS.

MORTALIDAD A LAS 5 SEMANAS

GRUPO A: SK 719/8.592 (9.2%) VS 1.029/8.595 (12%) DE PLACEBO REDUCCION DE PROBABILIDADES 25% P MENOR DE 0.00001 DESVIACION STANDARD 4.

GRUPO ASA: 804/587 (9.4%) VS 1016/8600 (11.8%) PLACEBO ORAL REDUCCION DE PROBABILIDADES 23% P MENOR DE 0.00001 DESVIACION STANDARD 4.

GRUPO ASA + SK 343/4.292 (8.0%) VS 568/4.300 (13.2%) PLACEBO REDUCCION DE PROBABILIDADES 42% 2P MENOR DE 0.0001 REDUCCION STANDARD 5 INTERVALO DE CON. TA DE 34-50

TIEMPO DE INICIO DEL TRATAMIENTO Y SU RELACION CON MORTALIDAD VASCULAR

ENTRE LOS PACIENTES DISTRIBUIDOS AL AZAR EN LAS HORAS 0-4 5-12 13-24 DESPUES DEL INICIO DEL DOLOR LAS REDUCCIONES DE LAS PROBABILIDADES DE MUERTE VASCULAR FUERON

0-4: 35 (\pm 6)% ENTREPTOKINASA SOLA

5-12: 16 (\pm 7)%

13-24: 2 (\pm 12)%

0-4: 26 (\pm 7)% ASA SOLA

5-12: 21 (\pm 7)%

13-24: 21 (\pm 12)%

0-4: 53 (\pm 8)% COMBINACION DE AMBOS FARMACOS

5-12: 32 (\pm 9)%

13-24: 38 (\pm 15)%

INTERVALO DE TIEMPO EN HORAS

REDUCCION DE PROBABILIDADES DE MUERTE

	SK	SK + ASA
0-4 HRS	35 \pm 6	53 \pm 8
5-24 HRS	17 \pm 6	33 \pm 7

REACCIONES ADVERSAS

TIPO DE REACCION

INCIDENCIA %

SK	PLACERO	EXCESO ABSOLUTO
n=8.593	n=8.595	%

HIPOTENCIA Y/O

BRADICARDIA 10.0 2.0 7.9

REACCIONES ALERGICAS n=4.4 n=0.9 3.5

SHOCK ANAFILACTICO n= NINGUN CASO PUDO SER CONFIRMADO.....

HEMORRAGIAS MENORES n=3.5 n=1.0 n=2.5

HEMORRAGIAS MAYORES n=0.5 n=0.2 n=0.3

HEMORRAGIAS CEREBRALES n=0.1 n=0.0 n=0.1

LA ESTREPTOKINASA SE ASOCIO A UN EXCESO DE CASOS DE SANGRADO QUE PRECISARON TRANSFUSION (0.5 VS 0.2%) Y DE HEMORRAGIAS CEREBRALES CONFIRMADAS (0.1% VS 0.0%) SI BIEN SE ACOMPAÑÓ DE MENOS ICTUS NO HEMORRAGICOS (0.6% VS 0.8%) ESTOS ICTUS RESTANTES PODIAN HABER INCLUIDO HEMORRAGIAS GENERALES NO INCLUIDAS POR FALTA DE PRECISION EN EL DX. PERO NI AUN ASI HABRIA INCREMENTO EN LA CIFRA TOTAL DE ICTUS (0.7% DE LA SK VS 0.8 DEL PLACEBO).

EL ASA REDUJO SIGNIFICATIVAMENTE LA INCIDENCIA DE REINFARTO NO FATAL (1.0% VS 2.0) Y DE ICTUS NO FATAL (0.3% VS 0.6%) SIN COMPORTAR NINGUN INCREMENTO SIGNIFICATIVO EN LAS HEMORRAGIAS CEREBRALES NI EN LOS SANGRADOS QUE REQUIERAN TRANSFUSION.

LA ADMINISTRACION EXCLUSIVA DE SK SE ACOMPAÑO DE UN INCREMENTO DE REINFARTOS NO FATALES. HECHO QUE PARECIA EVITARSE TOTALMENTE AL AÑADIR ASA. LOS PACIENTES QUE RECIBIERON TRATAMIENTO COMBINADOS SUFRIERON SIGNIFICATIVAMENTE MENOS REINFARTOS (1.8% VS 2.9%) ICTUS (0.6% VS 1.1%) Y DEFUNCIONES QUE EN RELACION AL GRUPO PLACEBO.

LAS DIFERENCIAS EN LA MORTALIDAD VASCULAR Y EN LA DE CUALQUIER ETIOLOGIA TRAS ADMINISTRAR SK O ASA SEGUIAN SIENDO ALTAMENTE SIGNIFICATIVAS (2 P MENOR DE 0.001 EN CADA CASO) DESPUES DE UNA MEDIANA DE 15 MESES DE SEGUIMIENTO.

ISIS 3.

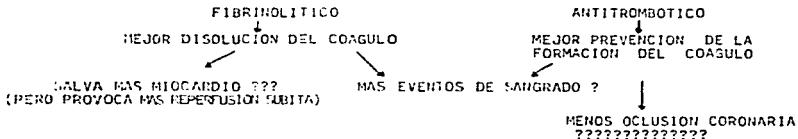
GRUPO OPERATIVO DEL ISIS 3 (TERCER ESTUDIO INTERNACIONAL SOBRE SUPERVIVENCIA TRAS EL INFARTO DE MIOCARDIO).

A MEDIADOS DE ENERO 31 DE 1991 EL ESTUDIO RANDOMIZADO HABIA REGISTRADO 46.000 PACIENTES CON IAM EN MAS DE 900 HOSPITALES EN EUROPA, EUA, ASI COMO EN NUEVA ZELANDA EN UN LAPSO DE 18 MESES. 42.000 DE ESTOS PACIENTES FUERON RANDOMIZADOS EN EL ISIS 3 EN TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO FIBRINOLITICO (14.000 DE CADA GRUPO SK VS TPA VS APSAC).

ISIS EN EL IAM EL BALANCE DEL RIESGO BENEFICIO

LA RAPIDA-DISOLUCION DEL TROMBO CORONARIO PUEDE PRESERVAR AL MIOCARDIO PERO PARADOJICAMENTE PUEDE TAMBIEN PROVOCAR UNA REPERFUSION SUBITA CON LAS CONSECUENCIAS YA CONOCIDAS. LA TERAPIA FIBRINOLITICA LISA EL COAGULO INTRACORONARIA, PERO TAMBIEN OTROS TIPOS DE TROMBOS CAUSANDO UN INCREMENTO EN LOS EVENTOS HEMORRAGICOS Y SANGRADO.

REGIMENES MAS AGRESIVOS. QUIZAS INVOLUCREN LA ADMINISTRACION DE HEPARIN, QUE PUEDE PREVENIR ALGUNA OCLUSION DE LA ARTERIA CORONARIA QUE SIGA A LA TERAPIA FIBRINOLITICA CON EL RIESGO DE CAUSAR HEMORRAGIA CEREBRAL Y OTRO TIPO DE HEMORRAGIAS.



EL PROPOSITO DEL ESTUDIO ISIS 3 ES DETERMINAR LOS EFECTOS SOBRE LA SOBREVIVENCIA Y EL BALANCE RIESGO BENEFICIO DE LOS DIFERENTES REGIMENES FIBRINOLITICOS A SABER:

1. ESTEPTOKINASA (SK)
2. ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO (TPA)
3. ANISOLYLATED PLASMINOGEN STREPTOKINASA ACTIVATOR COMPLEX (APSAC)

ASI MISMO EL ESTUDIO ISIS 3 REvisa LOS DIFERENTES REGIMENES ANTITROMBOTICOS (ASPIRINA SOLO VS ASPIRINA + HEPARINA).

REGIMENES FIBRINOLITICOS.

SK (ESTREPTOKINASA IV EN INFUSION 1.5 MILLONES EN 60 MINUTOS) LA INFUSION FORMA RAPIDAMENTE UN COMPLEJO ACTIVO CON LA PEQUENA PROPORCION DE PLASMINOGENO CIRCULANTE, QUE ACTUA ENZIMATICAMENTE PARA ACTIVAR CASI TODOS LOS REMANENTES DE LA CIRCULACION DE PLASMINOGENO ASI COMO ALGO DEL PLASMINOGENO DEL TROMBO QUE AL CONVERTIRSE EN PAISMINA ATAACA LA FIBRINA DE CUALQUIER TROMBO Y AL FIBRINOGENO DE LA SANGRE, LOS EFECTOS DEL COMPLEJO ACTIVADOR ES DE CORTA VIDA CON VIDA MEDIA DE 20 MINUTOS, PERO LA DEPLECION DE FIBRINOGENO PERSISTE POR VARIAS HORAS, LA SK ES EL FIBRINOLITICO MAS EXTENSIVAMENTE ESTUDIADO Y VARIOS ESTUDIOS HAN DEMOSTRADO QUE REDUCE LA MORTALIDAD, PARTICULARMENTE EN AQUELLOS PACIENTES TRATADOS EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE INICIO DEL DOLOR.

APSAC

(COMPLEJO ACTIVADOR PLASMINOGENO/ESTREPTOKINASA ALIADO): INFUSION IV 20 U EN 30 MINUTOS, ESTE ES EL MISMO COMPLEJO ACTIVADOR PERO CON UN GRUPO ACIL, DISOLVEDO EN EL SITIO CATALITICO, QUE PERMITE NIVELES CONSTANTES DESDE EL INICIO DE SU ADMINISTRACION, VIDA MEDIA DE 100 MINUTOS, DEBE DE ADMINISTRARSE EN TIEMPO CORTO EL APSAC TIENE UNA AFINIDAD POR LOS TROMBOS, PERO EN ADICION A CUALQUIER ACCION LOCAL PRODUCE MARCADA DEPLECION DEL FIBRINOGENO QUE PUEDE PERSISTIR POR VARIAS HORAS CON UN EFECTO ANTICOAGULANTE SOSTENIDO, LOS ESTUDIOS SON MENOS EXTENDIDOS QUE EN RELACION A LA SK, HA MOSTRADO QUE REDUCE LA MORTALIDAD EN LAS PRIMERAS 6 HORAS.

LPA (ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO) INFUSION IV 0.6MG/KG EN 4 HORAS DISTINTO DEL COMPLEJO ACTIVADOR PLASMINOGENO/ESTREPTOKINASA QUE ACTIVA EFICIENTEMENTE AL PLASMINOGENO LIBRE CUANTO QUE SE ENCUENTRE Y SOLO CUANDO VA LIGADO A LA FIBRINA POR LA QUE TIENE UNA ALTA AFINIDAD, PRODUCE MAS RAPIDA EVIDENCIA DE REPERFUSION QUE LA SK O EL APSAC, PERO PRODUCE UNA MENOR MARCADA DEPLECION DEL FIBRINOGENO QUE EL SK Y EL APSAC OTRA DIFERENCIA ES QUE SE TRATA DE UNA PROTEINA HUMANA A COMPARACION DE PROTEINA BACTERIANA QUE CAUSA MAS FENOMENOS ALÉRGICOS U OTRAS REACCIONES INMUNOLOGICAS COMO LA SK Y EL APSAC EL LPA SE LEUQUE POR UN GEN HEREDADO EN UNA CADENA HERED. PRODUCE A LOS 90 MINUTOS UN 70% DE EXITO EN LA REPERFUSION COMO LO MUESTRAN LOS ESTUDIOS 1915 3 ASSE () Y MEJORO LA FUNCION VENTRICULAR COMO LO MUESTRA EN EL ESTUDIO ASIS 3.

LOS TRES AGENTES FIBRINOLITICOS, TIENEN SU ACCION POR GENERACION DE LA PLASMINA A PARTIR DE SU PRECURSOR INACTIVO EL FIBRINOGENO, QUE SE ENCUENTRA LIBRE EN LA CIRCULACION E INCORPORADO AL TROMBO, LOS TRES DISUELVEN EL TROMBO Y DEPLETEN LOS NIVELES CIRCULANTES DEL FIBRINOGENO (MAJORMENTE LA SK Y EL APSAC) PRODUCIENDO UN EFECTO ANTICOAGULANTE, QUE PERSISTE POR VARIAS HORAS ANTES QUE LOS NIVELES DE FIBRINOGENO RETORNEN A LO NORMAL.

SE CUESTIONA EL INVESTIGADOR EN RELACION A SIENDO (MAS SANGRADO) BENEFICIO (EVITAR LA FORMACION DE NUEVOS COAGULOS Y DISMINUIR LA VISCOSIDAD DE LA SANGRE) DEL MISMO MODO LA DISOLUCION DEL COAGULO PUEDE SER ARRIESGADO POR LESIONES DE REPERFUSION CEREBRAL, HEMORRAGICAS ETC. O PROTECTOR POR REPERFUSION CORONARIA EN EL CASO DEL LPA, PARECE SER SUPERIOR SU EFICACIA DE REPERFUSION A LOS 10 MINUTOS EN COMPARACION CON SK Y APSACA PERO TAMBIEN AUMENTA EL PORCENTAJE DE HEMORRAGIAS CEREBRALES COMO LO MUESTRA EL ESTUDIO DENOMINADO GENETECH:

PERO ESTA REACCION DEPENDIO DE LA DOSIS:

GENETECH tPA DOSIS	PACIENTES	HEMORRAGIA INTRACRANEAL
1-1.4 mg/kg	237	0.4%
100 mg	3272	0.4%
150 mg	1779	1.3%

COMPARACION DE LOS TRES ESQUEMAS FIBRINOLITICOS

MORTALIDAD

AGENTE FIBRINOLITICO Y NOMBRE DEL ESTUDIO	MUERTES/PACIENTES FIBRINOLITICO/CONTROL	REDUCCION DE PROBABILIDAD DE MUERTE \pm DS.
SK (GISSI 1/SARLISIS 2)	1016/11057 9.1%	1332/11106 11.9%
ANMO (AIMI)	40/624 6.4%	77/634 12.1%
tPA (ASSET)	102/2516 7.2%	245/2495 9.8%

TOCOS LOS TRATAMIENTOS SE INICIARON ANTES DE LAS 6 HORAS DEL INICIO DE DOLOR
TOCOS DEMOSTRARON MEJORAR LA FUNCION VENTRICULAR ()
A PESAR DE LA EFICACIA DEL tPA A LOS 90 MINUTOS ES SUPERIOR SOBRE LA SK EN
ANOS REGIMENES SE ADMINISTRO HEPARINA Y NO MOSTRO DIFERENCIA ESTADISTICA
SOBRE LA MEJORA EN LA FUNCION VENTRICULAR ()

EN EL ESTUDIO GISSI 2 EL tPA Y LA SK FUE COMPARADA EN RELACION A LA FUNCION
VENTRICULAR SIN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ASI COMO EN LA MORTALIDAD QUE
TAMPOCO MOSTRO DIFERENCIAS 9.0% EN EL GRUPO DEL tPA Y 8.5% EN EL GRUPO DE
SK.

EN EL GISSI 2 SE APRECIO INCREMENTO DE LOS EVENTOS CEREBRALES EN EL GRUPO DE
tPA 138 PACIENTES VS 93 PACIENTES EN EL GRUPO SK. 2P MEJOR DE 0.01.

TERAPIA ANTITROMBOTICAA S A

LA ACTIVIDAD PLAQUETARIA SE ENCUENTRA INCREMENTADA EN EL IAM. PARTICULARMENTE DESPUES DE LA TERAPIA FIBRINOLITICA, CON UN RIESGO ADICIONAL DE REINFARTO Y DE EVENTOS GENERALES. UNA DOSIS DE 150 MG DE ASA COMO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO EN LA PRIMERA HORA Y SU EFECTO PUEDE PERSISTIR DURANTE ALGUNOS DIAS. EL ESTUDIO ISIS MOSTRO QUE 162 MG-DIA POR UN MES PUEDE REDUCIR EL PORCENTAJE DE MUERTE, REINFARTOS Y EVENTOS VASCULARES.

MORTALIDAD VASCULAR A LAS 5 SEMANAS

TRATAMIENTO CONVENCIONAL SOLA = 13.2% DE MUERTES

ASPIRINA SOLA = 10.7% DE MUERTES

ESTREPTOKINASA SOLA = 10.4% DE MUERTES

TRATAMIENTO CONVENCIONAL
SK Y ASA +

PORCENTAJE DE REINFARTOS

ESTREPTOKINASA SOLA 3.8%

SK + ASA 1.8%

UNA REDUCCION DIARIA POR EJEMPLO DE 75 A 80 MG SOLO ES VALIDO PARA SU USO CRONICO Y UNA POCOS DIAS PARA QUE EJERZA SU EFECTO ANTIPLAQUETARIO EN FORMA ADECUADA. 150 MG O MAS PUEDEN SER NECESARIOS PARA ADECUAR SU EFECTO ANTIPLAQUETARIO EN LOS PRIMEROS DIAS DEL IAM. (EL ESTUDIO ISIS SUGIERE 165 MG Y EL ESTUDIO GISSI 2 SUGIERE 325 MG).

FUNCION VENTRICULAR

HEMOS OBSERVADO EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS COMO EL FACTOR TIEMPO A SIDO LA LLAVE PARA LA DRAMATICA DISMINUCION DE LA MORTALIDAD. TANTO EN LA FASE HOSPITALARIA COMO A 1 AÑO, TODO ELLO VA EN INTIMA RELACION DE LA CANTIDAD DE MUSCULO RESCATADO COMO LO MUESTRA LA SIGUIENTE TABLA DE MORTALIDAD A 1 AÑO DEL ESTUDIO GISSI.

	<u>NO PACIENTES</u>	<u>MORTALIDAD</u>		<u>P</u>
		SK %	PLACE 80 %	
EN EL HOSPITAL	11.712	10.7	13.0	0.0002
A UN AÑO	11.697	17.2	19.0	0.008

EN RELACION A LOS DIFERENTES AGENTES TROMBOLITICOS, LA ESTREPTOKINASA EN FORMA SISTEMICA A DEMOSTRADO SER EFECTIVA EN REDUCIR LA MORTALIDAD Y EL ACTIVADOR RECOMBINANTE TISULAR DEL PLASMINOGENO (rt-PA) PARECE SER MAS FIBRINO ESPECIFICO Y MAS EFICIENTE PARA LA REPERFUSION CORONARIA COMO LO MUESTRA LA SIGUIENTE TABLA.

<u>ESTUDIO/AÑO</u>	<u>NO PACIENTES</u>	<u>RECANALIZACION</u>		
		SK	rt-PA	P
TIMI/1985	214	35	60	0.001
EUROPEAN/1985	123	55	70	0.05
PAIMS/1988	118	74	81	NS
WHITE/1989	270	75	76	NS

LO QUE SUGIERE QUE A MAYOR ESPECIFICIDAD MEJOR PERFIL RIESGO/BENEFICIO Y DESDE LUEGO A MAYOR REPERFUSION MEJOR FUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA, Y CONSECUENTEMENTE MAYOR EFICACIA EN REDUCIR LA MORTALIDAD EN EL IAM.

ES CONOCIDO EL PAPEL PRONOSTICO DE LA CANTIDAD DE MUSCULO DAÑADO Y LA FRACCION DE EYECCION. FINE PROPONE UNA ECUACION PARA PRONOSTICAR LA FRACCION DE EYECCION A LOS 6 DIAS DEL IAM, TOMANDO EN CONSIDERACION:

HORAS ENTRE EL INICIO DEL DOLOR E INICIO DE LA APLICACION DE SK = TS
 HORAS DE DOLOR DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE SK = DP
 NIVELES DE CPK INICIAL (ICK) Y MAXIMO DE CPK (MCK) =

$$EF = 69 - 0.0050 (MCK) - 3.7 (TS) - 1.8 (DP) \text{ CON UN COEFICIENTE DE CORRELACION}$$

EN EL INFARTO ANTERIOR, LA FRACCION DE EYECCION RELACIONADA AL AREA DEL INFARTO Y EL INDICE DE DIFUSION FUERON SIMILARMENTE PREDICABLES COMO LO MUESTRA LA SIGUIENTE TABLA.

TOCOS LOS PACIENTES	R VALOR
FE = 70 - 0.00073 (MCK) - 2.8 (TS)	0.34
IREF = 60 - 0.0134 (MCK)	0.20
ID = 11 + 0.30 (MCK) + 146 (TS)	0.49
INFARTO ANTERIOR	
FE = 69 - 0.0050 (MCK) - 3.7 (TS) - 1.8 (DP)	0.50
IRE F = 70 - 0.0111 (MCK) - 6.9 (TS)	0.52
ID = 87 + 0.30 (MCK) + 177 (TS)	0.56
INFARTO INFERIOR	
FE = 75 - 0.0079 (MCK) = 0.58 (TCPK)	0.32
IRE F = 61 - 0.016 (MCK)	0.25
ID = -65 + 0.31 (MCK) + 22 (TCPK)	0.40

PCK = NIVEL PICO DE CREATIN FOSFOKINASA
 TCPK = TIEMPO DE LA ADMISION A NIVEL MAXIMO DE CPK EN HORAS
 TS = TIEMPO DE INICIO DEL DOLOR A INICIACION DE LA SK EN HORAS
 DP = TIEMPO DE LA INICIACION DE LA SK A RETIRO DEL DOLOR EN HORAS
 FE = FRACCION DE EYECCION GLOBAL
 IFE = FRACCION DE EYECCION REGIONAL RELACIONADA AL INFARTO
 ID = INDICE DE DISFUNCION

()

LOS CAMBIOS EN EL MIOCARDIO DESPUES DEL IAM, ES IMPORTANTE RECORDAR LA OCLUSION DE LA ARTERIA CORONARIA CAUSA UNA SECUENCIA DE EVENTOS SUTITOS EN EL MIOCARDIO DISTAL, INICIALMENTE HAY UNA INSUFICIENCIA DE RELAJACION Y CONTRACCION, ELEVACION DEL SEGMENTO ST, DOLOR ESPONTANEO Y ARRITMIAS, ESTO EN LOS PRIMEROS MINUTOS DESPUES DE LA OBLSTRUCCION DE LA ARTERIA CORONARIA, EL MIOCARDIO ISQUEMICO ESTA DEPLETADO DE ATP, EL ADENO SIN DIFOSFATO ACUMULADO (ADP) ES ROTO A AMP Y FINALMENTE ADEHOSIN, ESTOS ACOMTECIMIENTOS DURAN VARIOS DIOS HASTA QUE EL ADEHOSIS ES RESISTENTIZADO, LA MICRO SCOPIA ELECTRONICA MUESTRA ACUMULO DE CALCIO EN LAS CELULAS Y DAÑO MITOCONDRIAL, EL LACTATO CAUSA CAMBIOS OSMOTICOS LESIONANDO LA MEMBRANA DEL SARCOLEMA DARANDO IRREVERSIBLEMENTE LA CELULA, ESTO OCURRE A LAS 2-4 HRS DE LA INTERRUPCION DEL FLUJO SANGUINEO, PERO TAMBIEN DEPENDE DEL CONSUMO DE OXIGENO DEL MIOCARDIO Y DE LA EXTENSION Y CALIDAD DEL FLUJO COLATERAL, EN LOS SUJETOS NORMALES EL MAYOR FLUJO COLATERAL ES CERCA DEL EPICARDIO, LA NECROSIS INICIADA EN EL EN CARDIO DESPUES DE 30 MINUTOS ALCANZA AL EPICARDIO A LAS 3-4 HRS., POR LO QUE EL MEDICO DEBE RECORDAR LOS CAMBIOS EN FUNCION DEL TIEMPO.

INSUFICIENCIA FUNCIONAL..... 30 MINUTOS
 60 MINUTOS
 NECROSIS 1.5 A 4 HORAS

EL ULTIMO FACTOR PRONOSTICO DEPENDE DE LA EXTENSION DEL INFARTO Y ES VALORADO EN FORMA INMEDIATA, ASI COMO AL AÑO Y RELACIONADO A LA FRACCION DE EYECCION RESIDUAL DE VENTRICULO IZQUIERDO, SI LA MORTALIDAD, LA MORBILIDAD Y EL PRONOSTICO HAN MEJORADO SIGNIFICA QUE EL MIOCARDIO FUE SALVADO ANTES DE OCURRIR EL INFARTO, POR LO QUE EL TRATAMIENTO EN LA FIBRINOLISIS VA DIRIGIDO A ABRIR LA ARTERIA CORONARIA ANTES DE PROVOCAR DAÑO.

EN LA MAYORIA DE LOS ESTUDIOS, LA ANGIOGRAFIA VENTRICULAR IZQUIERDA FUE EFECTUADA DENTRO DEL 6to. DIA DEL IAM, SE EXAMINA TAMBIEN EL SCORE DE QRS, FRACCION DE EYECCION VENTRICULAR IZQUIERDA GLOBAL Y REGIONAL AL AREA DE INFARTO INDICE DE DISFUNCION, CPK EN PLASMA, GOTS:MAN Y COLS () LOS SUBDIVIDEN EN SUB-GRUPOS PROMER INFARTO/INFARTO SUBSECUENTE INFARTO INFERIOR/INFARTO ANTERIOR, SE CONSIDERA TAMBIEN TIEMPO DE LA ADMINISTRACION DE LA TERAPIA TROMBOLITICA (MENOS O MAS DE 2 HORAS) DURACION DEL DOLOR (MENOS O MAS DE 4 HORAS) GRADO DE ESTEROSIS RESIDUAL EN LA ARTERIA CORONARIA RELACIONADA AL AREA DEL INFARTO (CORS DEL 60-65 SITIO PRECISO DE LESIO DE LA ARTERIA AFECTADA, NUMERO DE VASOS CON LESION SIGNIFICATIVA Y LA PRESENCIA DE UNA SIGNIFICATIVA CIRCULACION COLATERAL. DE TODOS ESTOS FACTORES EL SITIO DEL INFARTO Y EL TIEMPO DEL INICIO DEL DOLOR HASTA LA ADMINISTRACION DEL TROMBOLITICO FUERON LOS MAS SIGNIFICATIVOS FACTORES PRONOSTICOS. SE SALVO MAS MUSCULO EN INFARTO ANTERIOR CUANDO LA SK FUE ADMINISTRADA DENTRO DE LAS 2 PRIMERAS HORAS DE INICIADO EL DOLOR, ASI COMO UNA DURACION DEL DOLOR

DE MENOS DE 4 HORAS, SI LA ARTERIA FUE REFUNDIDA Y LA ESTENOSIS RESIDUAL FUE MENOR DE 75%.

HARVE Y COLS () EN UN ESTUDIO DOBLE CIEGO DE 219 PACIENTES CON IAM DENTRO DE LAS PRIMERAS 4 HORAS DE INICIO DEL DOLOR, FUERON RANDOMIZADOS Y ASIGNADOS AL TRATAMIENTO CON SK EN UN GRUPO Y PLACEBO EN EL GRUPO CONTROL, AMBAS EN INFUSION DURANTE 30 MINUTOS.

EL OBJETIVO ERA MEDIR LA MEJORIA DE LA FUNCION Y VENTRICULAR EN LOS PACIENTES CON UN PRIMER INFARTO, LOS PACIENTES ERAN CAPACES DE RECIBIR DE TABLOQUEADORES (PROBANOLOL) ASI COMO HEPARINA EN UN LAPSO DE 48 HORAS Y UNA COMBINACION DE DOS BAJAS DE ASPIRINA 1 DIFIRID/MOL FUE ADMINISTRADA EN AMBOS GRUPOS. LA CINEANGIOGRAFIA FUE REALIZADA A LAS 3 SEMANAS.

LOS PACIENTES TRATADOS CON SK LA FRACCION DE EYECCION FUE MEJOR EN UN 6% (SK 59-10.5% VS PLACEBO 55 + -13.5%) P MENOR DE 0.005 CON MAYOR BENEFICIO EN LOS PACIENTES CON INFARTO ANTERIOR E INFERIOR. LA FUNCION VENTRICULAR FUE MEJORADA SIN TOMAR EN CUENTA LA ACCION DEL PROBANOLOL.

EN EL DIA 30 LA SOBREVIVENCIA ERA SUPERIOR EN EL GRUPO DE SK (2 MUJERES DE 79 PACIENTES 2.5%) COMAPRADOS CON 12 MUERTES DE 93 PACIENTES 12.9% DEL GRUPO PLACEBO LA FRECUENCIA DE REINFARTOS Y LA NECESIDAD DE CIRUGIA FUE SIMILAR EN AMBOS GRUPOS. LOS ESTUDIOS MAYORES COMO ISIS 2 ISIS 3 GISSI 2 CONFIRMAN ESTOS HECHOS.

LA EXPERIENCIA EUROPEA CON ACTIVADOR TISULAR
DEL PLASMINOGENO RECOMBINANTE EN EL IAM

CUANDO EL ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO RECOMBINANTE (rt-PA) SE ENCONTRO DISPONIBLE PARA SU INVESTIGACION CLINICA 2 INVESTIGACIONES CLINICAS FUERON INICIADAS. EN EL IAM, ESTOS ESTUDIOS FUERON DIRIGIDOS POR EL GRUPO DE ESTUDIO COOPERATIVO DEL ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO RECOMBINANTE. MOSTRANDO EFICACIA EN SU ADMINISTRACION IV CORROBORADA POR ANGIOGRAFIA. EL (rtPA) FUE COMPARADO CON PLACEBO EN 6 CENTROS EUROPEOS Y CON LA STREPTOKINASA (SK) EN OTROS 7 CENTROS.

SELECCION DE PACIENTES Y PROCTOLO EXPERIMENTAL.

CRITERIOS DE ADMISION:

- 1) PACIENTES MENORES DE 70 AÑOS
- 2) MENOS DE 6 HORAS DE INICIO DEL DOLOR
- 3) DOLOR ANGINOSO DE MAS DE 30 MINUTOS DE DURACION
ELEVACION DEL SEGMENTO ST DE MAS DE 2mm EN 2 O MAS DERIVACIONES STANDARD O DE 3 mm EN 2 O MAS DERIVACIONES PRECORDIALES.

CRITERIOS DE EXCLUSION: SHOCK CARDIOGENICO
CONTRAINDICACIONES HABITUALES DE DROGAS TROMBOLITICAS.

TODOS LOS PACIENTES RECIBIAN TERAPIA CONVENCIONAL DEL IAM.

rt-PA: 0.75 mg-kg o PLACEBO por 90 MINUTOS

rt-PA: 0.75 mg-kg o STREPTOKINASA 1.500.000 IU

EN 60 MINUTOS

METILPREDNISOLONA 0.5 gr

+ 0.5 gr DE ACIDO ACETYL IV

LA ARTERIOGRAFIA CORONARIA FUE REALIZADA ENTRE 75 Y 90 DESPUES DE INICIADA LA INFUSION DE LAS DROGAS EN ESTUDIO. 2 OBSERVACIONES FUERON REQUERIDAS PARA ARTERIA CORONARIA DERECHA Y 3 PARA LA IZQUIERDA NO SE ADMINISTRARON DROGAS ANTIARITMICAS PROFILACTICAMENTE, PERO SE USARON SI SE REQUIRIERON.

EVALUACION DE LA ANGIOGRAFIA

CADA ESTUDIO FUE INTERPRETADO POR UN PANEL DE EXPERTOS CARDIOLOGOS Y RADIOLOGOS. SE UTILIZO EL SIGUIENTE CODIGO DE ACUERDO AL SEGMENTO AFECTADO.

- 0: VASO NORMAL
- 1: ESTENOSIS MODERADA MENOR DEL 50% DEL DIAMETRO DEL VASO.
- 2: ESTENOSIS MODERADA MAYOR DEL 50% PERO MENOR DEL 90%.
- 3: ESTENOSIS SEVERA MAYOR DEL 90% DEL DIAMETRO DEL VASO PERO EL VASO DISTAL SE LLENA COMPLETAMENTE.
- 4: OCLUSION SUBTOTAL EL VASO DISTAL NO SE LLENA CON EL CICLO CARDIACO
- 5: OCLUSION TOTAL CON O SIN LLENADO COLATERAL

ANALISIS DE LA SANGRE

SE SOLICITO EN TODOS LOS PACIENTES:

- 1. FIBRINOGENO
- 2. PRECIPITACION DEL SULFATO DE SODIO
- 3. PRODUCTO DE DEGRADACION DE LA FIBRINA
- 4. ANTIGENO PL-PA

COMPARACION DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

LOS 2 GRUPOS FUERON SIMILARES EN CUANTO A EDAD, SEXO, RAZA, LOCALIZACION DEL SITIO DEL INFARTO, PARAMETROS CARDIOVASCULARES Y EL INTERVALO ENTRE EL INICIO DE LOS SINTOMAS E INICIO DE LA INFUSION (3 HRS.) ASI COMO LOS NIVELES SERICOS ENZIMATICOS, TODOS RECIBIERON EL TRATAMIENTO COMPLETO EXCEPTO 1 DEL GRUPO SK, PORQUE DESARROLLO SHOCK CARDIOGENICO Y OTRO DEL GRUPO PLACEBO PORQUE SE NORMALIZO EL EKG ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO.

EL DIAGNOSTICO FINAL DE INFARTO TRASMURAL FUE CONFIRMADO POR EKG Y CURVA ENZIMATICA, EN 116 PACIENTES Y POR EKG EN LOS 12 RESTANTES DE 128 PACIENTES ADMITIDOS EN EL ESTUDIO DOBLE CIEGO rt-PA/PLACEBO Y EN 128 DEL SEGUNDO GRUPO rt-PA/SK.

RESULTADOS ANGIOGRAFICOS.

rt-PA VS PLACEBO:

LOS RESULTADOS DE LA ANGIOGRAFIA NO FUERON DEFINIDOS EN 5 PACIENTES EN 2 DE 3 PACIENTES ASIGNADOS AL GRUPO PLACEBO EL ESTUDIO FUE DE POBRE CALIDAD Y EN EL TERCERO EL EKG SE NORMALIZO ANTES DE LA INFUSION. TODOS LOS DATOS DE 1 PACIENTE SE EXTRAVIARON.

	GRUPO PLACEBO	rt-PA	SK	rt-PA
GRADO 0-3	13 (21%)	38 (61%)	34 (55%)	43 (70%)
GRADO 4-5	49	24	28	18
GRADO 4 (OCCLUSION)	7	8	12	5
SUBTOTAL				
GRADO 5 (OCCLUSION)	0	0	16	13
TOTAL				

38 A 62 PACIENTES (61%) TRATADOS CON rt-PA COMPARADOS CON 13 DE 62 PACIENTES (21%) MOSTRO UNA DIFERENCIA DE 40% CON UNA SIGNIFICANCIA DE P MENOR DE 0.0001.

rt-PA VS STREPTOKINASA:

LA DIFERENCIA A FAVOR DEL rt-PA ES DE UN 15% (70% EN EL GRUPO TRATADO CON rt-PA VS 55% DEL GRUPO TRATADO CON SK) P=0.054.

EVENTOS DURANTE LA INFUSION

	GRUPO PLACEBO	rt-PA	SK	rt-PA
REINFARTO DEFINITIVO	0	3	4	2
SIGNOS DE SANGRADO	5	11	34	17
NECESIDAD DE TRANSFUSION	4	1	5	4

FUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA

LOS DATOS DE 533 PACIENTES, DEMOSTRARON LIMITACION DEL AREA DEL INFARTO EN 30%, ASI COMO CONSERVACION DE LA FUNCION VENTRICULAR (DEMOSTRADO POR ANGIOGRAFIA Y RADIONUCLEOTIDOS) Y MEJORIA DE LA SOBREVIVENCIA A 1 AÑO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE SK INTRACORONARIA (91% VS 84% EN EL GRUPO CONTROL) EN LOS PACIENTES ADMITIDOS 4 HORAS DESPUES DEL INICIO DE LOS SINTOMAS DEL GRUPO EUROPEO A DEMOSTRADO QUE LA INTERVENCION TEMPRANA CON rt-PA REDUCE EL AREA DEL INFARTO ESTIMADO POR LIBERACION ENZIMATICA, CONSERVANDO LA FUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA MEDIDA POR ANGIOGRAFIA DE CONTRASTE Y MEJORA TAMBIEN LA SOBRE VIDA A LARGO PLAZO.

ALGUNOS INVESTIGADORES SUGIEREN QUE LA TROMBOLISIS ES LA PRIMERA ETAPA EN EL TRATAMIENTO DE REPERFUSION CORONARIA QUE DEBERA DE SER SEGUIDO POR ANGIOPLASTIA O POR CIRUGIA, POR LO QUE EN ESTE MOMENTO EL GRUPO EUROPEO SE ENCUENTRA TRABAJANDO EN EL PROTOCOLO DE LOS SIGUIENTES GRUPOS: PROTOCOLO I rt-PA VS BALCEBO PROTOCOLO II rt-PA VS rt-PA CON ANGIOPLASTIA. LOS RESULTADOS SON ESPERADOS POR LA COMUNIDAD MEDICA.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD ISQUEMICA

EL COMPONENTE TROMBOTICO ES UNIVERSALMENTE RECONOCIDO EN LA ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA. SE HA IMPLICADO A LA WARFARINA EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA, POR SU ASOCIACION CON LOS NIVELES DE FACTOR VII-VIII Y SU INCIDENCIA CON LA ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA. SE HAN REPORTADO RESULTADOS A CORTO PLAZO DE LA ADMINISTRACION DE DOSIS BAJAS DE WARFARINA PARA LA PREVENCIÓN DE TROMBOSIS VENOSA Y TROMBOEMBOLISMO. (9)

ES BIEN CONOCIDO EL USO DE LA ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO. SUGIERE LA DOSIS BAJA NECESITA A UN SER ESTABLECIDO.

EVIDENCIAS RECIENTES SUGIEREN QUE LA COMBINACION DE DOSIS BAJAS DE WARFARINA Y ASPIRINA EN PREVENCIÓN PRIMARIA PUEDE SER EFECTIVO Y SEGURO.

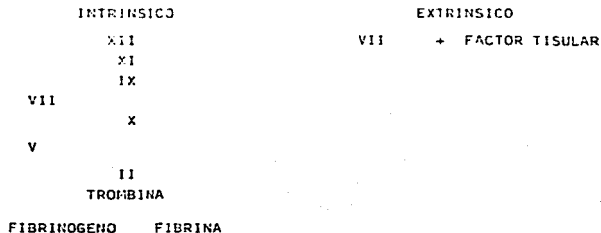
LOS OBJETIVOS DE PREVENCIÓN TROMBOTICA ES DEMOSTRAR UNA REDUCCION EN LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD ISQUEMICA EN EL HOMBRE DE ALTO RIESGO, ATRIBUIBLE A DOSIS BAJAS DE ASPIRINA O AMBOS.

EL GRUPO QUE RECIBIO AMBOS TRATAMIENTOS DEMOSTRO UNA RELACION NORMALIZADA INTERNACIONAL DE CERCA DE 1.5 DE MEJORIA CON UN PROMEDIO DIARIO DE 4.6 MG. DE WARFARINA.

ASIMISMO SE MUESTRA UN NO INCREMENTO DE SANGRADO MENOR, SIENDO EL SANGRADO RECTAL EL EVENTO MAS FRECUENTE.

ES IMPORTANTE SEÑALAR LA VARIACION DEL COMPONENTE DEL TROMBO EN LA TROMBOSIS VENOSA, PREDOMINA EL COMPUESTO DE FIBRINA Y RED CELULAR EN LA TROMBOSIS ARTERIAL CORONARIA. SE CONSTITUYE PRINCIPALMENTE DE PLAQUETAS EN LA PARED DE LOS VASOS CON ACUMULACION DE FIBRINA EN EL LUMEN. EN EL ANGOR SE APRECIA ACUMULO PLAQUETARIO.

CABE RECORDAR EL SISTEMA DE COAGULACION.



LA TROMBINA ES UN POTENTE AGREGADO PLAQUETARIO, ASI COMO RESPONSABLE PARA LA CONVERSION DE FIBRINOGENO A FIBRINA.

LA TROMBINA INDUCE AGREGACION QUE NO ES INHIBIDA POR ASPIRINA Y PUEDE SER UN MECANISMO PATOLOGICAMENTE SIGNIFICATIVO, AUN EN PACIENTES QUE TOMAN ASPIRINA PROFILACTICAMENTE.

HAY RAZONES AGREGADAS PARA TRATAR DE LIMITAR EL POTENCIAL PARA LA PRODUCCION DE TROMBINA EN GENTE DE ALTO RIESGO.

FINALMENTE, LA TROMBOLISIS PUEDE CONTRIBUIR AL INICIO DE MANIFESTACIONES CLINICAS EN ENFERMEDAD CORONARIA, NO SOLO COMO UNA COMPLICACION AGUDA DE ATEROMA Y RUPTURA DE LA PLACA, SINO TAMBIEN COMO UN RESULTADO DE LOS PROCESOS CRONICOS DE ATEROGENESIS.

WARFARINA.

LOS ANTICOAGULANTES ORALES REDUCEN LA MORTALIDAD ANTES DEL IAM CERCANO AL 20%. ALGUNAS MUERTES DESPUES DEL INFARTO SON DE ORIGEN ELECTRICO Y NO PREVENIBLES POR LOS ANTICOAGULANTES.

SI CONFIRMAMOS LOS CASOS QUE SON ENTREMAMENTE TROMBOTICOS EN ORIGEN COMO RECURRENCIA DEL IAM Y TROMBOEMBOLISMO, PODEMOS AFRECIAR QUE LA ANTICOAGULACION ORAL REDUCE LOS EPISODIOS EN CERCA DEL 50% EN CORTO TIEMPO.

HAY GRAN EVIDENCIA QUE LOS NIVELES DE FACTOR VII EN SU ACTIVIDAD COAGULANTE Y VIII ESTAN ASOCIADOS CON RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA, EL FACTOR VII ES EL FACTOR PROCOAGULANTE QUE SE ACTIVA MAS RAPIDAMENTE, PERO ES MAS INTENSAMENTE BLOQUEADO POR LA WARFARINA.

EL ESTUDIO DENNORTHWICK PARK HEARTSTUDY (10), MUESTRA LA RELACION ENTRE EL COLESTEROL Y LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD ISQUEMICA. EL INCREMENTO DE LOS FACTORES VIII Y DEL FIBRINOGENO SE ASOCIARON MAYORMENTE CON ALTO RIESGO DE ENFERMEDAD ISQUEMICA.

ENFERMEDAD CARDIACA EN LOS 5 AÑOS DE ESTUDIOS

ORE (EFECTO DE REGRESION STANDARDIZADA)

	1.62	1.84	1.43
SRE	0.0005	0.0001	0.01
P	27	32	22
	9	16	11
	B M A	B M A	B M A
	FACTOR II	FIBRINOGENO	COLESTEROL

B : BAJO
M : MODERADO
A : ALTO

ESTA RELACION NO HA SIDO CONFIRMADA EN OTROS ESTUDIOS PROSPECTIVOS (19).

AUNQUE MULTIPLES ESTUDIOS CRUZADOS SI CONFIRMAN ESTA RELACION (12)-(15). TAMBIEN SE SUGIERE QUE VII_c PUEDE ESTAR INVOLUCRADO EN LA PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA. LO QUE AUMENTA LA POSIBILIDAD DE QUE LA REDUCCION DE VII_c DISMINUYA EL RIESGO DE DESARROLLO DE ENFERMEDAD ISQUEMICA.

LOS NIVELES DE VII_c CONTRIBUYEN A LA VELOCIDAD DE PRODUCCION DE TROMBINA (116)-(117).

ESTUDIOS RANDOMIZADOS CONTROLADOS HAN DEMOSTRADO QUE TRATAMIENTOS CON ANTI COAGULANTES A DOSIS BAJAS, SON IGUALMENTE EFECTIVOS PARA PREVENIR TROMBOSIS VENOSAS DESPUES DE CIRUGIA (18)-(20) Y TROMBOEMBOLISMO DESPUES DE REEMPLAZO VALVULAR CARDIACO (21). PERO CON EL BENEFICIO DE MENOR EVENTOS DE SANGRADO, QUE CON LA TERAPIA CONVENCIONAL. POR LO QUE ES RAZONABLE PENSAR QUE CON UNA ADECUADA SELECCION DE LA POBLACION DE ALTO RIESGO, LAS DOSIS BAJAS DE WARFARINA PUEDEN REDUCIR LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD ISQUEMICA SIN INCREMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO SERIO.

ASPIRIN.

EL EFECTO PROLONGADO DE LA ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD ISQUEMICA DEBIDO A SU ACCION SOBRE LA FASE SECUNDARIA DE LA AGREGACION PLAQUETARIA ES BIEN CONOCIDA.

NO HAY DUDA DE SU VALOR EN QUIENES TIENEN YA ENFERMEDAD VASCULAR COMO IM. ATA O CUE ISQUEMICO TRANSITORIO O SINDROME INESTABLE (22).

EN ESTUDIOS DE POBLACION MEDICA EN LA UNION AMERICANA SE APRECIO UNA DISMINUCION DE RIESGO DE ENFERMEDAD ISQUEMICA. LO QUE NO OCURRIO EN POBLACION DE MEDICOS BRITANICOS. EN AMBAS POBLACIONES AUMENTO EL RIESGO DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL DEBIDO A LA ASPIRINA (23)-(24). LA DOSIS AMERICANA 325 MG EN DIAS ALTERNOS. LA DOSIS BRITANICA 500 MG DIARIOS.

PROFILAXIS COMBINADA.

EL ESTUDIO ISIS 2. (INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL) ADMINISTRÓ STREPTOKINASA Y ASPIRINA 160 MG-DIARIOS INMEDIATAMENTE DESPUES DE LA SOSPECHA DE IM (25). SE USO SEPARADAMENTE STREPTOKINASA Y ASPIRINA, DISMINUYENDO LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR DURE UN PERIODO DE 35 DIAS EN CERCA DE 20%. CUANDO LOS FARMACOS SE UTILIZARON JUNTOS, LA REDUCCION FUE DE UN 40%. LO QUE CONCLUYE EL EXITO AL MEDICACION O ATACAR, TANTO LA FUNCION PLAQUETARIA COMO LA FORMACION DE FIBRINA CON ANTICOAGULACION ORAL Y STREPTOKINASA.

EN EL ESTUDIO ISIS 2. TAMBIEN SE UTILIZO LA HEPERINA O AGENTE ORAL. O AMBOS EN 11.000 PARTICIPANTES. LA INCIDENCIA DE SANGRADO MAYOR NO FUE MAS ALTO EN PACIENTES QUE TOMABAN ASPIRINA QUE EN AQUELLOS QUE NO LO HICIERON.

LO QUE SUSTIENE QUE EL USO CONCURRENTMENTE DE ANTICOAGULANTES Y ASPIRINA PUEDE NO SER TAN GRAVE COMO FRECUENTEMENTE SE MENCIONA.

SITUACION SIMILAR DE EFECTIVIDAD DE UNO COMBINADO DE ASPIRINA Y WARFARINA A DOSIS CONVENCIONALES EN PACIENTES CON REEMPLAZO VALVULAR (25-27). MOSTRABAN BAJOS NIVELES DE SANGRADO Y SE.

ESTUDIOS COMO EL THROMBOSIS PREVENTION TRIAL (TPT), CONCLUYEN QUE EL RIESGO, MAS QUE EL SANGRADO, ES EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD ISQUEMICA MISMA CON UNA MORTALIDAD SUPERIOR AL 50%, POR LO QUE VALE LA PENA EL RIESGO MUY BAJO DE SANGRADO (28).

PREVENCION DE LA TROMBOSIS CON TRATAMIENTO COMBINADO.

MEAD Y COLS (29), HAN DEMOSTRADO UNA REDUCCION DE LA INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD ISQUEMICA EN LOS SUJETOS DE ALTO RIESGO CON DOSIS BAJAS DE WARFARINA Y DE ASPIRINA EN ADMINISTRACION CONJUNTA O AISLADA.

EL OBJETIVO DE LA ADMINISTRACION DE LA WARFARINA ES REDUCIR LOS NIVELES DE VII_c DE UN NIVEL CERCANO AL 120% A 70%, CARACTERISTICO DE LOS PACIENTES CON RIESGO BAJO DE ISQUEMIA O SIN ISQUEMIA.

EL OBJETIVO DE LA ADMINISTRACION DE LA WARFARINA ES REDUCIR LOS NIVELES DE VII_c DE UN NIVEL CERCANO AL 120% A 70%, CARACTERISTICO DE LOS PACIENTES CON RIESGO BAJO DE ISQUEMIA O SIN ISQUEMIA.

EL ESTUDIO DE PREVENCION DE LA TROMBOSIS (TPT) FUE LLEVADO POR THE BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S GENERAL PRACTICE RESEARCH FRAMEWORK.

LA PRIMERA ETAPA FUE RECOLECTAR LA HISTORIA CLINICA DE TODOS LOS PACIENTES ENTRE 45-69 AÑOS, EXCLUYENDO A AQUELLOS CON CONTRAINDICACIONES COMO HISTORIA RECIENTE DE ULCERA PEPTICA, ABUSO DE ALCOHOL, ETC.

LOS QUE PERMANECEN ELEGIBLE SON INVITADOS AL ESTUDIO. EL ESTATUS DE FUMADOR E HISTORIA FAMILIAR LOS HACE ILEGIBLES. SE REGISTRA SUPERFICIE CORPORAL, TENSION ARTERIAL, COLESTEROL FIBRINOGENO Y NIVELES DE VII_c.

AQUELLOS PACIENTES CON UN TOPE DEL 20% DE DISTRIBUCION DE SCORE DE RIESGO, SON INVITADOS A TOMAR PARTE EN EL TRATAMIENTO. EL ESTUDIO ES DOBLE CIEGO. SE MONITORIZA EL TIEMPO DE PROTROMBINA EXPRESADO COMO INDICE (INR).

LA ANTIKOAGULACION ES INDUCIDA CON DOSIS DE INICIO DE 2.5 MG. DE WARFARINA O LAZARO DIARIO, INCREMENTANDO 0.5 A 1.0 MG. POR DIA, CON INTERVALOS MENSUALES HASTA ALCANZAR LA DOSIS ESTABLE APROPIADA DE CADA PACIENTE. EL PROMEDIO FUE DE 4.6 MG POR DIA, CON UN RANGO DE 1.5 A 10.0 MG. POR DIA, NO FUE DIFICIL MEJORAR LOS NIVELES DE VII_c EN UN 70% QUE CORRESPONDE A 1.5 DE RELACION INTERNACIONAL NORMALIZADA (INR).

TABLA - I

EN LA SIGUIENTE TABLA SE APRECIA EL REPORTE DE LOS SINTOMAS (NO. DE HOMBRES).

	CUALQUIER DOSIS		DOSIS ESTABLE	
	ACTIVO	PLACERO	ACTIVO	PLACERO
EPISTAXIS	21	21	12	15
HEMATURIA	7	5	0	3
RECTORRAGIA	17	11	11	8
SANGRADO POR HERIDA	17	10	11	5
TOTAL DE PACIENTES	215	225	148	158

*NOTA: ALCGUNOS PACIENTES REPORTARON MAS DE UN SINTOMA.

SI SE COMPARA CON EL NUMERO DE EVENTOS DE CADA SINTOMA, SE APRECIA QUE AUMENTA LA FRECUENCIA DE SANGRADO RECTAL EN PACIENTES QUE RECIBIERON EL PRINCIPIO ACTIVO, SIN INCREMENTO DE LOS OTROS SINTOMAS, MIENTRAS QUE EL TRATAMIENTO NO INCREMENTO EL NUMERO DE PACIENTES QUE REPORTARON SANGRADO RECTAL.

TABLA II

NUMERO DE EPISODIOS DE SINTOMAS REPORTADOS.

	CUALQUIER DOSIS		DOSIS ESTABLE	
	ACTIVO	PLACERO	ACTIVO	PLACERO
EPISTAXIS	31	16	23	20
HEMATURIA	7	5	0	3
RECTORRAGIA	41 ($p=0.04$)	24	29 ($p=0.03$)	16
SANGRADO POR HERIDA	16	14	12	5

LA ASPIRINA FUE INTRODUCIDA AL ESTUDIO EN UNA PREPARACION DE LIBERACION CONTROLADA DE 75 MG. CON LA FINALIDAD DE INHIBIR AL TROMBOXANO, MIENTRAS MINIMIZA LOS EFECTOS DE LA PROTAJICLINA.

PREVENCIÓN DE TROMBOSIS VENOSA Y EMBOLISMO PULMONAR.

LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP) ES UNA COMPLICACION FRECUENTE DE CIERTAS ENFERMEDADES PRIMARIAS Y PROCEDIMIENTOS. SE REPORTA QUE MAS DE 600.000 PACIENTES SON HOSPITALIZADOS CADA AÑO EN LA UNION AMERICANA.

LA TROMBOSIS LLEVA EL RIESGO DE SEQUELAS COMO EDEMA DE MIEMBROS, VENAS VARIOSAS, ULCERACION Y OTROS CAMBIOS CIRCULATORIOS, ASI COMO RECURRENCIA. UN ALTO PORCENTAJE DE TROMBOSIS DE LA PANTORRILLA SE LISA EN FORMA ESPONTANEA, PERO EN CERCA DE UN 20% SE HACE MAS EXTENSO EL TROMBO. CERCA DEL 50% DE EMBOLISMO PULMONAR RESULTA DE ESA EXTENSION DEL EMBOLISMO VENOSO.

EL PROBLEMA DEL TRATAMIENTO DEL EMBOLISMO PULMONAR ES DE 2/3 DE LOS PACIENTES QUE NO DESARROLLA, MUELEN EN LOS PRIMEROS TREINTA MINUTOS DEL EVENTO EMBOLICO. IGUALMENTE, ES DE DEMOSTRAR QUE EL 90% DE LOS EVENTOS SE DESARROLLAN SIN SINTOMAS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA. POR LO QUE EL TRATAMIENTO CON HEPARINA Y ANTICOAGULANTES NO ES INICIADA, POR LO QUE LA PREVENCIÓN ES LA FORMA OPTIMA DE TRATAMIENTO.

1. PREVENCIÓN DE LA ESTASIS.

TANTO LA ESTASIS EN LAS VENAS PROFUNDAS DE LAS PIERNAS, COMO LOS CAMBIOS EN LA COAGULACION DE LA SANGRE, CONTRIBUYEN A LA FORMACION DEL TROMBO VENOSO. LOS METODOS YA MENCIONADOS, INCLUYEN VENDAJE ELASTICO, CON LA FINALIDAD DE MEJORAR RETORNO VENOSO, EJERCICIOS VIGOROSOS DE LAS EXTREMIDADES ANTES Y DESPUES DE LA CIRUGIA, ELEVACION DE LAS PIERNAS Y DEAMULACION TEMPRANA (30).

OTROS METODOS PARA PREVENIR ESTASIS EN EL INTRAOPERATIVO COMO ES LA ESTIMULACION ELECTRICA DE LA PANTORRILLA CON ESTIMULO DE BAJO VOLTAJE. ASI COMO LA COMPRESION RITMICA DE LAS EXTREMIDADES.

2. PROFILAXIS CON TERAPIA ANTITROMBOTICA.

CLASIFICACION:

- A) DRUGAS QUE ALTERAN LA FUNCION PLAQUETARIA.
- B) DRUGAS QUE INTERFIEREN CON LA COAGULACION.
- C) DRUGAS QUE INCREMENTAN LA ACTIVIDAD FIBRINOLITICA ENDOGENA.
- A) ALTERACION DE LA FUNCION PLAQUETARIA: UNA TEORIA DE LA FORMACION DEL TROMBO, ES QUE ESTE ES INICIADO EN EL SITIO DEL DANO EN EL EPITELIO VENOSO CON SUBSECUENTE AGREGACION PLAQUETARIA. EL RACIONAMIENTO PARA EL USO DE DRUGAS ES QUE PREVIENEN LA AGREGACION PLAQUETARIA. DE ESTA FORMA PREVIENE LA FORMACION DEL TROMBO. ESTOS AGENTES SON:

ASPIRINA
DEXTRAN
DIPYRIDAMOL

ASPIRINA

INACTIVA.- IRREVERSIBLEMENTE LA CICLOOXIGENASA LIBERADA POR LAS PLAQUETAS.

ESTUDIOS DOBLE CIEGO HAN MOSTRADO QUE LA ASPIRINA NO REDUCE LA INCIDENCIA DE TROMBOSIS VENOSA DESPUES DE LA CIRUGIA GENERAL ELECTIVA (31-32).

UN ESTUDIO POSTERIOR DE HARRIS Y COLS (33) MOSTRO UNA DISMINUCION IMPRESIONANTE Y CON SIGNIFICANCIA ESTADISTICA EN TROMBOSIS VENOSA EN HOMBRES, PERO NO EN MUJERES DESPUES DE REEMPLAZO ELECTIVO DE CADERA. OTRO ESTUDIO MOSTRO QUE LA ASPIRINA PREVIENE LA TROMBOEMBOLIA DESPUES DE LA FRACTURA DE CADERA (34).

ESTOS ESTUDIOS MUESTRAN UN HALLAZGO INTERESANTE Y ES EL HECHO QUE MIENTRAS SE APRECIA UNA DISMINUCION DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PACIENTES DEL GRUPO QUE TOMABA ASPIRINA, NO SE APRECIABAN CAMBIOS EN EL GRUPO CONTROL. UNA EXPLICACION DE ESTE EFECTO PUEDE SER QUE LA ASPIRINA CONFUNDE EL DIAGNOSTICO DE ALGUNOS CASOS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA, ENMASCARANDO EL DOLOR, LA SENSIBILIDAD E INCREMENTO DE LA TEMPERATURA. OTRA POSIBLE EXPLICACION ES QUE LA ASPIRINA PREVIENE LA SINTESIS Y LIBERACION DE PROSTAGLANDINAS DE LAS PLACUETAS, SUBSTANCIAS QUE SON CONOCIDAS COMO MEDIADORES DE LA INFLAMACION.

DEXTRAN 70.

ES FRECUENTEMENTE USADO PARA PREVENIR LA TROMBOSIS VENOSA. EL RAZONAMIENTO PARA SU USO ES QUE POSTERIOR A SU ADMINISTRACION DISMINUYE LA ADHESIVIDAD PLAQUETARIA, ACOMPAÑADA CON DEFECTOS EN LA LIBERACION DE LAS MISMAS. EL MECANISMO EXACTO ES DESCONOCIDO, PERO PUEDE PRESENTAR LA NEGATIVIDAD ELECTRICA DE LAS PLAQUETAS Y DISMINUIR EN EL PLASMA LOS NIVELES DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND. ASIMISMO AUMENTA LA SUSCEPTIBILIDAD A LA LISIS POR LA PLASMINA. EL DEXTRAN EXPANDE EL VOLUMEN INCREMENTANDO EL VOLUMEN INTRAVASCULAR Y PREVIENIENDO LA EXTASIS VENOSA. DOS GRANDES ESTUDIOS (35-36) MOSTRAN LA EFECTIVIDAD EN REDUCIR LA INCIDENCIA DE TROMBOEMBOLIA FATAL EN EL POSTOPERATORIO.

LAS COMPLICACIONES CON EL USO DE EXTRAN INCLUYEN EMBOLISMO PULMONAR EN PACIENTES CON RESERVA CARDIACA LIMITADA, OCASIONALMENTE INSUFICIENCIA RENAL, REACCIONES ALERGICAS Y RARAMENTE REACCION ANAFILACTICA.

DIPRIDAMOL.

ES UN INHIBIDOR DE ADENOSIN DIFOSFATO QUE INDUCE LA AGREGACION PLAQUETARIA. ES EFECTIVO EN PREVENIR TROMBOSIS INDUCIDA EXPERIMENTALMENTE. LA COMBINACION DE DIPRIDAMOL Y ASPIRINA HA SIDO ESTUDIADA, PERO SUS RESULTADOS NO SON CONCLUYENTES.

D) LUGAR QUE INTERFIEREN CON LA COAGULACION:

- WARFARINA Y OTROS ANTICOAGULANTES ORALES.
- HEPARINA.

WARFARINA Y OTROS AGENTES ORALES.

ESTAS DROGAS SE OPOHEN A LA ACCION DE LA VITAMINA K EN EL HIGADO. ESTO BLOQUEA LA SINTESIS EN EL PLASMA DE LOS FACTORES DE COAGULACION PROTROMBINA, FACTOR VII, IX, X.

PACIENTES OPERADOS DE CADERA, MOSTRAN UNA REDUCCION DE LA INCIDENCIA DE APROXIMADAMENTE 66% PARA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y DE 80% PARA EMBOLISMO PULMONAR, COMPARADOS CON GRUPOS CONTROL. SITUACIONES SIMILARES HAN SIDO REPORTADAS PARA OTROS TIPOS DE CIRUGIA, ASI COMO PARA ENFERMEDAD CARDIA

CA CUANDO ES USADO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA, EN DONDE EL RIESGO DE EMBOLISMO PULMONAR ES ALTO. AQUI LA REDUCCION ES DE UN 60% PARA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y DE 80% PARA EMBOLISMO PULMONAR EN COMPARACION CON GRUPO CONTROL. (37).

EL MAYOR RIESGO DE LA TERAPIA CON ANTICOAGULANTES EN EL PACIENTE QUIRURGICO, ES EL RIESGO DE SANGRADO EN EL INTRAOPERATORIO Y EN EL POSTOPERATORIO, LA INCIDENCIA HA SIDO REPORTADA EN UN 7%. ESTE RIESGO Y LA NECESIDAD DE CONTROL DE LABORATORIO HA LLEVADO A LA NECESIDAD DE UNA BAJA UTILIZACION. LA WARFARINA ES SIN EMBARGO UTILIZADA EN PACIENTES CON ALTO RIESGO, SOPELANDO RIESGO BENEFICO.

HEPARINA SUBCUTANEA.

DOSES BAJAS DE HEPARINA SUBCUTANEA SE ACERCAN AL OBJETIVO IDEAL DE PROFILAXIS EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA. EN EL PACIENTE QUIRURGICO NO TIENE EFECTOS ADVERSOS O SON POCOS Y NO REQUIERE MONITOREO ESPECIAL, MAS AUN NO PRODUCE SANGRADO EN SITUACIONES EN DONDE EL PACIENTE ES SOMETIDO A TRAUMA MAYOR.

EL EFECTO ANTICOAGULANTE DE LA HEPARINA ES BIEN CONOCIDO QUE OCURRE SOLO EN PRESENCIA DE ANTITROMBINA, CON LA QUE ES COMBINADA EN FORMA DE COMPLEJO ACTIVO, QUE ACELERA EL FLOQUEO DE LA TROMBINA. PEQUEÑAS CANTIDADES DE INSULINA CIRCULANTE, TAMBIEN NEUTRALIZAN LA ACTIVIDAD DEL FACTOR X Y PROBABLEMENTE EL FACTOR IX Y XI POR AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DE LA ANTITROMBINA.

MENOS CANTIDAD DE HEPARINA ES REQUERIDA SI EL ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD ES TRATADO ANTES DE LA FORMACION DEL TROMBO. EN CAMBIO YA FORMADO, DOSES ALTAS DE HEPARINA NO SON DE UTILIDAD.

EXISTE INDICIO QUE DOSES BAJAS DE HEPARINA PUEDEN AYUDAR A DISOLVER EL TROMBO. ASIMISMO SE MENCIONA QUE LA REDUCCION DE LA FORMACION EN PRESENCIA DE HEPARINA, PUEDE RETARDAR LA ACTIVACION DEL FACTOR XIII. FACTOR ESTABILIZADOR DE LA FIBRINA, LA PERDIDA DE LA MALLA DE FIBRINA FORMADA BAJO ESTAS CIRCUNSTANCIAS PUEDEN SER MAS SUSCEPTIBLES A LA FIBRINOLISIS O RUPTURA MECANICA.

COMBINACION DE PREVENCION DE ESTASIS CON ANTICOAGULANTES.

TANTO LA ESTASIS COMO LOS CAMBIOS DE LA COAGULACION, SON CONSIDERADOS EN LA GENESIS DE LA TROMBOSIS PROFUNDA. TORNGREN Y COLS REPORTAN UN ESTUDIO DE DOSES BAJAS DE HEPERINA MAS VENDAJE COMPRESIVO QUE RESULTO MAS EFECTIVO QUE LA HEPARINA SOLA EN PACIENTES CON CIRUGIA ABDOMINAL (38).

UN SEGUNDO ESTUDIO COMBINA HEPARINA Y DIHYDROERGOTAMINA, UN POTENTE VASO-CONSTRICTOR QUE ACTUA SOBRE LA CAPACITANCIA DE LOS VASOS DE LOS MIEMBROS, AUMENTANDO EL FLUJO VENOSO. LA DIHYDROERGOTAMINA INCREMENTA LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS Y PUEDE POR LO TANTO AFECTAR LA FUNCION PLAQUETARIA. ASI MISMO, PUEDE INCREMENTAR LA ACTIVIDAD FIBRINOLITICA A TRAVES DEL AUMENTO DE LA LIBERACION DE PLAMINOGENO. NUMEROSOS ESTUDIOS CLINICOS HAN MOSTRADO QUE LA COMBINACION REDUCE HASTA 50% LA INCIDENCIA DE TROMBOSIS PROFUNDA.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES FINALES

EN LA DECADA DE LOS SESENTAS, EN FORMA MUY GRUESA PODRIAMOS DECIR QUE DE UN 100% DE LOS PACIENTES CON IAM, EL 50% FALLECIA ANTES DE LLEGAR AL HOSPITAL.

DEL 50% QUE LLEGABA A UN CENTRO HOSPITALARIO, EL 25% FALLECIA.

EL AVANCE TECNOLÓGICO DIO Pauta AL DESARROLLO DE LAS UNIDADES CORONARIAS, POR LO QUE EL PORCENTAJE DE LAS MUERTES INTRAHOSPITALARIAS DESCENDIÓ, ASIMISMO EL DESARROLLO DE ELECTROFISIOLOGIA Y EL AVENIMIENTO DE RIEGOS ANTIARRITMICOS Y MONITOREO AVANZADO. ELLEVO EL PORCENTAJE DE SOBREVIDA, PERO HARIA QUE INCIDIR EN LA MEDICINA PREHOSPITALARIA Y DE PRIMER CONTACTO.

EN LOS PAISES DESARROLLADOS, SE INSTITUYO DESDE LA DECADA DE LOS SETENTA, LAS UNIDADES MOVILES CON PERSONAL CAPACITADO Y LA TECNOLOGIA PARA DAR ATENCION EN EL LUGAR MISMO DEL EVENTO Y TENER COMUNICACION PERMANENTE CON EL HOSPITAL, ASI PUES, EXISTIO OTRA REDUCCION SIGNIFICATIVA DE LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN EL IAM.

PERO EN EL CASO ESPECIFICO DE LA TROMBOSIS DE LA ARTERIA CORONARIA, LOS AVANCES DE ESTUDIO FISIOLÓGICOS NOS MOSTRABAN QUE EL FACTOR TIEMPO ERA DE VITAL IMPORTANCIA, QUE EN RESUMEN NOS MUESTRA:

- 1) OCLUSION.
- 2) INEFICIENCIA FUNCIONAL...30 MINUTOS.
- 3) DEFICIENCIA METABOLICA ENERGETICA...60 MINUTOS.
- 4) NECROSIS...12 A 4 HORAS.

CON EL CONSECUENTE DAÑO IRREVERSIBLE, ASÍ PUES TENEMOS DOS PUNTOS A TRATAR: A) TIEMPO DE INICIO DE TRATAMIENTO, B) REPERFUSION (TIME IS MUSCLE).

EL DESARROLLO DE LOS DIFERENTES FIBRINOLITICOS HA MOSTRADO A TRAVES DEL TIEMPO SU BENEFICIO, PERO EXISTEN DIFERENCIAS EN RELACION A LA CUESTION CLAVE RIESGO/BENEFICIO. ANALICEMOS LOS TRES FIBRINOLITICOS MAS IMPORTANTES:

1. ESTREPTOKINASA.
2. APSAC
3. ALTA

LOS TRES DISUELVEN EL TROMBO.

LA ESTREPTOKINASA ES EL FIBRINOLITICO MAS AMPLIAMENTE DIFUNDIR Y EVIDENTEMENTE REDUCE LA MORTALIDAD CUANDO SE USA EN LAS PRIMERAS HORAS (TIEMPO RECOMENDADO: MENOS DE SEIS HORAS), PASADO ESTE TIEMPO SU EFECTIVIDAD ES MUCHO MENOR.

LOS EVENTOS DE SANGRADO SON POCOS Y CON LAS CONTRAINDICACIONES YA CONOCIDAS (ULCERA ACTIVA, EVC RECIENTE, PUNCIÓN DE VASO MAYOR, ETC.) ESTA REACCIÓN ADVERSA NO OPAKA EL BENEFICIO DEL AGENTE TROMBOLITICO.

APARENTEMENTE LA DISMINUCIÓN DE LA MORTALIDAD AUNQUE IMPORTANTE EN RELACION AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL (REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD EN UN 26% EN PROMEDIO) NO ES SUPERIOR A LA DISMINUCIÓN DE LA MORTALIDAD DE LOS OTROS DOS AGENTES TROMBOLITICOS:

-- SK MORTALIDAD GLOBAL	9.1%
-- APSAC MORTALIDAD GLOBAL	6.4%
-- EL-PA MORTALIDAD GLOBAL	7.2%

LA MORTALIDAD A UN AÑO NO ES MUY DIFERENTE EN LOS TRES REGIMENES. SI EN CAMBIO, EN UN PLAN REALISTA Y ADAPTARNOS A LAS CONDICIONES SOCIO-ECONOMICAS DE NUESTRO PAIS, DESTACAREMOS LOS SIGUIENTES PUNTOS:

1. LA MAYORIA DE LA PRACTICA MEDICA INTRAHOSPITALARIA DE ALTO NIVEL EN NUESTRO PAIS ES DE TIPO INSTITUCIONAL, CENTRALIZADO O DESCENTRALIZADO.
2. EN NUESTRO PAIS SE CUENTA CON TROMBOLITICOS DEL TIPO DE LA SK Y APSAC, DESGRACIADAMENTE LA MAYORIA DE LOS CUADROS BASICOS DE MEDICAMENTOS INSTITUCIONALES SOLO INCLUYEN CIERTO TIPO DE TROMBOLITICOS, PRINCIPALMENTE ESTREPTOKINASA.
3. EL MISMO FARMACO ESTA RESTRINGIDO PARA CIERTO TIPO DE HOSPITALES DENOMINADOS DE TERCER NIVEL Y ESPECIALIZADOS (EJEMPLO: EN EL IMSS SE DENOMINAN CLAVES 5000 A ESTE TIPO DE MEDICAMENTOS).
4. ESTE HECHO LIMITA EL PUNTO ALCIDO DE LA TROMBOLISIS QUE ES EL FACTOR TIEMPO, PUES CUANTOS PACIENTES LLEGAN A UN CENTRO DE SALUD O UNIDAD MEDICA DE PRIMER CONTACTO, CON CUADRO SUGESTIVO DE DOLOR CORONARIO ¿QUE TIEMPO TRANSCURRE PARA QUE SEA ENVIADO A UN HOSPITAL DE NIVEL SUPERIOR PARA SU DIAGNOSTICO DEFINITIVO Y TRATAMIENTO? LA RESPUESTA CASI SIEMPRE ES VARIAS HORAS.

CON FRECUENCIA SE PIENSA QUE EL TRATAMIENTO DEL IAM DEBE SER EN UNA UNIDAD CORONARIA Y/O DE CUIDADOS INTENSIVOS. NOS CUESTIONARIAMOS ¿CUANTOS CENTROS HOSPITALARIOS CUENTAN CON ESTA INFRA-ESTRUCTURA?

EN CASO DE CONTAR CON DICHAS UNIDADES ¿CUANTO TIEMPO TRANSCURRE DESDE EL INGRESO A UN CENTRO DE SALUD, ENVIO A URGENCIAS DE UN HOSPITAL Y ENVIO A UNA UNIDAD CORONARIA? LA RESPUESTA ES OBVIA.

LOS ESTUDIOS COMPARATIVOS DE APSAC QUE SE ENCUENTRAN DISPONIBLES EN MEXICO, MUESTRAN SU SUPERIORIDAD SOBRE LA SK, PERO ¿SU COSTO? 2,700 DOLARES.

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

59

¿QUE PORCENTAJE DE NUESTRA POBLACION TIENE LA DISPONIBILIDAD PARA SU ADQUISICION?

TOMANDO EN CUENTA LA FRASE SAJONA... TIME IS MUSCLE, MUSCLE IS MONEY, REFLEXIONARIAMOS. UN PACIENTE MANEJADO CON SK ¿CUANTOS DIAS CAMA COSTO? UN PACIENTE MANEJADO CON APSAC ¿CUANTOS DIAS CAMA COSTO? CONSIDERO ESTA UNA PREGUNTA IMPORTANTE Y MOTIVO DE ANALISIS.

AHORA BIEN, EL TRATAMIENTO TROMBOLITICO EMPLEADO EN CUALQUIERA QUE SEA EL REGIMEN, ES UN TRATAMIENTO NO DEFINITIVO, ES DECIR, SE LOGRA REPERFUSION DE UN VASO Y SE CONSIGUE SALVAR MUSCULO, PERO EL TRATAMIENTO DEFINITIVO REQUERIRA DE REPARACION POR PROCEDIMIENTOS COMO ANGIOPLASTIA Y/O CIRUGIA.

VALE LA PENA PREGUNTARLES Y REVISAR DESDE EL PUNTO DE VISTA CASUISTICO LAS SIGUIENTES CUESTIONES:

- A) ANTES DEL ADVENIMIENTO DE LA TROMBOLISIS: DE UN 100% DE PACIENTES CON IAM ¿CUANTOS PACIENTES TERMINABAN EN EL CORTO PLAZO EN CIRUGIA? Y ¿CUALES SON LOS RESULTADOS EN LA MORBI MORTALIDAD?
- B) CON EL ADVENIMIENTO DE LA TROMBOLISIS: DE UN 100% DE PACIENTES CON IAM ¿CUANTOS PACIENTES QUE RECIBIERON TRATAMIENTO TROMBOLITICO HAN TERMINADO EN EL CORTO PLAZO EN TRATAMIENTO QUIRURGICO? Y ¿CUALES SON LOS RESULTADOS DE MORBI MORTALIDAD?

SITUACION QUE PUDIERA DETERMINARSE CON ESTUDIOS MULTI CENTRICOS RACIONALES, PARA PODER DETERMINAR EL BENEFICIO CONTRA LOS COSTOS QUE ESTA TERAPIA REPRESENTA Y COMPARARLO CON EL MANEJO CONSERVADOR Y/O INVASIVO DE ERVCS PACIENTES.

R E C O M E N D A C I O N E S

1. EL DIAGNOSTICO DE IAM SE REALIZA POR EL TRIPLE CRITERIO: CLINICO, ELECTROCARDIOGRAMA Y ENZIMAS.
2. LA CLINICA SIGUE SIENDO EL PILAR FUNDAMENTAL DEL DIAGNOSTICO Y/O LA SOSPECHA.
3. EL PACIENTE CON SOSPECHA CLINICA DE IAM DEBE RECIBIR ATENCION INMEDIATA EN UN CENTRO HOSPITALARIO PARA CONFIRMAR EL DIAGNOSTICO A LA BREVEDAD POSIBLE.
4. DESDE LOS SERVICIOS DE URGENCIAS, SE DEBE DE INICIAR EL TRATAMIENTO FIBRINOLITICO UNA VEZ CONFIRMADO EL DIAGNOSTICO.
5. EL PERSONAL DE PRIMER CONTACTO HOSPITALARIO DEBE DE FAMILIARIZARSE CON EL CUADRO CLINICO Y LOS CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS GRUESOS DE IAM, PARA DECIDIR EL EMPLEO DEL FIBRINOLITICO CONOCIENDO SUS INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.
6. INICIADO EL MANEJO SE DEBERA DE ENVIAR A UNA UNIDAD CORONARIA Y/O DE UCI PARA MONITOREO DE ARRITMIAS DE REPERFUSION Y/O EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA TROMBOLITICA Y SUS POSIBLES COMPLICACIONES.
7. EL REGIMEN A ELEGIR DEPENDERA DE LA DISPONIBILIDAD DEL CENTRO HOSPITALARIO, SIGUIENDO LA PREMICA.....TIEMPO ES MUSCULO, MUSCULO ES DINERO. CON LA CONSECUENTE MORBI MORTALIDAD.
8. PREVENCIÓN Y COMO HACERLA.
 - A) CULTURA
 - B) CAMBIOS EN LOS HABITOS.
 - C) DETECCIÓN TEMPRANA DE FACTORES DE RIESGO PARA IAM.
9. REHABILITACION FISICA Y PSICOLOGICA.
10. DESARROLLAR LOS ADECUADOS SISTEMAS PREHOSPITALARIOS PARA RECEPCION TEMPRANA Y OPORTUNA EN LOS HOSPITALES.
11. CAPACITACION HOSPITALARIA A TODO PERSONAL MEDICO Y PARAMEDICO.
12. ADECUACION DE LOS PRESUPUESTOS INSTITUCIONALES PARA EL EMPLEO DE LOS MEJORES RECURSOS TANTO MATERIALES COMO HUMANOS PARA TAL FIN.

DR. MIGUEL ANGEL VILLATORO PADILLA.

BIBLIOGRAFIA.

1. DEYKIN DANIEL MD. ANTITHROMBOTIC THERAPY IN HISTORICAL PERSPECTIVE. THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY. FEB. 2, 1990. VOL. 65 NO. 6 2c-6c.
2. SHERRY S.MD HISTORICAL DEVELOPMENT OF THROMBOLYTIC THERAPY WITH STREPTOKINASE. STREPTOKINASE FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: RESULTS AND IMPLICATION OF THE MAJOR CLINICAL STUDIES. SATELLITE SYMPOSIUM HELD IN VIENNA, AUSTRIA. AUGUST 31, 1988.
3. GIFFORD RG, FEINSTEIN AR A CRITIQUE OF METHODOLOGY IN STUDIES OF ANTICOAGULANT THERAPY FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: N ENGL J MED 1969;280:351-357.
4. MASERI ET AL: PATHOPHYSIOLOGY OF CORONARY OCCLUSION IN ACUTE INFARCTION: CIRCULATION. 1986;73:233-239.
5. DE WOOD ET AL: PREVALENCE OF TOTAL CORONARY OCCLUSION DURING THE EARLY HOURS OF TRANSMURAL MYOCARDIAL INFARCTION:N ENG J MED: 1980;303: 897-902.
6. GISSI: GRUPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA STREPTOKINASA NEIL INFARTO MIocardico. EFFECTIVENESS OF INTRAVENOUS THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: LANCET 1986;I: 397-402.
7. ASET. WILCOX RG ET AL. TRIAL OF TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR MORTALITY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: ANGLC/SCANDINAVIAN STUDY OF EARLY THROMBOLYSIS. LANCET 1988;2:525-529.
8. IBIS 2 (SECONDARY INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL) COLLABORATIVE GROUP. RANDOMIZED TRIAL OF INTRAVENOUS STREPTOKINASE, ORAL ASPIRIN, BOTH OR NEITHER, AMONG 17,187 CASES OF SUSPECTED ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. LANCET 1988;2: 346-360.
9. THOMAS W. MEADE DM: LOW DOSE WARFARIN AND DOSE ASPIRIN IN THE PRIMARY PREVENTION OF ISCHEMIC HEART DISEASE: AM J CARDIOL 1990 65:70-110.
10. MEADE TW. ET AL HAEMOSTATIC FUNCTION AND ISCHAEMIC HEART DISEASE: PRINCIPAL RESULTS OF THE NORTHWICK PARK HEART STUDY: LANCET 1986;2:533-537.
11. BALLEISEN L. ET AL. COAGULATION FACTORS AND THE PROGRESS OF CORONARY HEART DISEASE (LETTER) LANCET 1987;2:461.

12. DALAKER K. ET AL: A NOVEL FORM OF FACTOR VII IN PLASMA FROM MEN AT RISK FOR CARDIOVASCULAR DISEASE. BR J HAEMATOL 1985; 61: 315-322.
13. DALAKER K. ET AL. FACTOR VII-PHOSPHOLIPID COMPLEX IN MALE SURVIVOR OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ACTA MED SCAND 1987; 222: 111-116.
14. CARVALHO DE SOUSA J ET AL: FACTOR VII HYPERACTIVITY IN ACUTE MYOCARDIAL THROMBOSIS . A RELATION TO THE COAGULATION ACTIVATION THROMB RES 1988;51: 165-173.
15. HOFFMAN C ET AL. FACTOR VII ACTIVITY STATE IN CORONARY ARTERY DISEASE. J LAB CLIN MED 1988;111: 475-481.
16. MEADE ET AL: THE EPIDEMIOLOGY OF HAEMOSTATIC AND OTHER VARIABLES IN CORONARY ARTERY DISEASE IN: VERTRAETE M, VERMYLEN J, LIJNEN R. THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 1987. LEUVEN: LEUVEN UNIVERSITY PRESS 1987:37-60.
17. MILLER GJ ET AL: AN ASSOCIATION BETWEEN THE FACTOR VII COAGULANT ACTIVITY AND THROMBIN ACTIVITY INDUCED BY SURFACE/COLD EXPOSURE OF NORMAL HUMAN PLASMA. BR J HAEMATOL 1986;62: 379-384.
18. HULL R ET AL: DIFFERENT INTENSITIES OF ORAL ANTICOAGULANT THERAPY IN THE TREATMENT OF PROXIMAL VEIN THROMBOSIS: N ENGL J MED 1970;2:203-209.
19. FRANCIS CW ET AL. TWO STEP WARFARIN THERAPY. PREVENTION OF POST-OPERATIVE VENOUS THROMBOSIS WITHOUT EXCESSIVE BLEEDING. JAMA 1983;249: 374-378.
20. POLLER L. ET AL.: FIXED MINIDOSE WARFARIN: A NEW APPROACH TO PROPHYLAXIS AGAINST VENOUS THROMBOSIS AFTER MAJOR SURGERY BY MED J 1987;295:1309-1312.
21. TURPIE AG:ET AL: RANDOMIZED COMPARISON OF TWO INTENSITIES OF ORAL ANTICOAGULANT THERAPY AFTER TISSUE HEART VALVE REPLACEMENT LANCET 1988: 1242-1245.
22. ANTIPLATELET TRIALISTS COLLABORATION SECONDARY PREVENTION OF VASCULAR DISEASE BY PROLONGED ANIPLATELET TREATMENT: BR MED J 1988;296: 320-331.
23. THE STEERING COMMITTEE OF THE PHYSICIANS HEALTH STUDY RESEARCH GROUP PRELIMINARY REPORT: FINDING FROM THE ASPIRIN COMPONENT OF THE ONGOING PHYSICIANS HEALTH STUDY. N ENGL J MED 1988;318: 262-264.

24. PETO R GRAY. ET AL. RANDOMIZED TRIAL OF PROPHYLACTIC DAILY ASPIRIN IN BRITISH MALE DOCTORS. BR MED J. 1988;296:313-316.
25. ALTMAN R AT AL: ASPIRIN AND PROPHYLAXIS OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SUBSTITUE HEART VALVE: J THORAC CARDIOVASC SURG 1976;72: 127-129.
26. DALE J ET-ALS: BLEEDING DURING ACETYLSALICILIC ACID AND ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENT WITH REDUCED PLATELET REACTIVITY AFTER AORTIC VALVE REPLACEMENT AM HEART J 1980;99: 746-752.
27. CHESEBRO JH. ET ALS: TRIAL OF COMBINED WARFARIN PLUS DIPYRIDAMOLE OR ASPIRIN THERAPY IN PROSTHETIC HEART VALVE REPLACEMENT: DANGER OF ASPIRIN COMPARED WITH DIPYRIDAMOLE AM J CARDIOL 1983;51: 1537-1541.
28. PRICHARD PJ: HUMAN GASTRIC MUCOSAL BLEEDING INDUCED BY LOW DOSE ASPIRIN BUT NOT WARFARIN. BR MED J 1989;298: 493-496.
29. MEAD TW. ET AL. RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF LOW DOSE WARFARIN IN THE PRIMARY PREVENTION OF ISCHAEMIC HEART DISEASE IN MEN AT HIGH RISK: DESIGN AND PILOT STUDY: EUR HEART J 1988;836-443.
30. DORAN PSA. ET AL. A SIMPLE WAY TO COMBAT THE VENOUS STASIS WHICH OCCURS IN THE LOWER LIMBS DURING SURGICAL OPERATION BR J SURG 1964;51: 486-490.
31. REPORT OF THE STEERING COMMITTEE ON A TRIAL SPONSORED BY THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL EFFECT OF ASPIRIN ON POST OPERATIVE VENOUS THROMBOSIS LANCET 1972;2: 441-444.
32. ENCKE A. ET ALS. DOPPELBINDUNG ZUR POSTOPERATIVE THROMBOSE PROFYLAXE MIT DIPYRIDAMOL ACETYLSALICYSÄURE CHIR SCAND 1976;47: 670-673.
33. HARRIS WH. ET AL. ASPIRIN PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT: N ENGL J MED 1977;297: 1246-1249.
34. ZEKERT F. ET AL. THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE MIT ACETYLSALICYLÄSURE BEI OPERATIONEN WEGEN JUGELNÄHER FRAKTUREN. MONATSSCHR UNFALLHEILKD 1974;77: 97-110.
35. KLINE A. ET AL. DEXTRAN 70 IN PROPHYLAXIS OF THROMBOEMBOLIC DISEASE AFTER SURGERY- A CLINICALLY ORIENTED RANDOMIZED DOUBLE BLIND TRIAL BR MED J 1975;2: 109-112.

36. GRUBER ET AL. INCIDENCE OF FATAL POSTOPERATIVE PULMONARY EMBOLISM AFTER PROPHYLAXIS WITH DEXTRAN 70 AND LOW DOSE HEPARIN . AN INTERNATIONAL MULTICENTRE STUDY BR MED J 1980;280: 69-72.
37. RIJKEN DC ET AL: BIOCHEM BIOPHYS ACTA 580:140,1979.
38. HOYLAERTS M ET AL: J BIOL CHEM 257:2912 1982.
39. PENNICA D ET AL: NATURE 261:214. 1983.
40. VAN DE WERF F ET AL. N ENGL J MED 310:609 1984.
41. COLLEN D TOPOL EJ ET AL: CIRCULATION 70:1012 1984.
42. THE TIMI STUDY GROUP: N ENGL J MED 312:923 1985.
43. JAMES H. CHESEBRO MD ET AL. NEW APPROACHES TO TREATMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION: AM J CARDIOLO 1990:65:12C-19C.
44. CHESEBRO JH ET AL: THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION (TIMI) TRIAL PHASE 1: COMPARISON BETWEEN INTRAVENOUS TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR AND INTRAVENOUS STREPTOKINASE. CLINICAL FINDINGS THROUGH HOSPITAL DISCHARGE CIRCULATION. 1987;76: 142-154.
45. RAMOS CORRALES MA. ET AL. EMBEINSES.
46. TIMI THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION N ENG J MED 1985:312 932.
47. VERSTRAETE M LERNARD R ET AL. RANDOMIZED TRIAL OF INTRAVENOUS RECOMBINANT TISSUE TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR VERSUS INTRAVENOUS STREPTOKINASE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: LANCET 1985 1: 842.
48. CISSI EFFECTIVENESS OF INTRAVENOUS THROMBOLYTIC TREATMENT IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. LANCET 1986:1 397-402.
49. WHITE H.D. RIVERS ET AL: EFFECT OF INTRAVENOUS STREPTOKINASE AS COMPARED WITH THAT OF TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR: N ENGLAND J. MED. 1989;320:817.
50. S YUSUF: IMPLICATION OF RESULTS OF RECENT TRIALS OF THROMBOLYTIC AGENTS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: PROCEEDING OF HEED IN VIENNA, AUSTRIA AUGUST 31, 1988. PAG. 77-84.
51. ANTIPLATELET TRIALIST COLLABORATION. SECONDARY PREVENTION OF VASCULAR DISEASE BY PROLONGED ANTIPLATELET TREATMENT. BR. MED. J. 1988:296:320-31.