

11205

23
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

CONSECUENCIAS HEMATOLOGICAS DEL
TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO CON ATP.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
C A R D I O L O G O
P R E S E N T A

DR. ALBERTO RUIZ DE CHAVEZ CERVANTES

PROFESOR DEL CURSO: DR. EDUARDO SALAZAR DAVILA
DIRECTOR DE TESIS: DR. RAUL IZAGUIRRE AVILA



MEXICO, D.F.

1999

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

272148



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.

**CONSECUENCIAS HEMATOLOGICAS DEL
TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO CON ATP.**

**CONSECUENCIAS HEMATOLOGICAS DEL TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO
DEL MIOCARDIO CON ATP. Estudio de 17 casos.**

1. Introducción	1
2. El sistema fibrinolítico	3
3. Acción de los medicamentos fibrinolíticos	14
a) Clasificación	14
b) Efecto de los fibrinolíticos sobre los factores de la coagulación y las plaquetas	14
4. Diferencias clínicas de los fibrinolíticos	15
5. Consecuencias Hematológicas del tratamiento del infarto agudo del miocardio con ATP	19
a) Material y métodos	19
b) Resultados	20
c) Discusión	22
6. Figuras	27
7. Referencias Bibliográficas	38

CONSECUENCIAS HEMATOLOGICAS DEL TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ATP. Estudio de 17 casos.

El infarto agudo del miocardio, una de las principales causas de muerte en nuestro medio, depende, la gran mayoría de las veces, de la formación aguda de un trombo sobre una placa de ateroma en una arteria coronaria(1). Por lo tanto, el objetivo más importante en el tratamiento de esta entidad es la restauración completa de la arteria coronaria afectada, mediante el empleo de fibrinolíticos, angioplastia coronaria trasluminal percutánea o cirugía de revascularización.

En 1958 Fletcher y colaboradores usaron por vez primera un fibrinolítico para el tratamiento del infarto agudo del miocardio (2). Este estudio, al igual que muchos otros publicados en la década de los 60 y de los 70, no logró demostrar beneficio alguno, por lo que ésto, y la falta de bases teóricas del tratamiento fibrinolítico en el infarto del miocardio, hizo abandonar esta modalidad de tratamiento.

En la década de los 80 y de los 90, numerosos estudios, que en su conjunto incluyeron a más de 200,000 pacientes, han demostrado que el tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo del miocardio no sólo es capaz de restaurar la perfusión de la arteria ocluída, sino que es capaz de traducir este hecho en un beneficio que se evidencia por una disminución de la mortalidad a corto y a largo plazo (3).

Los medicamentos fibrinolíticos, sin embargo, pueden provocar potencialmente complicaciones hemorrágicas, tanto en órganos vitales como en los sitios en que se hace manipulación por la instalación de catéteres, vías de infusión medicamentosa, toma de muestras, etcétera (4), lo cual puede llegar a ser fatal o prolongar la estancia hospitalaria y los costos.

El propósito de este trabajo es:

- 1 - Hacer una revisión del sistema fibrinolítico en condiciones normales.
- 2.- Explicar la acción de los medicamentos fibrinolíticos y su efecto sobre las plaquetas, los factores de coagulación y la fibrinólisis.
- 3.- Poner en perspectiva las diferencias de los fibrinolíticos usados con mayor frecuencia en nuestro medio, y si esto se traduce en diferencias clínicas.
- 4.- Investigar los cambios que sufren las pruebas de coagulación y de la fibrinólisis con el empleo de activador tisular del plasminógeno en pacientes con infarto agudo del miocardio, y correlacionarlo con las manifestaciones hemorrágicas.

EL SISTEMA FIBRINOLITICO (5).

La trombolisis, definida como la disolución de un trombo o, más específicamente, la disolución de la fibrina (fibrinolisis), es un componente crítico de la hemostasia normal. Para poder discutir y entender los mecanismos y los factores que influyen en la fibrinolisis, es necesario, antes que nada, revisar algunas funciones básicas del endotelio vascular y del sistema de la coagulación.

El endotelio vascular.-

El endotelio vascular está íntimamente relacionado con la respuesta vascular normal y con la trombo-resistencia. Es un sistema multifuncional compuesto de estructuras celulares-metabólica y fisiológicamente activas, que regulan el flujo sanguíneo (fig 1).

Desde un punto de vista estructural, las células del endotelio vascular forman una capa única de epitelio escamoso simple. Estas células son de forma poligonal y están elongadas sobre el eje largo del vaso, en la dirección del flujo sanguíneo. Las células endoteliales tienen tres superficies:

- * La superficie luminal (no trombogénica).
- * La superficie subluminal (adhésiva).
- * La superficie cohesiva.

La superficie luminal contribuye de manera significativa a la propiedad trombo-resistente del vaso sanguíneo, ya que tiene una carga negativa que repele a las células sanguíneas circulantes.

Desde un punto de vista funcional, el endotelio es un sitio de síntesis de proteínas, que produce, secreta, modifica y regula vasodilatadores, vasoconstrictores, procoagulantes, anticoagulantes, proteínas fibrinolíticas, prostanoídes y componentes del tejido conjuntivo subendotelial (6). Una de las funciones más importantes del endotelio vascular es la de prevenir el inicio y el desarrollo de trombos no fisiológicos, es decir, trombos que no se requieren para la regulación hemostática. Este efecto es influido por una variedad de factores:

La *prostaciclina* (PGI₂) es un vasodilatador potente que es liberado localmente en respuesta a varios mediadores bioquímicos y mecánicos. Tiene la capacidad de inhibir la agregación plaquetaria al aumentar el AMP cíclico (7).

El *óxido nítrico*, un derivado de la L- arginina, relaja el músculo liso vascular al aumentar el GMP cíclico intracelular. El *óxido nítrico* es liberado localmente en respuesta a varios mediadores bioquímicos, incluyendo la trombina, la bradicinina, el tromboxano A2, la histamina y algunos nucleótidos de adenina.

Además de sus propiedades vasoactivas, el *óxido nítrico* es también un inhibidor potente de la adhesión y agregación plaquetarias. Los pacientes con aterosclerosis tienen disfunción endotelial desde sus etapas iniciales, y tienen una secreción reducida de *óxido nítrico* en respuesta a la infusión de acetilcolina, lo cual seguramente contribuye al aumento de la agregabilidad plaquetaria y a los eventos vasculares trombóticos vistos en pacientes con aterosclerosis, como es el caso del infarto del miocardio (8).

Las células del endotelio vascular sintetizan y liberan activadores que son capaces de convertir el plasminógeno en plasmina, la cual es una enzima que fragmenta proteolíticamente a la fibrina (y al fibrinógeno). El *activador tisular del plasminógeno (ATP)* genera plasmina **localmente** (fig.2), como resultado la fibrinólisis queda limitada al ambiente inmediato (local). Los estímulos para la liberación vascular de activadores del plasminógeno incluyen la epinefrina, el isoproterenol, la metacolina, la trombina, la heparina, la interleucina-1, la oclusión vascular, las plaquetas y el dDAVP; éste último es un análogo de la hormona antidiurética sin efecto presor (9).

- El *inhibidor del activador del plasminógeno* (PAI-1) es una glucoproteína con un peso molecular de 50000; está compuesta de 379 aminoácidos. La estructura primaria del PAI-1 lo hace miembro de la superfamilia de inhibidores de la proteasa-serina (serpinas); y es similar estructuralmente a otras serpinas, como el angiotensinógeno, la antitrombina III y la alfa-2 antiplasmina. En su forma latente, el PAI-1 no forma complejos con ATP; sin embargo, en su forma activa es capaz de formar complejos con él y fragmentarlo (10).

Hasta hace poco se pensaba que sólo las células cebadas eran capaces de sintetizar *heparina*; sin embargo, ahora se sabe que las células endoteliales son también capaces de sintetizar moléculas parecidas a la heparina con propiedades anticoagulantes. Como resultado, la trombo resistencia vascular depende, al menos en parte, de la interacción de sustancias parecidas a la heparina con antitrombina III y cofactor II de la heparina, las cuales están localizadas en la superficie endotelial; por lo tanto, aceleran la neutralización de proteínas procoagulantes (11).

El *cofactor II de la heparina*, un inhibidor potente de la trombina, se secreta por el hígado hacia la circulación sanguínea. Se han identificado cuatro subespecies distintas en las células endoteliales: dos complejos de alto peso molecular, un heterodímero unido a la fibronectina y dos moléculas pequeñas llamadas decorín y biglicano. La

actividad inhibidora de la trombina por el cofactor II de la heparina es estimulada fisiológicamente por el dermatán sulfato (un heparinoide) y por el sulfato de heparina.

La *antitrombina III* es una glucoproteína plasmática, que es capaz de neutralizar a la trombina y a los factores VII a, IXa, Xa, XIa y XIIa, mediante unión covalente en sus sitios activos.

La *proteína C* y la *proteína S* tienen actividad anticoagulante. La proteína C se sintetiza en el hígado y es secretada a la circulación como una glucoproteína de dos cadenas unidas por puentes disulfuro. Esta proteína actúa como un importante anticoagulante, al inactivar al factor Va y al factor VIIIa. La proteína S facilita la función anticoagulante de la proteína C activada, al favorecer su interacción con los factores de la coagulación antes señalados.

El *inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI-I)*, antes conocida como inhibidor de la coagulación asociado a la lipoproteína (LACI), también está localizado en la superficie endotelial. Actúa contra la acción combinada de la tromboplastina tisular (factor tisular) y del factor VIIa en presencia de factor Xa (12).

La *anexina V* pertenece a una familia de proteínas no glucosiladas que se unen a fosfolípidos cargados negativamente. La anexina V es un potente anticoagulante de la superficie endotelial, acción la cual depende de su capacidad de desplazar a los

factores de la coagulación dependientes de fosfolípidos; la anexina V también inhibe la adhesión plaquetaria.

Disfunción endotelial en la aterosclerosis.-

La disfunción endotelial, como resultado de la aterosclerosis, altera las propiedades trombo resistentes del endotelio (13), lo que facilita la formación patológica de trombosis. La predisposición a la trombosis, como resultado de la disfunción endotelial depende en gran medida de una respuesta anormal a la trombina. En circunstancias normales la trombina estimula la vasoconstricción mediada por las plaquetas (causada por la liberación de tromboxano A₂), la cual es abolida por la liberación simultánea, inducida por trombina, de prostaciclina y de óxido nítrico desde las células endoteliales. En los vasos afectados por la aterosclerosis, sin embargo, la respuesta de la trombina es casi exclusivamente de vasoconstricción y de trombosis (14).

El sistema de la coagulación.-

La exposición de la sangre circulante a superficies endoteliales anormales ,como sucede con la ruptura de una placa aterosclerótica, inicia una serie de eventos que dan lugar a un rápido depósito de plaquetas, eritrocitos, leucocitos y fibrina insoluble, lo que produce una barrera mecánica al flujo de sangre (trombo).

El proceso de trombosis vascular es dinámico, ya que la formación y la disolución del trombo ocurren casi simultáneamente; de tal forma, que la extensión de la trombosis y el compromiso circulatorio resultante está determinado por la relación entre estas dos fuerzas. Si el estímulo local excede la capacidad de tromboresistencia del vaso afectado se produce trombosis. Por otra parte, si el estímulo protrombótico no es intenso y las defensas locales están intactas, es poco probable que se forma un trombo de importancia fisiológica. En algunas circunstancias, los factores sistémicos contribuyen o magnifican los factores protrombóticos locales, llevando la balanza hacia la trombosis.

En general, el sitio, tamaño y composición del trombo en formación dentro del sistema vascular está determinado por:

- * Alteraciones en el flujo sanguíneo.
- * Trombogenicidad de la superficie cardiovascular.
- * Concentración y reactividad de los componentes celulares de la sangre.
- * Eficacia de los mecanismos fisiológicos de protección.

-Los pasos críticos en la trombosis coronaria, cómo ocurre en el infarto agudo del miocardio, son:

- 1.- Depósito de plaquetas.
- 2.- Activación de factores de coagulación.
- 3.-Formación de trombina.

Estos pasos se detallan a continuación:

1.-Las plaquetas que entran en contacto con superficies endoteliales rotas, se adhieren mediante su activación y distribución a lo largo del área involucrada, lo cual da lugar a una masa de plaquetas en crecimiento (agregación). En circunstancias fisiológicas esto representa el primer paso en la hemostasia. En la trombosis patológica, sin embargo, la adherencia plaquetaria inicia un proceso que culmina en compromiso circulatorio.El proceso de depósito de plaquetas incluye los siguientes pasos:

* El endotelio activado (disfuncional) aumenta la expresión del receptor de vitronectina sobre la superficie luminal, lo que da lugar a a la adhesión de plaquetas, por medio de un puente de fibrinógeno, entre este receptor endotelial y la glucoproteína IIb/IIIa de las plaquetas (15).

* Unión de las plaquetas a la colágena o a las proteínas adhesivas de la superficie expuesta.

* Activación plaquetaria.

* Expresión de los receptores de plaqueta para las proteínas adhesivas.

* Agregación plaquetaria mediada por la trombina, el tromboxano A₂ y el difosfato de adenosina (ADP).

2.-El proceso trombótico es localizado, amplificado y modulado por una serie de reacciones bioquímicas llevadas a cabo mediante la unión reversible de factores de coagulación a las células vasculares dañadas, a los elementos subendoteliales expuestos (especialmente a la colágena), a las plaquetas (las cuales también expresan receptores para los factores de la coagulación) y a los macrófagos.

3.-La fase final en la formación del trombo consiste en la generación de una red de fibrina estable, que provee el soporte estructural para los elementos celulares de la sangre circulante. Es en este proceso que la trombina fragmenta a dos péptidos pequeños (fibrinopéptido A y fibrinopéptido B) para formar monómeros de fibrina., los cuales a su vez se polimerizan para formar cadenas de fibrina soluble. La asociación lateral de estas cadenas de fibrina forman la red de fibrina madura.

La fibrinólisis.-

Cuando se usa un medicamento trombolítico en el infarto agudo del miocardio, el cardiólogo, aún sin saberlo, hace uso del mecanismo intrínseco de tromboresistencia del sistema vascular, al acelerar y amplificar la conversión de un precursor inactivo, el plasminógeno, en una enzima activa, la plasmina. La plasmina hidroliza uniones clave en la matriz de fibrina, lo que causa disolución (lisis) del coágulo (ver figura **). Como resultado, el flujo sanguíneo de la arteria coronaria queda restaurado y con ello la perfusión miocárdica (fig.3).

Antes de analizar los medicamentos trombolíticos más usados, es importante revisar algunos principios básicos para entender el uso clínico de estos fármacos:

El *plasminógeno* es una molécula de 92000 daltons, formada por 790 aminoácidos. Al entrar en contacto con el activador del plasminógeno, se produce una ruptura específica de la cadena única a nivel de la unión peptídica arginina 560-valina 561 para formar *plasmina*, la cual es una proteasa con especificidad parecida a la tripsina. El plasminógeno también tiene otros sitios de unión, los cuales juegan un papel en su interacción con la fibrina y con el inhibidor alfa-2 plasmina.

En general, la generación de plasmina ocurre localmente y queda confinada a los alrededores de la masa trombótica sin escape significativo de plasmina hacia la circulación sistémica. Los mecanismos que evitan que la plasmina actúe sistémicamente son: a) liberación local de activadores del plasminógeno a partir de células endoteliales adyacentes mediante la acción de la trombina; b) la activación de activadores del plasminógeno dentro del trombo; y c) la inactivación de plasmina libre en la circulación por la antiplasmina, y la activación del activador tisular del plasminógeno por el inhibidor del activador del plasminógeno.

En síntesis, el daño vascular incia la formación regulada, localizada y amplificada de un trombo insoluble que previene la pérdida excesiva de sangre causada por lesiones, sin impedir o alterar la fluidez de la sangre. En estados patológicos, la formación de un trombo oclusivo, como sucede en el infarto del miocardio, amenaza la viabilidad del tejido dependiente del vaso ocluído.

ACCION DE LOS MEDICAMENTOS FIBRINOLITICOS.

Clasificación.-

Una distinción útil de los agentes fibrinolíticos se basa en su selectividad sobre la fibrina. Los fibrinolíticos de primera generación (estreptoquinasa, urokinasa y anistreplase) activan tanto el plasminógeno que se encuentra en la circulación, como el que se encuentra físicamente asociado a la fibrina. Los agentes de segunda generación, como el activador tisular del plasminógeno (ATP), activan preferencialmente el plasminógeno asociado a la fibrina (6). Dicho de otra manera, el activador tisular del plasminógeno debido a una mayor afinidad sobre la fibrina, tendrá una acción específica sobre el trombo y menor efecto sistémico, lo cual se traducirá en una alteración menos intensa de la hemostasia y, teóricamente, una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas.

Efecto de los fibrinolíticos sobre los factores de la coagulación y las plaquetas.-

Con el tratamiento fibrinolítico ocurren cambios diversos no sólo en el sistema fibrinolítico, sino también en el sistema de coagulación y en las plaquetas. Como se ha mencionado previamente, la plasmina causa lisis de la fibrina y el fibrinógeno; sin embargo, también causa lisis de otros factores de la coagulación como el factor V y el factor VIII, y en menor grado de los factores XII, XI, X, VII, y II. Por otra parte, la generación de productos de fragmentación de la fibrina causa insuficiencia en la

formación de fibrina y da lugar a coágulos defectuosos, que tardan más tiempo en formarse y que son frágiles y más vulnerables al ataque bioquímico de la plasmina generada por el activador exógeno, lo cual predispone a un estado hemorrágico (7).

Cuando el fibrinolítico disuelve a la fibrina, la trombina del complejo fibrina-trombina queda expuesta, lo que da lugar a un aumento de la actividad de la trombina, expresado por niveles elevados de fibrinopéptido

A. El resultado de esta exposición es no sólo la formación autocatalítica de más trombina, sino un marcado efecto pro-agregación plaquetaria, ya que la trombina es uno de los estímulos más potentes para la agregación plaquetaria (8).

DIFERENCIAS CLÍNICAS DE LOS FIBRINOLÍTICOS.

Los agentes trombolíticos usados en la práctica clínica, son activadores del plasminógeno administrados por vía intravenosa, los cuales activan el sistema fibrinolítico de la sangre. Estos agentes tienen una alta especificidad para hidrolizar al plasminógeno y dar lugar a la plasmina activa. Como se señaló anteriormente, la plasmina activa es rápidamente neutralizada por el inhibidor alfa-antiplasmina, mientras que la plasmina unida a la fibrina queda protegida de esta inhibición, promoviendo así la disolución del coágulo.

formación de fibrina y da lugar a coágulos defectuosos, que tardan más tiempo en formarse y que son frágiles y más vulnerables al ataque bioquímico de la plasmina generada por el activador exógeno, lo cual predispone a un estado hemorrágico (7).

Cuando el fibrinolítico disuelve a la fibrina, la trombina del complejo fibrina-trombina queda expuesta, lo que da lugar a un aumento de la actividad de la trombina, expresado por niveles elevados de fibrinopéptido

A. El resultado de esta exposición es no sólo la formación autocatalítica de más trombina, sino un marcado efecto pro-agregación plaquetaria, ya que la trombina es uno de los estímulos más potentes para la agregación plaquetaria (8).

DIFERENCIAS CLINICAS DE LOS FIBRINOLITICOS.

Los agentes trombolíticos usados en la práctica clínica, son activadores del plasminógeno administrados por vía intravenosa, los cuales activan el sistema fibrinolítico de la sangre. Estos agentes tienen una alta especificidad para hidrolizar al plasminógeno y dar lugar a la plasmina activa. Como se señaló anteriormente, la plasmina activa es rápidamente neutralizada por el inhibidor alfa-antiplasmina, mientras que la plasmina unida a la fibrina queda protegida de esta inhibición, promoviendo así la disolución del coágulo.

La estreptocinasa es una cadena polipéptidica obtenida a partir de cultivos de estreptococo beta hemolítico. Se une al plasminógeno y forma un complejo que se transforma en una enzima, que fragmenta puentes peptídicos sobre otras moléculas de plasminógeno, activándose así la plasmina (19).

En el infarto agudo del miocardio, la estreptocinasa se administra a razón de 1.5 millones de unidades en infusión durante 60 minutos.

Los efectos adversos de la estreptocinasa son:

* La estreptocinasa es antigénica y, como tal, puede causar reacciones alérgicas. Las reacciones graves son, sin embargo, raras. La anafilaxia se observa en menos del 0.5% de los casos. Síntomas alérgicos menos graves son fiebre o eritema, que se presentan en menos del 10% de los pacientes. La eficacia biológica de la estreptocinasa no se ve afectada por una reacción alérgica (20).

* Durante la infusión de estreptocinasa, puede desarrollarse hipotensión arterial (particularmente si la velocidad de infusión es mayor de 500 unidades/kg/min). La caída de la presión arterial responde generalmente a la administración de líquidos o de dopamina, o al descenso de la velocidad de infusión.

* La complicación más común es hemorragia en los sitios de acceso vascular, observándose en 3 a 4% de los casos. La hemorragia mayor es menos común, y el riesgo de hemorragia cerebral es menor a 1% en los pacientes en general, y hasta de 1.6% en aquéllos mayores de 70 años de edad (21).

El *activador tisular del plasminógeno (ATP)*, como ya se mencionó, es una proteína producida en varios tejidos, incluyendo el endotelio vascular. A diferencia de la estreptocinasa, es selectivo sobre la fibrina y produce menos disminución de fibrinógeno.

El ATP es una enzima débil en ausencia de fibrina, pero en presencia de ésta última aumenta la rapidez de activación del plasminógeno.

El ATP tiene una vida media de sólo 3 a 4 minutos. En comparación con la estreptocinasa, el ATP no produce reacciones alérgicas ni causa hipotensión arterial.

La hemorragia es la principal complicación del tratamiento con ATP. Los estudios que comparan la incidencia de hemorragia cerebral entre estreptocinasa y ATP, demuestran una mayor incidencia con este último trombolítico (1.6 vs 2.7%, respectivamente) en pacientes mayores de 70 años.

Una vez que se demostró la eficacia de los agentes fibrinolíticos en el infarto agudo del miocardio, el siguiente paso fue comparar uno con otro en estudios clínicos prospectivos.

El estudio GISSI- 2 incluyó 20,891 pacientes con infarto agudo del miocardio quienes fueron escogidos al azar para recibir estreptocinasa o activador tisular del plasminógeno, seguido a las 12 horas de heparina subcutánea o placebo en forma aleatoria. La mortalidad a los 30 días fue similar: 8.9% con estrptocinasa y 8.5% con activador tisular del plasminógeno (22).

El estudio ISIS-3 incluyó 41,290 pacientes con infarto agudo del miocardio, quienes en forma aleatoria fueron divididos en tres grupos que recibieron estreptocinasa, activador tisular del plasminógeno o duteplase. Al igual que en el estudio GISSI-2 los pacientes recibieron heparina o placebo a las 4 horas de iniciado el tratamiento fibrinolítico. La mortalidad también fue similar: 10.5% con estreptoquinasa y 10.6% con activador tisular del plasminógeno (23).

El estudio GUSTO-I incluyó 41,021 pacientes para recibir uno de cuatro regímenes de tratamiento fibrinolítico. La tasa de mortalidad más baja a 30 días se obtuvo con activador tisular del plasminógeno (6.3%) administrado en 90 minutos ("dosis acelerada ") en lugar de los 180 minutos habituales, concomitantemente con la administración intravenosa de heparina (24).

¿ Por qué los estudios GISSI-2 e ISIS-3 no demostraron diferencias significativas sobre la mortalidad entre los pacientes tratados con estreptocinasa y activador tisular del plasminógeno? La respuesta parece ser porque no se usó heparina intravenosa. Por otra parte, la administración de activador tisular del plasminógeno en 90 minutos se traduce en una permeabilidad del vaso ocluido en un porcentaje mayor de pacientes en comparación con la administración en 180 minutos (24).

CONSECUENCIAS HEMATOLOGICAS DEL TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ATP. Estudio de 17 casos.

Material y Métodos.-

Se estudiaron 17 pacientes con diagnóstico clínico, electrocardiográfico y enzimático de infarto agudo del miocardio, atendidos en la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez": 16 del sexo masculino con edades de 33 a 68 años y una mujer de 66 años. El tratamiento trombolítico con activador tisular del plasminógeno se aplicó de la siguiente manera: 10 mg en bolo intravenoso, 50 mg en infusión continua durante la primera hora, 20 mg en infusión continua durante la segunda hora y 20 mg durante la tercera hora (dosis total 100 mg). Previamente se aplicó una dosis de 5 000 unidades de heparina intravenosa, y posteriormente 1 000 unidades por hora en infusión continua a partir de terminada la administración del trombolítico.

¿ Por qué los estudios GISSI-2 e ISIS-3 no demostraron diferencias significativas sobre la mortalidad entre los pacientes tratados con estreptocinasa y activador tisular del plasminógeno? La respuesta parece ser porque no se usó heparina intravenosa. Por otra parte, la administración de activador tisular del plasminógeno en 90 minutos se traduce en una permeabilidad del vaso ocluido en un porcentaje mayor de pacientes en comparación con la administración en 180 minutos (24).

CONSECUENCIAS HEMATOLOGICAS DEL TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ATP. Estudio de 17 casos.

Material y Métodos.-

Se estudiaron 17 pacientes con diagnóstico clínico, electrocardiográfico y enzimático de infarto agudo del miocardio, atendidos en la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez": 16 del sexo masculino con edades de 33 a 68 años y una mujer de 66 años. El tratamiento trombolítico con activador tisular del plasminógeno se aplicó de la siguiente manera: 10 mg en bolo intravenoso, 50 mg en infusión continua durante la primera hora, 20 mg en infusión continua durante la segunda hora y 20 mg durante la tercera hora (dosis total 100 mg). Previamente se aplicó una dosis de 5 000 unidades de heparina intravenosa, y posteriormente 1 000 unidades por hora en infusión continua a partir de terminada la administración del trombolítico.

Se tomaron muestras iniciales para las siguientes pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP), tiempo de trombina (TT), fibrinógeno (FG), productos de degradación del fibrinógeno (PDF), anti-trombina III (AT-III), plasminógeno (PIG) y, en 10 casos, alfa-2 antiplasmina (A-2-AP) a las 3, 6, 12, 18 y 24 horas durante el primer día. Además, durante la semana siguiente, se repitieron cada 24 horas el TP, TTP, TT, FG y PDF. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas de una vena antecubital y colocadas en tubos de plástico que contenían citrato de sodio al 3.8% en una proporción de 9:1 y aprotinina a una concentración de 150 unidades inhibitorias de kallicreína/ml, de acuerdo a las recomendaciones (25). Se emplearon métodos coagulométricos para las determinaciones del TP, TTP, TT y FG y métodos cromogénicos para las determinaciones de AT-III, PIG y A-2-AP (26, 27). Los PDF se determinaron por el método de aglutinación con estafilococo (28).

Resultados.-

El TP permaneció en menos de 1.5 veces el control durante el tiempo de observación (fig.4). El TTP se prolongó a partir de las 3 horas y alcanzó su valor máximo a las 18 horas; en general, se mantuvo entre 1.5 y 2.5 veces el control. El promedio inicial del TT se encontró dentro de los valores normales y se prolongó a partir de las 3 horas y durante todo el período de observación, como resultado de la acción de la heparina y del incremento en los PDF (fig.5). En promedio, el FG basal fue de 3.5 g/l y sufrió un descenso en las primeras 3 horas a 1.8 g/l; ocurrió una recuperación dentro de las primeras 6 horas a 2.9 g/l, valor cercano a los de la muestra

inicial, y así se mantuvo durante el primer día. A partir del segundo día se observó un incremento en el valor promedio del fibrinógeno a 4.7 g/l, y se mantuvo así durante el resto del período estudiado: la elevación máxima se observó el día 4, a un valor promedio de 6.3 g/l (fig.6). La frecuencia con la que se presentó hipofibrinogenemia (FG menor a 1.5 g/L) fue de 6% antes de iniciar el tratamiento fibrinolítico, 47% a las 3 horas de iniciado, y 11% a las 6 horas. Todos los enfermos tenían valores normales de fibrinógeno 12 horas después de la trombolisis. La frecuencia con la que se presentó hiperfibrinogenemia (FG mayor a 5 g/l) fue de 47% el día 2, 61% el día 4, y 63% el día

7. En promedio, los PDF se incrementaron en las primeras tres horas y se normalizaron tres días después (fig.7). Antes de iniciar la trombolisis sólo un paciente tenía PDF positivos (PDF mayor a 10 mcg/dl); el 33% de los pacientes tenían incremento de los PDF a las 3 horas, 13% a las 6 horas, 20% a las 12 horas y 6% a las 24 horas.

La actividad inicial media del PIG fue de 70% y descendió a 35% en las primeras 3 horas de iniciado el tratamiento. La recuperación a valores normales se observó, en promedio, después de las 24 horas (fig.8). La frecuencia con la que ocurrió hipoplasminogenemia (PIG menor a 70% de actividad) fue de 50% antes del inicio de la trombolisis; 94% a las 3 horas; 76% a las 6 horas; 59% a las 12 horas y 47% a las 24 horas. No se observaron modificaciones significativas en la concentración de alfa-2-antiplasmina ni en la actividad de antitrombina III (fig.9 y 10).

Discusión.-

Durante el tratamiento trombolítico ocurren cambios diversos tanto en el sistema de la hemostasia como en el sistema fibrinolítico. Las plaquetas sufren alteración en su función debido a la acción de los PDF y de la plasmina sobre los receptores de membrana. La plasmina es una enzima proteolítica potente, que no sólo causa lisis de la fibrina y del fibrinógeno, sino que puede causar hidrólisis de otros factores de la coagulación, como el V, VIII y en menor grado XII, XI, X, VII y II que intervienen en la dos vías de la coagulación exploradas por TP, TTP y TT. La generación de PDF causa insuficiencia en la formación de fibrina y da lugar a coágulos defectuosos, que tardan más tiempo en formarse y que son frágiles y más vulnerables al ataque bioquímico de la plasmina generada por el activador exógeno que está siendo empleado en la trombolisis. Esto predispone a un estado hemorrágico (17, 29).

Los hallazgos de laboratorio encontrados en este estudio demuestran una intensa actividad fibrinolítica in vitro. Los tiempos de coagulación se prolongaron, pero no a niveles de riesgo hemorrágico; sólo el TTP se modificó sustancialmente y es obvio que en ello influyó el tratamiento concomitante con heparina. Antes de iniciarse el tratamiento trombolítico, la mitad de los pacientes tenían disminución de la actividad del plasminógeno. Esto podría ser un indicio de que se había iniciado la actividad fibrinolítica endógena: en uno de ellos ya había elevación de los PDF y otro ya mostraba hipofibrinogenemia moderada. El rápido descenso del fibrinógeno en las primeras 3 horas, indica que el activador tisular del plasminógeno también tiene acción

sobre el fibrinógeno circulante, aunque menor a la reportada con el empleo de estreptoquinasa, donde se han encontrado valores por debajo de 1 g/l (30). En el presente estudio, el valor medio del fibrinógeno durante el período de máxima actividad trombolítica fue de 1.8 g/l. Además, en ese momento, la frecuencia de hipofibrinogenemia (menor a 1.5 g/l) en nuestros pacientes fue de 38%, la máxima observada durante todo el estudio. Otros han encontrado una frecuencia de hipofibrinogenemia de 16% entre los pacientes tratados con activador tisular del plasminógeno y hasta de 57% entre los tratados con estreptocinasa (31). A pesar de ello, la frecuencia de complicaciones hemorrágicas ha sido similar en todos los grupos.

Otro fenómeno observado en nuestro estudio, fue la rápida recuperación de la concentración de fibrinógeno a valores normales en las 3 horas que siguieron al término de la infusión del fibrinolítico. Esto podría representar una ventaja del activador tisular del plasminógeno. Sin embargo, la presencia de niveles normales de fibrinógeno podría dar el sustrato para un nuevo evento trombótico intracoronario y facilitar la aparición de reoclusión coronaria temprana, tal y como se ha reportado en otras series de pacientes tratados con activador tisular del plasminógeno (32). Por otra parte, la elevación en el fibrinógeno que se observó después de la trombolisis fue más evidente a partir del cuarto día. Esto concuerda con otras observaciones que han reportado elevación de este factor durante el IAM (33). En tal caso, el fibrinógeno se comporta como reactante de fase aguda, además de que los PDF estimulan la síntesis hepática de fibrinógeno (34).

En todos los casos se observó un descenso en la actividad del plasminógeno una vez que se inició la infusión del activador tisular del plasminógeno, con una actividad media de 34% a las 3 horas, explicable por la conversión rápida de plasminógeno a plasmina. A partir de las 12 horas se inició la recuperación del plasminógeno; el 30% de los pacientes tenían valores normales a las 12 horas. La recuperación de los niveles de plasminógeno no sigue el mismo ritmo que la del fibrinógeno, debido a que cada una de estas proteínas tiene diferente cinética y velocidad de síntesis. En el caso del fibrinógeno, existen reservas hepáticas que podrían mobilizarse como respuesta a la lisis sistémica, además de que los megacariocitos, las plaquetas y el endotelio vascular también son fuente de fibrinógeno. El plasminógeno tiene una velocidad de síntesis de 12 a 24 horas, que explica lo observado en nuestros pacientes (35).

El inhibidor natural de la plasmina que se encuentra circulante en el plasma, es la alfa-2-antiplasmina. Cabría esperar que esta molécula sufriera un incremento como respuesta a la generación anormalmente elevada de plasmina que produce el activador exógeno durante el tratamiento fibrinolítico. Tal incremento tendría la función de evitar proteólisis sistémica. Por otra parte, si antes de la aplicación del medicamento hubiera una actividad elevada de alfa-2-antiplasmina, esto representaría un obstáculo para la acción trombolítica deseada y podría ser una causa de fracaso. En este estudio, no se encontraron variaciones significativas de la alfa-2-antiplasmina, tal y como se ha reportado previamente.(25). La antitrombina III se mantuvo sin variaciones significativas durante el período de observación del estudio y demuestra que la actividad lítica que

produce el tratamiento trombolítico no altera funcionalmente esta proteína y permite un sustrato adecuado para la acción de la heparina.

Ninguno de los pacientes estudiados sufrió una hemorragia mayor, ni fue necesario emplear tratamiento con hemoderivados. De las pruebas de hemostasia alteradas, las que podrían relacionarse con una fácil aparición de complicaciones hemorrágicas, son la concentración baja de fibrinógeno y la elevación de los PDF. En estudios previos no se ha encontrado una clara relación entre las alteraciones en las pruebas de coagulación y las manifestaciones hemorrágicas (36). El hecho de que no se presentara hemorragia en nuestros pacientes, a pesar de los valores bajos de FG y elevados de PDF en algunos casos, podría explicarse de la siguiente manera: el nivel bajo del fibrinógeno plasmático no refleja la existencia de las reservas plaquetarias de este factor, que son las que tienen mayor importancia fisiológica en la formación del tapón hemostático. La disponibilidad de este fuente de fibrinógeno podría explicar que, a pesar de la hipofibrinogenemia medida, existe un sustrato para evitar la hemorragia. Por otra parte, tanto los PDF como la plasmina generada durante la trombolisis interfieren en la polimerización de la fibrina y bloquean los receptores de fibrinógeno en las plaquetas, lo que produce trombocitopatía. La hemorragia se facilita si concurren varias alteraciones, pero éstas en forma aislada no contribuyen significativamente para que ella se presente.

En conclusión, este estudio muestra que el tratamiento con activador tisular del plasminógeno produce alteraciones tanto en las pruebas de coagulación como en las de fibrinólisis, explicables por el efecto lítico sistémico. Pero estas alteraciones en los análisis de laboratorio no tienen consecuencias clínicas importantes en los pacientes, sobre todo respecto al riesgo de hemorragia.

LIBERACIÓN DEL at-PIG

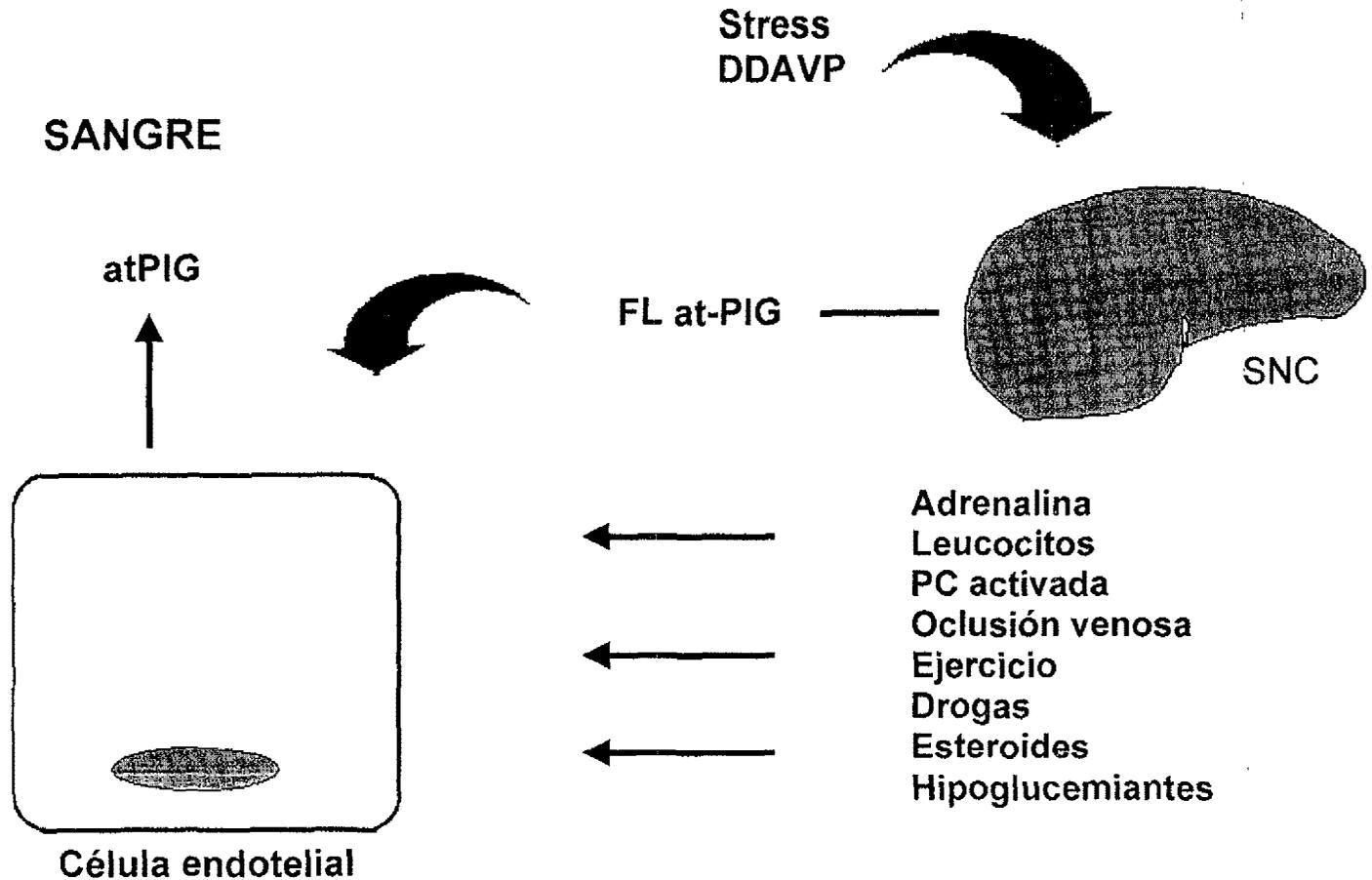


Fig. 1

ACTIVACIÓN DEL PLASMINÓGENO

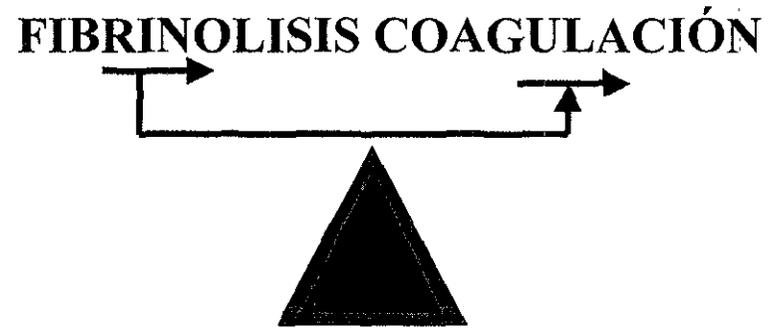
Pro - urocinasa
scu - PA

Activador tisular
at - PIG

PLASMINA

Inflamación
Migración celular
Angiogénesis
Ovulación
Nidación
Espermatogénesis
Diseminación tumoral

FIBRINOLISIS COAGULACIÓN



PROTEOLISIS PERICELULAR SISTEMA HEMOSTÁTICO

Fig. 2

SISTEMA FIBRINOLITICO

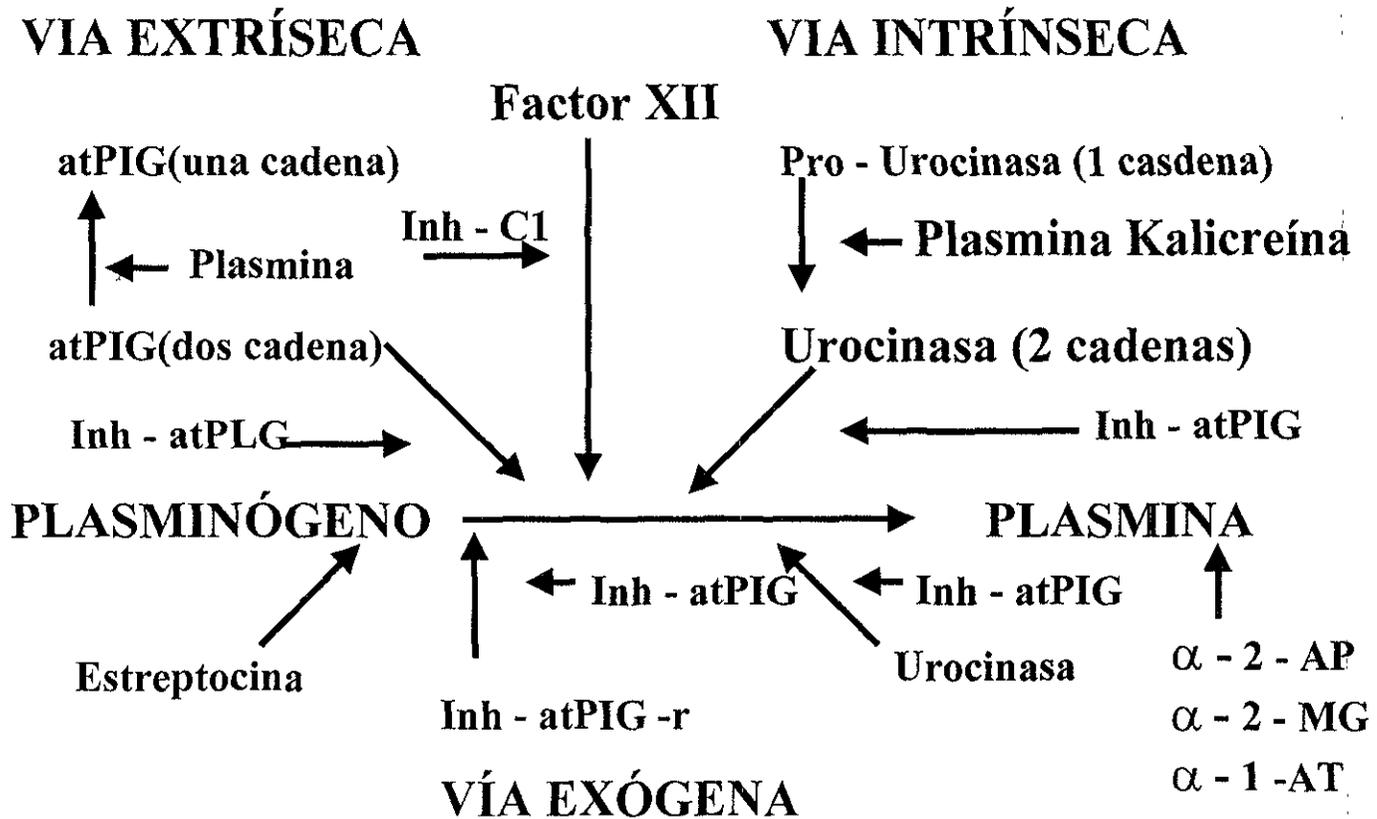


Fig. 3

INDICE DE ANTICOAGULACION

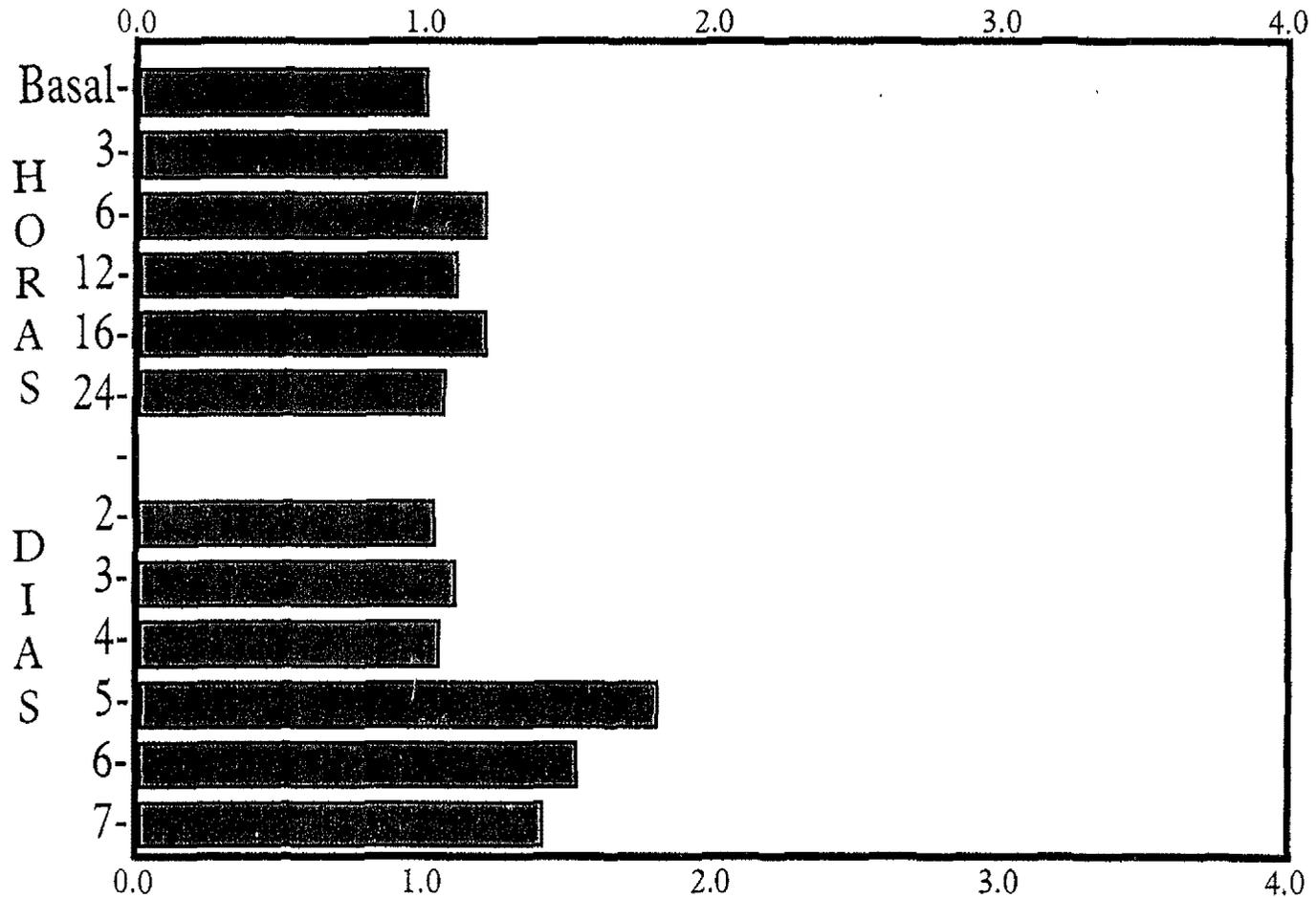


Fig. 4 Variaciones del tiempo de protrombina

INDICE DE ANTICOAGULACION

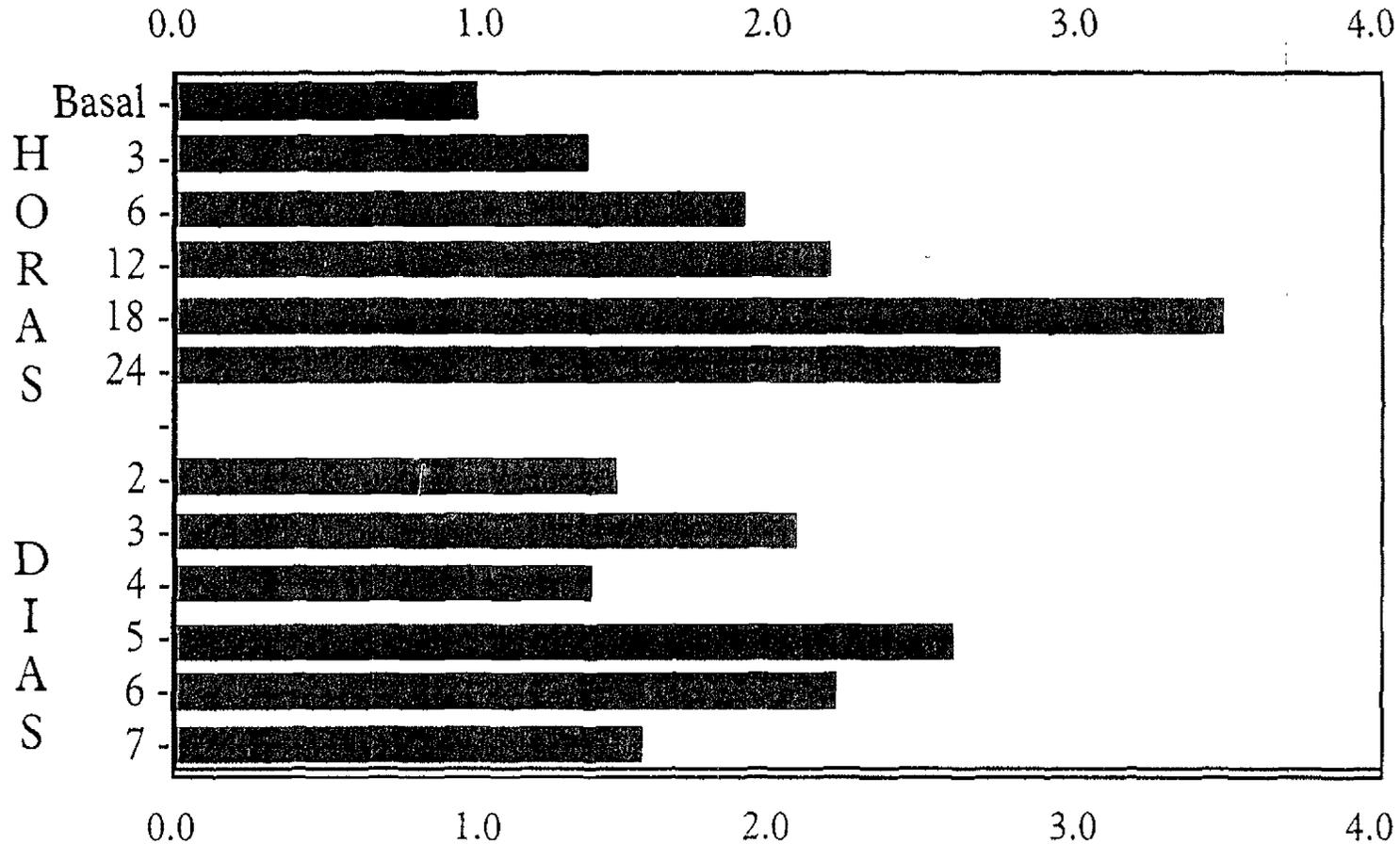


Fig. 5 Variaciones del tiempo de tromboplastina parcial

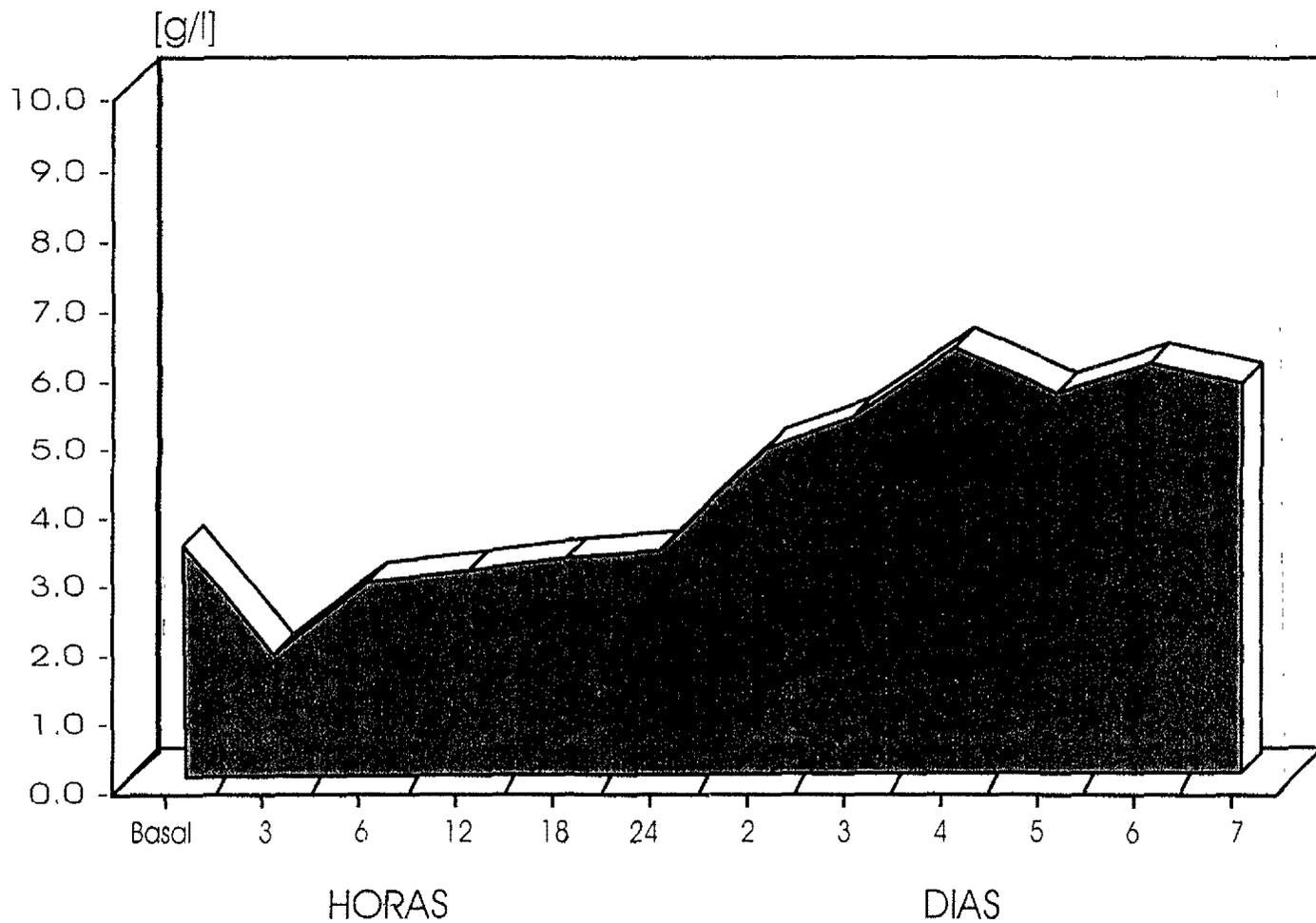


Fig. 6 Variaciones del fibrinógeno

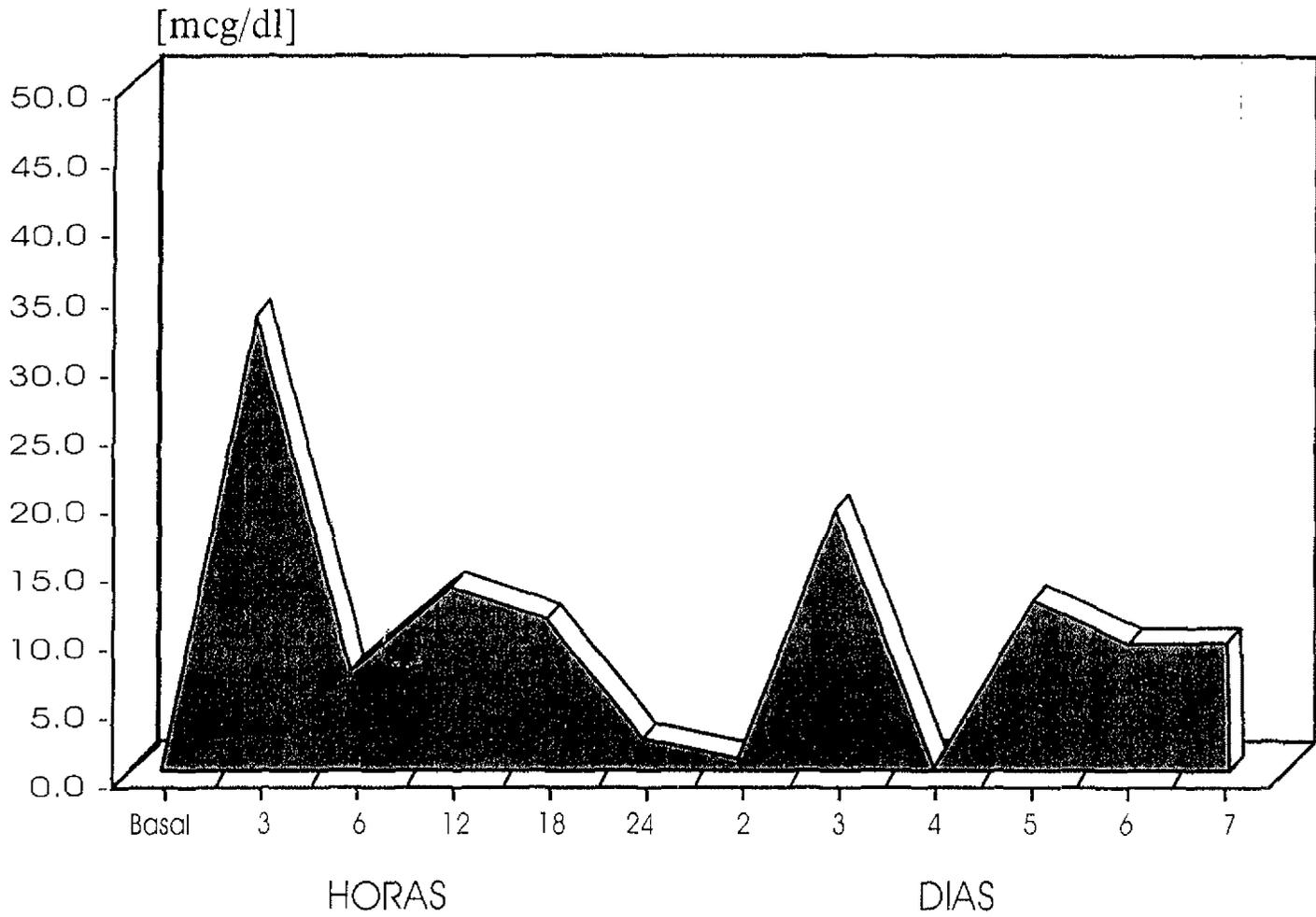


FIG. 7 Variaciones de los productos de degradación del fibrinógeno

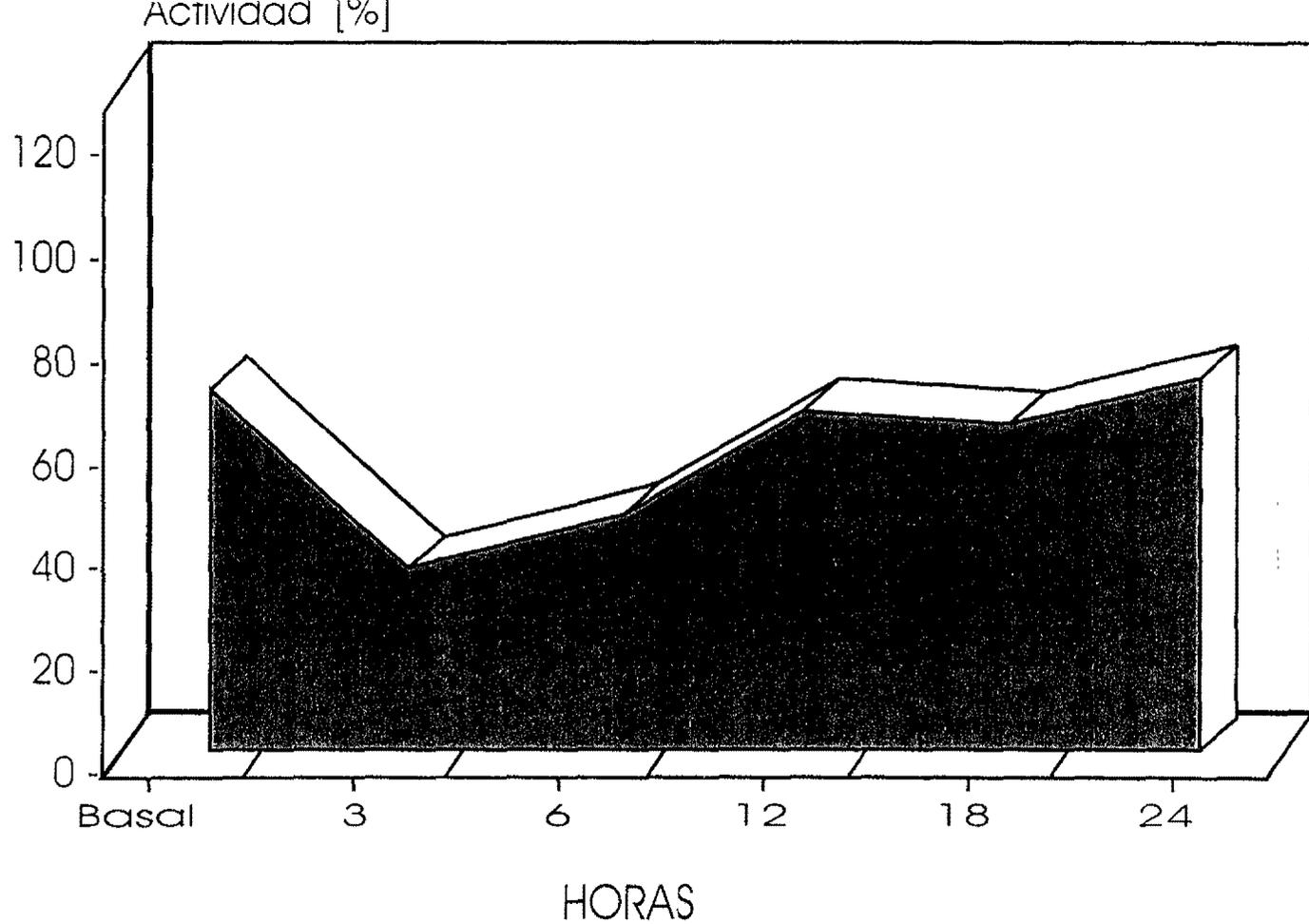


Fig. 8 Actividad de plasminógeno

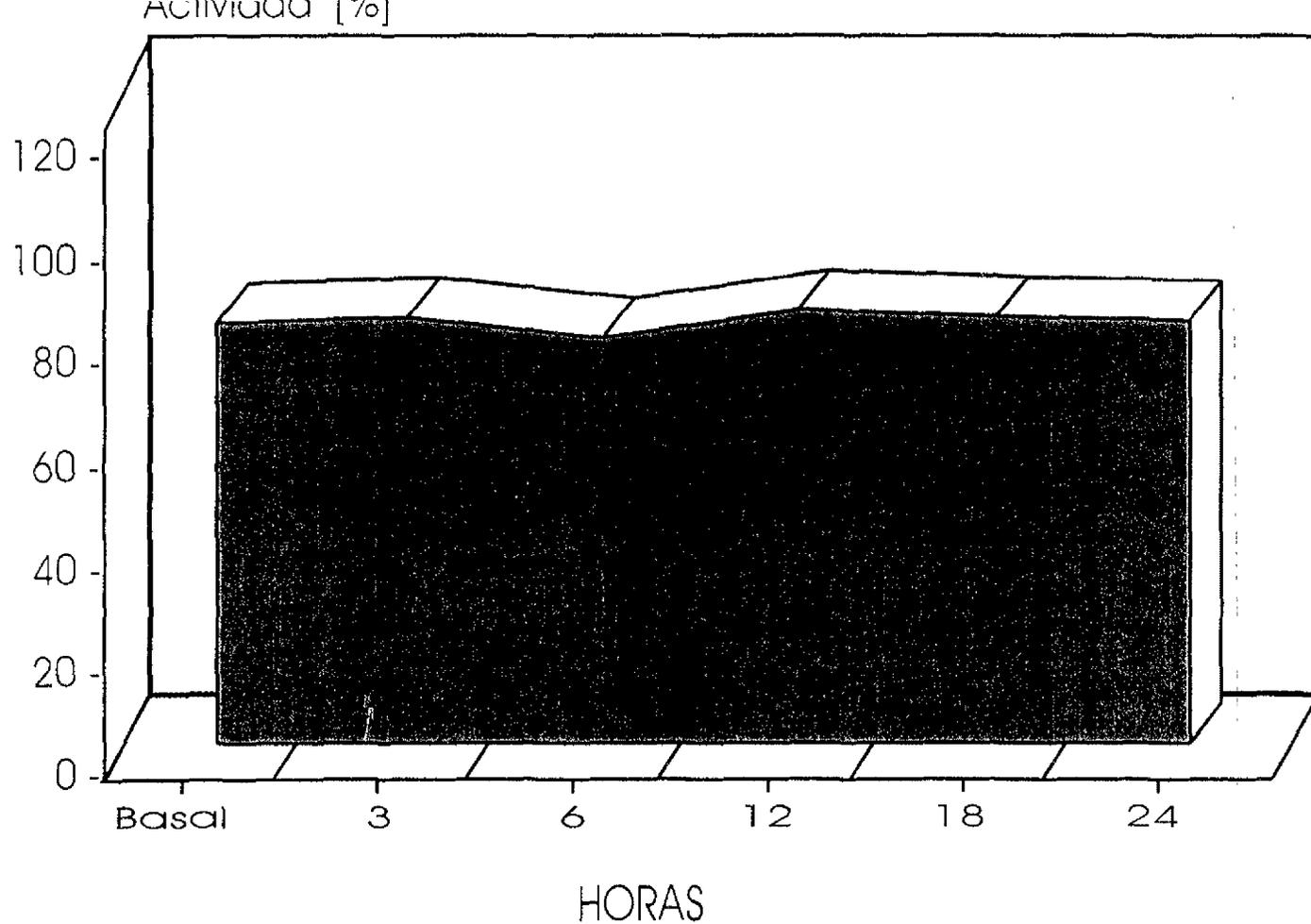


Fig. 9 Actividad de alfa - 2 - anti - plasmina

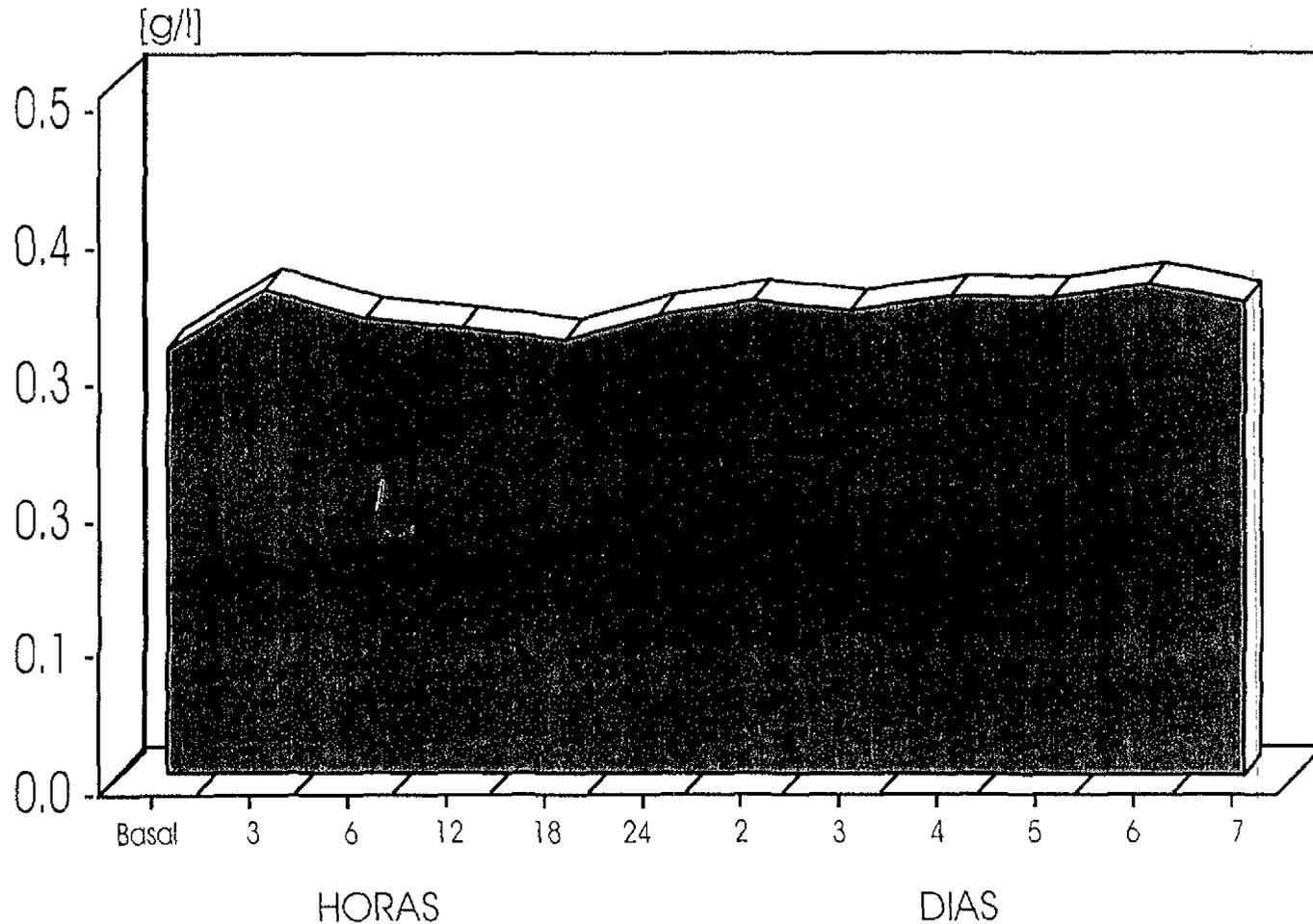


Fig. 10 Variaciones de la antitrombina III

REFERENCIAS.

1.- De Wood MA, Spores J, Notskar RN, et al: *Prevalence of total coronary occlusion during de early hours of transmural myocardial infarction*. N Engl J Med 1980; 303: 897-903.

2.- Fletcher AP, Alkjaersing N, Smyrnoits FE, Sherry S: *The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged strptokinase therapy*. Trans Assoc Am Physicians 1958; 71: 287-296.

3.- Fibrinolytic Therapy Trialist's Collaborative Group: *Overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients*. Lancet 1994; 343: 311-322.

4.- Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Fritz JK: *Western Washington randomized trial of intracoronary strptokinase in acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1983; 309: 1477-1482.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

5.- Harker LA, Mann KG: *Thrombosis and Fibrinolysis*. En: Fuster V, Verstraete M. *Thrombosis in Cardiovascular Disorders*. Philadelphia: WB Saunders. 1992:1-16.

6.- Piper P, Vane JR: *The release of prostaglandins from the vascular endothelium and other tissues*. *Ann Ny Acad Sci* 1971; 180:363.

7.- Willis AJ, Smith DL, Vigo C, et al: *Effects of prostacyclin on bovine mechanism of atherogenesis*. *Lancet* 1986; 2: 682.

8.- Dionati JG, Dakak N, Gilligan DM, et al: *Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans*. *Circulation* 1998; 98:17.

9.- Stein CM, Brown N, Vaughan DE, et al: *Regulation of local tissue-type plasminogen activator release by endothelium-dependent and endothelium-independent agonist in human vasculature*. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:117.

10.- Lucore CL, Sobel BE. *Interactions of tissue-type plasminogen activator with plasma inhibitors and their pharmacologic implications*. *Circulation* 1988; 77: 660.

- 11.- Stern OM, Bank, I, Naworth PP, et al: *Self regulation of procoagulant events on the endothelium cell surface*. J Exp Med 1985; 162:1223.
- 12.- Osterud B, Bajaj MS, Bajaj SP. *Sites of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and tissue factor expression under physiologic and pathologic conditions*. Thromb Haemost 1995; 73: 873.
- 13.- Sellke FW, Armstrong ML Harrison DG. *Endothelium-dependent vascular relaxation is abnormal in the coronary microcirculation of atherosclerotic primates*. Circulation 1990; 81:1586.
- 14.- Yang A, Arnet U, Bauer E, et al: *Thrombin induced endothelium-dependent inhibition and direct activation of platelet-vessel wall interaction*. Circulation 1994;89:2266.
- 15.- Gawaz M, Neumann FI, Dickfeld T, et al: *Vitronectin receptor mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelium cells. Implications for reperfusion in acute myocardial infarction*. Circulation 1997; 96: 1809.

16.- White HD: *Comparison of tissue plasminogen activator and streptokinase in the management of acute myocardial infarction*. Chest 1989; 95: 265S-269S

17.- Fletcher AP, Alkjaersing N: *The hematologic consequences of thromolytic therapy*. Prog Hematol 1986; 14: 183-200.

18.- Rapold JH, de Bono D, Arnold AR, et al. *Plasma fibrinopeptide A levels in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase: correlation with concomitant heparin, coronary artery patency and recurrent ischemia*. Circulation 1992; 85: 928-934.

19.-Anderson HB, Willerson JT: *Thrombolysis in acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1993; 329:703.

20.- Tsang TSM, Califf RM, Stebins AL, et al: *Incidence and impact on outcome of streptokinase allergy in the GUSTO-I trial*. Am J Cardiol 1997; 79:1232.

21.- Holmes DR, Califf RM, Topol EJ. *Lessons we have learned from the GUSTO trial*. J Am Coll Cardiol 1995;25:10S.

22.- GISSI-2: *A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction.* Lancet 1990; 336: 65-71.

23- ISIS-3: *A randomized comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator and of aspirin plus heparin versus aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction.* Lancet 1992; 339: 753- 770.

24.- The GUSTO Investigators. *An international randomized trial comparing four thromolytic strategies for acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1993; 329: 673- 682.

25.- Topol EJ, Bell WR, Weisfeld ML: *Coronary thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. A haematologic and pharmacologic study.* Ann Int Med 1985; 103: 837-843.

26.- Friberger P, Knos M, Gustavson S, Aurell L, Cleason G: *Methods for determination of plasmin, antiplasmin and plasminogen by means of substrate S-2251.* Haemostasis. 1978; 7: 138-145.

27.- Laurell CB: *Electroimmunoassay*. Scand J Clin Lab Invest 1972; 29 (Suppl 124):21-37.

28.- Hawiger J, Neiwiarowski, Gurewich V, Thomas DP: *Measurement of fibrinogen and fibrin degradation products in serum by staphylococcal clumping test*. J Lab Clin Med 1970; 75: 93-108.

29.- Sane DC, Califf RN, Topol EJ, Stump DC, Mark DB, Greenberg CS: *Bleeding during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism and management*. Ann Int Med 1989;111: 1010-1022.

30.- Rogers WJ, Mantle JA, Hood WP, et al: *Prospective randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction*. Circulation 1983; 68: 1051-1061.

31.- Timmis GC, Gangadharan V, Ramos R, et al: *Hemorrhage and the products of fibrin digestion after intracoronary administration of streptokinase*. Circulation 1984; 69: 1146- 1152.

32.- Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et. al: *Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase one: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase.* Circulation 1987; 76: 142-154.

33.- Gold HK, Leinbach RC, Garabedian HD, et. al: *Acute coronary reocclusion after thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. Prevention by maintenance infusion.* Circulation 1988; 78: 347- 352.

34.- Hamsten A, Blomback M, Wiman B, Svensson J, Szamosi A, Faire U, Mettinger L: *Haemostatic function in myocardial infarction.* Br Heart J 1986; 55: 58-66.

35.- Kernoff PBA, McNicol GP: *Normal and abnormal fibrinolysis.* Br Med Bull 1977; 33: 239-244.

36.- Rao AK, Pratt G, Berke A, e. al: *Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase one: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activation and streptokinase.* J Am Coll Cardiol 1988; 11:111.