



11227  
20104

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL CENTRAL NORTE DE  
CONCENTRACION NACIONAL  
DE PETROLEOS MEXICANOS**

**ESTREPTOCINASA INTRAVENOSA EN EL  
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO**

**REVISION DE LA LITERATURA Y  
PROTOCOLO DE MANEJO.**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO  
EN LA ESPECIALIDAD DE:**

**MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A:**

**DR. HOMERO ALBERTO RAMIREZ REYES ORDUÑA**

**MEXICO, D. F.**

**1988**





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.

## 1.- INTRODUCCION.

El Infarto Agudo del Miocardio ( IAM ) sigue constituyendo uno de los problemas más frecuentes detectados en la práctica de la Medicina, y está bien documentado que la mortalidad se produce con mayor frecuencia antes del ingreso del paciente a la Unidad Hospitalaria, siendo la morbi-mortalidad secundaria a esta patología - un constante reto para el Médico.

El desarrollo de modernas unidades coronarias, así como - el de los avances en la práctica clínica cardiovascular han aportado un conocimiento profundo de la fisiopatología y la historia natural de este síndrome clínico. El IAM es un proceso dinámico que depende del tiempo, por lo que las intervenciones terapéuticas que al teran en forma favorable la relación entre el aporte de oxígeno y - la demanda de la zona isquémica que rodea al miocardio dañado en -- forma irreversible, pueden disminuir el tamaño final del infarto.

Durante la fase temprana del IAM (primeras seis horas en relación al inicio del dolor isquémico) está reportado que los agentes trombolíticos usados ya sea por vía intracoronaria ó intravenosa favorecen la reperfusion miocárdica en más del 50% de los casos, lográndose en muchos pacientes mejoría de la función ventricular; a símismo en estudios prospectivos a un año, en donde el manejo ulterior de estos pacientes ha sido con angioplastia coronaria transluminal percutánea ó cirugía de revascularización, se ha observado -- que se puede alcanzar la óptima recanalización y reducir la mortalidad a un bajo porcentaje.

Dado que el empleo de agentes trombolíticos disponibles - en la actualidad es factible y seguro desde el punto de vista clínico y siendo notoria la ventaja de su empleo en la fase temprana del IAM en relación a la terapia convencional, es justificable su utili

zación; siendo esta razón la que motivo a que se llevara a cabo la presente revisión del tema, en donde se destacarán los aspectos más importantes de la fisiopatología de éste síndrome, las bases bioquímicas de la fibrinólisis y sus impresionantes avances en los últimos años; haciendo énfasis especial sobre la administración intravenosa de estreptocinasa en forma rápida y con buenos resultados, sin el peligro ni el retraso ligados al cateterismo cardiaco; se incluye el protocolo de manejo con este agente en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital Central Norte de Concentración - Nacional de Petróleos Mexicanos.

## II.-ETIOPATOGENIA DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO.

La obstrucción coronaria se puede atribuir directa ó indirectamente a trombosis secundaria a aterosclerosis, enfermedad compleja -- que afecta las tres capas de la pared arterial. La aterosclerosis se caracteriza por un engrosamiento evidente de la íntima, en la que intervienen de manera importante acumulaciones de lípidos tanto intra como - extracelulares; en ésta última se presenta típicamente como un núcleo - central necrótico de ateroma, siendo ateros la raíz del término aterosclerosis. El núcleo de lípidos a menudo está recubierto por una capa fibrosa que contribuye a la esclerosis ó endurecimiento de la placa, lo - que está implícito en el nombre de "placa fibrosa" que se aplica a estas lesiones prominentes formadas por fibrina y lípidos.

Las placas ateromatosas presentan un contenido aumentado de - glucosaminoglicanos, hemosiderina, elastina y también calcio en la placa colágena. Las placas fibrosas sufren cambios que motivan su desintegración como lesiones complicadas, e incluyen hemorragia intramural ó - en placa, calcificación, ulceración ó fisura y trombosis mural. La pérdida del endotelio con la exposición secundaria de colágena y microfibrillas subendoteliales a las plaquetas de la sangre circulante, es probablemente el mecanismo que inicia la trombosis mural progresiva que -- llega hasta la oclusión. La rotura de la placa ateromatosa puede causar microémbolos responsables de la génesis de ataques isquémicos cerebrales transitorios, lesiones renales con hipertensión, isquemia de extremidades inferiores y muerte cardíaca súbita.

La enfermedad coronaria oclusiva presenta una patogenia doble Aterosclerosis y Trombosis. Al parecer la aterosclerosis es el sustrato de la gran mayoría de trombos arteriales oclusivos; en la génesis de ésta se postulan las interacciones complejas entre fuerzas mecánicas y hemodinámicas; factores ambientales; componentes sanguíneos (monocitos, -- plaquetas, proteínas plasmáticas y lipoproteínas); y componentes de la

pared arterial (endotelio, fibras musculares lisas y elementos del tejido conectivo). El resultado de éstas interacciones tal vez se vea modificado en grados variables por procesos determinados genéticamente.

La interacción resultante entre plaquetas y colágena con adhesión de aquellas a los elementos conectivos tisulares, estimula la reacción de liberación plaquetaria, con la emisión de difosfato de adenosina (ADP), serotonina y una gran variedad de agentes vasoactivos. La ADP causa una intensa agregación plaquetaria, con desarrollo de un microtrombo. La acumulación de fibrina, causa del crecimiento y estabilización ulterior del trombo de plaquetas, se debe inicialmente a la activación de mecanismos tanto intrínsecos como extrínsecos. La formación del trombo se intensifica por el Tromboxano A2 derivado de las plaquetas, - que es un agente agregante y vasoconstrictor, y se modula por la prostaciclina producida por células endoteliales ó fibras musculares lisas -- (PGI2) que es un inhibidor de la agregación de las plaquetas y un vasodilatador. La reacción vasoconstrictora de las fibras musculares lisas de la media puede modificarse por cambios locales en la producción de un factor relajante producido por las células endoteliales. La vasoconstricción localizada es una característica de la formación de un trombo hemostático en caso de lesión y puede causar un espasmo arterial, con empeoramiento de la isquemia ligada al proceso de trombosis, aún en ausencia de oclusión completa.

El trombo resultante de la secuencia de sucesos mencionados - que afectan las interacciones entre plaquetas y colágena, la reacción - de liberación por parte de las plaquetas y la activación de los fenómenos de la coagulación de la sangre, causan típicamente una masa no homogénea que comprende una acumulación selectiva de elementos formados, en especial plaquetas y leucocitos, con cantidades variables de eritrocitos en una matriz estabilizadora de fibrina. Su estructura laminada indica tanto el crecimiento episódico como la influencia de los cambios - en el flujo sanguíneo sobre la trombogenia. La acumulación tan selectiva de neutrófilos, en especial alrededor de agregados plaquetarios, su-

giere que puede haber factores de atracción química, incluyendo el factor de crecimiento producido por las plaquetas. La composición y tamaño de los trombos pueden verse modificados por fibrinólisis, a causa de enzimas proteolíticas secretadas por los neutrófilos que se acumulan, así como por el activador del plasminógeno que se produce por la activación de monocitos en el interior del trombo.

Las interacciones en la superficie de la placa aterosclerótica (laceración de la íntima, ulceración de la superficie, rotura ó fisura) son fenómenos esenciales para la mayor parte de los trombos arteriales. Los mecanismos causales de éstas alteraciones pueden consistir en trastornos hemodinámicos y cambios en la distensibilidad de la placa fibrrosa. La ulceración ó rotura de la placa elimina la resistencia normal a la trombosis por parte del endotelio, con exposición de las plaquetas circulantes con elementos trombogénicos en el interior de la pared arterial, lo que inicia una secuencia de eventos análogos a los que ocurren en la formación de un trombo hemostático; secuencia afectada por la producción local de Tromboxano A2 y de PGI2. Otros factores que pueden contribuir a la trombogénesis son fenómenos mecánicos de tensión hemodinámica, ya sea mediante lesión ó modificaciones funcionales del endotelio de la pared arterial.

Hasta hace poco el papel de la trombosis coronaria en el IAM se podía evaluar exclusivamente mediante necropsia. De 1955 a 1980, los anatomopatólogos cardiovasculares volvieron su atención a la importancia patogénica de la trombosis coronaria; y ya desde hace varios años se sabe de la presencia de trombos en las arterias coronarias por estudios de necropsia de pacientes que fallecieron de IAM transmural. Los estudios sistemáticos de las relaciones entre trombosis coronaria e infarto miocárdico empezaron con el trabajo de Friedberg y Horn y de Blumgart y Colaboradores; con estos estudios iniciales, los autores demostraron que la oclusión trombótica de una arteria coronaria principal no necesariamente generaba un infarto si existía una circulación colateral amplia; pero cuando había un infarto, casi siempre se encontraba un ---

trombo que ocluía la arteria epicárdica que irrigaba la zona necrótica. La trombosis coronaria con ó sin infarto del miocardio ocurría también en ausencia de manifestaciones clínicas evidentes (infarto miocárdico a sintomático).

Friedberg y Horn describieron los resultados necrópsicos de lo que llamamos en la actualidad infarto subendocárdico (sin ondas Q).- Los autores observaron pequeños infartos localizados en el subendocardio en ausencia de trombos coronarios, lo que sugiere que la patogenia se debía a una insuficiencia coronaria grave. Las manifestaciones clínicas y los cambios electrocardiográficos que antes se atribulan a trombosis coronaria fueron adjudicados por el contrario a la lesión isquémica del miocardio. Por tanto se pensó que el nombre diagnóstico apropiado sería infarto del miocardio. La distinción entre infartos subendocárdicos pequeños no aunados a trombos coronarios e infartos transmurales -- grandes a menudo corresponden a arterias con trombos oclusivos, fué estudiada ulteriormente por Miller y Colaboradores, quienes fueron los primeros en usar términos de transmural y subendocárdico para diferenciar las dos entidades patológicas.

La impresión de que la trombosis coronaria era el resultado de un infarto miocárdico más que el evento causal, fué señalada por --- Branwood y Montgomery en 1956, quienes supusieron en base a resultados histopatológicos que los trombos tenían una edad menor que los infartos correspondientes, sin embargo estas conclusiones no resistieron un análisis crítico de los métodos y observaciones que aducían a su favor. La discrepancia en la frecuencia de trombos en las arterias coronarias observados en pacientes con una coronariopatía isquémica aguda y mortal parecían deberse fundamentalmente a diferencias en las poblaciones de pacientes estudiados por necropsia. Estudios en que se había encontrado una incidencia relativamente baja de trombosis, incluían pacientes con una necrosis circunferencial difusa junto con pacientes con un infarto transmural localizado. Cuando los dos tipos de infarto se analizan por separado, existen diferencias sustanciales en la frecuencia de trombo--



sis coronaria. Por ejemplo, en los estudios iniciales de Miller y colaboradores se encontraron trombos coronarios en 84 de 90 pacientes (93%) con un infarto transmural, pero solo en 10 de 50 con un infarto subendocárdico (20%). La frecuencia global para los dos grupos fué de 62%. Los trombos coronarios oclusivos son relativamente raros con un infarto circunferencial agudo ó con un infarto subendocárdico multicéntrico. Datos anatomopatológicos de éstas entidades son estenosis coronaria aterosclerótica e hipertrofia ventricular izquierda importante.

Cuando se eliminan casos de necrosis subendocárdica, muerte cardiaca súbita ó supervivencia prolongada después del infarto, y la incidencia de trombosis coronaria se evalúa a la autopsia en pacientes -- con un infarto agudo del miocardio transmural documentado anatómicamente, entonces se observa una relación mucho más consistente y directa entre ambos fenómenos. En estos casos la incidencia de trombos oclusivos es elevada (mayor del 90%), las lesiones en las arterias coronarias y en el miocardio se relacionan tanto en tiempo como en espacio. Por tanto, la trombosis sí parece desempeñar un papel patogénico fundamental. Esta hipótesis se comprueba por coronariografía en pacientes estudiados a poco de haber comenzado el infarto miocárdico. Cuando los pacientes se estudian en las primeras cuatro horas, se observa una oclusión coronaria total de la arteria que irriga la zona del infarto en el 87% de los pacientes con infarto transmural agudo. La frecuencia de oclusión total es significativamente menor (65%) con aumento correspondiente en oclusión subtotal en pacientes estudiados entre las 12 y 24 horas después de comenzados los síntomas del infarto, probablemente debido a fibrinólisis espontánea.

Un trombo fresco se observa en el momento de la cirugía de revascularización coronaria en el 85% de los pacientes con supuesta trombosis aguda durante la coronariografía; a causa del entusiasmo por la trombólisis coronaria, una amplia experiencia coronariográfica ha demostrado de manera consistente que un infarto transmural suele acompañarse de una oclusión coronaria aguda relacionada con la zona del infarto.

### III.-ANTECEDENTES HISTORICOS DEL SISTEMA FIBRINOLITICO Y SU ACTIVACION FARMACOLOGICA CON ESTRETOCINASA PARA LA TROMBOLISIS.

En el año de 1977, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos aprobó el empleo de estreptocinasa para el tratamiento de la trombosis de venas profundas y de la embolia pulmonar, y el empleo de la urocinasa para el tratamiento exclusivo de esta última entidad; tres años más tarde la FDA y los Institutos Nacionales de Salud -- dieron paso al desarrollo de una conferencia sobre estos productos --- trombolíticos. Después de revisar los resultados, los participantes en la conferencia publicaron un comunicado muy positivo que sugería a los Médicos emplear a estos activadores del plasminógeno en el tratamiento de la trombosis de las venas profundas proximales y las formas más graves de embolia pulmonar. Esta recomendación despertó un gran entusiasmo en el tratamiento trombolítico con los siguientes resultados: mayor aceptación para el tratamiento, mayores indicaciones para su empleo, aplicación de nuevas técnicas y regímenes, y desarrollo de nuevos agentes trombolíticos.

Desde el punto de vista histórico, desde hace mucho tiempo se sabe que la sangre humana tiene una actividad fibrinolítica. Hace más de 100 años, Denys y luego Zimmerman observaron que la fibrina de la -- sangre humana obtenida de superficies mojadas en forma de ventosa, se disolvía en un período de 12 a 24 horas. A finales del siglo pasado, Dastre observó que la cantidad de fibrina obtenida de la sangre del perro disminuía con la rapidez y magnitud de la flebotomía, si bien esta disminución de la fibrina pudiera deberse a hemodilución, Dastre sospechó que se debía a destrucción ó lisis verdadera de la fibrina y denominó -- a éste fenómeno "fibrinólisis". Nolf, que fué uno de los grandes precursores en los conceptos sobre la coagulación sanguínea, suponía que el -- proceso de coagulación era proteolítico y que la fibrinólisis de coágulos sanguíneos representaba simplemente un proceso mediante el cual se había producido inicialmente la trombosis.

Es interesante mencionar que en la actualidad ha quedado firmemente establecida la acción de la trombina y de otras enzimas de la coagulación como enzimas proteolíticas. Sin embargo también es sabido que los procesos que intervienen en la coagulación son diferentes de los que ocurren en la fibrinólisis. No obstante hay que reconocer que fué Nolf quien introdujo la hipótesis de que la fibrinólisis se debía a una enzima proteolítica contenida en el plasma.

La importancia de la fibrinólisis de coágulos sanguíneos humanos estudiada por Yudin en la Unión Soviética aportó conocimientos importantes en el terreno, ésta y otras teorías más se exponen en la Figura N.º. 1, en donde se observan las aportaciones más importantes sobre el tema.

Mencionaremos con especial atención a la fibrinólisis estreptocócica, que logró un avance importante en el año de 1933, cuando Tillet y Garder de la Facultad de Medicina del Johns Hopkins, demostraron que filtrados de cultivos de ciertas cepas de estreptococos hemolíticos contenían una sustancia capaz de producir una fibrinólisis rápida de coágulos plasmáticos humanos. Esta sustancia se denominó fibrinolisisina estreptocócica; su descubrimiento fué en parte fortuito. En 1941, Milstone, que entonces trabajaba en el laboratorio de Tillet, demostró que los coágulos obtenidos de fibrinógeno y trombina humanos muy purificados no se disolvían con la fibrinolisisina mencionada. Sin embargo si se agregaba a la mezcla una pequeña cantidad de euglobulina del suero humano, entonces se observaba una rápida disolución del coágulo. La euglobulina sérica se podía aislar con facilidad en una forma parcialmente purificada mediante precipitación isoeléctrica a un pH de 5.2; Milstone, denominó a éste: factor lítico del plasma humano, y el autor creía que interactuaba con la fibrinolisisina estreptocócica para formar un sistema lítico activo. De 1943 a 1945, Christensen y Kaplan trabajando de manera independiente demostraron que la euglobulina plasmática descrita por Milstone era en realidad un precursor inactivo de una enzima proteolítica (y fibrinolítica) que podía activarse rápidamente mediante la fi

brinolisis estreptocócica. Como este producto estreptocócico era un activador más que una fibrinolisisina, el autor sugirió que se volviera a llamar estreptocinasa.

Por tanto, con base a su estudio clásico, Christensen llegó a establecer que el fenómeno de la fibrinólisis se debía a la misma enzima proteolítica que se había observado en el suero tratado con clorofor-mo, que en estado natural ésta existía como precursor inactivo, que se "activaba" rápidamente mediante la estreptocinasa. Esta hipótesis fué fundamental para todas las investigaciones subsecuentes y queda resumida en la Figura N.º 2; en donde se menciona que el precursor natural de la enzima proteolítica y fibrinolítica del suero se conocía como plasminógeno, si bien el término de profibrinolisisina siguió siendo el preferido por muchos especialistas de la coagulación por varios años. En presencia de un activador ó cinasa, esta globulina sérica se convertía rápidamente en enzima proteolítica activa conocida como plasmina ó fibrinolisisina. La plasmina, si bien disolvía la fibrina en varios fragmentos incoagulables y solubles, no limitaba sus acciones a la sola fibrina. Resultó ser una enzima proteolítica parecida a la tripsina en cuanto a su óptimo pH y al tipo de enlaces de aminoácidos que disolvía; por ésto resultaron mejores los términos de plasminógeno y plasmina, por analogía con los de tripsinógeno y tripsina.

Christensen observó que al igual que los demás sistemas enzimáticos proteolíticos biológicamente activos con sus activadores e inhibidores, en el plasma estaba presente una considerable actividad antiplasmina, (en la actualidad se sabe de la presencia de inhibidores naturales de la actividad del plasminógeno por parte de varios activadores de éste sistema; es decir, inhibidores de los activadores; y la presencia de varias antiplasminas, en especial la alfa-1-antiplasmina, que actúa inmediata y estequiométricamente formando complejos irreversibles -- con la plasmina; y la alfa-2-macroglobulina, que actúa progresivamente y de manera no estequiométrica, cuyos complejos con la plasmina -- son potencialmente reversibles). En la Figura N.º 3 se presenta un es-

quema general de los componentes del sistema enzimático fibrinolítico en el ser humano. Más adelante el desarrollo del conocimiento acerca del sistema fibrinolítico se debió fundamentalmente a dos fuentes principales: la investigación del significado biológico de la fibrinólisis y el empleo de nuevos agentes fibrinolíticos para fines terapéuticos.

Christensen al término de su residencia al servicio de Tillet, fué encargado de llevar a cabo los estudios clínicos con la estreptocinasa realizando su primer ensayo en el año de 1947, obteniendo magníficos resultados. Un varón joven con una bronquiectasia quística que necesitó de una neumonectomía, luego de la cirugía desarrolló fiebre elevada. Se sospechó la presencia de un derrame sanguíneo loculado infectado, que es una complicación frecuente del padecimiento; sin embargo, aspiraciones repetidas del derrame produjeron solo unos mililitros de líquido sanguinolento que resultó estéril después de cultivarlo. Seis horas después de inyectar 400 000 Unidades Internacionales de estreptocinasa (el doble de la cantidad calculada), la fluoroscopia demostró la disolución de todas las loculaciones previamente presentes con amplia movilidad de todo el líquido que había en el tórax. Mediante toracocentesis en los siguientes dos días se extrajeron con facilidad 1300 cc de un coágulo disuelto, y en la radiografía de tórax subsecuente se observó que el lado izquierdo del tórax estaba completamente libre de todo el contenido. El líquido resultó ser estéril, la temperatura se normalizó espontáneamente y el paciente se recuperó sin complicaciones. Con esto se demostró que la sangre coagulada se podía disolver in vivo al igual que in vitro mediante la activación del sistema fibrinolítico humano, lo que impulsó el desarrollo ulterior de éste preparado de estreptocinasa para fines terapéuticos. En los años siguientes se empleó para el hemotórax, empiema loculado, trayectos fistulosos infectados, úlceras, etc. Sin embargo al poco tiempo resultó evidente que el preparado usado estaba lejos de ser muy purificado (solo el 10% era estreptocinasa) y que contenía una variedad de otras enzimas estreptocócicas, sobretodo desoxirribonucleasa (estrep todornasa), nucleotidasa, nucleosidasa, ribonucleasa, hialuronidasa y probablemente otras enzimas secretorias estreptocócicas, tanto en su --

forma activa como desnaturalizada. El preparado no solo era antigénico - (se observaban niveles de estreptocinasa hasta de 10,000 Us por ml. a los 10 y 14 días más tarde), sino también irritaba a los tejidos y cuando se inyectaba en lugares cerrados provocaba la formación de exudado -- fresco produciendo una sensibilidad retardada intensa parecida a una --- reacción febril. Si bien no era éste un preparado que uno hubiera querido usar por vía intravascular para fines terapéuticos, para 1950 ésto era el propósito de las investigaciones en dicho campo.

Jhonson, a fines de los 40, empleó un modelo experimental que consistía en producir trombosis en la oreja del conejo y fué el primero en demostrar que los trombos se podían disolver por completo mediante la administración por vía general de estreptocinasa; posteriormente Cliffton y Colaboradores lograron demostrar que con éste tipo de preparados - por vía intravenosa se lograban disolver trombos producidos experimentalmente en vasos de perros.

Comprobada la posibilidad de desarrollos futuros del tratamiento trombolítico ya sea con un activador del sistema fibrinolítico ó con una enzima fibrinolítica plasmina, pasaron los años subsecuentes estudiando cual de los dos métodos sería más apropiado para la trombólisis - in vivo.

Observaciones clínicas por varios autores dieron como resultado la introducción de los llamados preparados de plasmina, cuyo empleo - por vía intravenosa en seres humanos se hizo posible a comienzo del decenio de 1950. Jhonson y McCarty demostraron que trombos producidos experimentalmente en las venas del brazo de voluntarios humanos se podían disolver a satisfacción mediante el empleo de estreptocinasa intravenosa.- Observaciones efectuadas en 24 pacientes de infarto sugerían que a poco de haber ocurrido el mismo los resultados eran mejores que los trabajos en fases tardías, y que los tratados en fases precoces presentaban un nivel mayor y más precoz de transaminasas en el suero; esta observación y las de Nydick y Cols. que demostraron disminución del tamaño del infarto

con tratamiento trombolítico en perros sirvieron de base para muchos ensayos clínicos.

Para 1960, los preparados de estreptocinasa se producían con una pureza de más del 95%, pero aún así la frecuencia de reacciones a pirógenos se seguía reportando como frecuente y su uso estaba limitado, desarrollándose estudios sobre otros agentes trombolíticos, como la urocinasa que resultaba tener vida media más corta y menor poder antigénico.- Ya para fines de ésta década en Europa dos compañías farmacéuticas empezaron a producir preparados de estreptocinasa de alta calidad, que en manos de varios investigadores demostraron ser eficaces en disolver trombos arteriales y venosos, calculándose inicialmente la dosis mediante una técnica de titulación individual, a fin de obtener en todos los pa---cientes un nivel similar de actividad plasmática de disolución de trombos. Para ello, se necesitaba una evaluación preliminar de la dosis de impregnación de estreptocinasa necesaria para contrarrestar los niveles y resistencia de antiestreptocinasa en el plasma y luego un ajuste de la dosis mediante infusión continua, todo esto bajo un control médico y de laboratorio muy minucioso, razón por la cual el tratamiento resultaba -- muy complicado y poco práctico.

El tratamiento se simplificó considerablemente con las investigaciones de Verstraete y Colaboradores en Bélgica. Estos autores estudiaron los niveles de anticuerpos anti-estreptocinasa que se encontraban en la población general y luego calcularon la dosis de impregnación y de -- mantenimiento que llegarán a inducir y sostener un estado trombolítico - en el 90% de los pacientes.

En los países en donde la estreptocinasa era el único agente - que se empleaba con fines terapéuticos, el decenio de 1970 fué un período durante el cual se hicieron estudios sobre diferentes modalidades de administración del fármaco (intermitente, rápida, continua): dosis diferente, combinada con heparina y la administración de fármaco mediante -- perfusión local a través de un catéter colocado en la proximidad del ---

trombo ó émbolo; no lográndose resultados definitivos ya que un método - no se comparó con otro en condiciones controladas, ni existía una técnica adecuada para medir la rapidez in vitro de la lisis de un tromboémbolo. No obstante a causa de varias ventajas teóricas, el empleo de la per fusión local para administrar agentes trombolíticos empezó a aceptarse, -sobre todo por los cirujanos y radiólogos cardiovasculares. Las ventajas de la perfusión local mediante un catéter eran que se aseguraba el trata miento trombolítico en el sitio adecuado, se podían infundir localmente dosis más elevadas y con una dosis total menor, se contrarrestaban más - fácilmente los anticuerpos y los inhibidores del activador, no se neces itaba ya de una dosis de impregnación y la duración del tratamiento se a cortaba porque éste se ajustaba fácilmente a los efectos terapéuticos de se ados, esto es, la recanalización de un vaso, demostrada mediante angio grafía.

Debido a que después de la lisis de un trombo intravascular se presenta con cierta frecuencia una retrombosis, se recomendaba admi nistrar anticoagulantes después del tratamiento trombolítico; desgraciada-- mente se incrementaba el número de episodios hemorrágicos observados como complicaciones, indicando que la heparina y la estreptocinasa actúan de forma sinérgica en la producción de complicaciones hemorrágicas. En - Estados Unidos durante esta misma década, el National Heart and Lung Ins titute patrocinó los primeros estudios verdaderamente cuantitativos sobre el tratamiento trombolítico enfocados principalmente al manejo de la embolia pulmonar, demostrándose eficiencia con el empleo de dos trombol íticos: estreptocinasa y urocínasa; en dosis fijas, y con mejores resultados que con el uso de heparina sola; resultó evidente de que las compli caciones hemorrágicas se presentaban más cuando se iniciaba un trata mien to trombolítico en presencia de un trastorno hemostático, y lo que era - más frecuente e importante, la presencia de punciones practicadas recien temente; el sangrado de estos sitios explicaba el 90% de los episodios - observados.

El auge en el manejo de éstas drogas fué la década actual, en



la que la resistencia para el empleo de las mismas por parte de los Médicos disminuyó, en base a los conocimientos más profundos acerca de la coagulación sanguínea y el control adecuado de las complicaciones clínicas indeseables, situaciones que han hecho de la terapia trombolítica un método de manejo práctico y seguro cuando se toman las medidas de selección adecuadas del paciente y los controles de laboratorio pertinentes.

Actualmente se describe a la estreptocinasa como una proteína bacteriana producida por varias cepas de estreptococos beta hemolíticos del grupo C de Lancefield, de fácil preparación y de costo relativamente bajo en relación a los demás agentes trombolíticos del mercado. Se sabe que es una proteína de una sola cadena de un peso molecular aparente entre 45 000 y 47 000 daltones, conteniendo pocos residuos de carbohidratos; los estudios bioquímicos recientes indican que no actúa directamente sobre el plasminógeno. Forma complejos estequiométricos con el plasminógeno, plasmina o con la cadena B de la plasmina. En estos complejos existe un sitio proteolítico activo que convierte el plasminógeno en plasmina. Aparte de la plasmina, existen por lo menos dos sustancias con actividad proteolítica; el complejo estreptocinasa-plasminógeno con sitio activo expuesto y el complejo parcialmente degradado compuesto por estreptocinasa-plasmina. La cinética de la reacción es complicada debido a la diversidad de las sustancias activas, cada una actúa a velocidad diferente con sus sustratos. (Figura 4 y 5).

La capacidad de la estreptocinasa para activar el plasminógeno varía según la especie animal. Interactúa más con el plasminógeno del hombre y del gato. La plasmina producida por esta droga lisa la fibrina en los tapones hemostáticos y degrada el fibrinógeno y los factores V y VII de la coagulación; por lo que deberá evitarse el uso simultáneo de un anticoagulante ó de una droga que impida la aglutinación de las plaquetas. En fechas actuales la fiebre se reporta como común y las reacciones alérgicas (hasta anafilaxia) pueden resultar de la formación de anticuerpos que pueden intervenir en el tratamiento prolongado ó futuro. Además, los anticuerpos antiestreptocócicos naturales tienen reacción cru-

zada con la estreptocinasa y reducen su capacidad para prolongar el tiempo de trombina.

En 1983 Anderson y Colaboradores así como Laffel y Braunwald, publicaron los resultados pioneros en el manejo del IAM con estreptocinasa por vía intracoronaria, en el curso de las primeras seis horas posteriores a una trombosis coronaria aguda, logrando en sus resultados restauración del flujo coronario en un porcentaje significativo. Este tratamiento se basó en el hallazgo experimental que indica que la reperfusión de una arteria coronaria obstruida en perros puede reducir el tamaño del infarto del miocardio si se lleva a las pocas horas del episodio. Un infarto transmural "en progreso" puede ser convertido en un infarto subendocárdico. Desde entonces y en forma seriada se han publicado trabajos - en los que se manifiesta la utilidad del manejo trombolítico con estreptocinasa en las fases tempranas del IAM, corroborándose la reperfusión de la arteria ocluida por medio de estudios angiográficos.

Varios investigadores han informado de una mejoría en el funcionamiento ventricular izquierdo en pacientes con recirculación miocárdica, sin embargo solo en un estudio controlado se encuentra mejoría funcional de la fase aguda a la convalecencia. La falta de mejoría funcional se ha atribuido al retraso de la recirculación después de la aparición de los síntomas (más de seis horas), aunque es evidente que otros factores pueden afectar en forma significativa el intervalo entre el principio del IAM y cualquier intervención de la recirculación miocárdica con probabilidades de limitar el tamaño del IAM como: colaterales preexistentes, el flujo coronario anterógrado residual y las necesidades de oxígeno del miocardio isquémico.

A pesar de la evidente eficacia del tratamiento trombolítico - intracoronario sigue habiendo bastantes limitaciones. En primer lugar, resulta evidente de que el intervalo durante el cual se puede obtener una recuperación significativa del miocardio isquémico es bastante corto, el cateterismo cardiaco y la coronariografía que son necesarios antes de la

administración intracoronaria de estreptocinasa, a menudo causan retardos excesivos. El simple hecho de llevar a cabo estos estudios, a menudo causa retardo entre 60 y 90 minutos, ó más; desde que el paciente llega al servicio de urgencias y se reúne el personal entrenado necesario bajo las mejores condiciones. En segundo lugar, en muchos hospitales no hay laboratorio de hemodinamia. En tercero, la coronariografía conlleva ciertos riesgos (aunque leves en manos expertas), morbilidad y costos. Por éstas razones entre otras, la administración intravenosa de estreptocinasa es una modalidad atractiva, en lugar de la trombólisis coronaria. Estudios iniciales de Fletcher y Colaboradores sobre el empleo de estreptocinasa intravenosa en el IAM se llevaron a cabo en 19 pacientes, tratados mediante infusión intravenosa de la droga en un lapso de 30 horas, empezando entre 5 y 16 horas después del primer síntoma del infarto. Si bien los autores no pudieron demostrar recuperación del miocardio isquémico con las técnicas disponibles en aquel tiempo, si se demostró que era factible llevar a cabo este tratamiento sin mayores complicaciones. En los 20 años siguientes se han llevado a cabo por lo menos ocho estudios controlados con estreptocinasa intravenosa (IV) en pacientes con IAM, los protocolos varían con respecto al tiempo de comienzo del estudio (variando de 12 a 72 hrs.), la modalidad del tratamiento empleado (dosis de 0.25 a 1.25 por 10 a la 6 UI, venoclisis de 100 a 200 x 10 a la 3 UI por hora, con duración de 12 a 72 horas), la presencia ó ausencia de un grupo control tratado con placebo y la duración del seguimiento. No debe extrañar que el efecto aparente sobre la mortalidad, que es un criterio de estos estudios fuera tan variable. Una mejor supervivencia de los pacientes tratados se demostró en tres estudios, pero no se vió ninguna mejoría significativa entre ellos. Cuando los resultados se consideraron en conjunto se observó una demostración hacia la mejoría significativa con un cociente de riesgo relativo de 0.8 para los pacientes tratados con estreptocinasa IV (p menor de 0.01). Por lo que se sabe acerca de la rápida evolución del infarto y del retraso relativo del tratamiento con estos estudios, la tendencia hacia una mejoría puede reflejar la prevención de un infarto recurrente precoz (extensión) ó de una embolia arterial.

El protocolo actual que se establece en base a la experiencia para el manejo de estreptocinasa IV en el IAM, en fase temprana; consiste en una venoclisis constante de 1 500 000 UI en un intervalo de 60 minutos. Esta modalidad de tratamiento se ha aplicado a más de 10 000 personas en cuatro ensayos clínicos de gran escala, incluyendo el Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), el European Cooperative Trial, el ISAM trial y el GISSI trial. Esta modalidad de tratamiento se adoptó en gran parte por estudios en los cuales se obtuvieron coronariografías antes y después del tratamiento para obtener una documentación precisa de la trombólisis coronaria.

La eficacia de la trombólisis en el IAM se puede evaluar de varias maneras. Si bien la recanalización no necesariamente implica recuperación del miocardio isquémico, por lo menos cumple con una condición importante que puede constituir una primera etapa. Sin embargo, si un vaso relacionado con una zona de infarto se demuestra por coronariografía sólo después de terapia trombolítica intravenosa ( sin coronariografía anterior ) no se puede suponer que la recanalización haya sido el resultado del tratamiento. DeWood y Cols. demostraron vasos permeables relacionados con una zona de infarto en 13% de los pacientes estudiados en las primeras 4 horas de los síntomas, en 15% de los pacientes estudiados entre las 4 y 6 horas, en 32% de los estudiados entre las 6 y 12 horas y en 35% de los estudiados entre las 12 y 24 horas después del IAM. Los resultados globales de estudios con controles mediante coronariografía sobre el tratamiento trombolítico indican que cerca del 22% de los vasos presentan una permeabilidad parcial en el momento de la coronariografía inicial, antes de administrar cualquier agente trombolítico. La frecuencia de permeabilidad observada por DeWood en pacientes estudiados relativamente tarde, probablemente se debió en parte a una fibrinólisis intrínseca espontánea, por tanto para valoración precisa de la eficacia del tratamiento trombolítico se necesita hacer coronariografía antes y después del tratamiento. Varios de éstos estudios se han llevado a cabo y han sido revisados por Rentrop. Cuando la coronariografía se ha llevado a cabo antes y después del tratamiento, junto con la administración IV -

de estreptocinasa, la frecuencia de trombólisis ha variado del 10% con apenas 5 x 10 a la 5 UI administradas, el 62% con 7.25 x 10 a la 5 UI. En general, tomando en cuenta todos los resultados, la trombólisis se logró en 45% de los pacientes tratados con ésta droga, por vía IV.

Cuando los estudios de coronariografía se han practicado solo después de empezado el tratamiento para evitar un retraso en la administración de estreptocinasa, los resultados han sido mejores. La frecuencia de trombólisis ha variado entre 55% y 96%, con un promedio de 84%. En los estudios en que se demostraron las frecuencias mayores de trombólisis, en general se hizo la coronariografía muy tardíamente ó se usaron criterios incruentos acerca de la trombólisis como es la desaparición del dolor precordial en forma rápida, desaparición de la elevación del segmento ST, elevación rápida de la creatinínasa (CK) en el plasma. Es probable que el empleo de tales criterios ó la simple coronariografía tardía cause una sobreestimación de la frecuencia verdadera de la trombólisis. En dos estudios paralelos llevados a cabo por el European Cooperative Study Group, se comparó el tratamiento con estreptocinasa IV (1.5 millones UI en 60 minutos), con un placebo; obteniéndose coronariografías 90 minutos después de iniciado el tratamiento. Se observó revascularización de la arteria relacionada con la zona del infarto en 55% de los pacientes tratados con estreptocinasa y en 21% de los tratados con placebo. Por tanto, si los resultados de estudios sobre la eficacia de la estreptocinasa IV sin la demostración de la anatomía coronaria mediante coronariografía se corrigen por la permeabilidad esperada que logra el placebo (atribuible a la inclusión de vasos que nunca se ocluyeron y los que tuvieron trombólisis espontánea), luego sería de esperar que la estreptocinasa intravenosa produjera una recanalización coronaria en 34 a 75% de los pacientes. Por tanto, los resultados serían bastante similares a la tasa de permeabilidad demostrada por comparaciones basadas en la coronariografía practicada antes y después del tratamiento trombolítico.

Una vez lograda la reperusión coronaria se debe conservar la

permeabilidad de los vasos, la reoclusión es un proceso importante en pacientes tratados con cualquier agente trombolítico intracoronario ó in--travenoso; se ha demostrado por coronariografía reoclusión durante la --hospitalización entre 9 y 29% de los casos. El dolor causado por isque--mia recurrente ó por reinfarcto suele ocurrir exclusivamente en pacientes en quienes se logró la trombólisis en la arteria coronaria del infarcto.- Por tanto, en el estudio de Simoons y Cols. ocurrió reinfarcto en el 19% de los pacientes con recanalización, en 5% de aquellos con permeabilidad de la arteria relacionada con el infarcto en el momento de la coronario--ghraffa inicial y en 8% de aquellos en quienes la nclusión fué persisten--te.

En el ensayo clínico más largo llevado a cabo sobre estreptocj--nasa IV hasta el momento, hubo reinfarcto en 4.1% de los tratados con la droga, en comparación con 2.1% de los tratados con placebo. La inciden--cia global y los factores que predisponen a retrombosis y reinfarcto no -han sido bien estudiados en pacientes tratados con estreptocinasa IV en comparación de los tratados con intracoronaria, en parte por falta de co--ronariografía inicial, pero al parecer los riesgos son los mismos; sien--do los factores más importantes para la retrombosis y reinfarcto la inte--rrupción del tratamiento anticoagulante y la presencia de una estenosis coronaria residual grave. Con base a estas consideraciones, la mayoría -de los autores recomiendan anticoagular a los pacientes con heparina, de suerte que el tiempo parcial de tromboplastina activada se mantenga al -doble del nivel control, hasta que se practique la coronariografía para definir la anatomía coronaria ó se relize angioplastia ó cirugía corona--ria en caso de una estenosis residual grave.

El tratamiento con estreptocinasa IV se puede ver complicado -con: hipotensión arterial durante la infusión inicial, reacciones alérgi--cas, arritmias de reperfusión y episodios de sangrado. La hipotensión ob--servada por Valentine y Cols. era de 9% al usarse intracoronaria y 17% -por vfa IV, esta complicación rara es transitoria, y responde a la inte--rrupción de la droga y a la administración de líquidos y atropina, muy

rara vez fármacos para elevar la tensión arterial; la fisiopatología no está muy aclarada aún, y probablemente sea secundaria a fenómenos inmunitarios.

Son raras las reacciones alérgicas francas y más los períodos de anafilaxia, se observan en un 2% erupciones cutáneas, edema labial y urticaria; y se ven anulados al administrarse corticosteroides inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con estreptocinasa IV (de 100 a -- 500 mg de hidrocortisona IV).

Las arritmias ventriculares son infrecuentes, tal vez por el empleo sistemático de lidocaína con fines profilácticos en la mayor parte de los centros cardiológicos. La incidencia de taquicardia y fibrilación ventricular van desde 0% hasta el 25%, ambas arritmias responden bien a la cardioversión eléctrica, y la muerte relacionada temporalmente con la perfusión es extremadamente rara.

La complicación más frecuente es el sangrado, las dosis usadas y recomendadas actualmente llevan al fibrinógeno a niveles inferiores de 150 mg% por dl, con concentraciones elevadas de productos de degradación del fibrinógeno en la circulación, ambos fenómenos aumentan el riesgo de sangrado. El tratamiento vigoroso con heparina está indicado inmediatamente después de que termina la venoclisis con estreptocinasa, pero eleva en forma considerable el peligro de sangrado. Un sangrado profuso que requiera transfusión de sangre se ha reportado desde el 3% hasta el 21% de los casos, las complicaciones de hemorragia en diferentes sitios de la economía a excepción de los vasos punccionados, son raros.

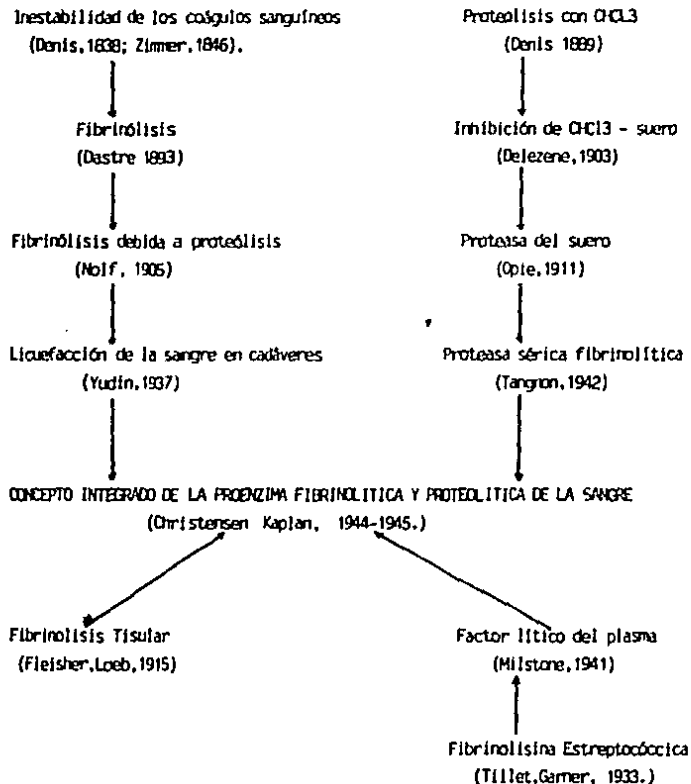


FIGURA N.º 1 : DESARROLLO HISTORICO DE LA FIBRINOLISIS, EN DONDE TODA LA INFORMACION SE INTEGRA EN UN SOLO CONCEPTO UNIFICADO.



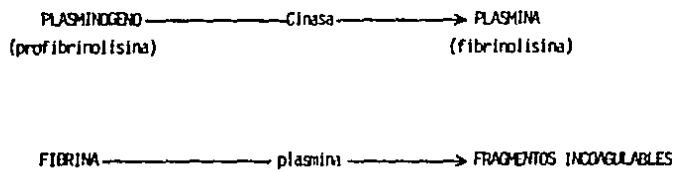


FIGURA N.º 2 ESQUEMA ORIGINAL DEL SISTEMA PLASMINOGENO - PLASMINA.

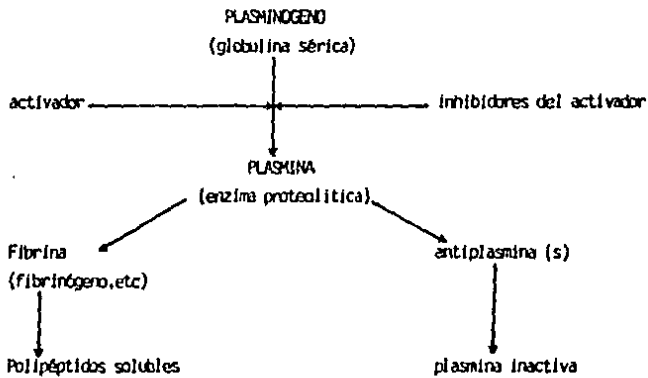


FIGURA N.º 3 : REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA ENZIMATICO FIBRINOLITICO DEL ORGANISMO

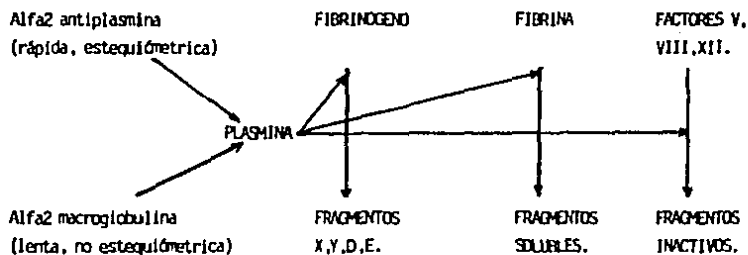


FIGURA N.º 4.-REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA ACCION DE LA PLASMINA SOBRE FIBRINOGENO, FIBRINA, Y FACTORES V, VIII, Y XII. En la parte izquierda se indican los inhibidores más importantes en el plasma.

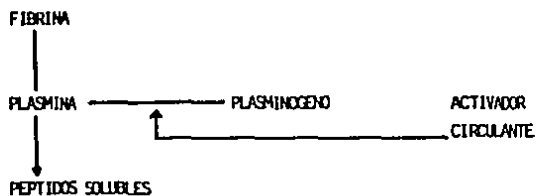


FIGURA NO. 5 : MECANISMO PRIMARIO DE LA TROMBOLISIS. ES DECIR LA ACTIVACION DEL PLASMINOGENO UNIDO A LA FIBRINA POR PARTE DE UN ACTIVADOR ESPECIFICO.

#### IV.-DISCUSION.

El criterio más importante del tratamiento trombolítico es el de la supervivencia alcanzada por los pacientes sometidos a esta modalidad de manejo durante el IAM. En la mayor parte de los estudios sobre la trombólisis no hay datos estadísticos suficientes que permitan demostrar cambios en la mortalidad, variando mucho la tasa de mortalidad entre unos y otros, dependiendo de los criterios de inclusión, exclusión, duración del período de seguimiento y modalidad del propio tratamiento. No obstante, todo parece indicar que la estreptocinasa intravenosa mejora la supervivencia después del IAM, con un riesgo relativo de muerte de 0.80 para los pacientes tratados, en comparación con el control.

Símons y Cols. estudiaron 264 pacientes sometidos a tratamiento convencional y 269 tratados con trombólisis. Los sujetos sometidos a tratamiento trombolítico fueron tratados ya sea con estreptocinasa intracoronaria inmediatamente después de la coronariografía (n=152) ó con estreptocinasa intravenosa seguida de estreptocinasa intracoronaria (n=117). Veintiocho días después de haber empezado el estudio, la tasa de mortalidad fué de 5.6% en los pacientes tratados con estreptocinasa, en comparación con 11.7% en los tratados con placebo. Un año después del estudio, la supervivencia era de 91% y 84% respectivamente. El infarto fué más frecuente en pacientes tratados primero con estreptocinasa, como era de esperar si el vaso inicialmente recanalizado volvía a ocluirse.

El estudio GISSI incluyó 11 712 pacientes; tratados con placebo (n=5 852) ó con estreptocinasa intravenosa (n=5 860) en el momento de la hospitalización por sospecha de IAM. En términos globales, la mortalidad inicial a los 21 días fué de 10.7% para los pacientes tratados con estreptocinasa y de 13% para los del grupo control (p menor de 0.0002). La estreptocinasa disminuía la mortalidad en pacientes tratados durante las primeras seis horas de iniciados los síntomas. La disminución fué de 51% para los tratados en la primera hora (8.2% en comparación con el ---

15.8% en el grupo control; cociente de riesgos de 0.49;  $p = 0.0001$ ). Cuando los pacientes fueron clasificados según la localización del infarto, el beneficio de la estreptocinasa intravenosa fué evidente en pacientes con un infarto anterior ó con infartos múltiples, y los riesgos relativos fueron de 0.75 y 0.61 para los dos grupos, en comparación con el del control. No se observó diferencia en cuanto a supervivencia entre pacientes tratados con un infarto inferior, lateral ó un infarto miocárdico - previo, y pacientes con un infarto y mayores de 65 años de edad.

Los pacientes que estaban en condiciones críticas en el momento del estudio (edema pulmonar ó estado de choque) tuvieron una mejora leve ó nula en cuanto a la supervivencia. Globalmente, los resultados indican que el tratamiento precoz con estreptocinasa intravenosa mejora la supervivencia después del IAM.

A pesar de sus limitaciones, la estreptocinasa causa lisis de trombos coronarios obstructivos y disminuye la mortalidad en pacientes - con IAM. La administración intracoronaria como se ha mencionado es más eficaz que la intravenosa, en parte porque la dosis IV máxima puede causar fenómenos tóxicos ligados a inducción de un estado lítico generalizado. Desafortunadamente la administración intracoronaria a menudo causa - retardo y no se puede llevar a cabo en todos los pacientes a causa del - escaso número de laboratorios de hemodinamia equipados para tal efecto, por los riesgos inherentes, por las complicaciones hemorrágicas en el -- sitio de punción arterial y por los costos, entre otras razones.

La trombólisis producida por estreptocinasa intravenosa al parecer sirve para recuperar el miocardio isquémico si la recanalización - se puede obtener rápidamente después de iniciado el infarto. Los efectos benéficos se pueden manifestar por una mejora en la función regional, ó más rara vez en la función global del ventrículo izquierdo. El tratamiento precoz se relaciona con una mejor sobrevida durante la hospitaliza--- ción y al año del tratamiento.

La trombólisis es solo una de las etapas de la atención de pacientes con un infarto agudo del miocardio. Las arterias dañadas a menudo necesitan de otras intervenciones para evitar su reoclusión; por tanto, la coronariografía es un requisito en la mayoría y tal vez en la totalidad de los pacientes tratados con agentes trombolíticos a quienes parece probable lograr la recanalización de las coronarias.

V.-TERAPIA TROMBOLITICA CON ESTREPTOCINASA INTRAVENOSA  
EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

PROT O C O L O D E M A N E J O

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION NACIONAL  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CORONARIOS  
P E M E X



OBJETIVO GENERAL:

- 1.- Demostrar la eficacia de la terapia trombolítica intravenosa con estreptocinasa en el infarto agudo del miocardio de menos de cinco horas de evolución, mediante criterios directos (estudio hemodinámico) e indirectos (evolución clínica, enzimática, ecocardiográfica y electrocardiográfica).

HIPOTESIS VERDADERA:

"La terapia trombolítica intravenosa con estreptocinasa produce reperfusión miocárdica en el 70% de los casos de infarto agudo del miocardio de menos de cinco horas de evolución".

HIPOTESIS DE NULIDAD:

"La terapia trombolítica intravenosa con estreptocinasa no produce reperfusión miocárdica en el 70% de los casos de infarto agudo del miocardio de menos de cinco horas de evolución".

PROGRAMA DE TRABAJO:

Quedarán incluidos en el estudio todos los pacientes con infarto agudo del miocardio de menos de cinco horas de evolución, que sean ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital Central Norte de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos y se integrarán dos grupos cuyas características quedan enunciadas a continuación:

GRUPO I : Consistirá en aquellos pacientes que ingresen a la Unidad Coronaria con evidencia de IAM de menos de cinco horas de evolución, a quienes se les efectuará infusión intravenosa con estreptocinasa, más el tratamiento convencional del IAM.

GRUPO II: Consistirá en aquellos pacientes que ingresen a la Unidad Coronaria con evidencia de IAM de menos de cinco horas de evolución, y quienes en forma exclusiva recibirán el tratamiento convencional del IAM.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.-Admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios en un plazo máximo de cinco horas de haber iniciado con dolor isquémico, compatible con IAM.
- 2.-Hallazgos electrocardiográficos que muestren cambios tempranos de IAM, demostrados por positividad del ST-T mayor de 2 mv, y que no mejoren con la administración de isorbide sublingual.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.-Admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios en un plazo mayor de cinco horas después de haber iniciado con dolor isquémico, compatible con IAM.
- 2.-Pacientes mayores de 70 años de edad.
- 3.-Antecedentes de resultados anormales en las pruebas de coagulación ó al momento del ingreso (plaquetas, fibrinógeno, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina).
- 4.-Antecedente de diátesis hemorrágica.
- 5.-Antecedente dos años previos de enfermedad vascular cerebral.
- 6.-Antecedente seis meses previos de sangrado gastrointestinal activo.
- 7.-Antecedente dos semanas previas de traumatismo craneo-encefálico.
- 8.-Intervención quirúrgica mayor ó menor, dos semanas previas.
- 9.-Estado comatoso.
- 10.-Choque Cardiogénico.
- 11.-Hipertensión arterial severa a pesar del tratamiento médico (TA de -- 200/120 mmHg ó más).
- 12.-Antecedente dos semanas previas de masaje cardiaco.
- 13.-Punción reciente de vasos no compresibles.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- 1.-Defunción.
- 2.-Pacientes en quienes por alguna razón no se les haya administrado en forma adecuada el tratamiento trombolítico establecido en este protocolo.
- 3.-Choque cardiogénico.
- 4.-Presencia de sangrado por cualquier vía y que ponga en peligro la vida del paciente.

CONSIDERACIONES IMPORTANTES:

- A.-Los pacientes con Bloqueo Completo de la Rama Izquierda del Mas de His (BCRIHH) representan un problema diagnóstico del IAM en la fase temprana, dado que los hallazgos electrocardiográficos son inespecíficos; más aún, cuando este tipo de pacientes cursa con dolor torácico habrá que descartar si éste es secundario a isquemia del miocardio ó se trata de un dolor reflejado (neumopatía, úlcera péptica, pancreatitis, etc); razón por la cual ante el riesgo de someter a terapia trombolítica a un paciente con BCRIHH y úlcera duodenal, etc, se ha considerado pertinente por el momento que todo paciente con BCRIHH y dolor torácico sugestivo de IAM sea ingresado al Grupo II de pacientes de este protocolo, instuyéndosele por lo tanto terapia convencional exclusivamente.
- B.-Ningún paciente con sospecha clínica y electrocardiográfica de IAM de menos de cinco horas de evolución y detectado el servicio de Urgencias deberá ser puncionado, y se efectuará su trámite inmediato a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.
- C.-Al arriivar el paciente a la Unidad Coronaria se le instalarán dos vías venosas: Una canalización venosa central a través de la basilica, por medio de punción; si se considera de difícil acceso la vena, se procederá a venodisección; por ésta vía se administrará el tratamiento trombolítico y la terapia ulterior con heparina. La segunda vía venosa será

periférica y se mantendrá permeable con solución glucosada al 5% -- 250 c.c.; ésta vía servirá para la toma periódica de muestras sanguíneas.

#### TERAPIA TROMBOLITICA Y CONTROLES:

##### A.-PACIENTES DEL GRUPO I :

- 1.-En forma inicial se administrarán 250mg de hidrocortisona en bolo intravenoso.
- 2.-Posteriormente se iniciará la infusión intravenosa de estreptocinasa a dosis única de 1 500 000 Unidades Internacionales, disueltas en 100 c.c. de solución glucosada al 5%, para pasar por bomba de infusión continua en una hora.
- 3.-Al término de la infusión de estreptocinasa se iniciará con heparina cuando el TPT esté dos veces ó menos del control normal en segundos y el fibrinógeno por arriba de 1.0 gramo/litro. La dosis de heparina será de 800 UI por hora, por medio de infusión continua (se prepararán 100 c.c. de solución glucosada al 5% más 8,000 UI de heparina y se pasará a razón de 10 microgotas/minuto).
- 4.-Cuatro horas después de iniciada la infusión con heparina se ajustará la dosis (entre 600 a 1000 UI por hora), para tratar de mantener un TPT de 2 a 3 veces el valor del control normal, manteniendo la infusión durante las siguientes 48 a 72 horas.
- 5.-En los pacientes en quienes se considere que deberán seguir anticoagulados, sin suspender la heparina se iniciará sintrom con el esquema habitual, 48 a 72 horas después de la administración de estreptocinasa; y se suspenderá la heparina cuando el TP esté 2 a 2 1/2 veces el control normal en segundos.
- 6.-Los pacientes no recibirán aspirina, dipiridamol ó derivados de las pirazonas; y en caso de persistir con el dolor se utilizará meperidina ó naibufina.
- 7.-Las muestras sanguíneas deberán tomarse en los siguientes tiempos: antes de iniciar el tratamiento trombolítico, al término del mismo, a las 4, 8, 12 y 24 horas posteriores; dichas muestras serán

enviadas al laboratorio con registro del nombre del paciente, fecha y hora de la toma, para la determinación de biometría hemática completa, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno, CPK-MB, TGO y DHL.

- 8.-Las muestras sanguíneas se obtendrán por punción venosa directa, las muestras obtenidas directamente del catéter, deberán ser de un catéter por el cual no se administró estreptocinasa ó heparina, - en tal circunstancia se eliminarán los primeros 5 c.c. de la sangre tomada.

#### B.-PACIENTES DEL GRUPO II :

- 1.-Los pacientes que conformen éste grupo, recibirán el tratamiento convencional para el IAM.
- 2.-Se tomarán muestras sanguíneas en los mismos períodos establecidos para los pacientes del grupo I y únicamente se les solicitará CPK-MB, TGO y DHL.
- 3.-Tanto los pacientes del Grupo I, como a los del Grupo II contarán con registros electrocardiográficos inmediatamente después de la toma de cada muestra sanguínea.

#### ESTUDIOS HEMODINAMICOS :

A todos los pacientes que ingresen a éste protocolo se les efectuará coronariografía con ventriculografía, previo retiro de anti coagulantes e inicio de dipiridamol más ácido acetilsalicílico; - de acuerdo a la evolución y condiciones clínicas del paciente se tratará de efectuar el estudio lo más tempranamente posible, teniendo como límite un lapso no mayor de cuatro semanas en relación a la fecha de ingreso.

#### CRITERIOS PARA DETERMINAR SI LA REPERFUSION ES SATISFACTORIA :

Será considerada una reperfusión coronaria adecuada cuando en la

coronariografía se observe permeabilidad de la arteria relacionada con el segmento miocárdico que electrocardiográficamente demostró alteraciones de isquemia y/o lesión.

Los parámetros clínicos que se establecerán como criterios de reperfusión miocárdica serán:

- a).-Disminución ó desaparición del dolor isquémico.
- b).-Evidencia electrocardiográfica de disminución de los desniveles positivos del ST-T.
- c).-Aparición del pico máximo de la CPK-MB durante las primeras doce horas del evento.



HOJA DE RECOPIACION DE DATOS DE PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO TROMBO  
LITICO CON ESTREPTOCINASA INTRAVENOSA EN EL IAM. H. C. N. C. N. PEMEX.  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CORONARIOS

A.-FICHA DE IDENTIFICACION: Grupo N°: \_\_\_\_\_ Paciente N°: \_\_\_\_\_

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Ficha: \_\_\_\_\_ Fecha de Ingreso: \_\_\_\_\_

Fecha de Egreso: \_\_\_\_\_ Días de estancia: \_\_\_\_\_

Clase Clínica al ingreso (K.K.): \_\_\_\_\_ al egreso: \_\_\_\_\_

B.-HORA DE INGRESO A LA UNIDAD CORONARIA DESPUES DE INICIADA LA Sx:  
\_\_\_\_\_ horas.

C.-LOCALIZACION ELECTROCARDIOGRAFICA DEL IAM (Derivaciones) \_\_\_\_\_

D.-TIEMPO TRANSCURRIDO POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE ESTREPTOCINASA IV  
Y LA DESAPARICION DEL DOLOR PRECORDIAL: \_\_\_\_\_

E.-PRESENCIA DE ARRITMIAS DE REPERFUSION? sí \_\_\_\_\_ no: \_\_\_\_\_

F.-NORMALIZACION DEL ELECTROCARDIOGRAMA POSTERIOR AL INICIO DE ESTREPTOCINASA IV: \_\_\_\_\_

G.-TRATAMIENTO MEDICO Y COMPLICACIONES: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

H.-CONTROLES DE LABORATORIO DE LA ENZIMA CPK-MB:

a).-al ingreso: \_\_\_\_\_ b).-Una vez terminada la infusión: \_\_\_\_\_

c).-a las 4 hrs: \_\_\_\_\_ d).-a las 8 Hrs: \_\_\_\_\_

e).-a las 12 hrs. \_\_\_\_\_ f).-a las 24 hrs.: \_\_\_\_\_

I.-ESTUDIO ANGIOGRAFICO: Fecha: \_\_\_\_\_ Tiempo posterior al  
ingreso: \_\_\_\_\_ Resultados: \_\_\_\_\_

J.-ECOCARDIOGRAMA: \_\_\_\_\_

K.-PRUEBA DE ESFUERZO: a).-Bajo Nivel: (día N°: \_\_\_\_\_): \_\_\_\_\_

b).-submáxima: (día N°: \_\_\_\_\_): \_\_\_\_\_

L.-OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

VI.-BIBLIOGRAFIA :

- 1.-Anderson, J.L., Marshall, H.W., Bray, B.E., et al.: A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *N Engl. J. Med.* 308:1312-1318, 1983.
- 2.-Ganz, W., Buchbinder, N., Marcus, H., et al.: Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *AM. Heart J.* 101:1-13, 1981.
- 3.-Khaja, F., Walton, J.A., Brymer, J.F., et al.: Intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N.Engl. J. Med.*, 303:1304-1311, 1983.
- 4.-TIMI Study Group. The Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) --- trial. *N.Engl. J. Med.*, 312:932-936, 1985.
- 5.-Mathey, D.G., Kuck, K.H., Tilsner., et al.: Nonsurgical coronary artery recanalization in acute transmural myocardial infarction. *Circulation*, 63:4489-497, 1981.
- 6.-Tennat, S.N., Dixon, J., Venable, T.C., et al.: Intracoronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: Comparison of the efficacy of urokinase with streptokinase, 69:756-760, 19-84. *Circulation*.
- 7.-Collen, D., Topol, E.J., Tiefenbrunn, A., et al.: Coronary thrombolysis --- with recombinant human tissue-type plasminogen activator. *Circulation*, 70:1012-1017, 1984.
- 8.-Oliva, B., et al.: Pathophysiology of acute myocardial infarction 1981, Review. *Annals of Int Med.* 94:236-250, 1981.
- 9.-MR Maroco, P.R., Kjekshus, J.J., Sabel, B.E., et al.: Factor influencing infarct size following experimental coronary arterial occlusions. *Circulation*, 43:67-82, 1971.
- 10.-Fratantoni, J.C., Ness, P., Simon, T.C.: Thrombolytic therapy. Current status. *N Engl J. Med.* 293:1073-1078, 1975.
- 11.-Marder, V.I.: The use of thrombolytic agents: Choice of patient drug administration, laboratory monitoring. *Ann Int Med.* 90:802-808, 1979.
- 12.-Arensen, H., Ly, B.: Streptokinase or heparin in the treatment of deep vein thrombosis follow-up results of a prospective study. *Acta Med Scan* 211:65-68, 1982.
- 13.-Fowler, A.A., Hyers, T.M.: Thrombolytic therapy for pulmonary embolism -

- and deep venous thrombosis. *Postgrad Med*, 71:149-158, 1981.
- 14.-Laffel, G.L., Braunwald, E.: Thrombolytic therapy: a new strategy for the treatment of acute myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.* 311:710-717; -770-776, 1984.
  - 15.-Jennings, R.B., Reimer, K.H.: Factors involved in salvaging myocardium. Effect of reperfusion of arterial blood. *Circulation*, 68(1):125-136, 1983
  - 16.-Passamani, E.R.: Limitation of infarct size with thrombolytic agents. -- *Circulation*, 68 suppl 1:1-105, 1983.
  - 17.-Rogers, W.J., Mantle, J.A., et al.: Return of left ventricular function after reperfusion in patients with myocardial infarction: Importance of subtotal stenosis and intact collaterals. *Circulation*, 69:338-349, 1984.
  - 18.-DeWood, M.A., Spores, J., Hense, G.R., et al.: Coronary arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction. *Circulation*, 68:1-39; 1983.
  - 19.-Smalling, R.W., Fuentes, F., Mattheus, M.W. et al.: Sustained improvement -- left ventricular function and mortality by intracoronary streptokinase administration during evolving myocardial infarction. *Circulation*, 68:131-138, 1983.
  - 20.-Kore, G., Luria, M.H., Weiss, A.T., et al.: Early treatment of acute myocardial infarction with intravenous streptokinase. A high risk syndrome. *Arch.Int.Med.* 147 (2):237-240, 1987.
  - 21.-Rentrop, K.P.: Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 71:627-631, 1985.
  - 22.-Kennedy, J.W., Ritchie, J.L., Davis, K.B., et al.: Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N.Eng.J.Med.* 309:1477-1482, 1983.
  - 23.-James, Spann, T., Sherry, S.: Coronary thrombolysis for evolving myocardial infarction (review article). *Drugs*, 28:465-483, 1984.
  - 24.-Jhon, H.K., Vogel, M.D., et al.: Acute coronary obstruction in myocardial infarction: overview of thrombolytic therapy. *JACC*, 9 (6):1375-1384, Jun, 1987.
  - 25.-Rude, R.E., Muller, J.E., Braunwald, E.: effort to limit the size of myocardial infarct. *Ann Int Med*, 95:736-761, 1981.
  - 26.-Alderman, E.L., Jutzy, K.R., Berte, M.E., et al.: Randomized comparison of

- intravenous versus intracoronary streptokinase for myocardial infarction. *Am J Medicine*.54:14-19,1984.
- 27.-Taylor,G.J.,Mikel,F.M.,Mosess,H.W.,et al.:Intravenous versus intracoronary streptokinase, therapy for acute myocardial infarction in community Hospitals.*Am J. Med Cardiol*.54:256-260,1984.
  - 28.-Fine,F.G.,Weiss,A.T.,Sapoznikov,D.et al.:Importance of early intravenous streptokinase therapy for acute myocardial infarction.*Am J -- Cardiol*,58 (6):411-417,1986.
  - 29.-European Cooperative Study Group. Streptokinase threatment in acute myocardial infarction.*N.Eng J.Med*,301-:797-802,1979.
  - 30.-Stanfer,M.J.,Goldhabern,J.Z.,Yusuf,S.,et al.:Effect of intravenous - streptokinase on acute myocardial infarction: pooled results of randomized trial. *N Eng J Med*,303:1180-1182,1982.
  - 31.-Spann,J.F.,Sharry,S.,Carabello,B.A.,:Coronary thrombolysis by intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: Acute and follow-up studies. *Am.J.Cardiol*,53:655-661,1984.
  - 32.-Kirshner,J.B.,Topol,J.E.,et al.:Prediction of infarct artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*,59:513-515,1987.
  - 33.-Schröder, R.,Blamino,G.,Leiter,E.R.,et al.:Intravenous Short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*, 67:536-548,1983.
  - 34.-Ganz,W.,Geft,I.,Shah,P.K.,et al.:Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*.53:1209-1216,1984.
  - 35.-Arnold,W.V.,Kirshbaum,M.J.,D'Alonzo,A.F.,et al.:Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction utilizing high-dose, short-term, intravenous streptokinase.Report of a case and review of the literature. *J Am Osteopath Assoc*. 86 (4):243-247,1986.
  - 36.-Schreiber,P.L.,Miller,D.H.,Silvasl,D.A.,et al.:Randomized double-blind trial of intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*,58 (1):47-52,1986.
  - 37.-Sainsous, A.,Bonnet,J.L.,Serranmigmi, A.et al.:Intravenous streptokinase versus heparin in acute stage of myocardial infarction .A prospective randomized trial in south east France.*Haemostasis* 16(--- suppl 3):140-147,1986.

- 38.-Hartmann,J.R.,McKeever,L.M.,et al.:Intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: experience of community Hospitals served - by paramedics.Am Heart J.111 (6):1030-1034,1986.
- 39.-Olson,A.G.,Butman,S.M.,Piters,K.M.,et al.:A randomized controlled -- trial of intravenous streptokinase in evolvin acute myocardial in--- farction. Am Heart J,111 (6):1021-1029,1986.
- 40.-Lew,A.S.,Hod,H.,Cerckedk,B.,et al.:Mortality and morbidity rates of patients olders and jounger than 75 years with acute myocardial in-- farction threated with intravenous streptokinase.Am.J.Cardiol.59 (1) 1-5,1987.
- 41.-Schroder,R.,Neuhaus,K.L.,Leizoroviecz,A.,et al.: A prospective place bo controlled in acute myocardial infarction (ISAM) : Long term mortality and morbidity. J Am Cardiol:(college):9 (1):197-203,1987.
- 42.-Miller,H.K.,Almagor,Y.,Kerent,G.,et al.:Early intervention in acute - myocardial infarction: Significance for myocardial salvage of imme-- diate intravenous streptokinase therapy followed by coronary angio-- plasty. J.Am.Coll Cardiol. 9 (3):608-614,1987.
- 43.-Miller,H.I.,Almagor,A,Kerent,et al.:Early intervention in acute myo- cardial infarction: Significance for myocardial salvage of immedia-- te intravbenous streptokinase therapy followed by coronary angioplas- tic.J.Am.Coll.Cardiol.9(3):608-614,1987.
- 44.-Fung,A.Y.,Lai,P.,Topol,E.P.,et al.:Value of percutaneous transluminal coronary angioplastic after unsucesfull Intravenous streptokinase -- therapy in acute myocardial infarction. Am J Cardiol.58 (9):686-691, 1986.
- 45.-Bell,W.R.,Meek,A.G.:Guidelines for the use of thrombolytic agents.- N Engl J Med.301:1266-1270,1979.
- 46.-Gitz,E.M.,Et al.:Thrombolytic therapy in thrombosis: A national Ins- titutes of Health consensus development conference. Ann Int Med.93: 141-144,1980.
- 47.-Lew,A.S.,Cercek,B.,Hold.,et al.:Usefulness of residual plasma fibrinogen after intravenous streptokinase for predicting delay or failu- re of reperfusion in acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 58

- (9): 680-685, 1986.
- 48.-Lew, A.S. Berberian, L., Cercek, B., et al.: Elevated serum D Dimer:- A degradation product of cross-linked fibrin after intravenous streptokinase during acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 7(6) 1320-1324, 1986.
  - 49.-Ryan, M.D., Karliner, M., Gilpin, A., et al.: The creatine kinase curve area and peak creatine kinase after acute myocardial infarction: Usefulness and limitations. *Am Heart Journal.* 101 (2): 162-168, 1981.
  - 50.-Samer, T., Krone, J.R., et al.: In hospital prognosis of patients -- with first nontransmural infarctions. *Circulation.* 61:29-33, 1980.
  - 51.-European Cooperative Study Group : Streptokinase in acute myocardial infarction. Extended report of the European Cooperative Trial. *Acta - Med. Scand.* (suppl) 648:7-57, 1981.
  - 52.-European Working Party: Streptokinase in recent myocardial infarction A Controlled multi-centre trial. *Br. Med Jour* 3:325-331, 1971.
  - 53.-Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinasi Nell Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1:397-423, 1986.
  - 54.-ISAM Study Group: Intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: Preliminary results of a prospective controlled trial (ISAM *Circulation* 72 (suppl III): III-223, 1985.
  - 55.-Multicenter Postinfarction Research group: Risk stratification and -- survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 309:331-336, 1983.
  - 56.-Lo YSA: Intravenous versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 8:609-619, 1985.