

362112

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"IGNACIO CHAVEZ"  
ESCUELA DE ENFERMERIA

AGENTES TROMBOLITICOS. PROPUESTA DE UN PLAN DE INTERVENCIONES DE ENFERMERIA A PACIENTES CON IAM SOMETIDOS A TERAPIA TROMBOLITICA.

T E S I S  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
LICENCIADO EN ENFERMERIA Y OBSTETRICIA  
P R E S E N T A :  
MAGDALENA SIERRA PACHECO



ASESORES: LIC. ENF. GUADALUPE PAREDES BALDERAS  
LIC. ENF. AIDA MONROY CABRERA

MEXICO, D. F.

MAYO 2005

m 347482



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.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

... a la Dirección General de Bibliotecas de la  
... a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Magdalena Sierra  
Padilla  
FECHA: 1-09-05  
FIRMA: [Firma]

*“... Seguir la carrera apasionante y agotadora de estar al día,  
con la aspiración de no marchar nunca a la zaga. Que significa,  
en una palabra, vivir a tono con el pensamiento científico de hoy,  
no en el ayer; y con el concierto universal de las ideas,  
ser una voz y no un eco...”*

Dr. Ignacio Chávez.

**CONTENIDO.**

<b>Introducción</b>	<b>IV</b>
<b>1. La sangre</b>	
1.1 Características de la sangre.	1
1.2 Componentes de la sangre.	1
1.2.1 Plasma	1
1.2.2 Eritrocitos	2
1.2.3 Leucocitos	2
1.2.4 Plaquetas	3
<b>2. Fisiología de la coagulación.</b>	
2.1 Hemostasia y coagulación de la sangre	6
2.1.1 Espasmo vascular.	6
2.1.2 Formación del tapón hemostático primario.	7
2.1.2.1 Adhesión de las plaquetas.	7
2.1.2.2 Activación plaquetaria.	8
2.1.2.3 Agregación plaquetaria.	8
2.1.3 Coagulación.	9
2.1.3.1 Factores de la coagulación.	12
2.1.3.2 Cascada de coagulación.	13
2.2 Control fisiológico de la hemostasia.	18
2.2.1 Flujo sanguíneo.	18
2.2.2 Depuración hepática.	18
2.2.3 Inhibición por retroalimentación.	18
2.2.4 Inhibidores bioquímicos.	19
2.3 Sistema Fibrinolítico	20
2.4 Trombogénesis.	25
<b>3. Agentes trombolíticos.</b>	
3.1 Antecedentes históricos.	26
3.2 Concepto.	26
3.3 Indicaciones y contraindicaciones generales de los agentes	28

---

fibrinolíticos.	
3.4 Estreptoquinasa.	34
3.5 Activador del Plasminógeno Tisular Recombinante	36
3.6 Uroquinasa.	37
3.7 Complejo Activador Estreptoquinasa –Plasminógeno Anisoilado.	37
3.8 Reteplasa	38
3.9 Tenecteplasa	39
3.10 Mecanismo de acción.	40
3.11 Complicaciones.	41
3.12 Reperusión tisular.	43
<b>4. Plan de Intervención de Enfermería.</b>	
4.1 Proceso de Atención de Enfermería.	49
4.2 Propuesta de un Plan de Intervención de Enfermería en pacientes sometidos a Terapia Fibrinolítica.	51
<b>5. Conclusiones.</b>	62
<b>6. Referencias bibliográficas.</b>	64
<b>7. Referencias consultadas en internet</b>	69

## INTRODUCCIÓN.

El proceso de coagulación de la sangre y la reparación de los tejidos, constituyen un mecanismo de defensa para proteger la integridad del sistema vascular después de una lesión en los tejidos.

La coagulación sanguínea implica la formación de fibrina por la interacción de una serie de proteínas que interactúan entre sí en una cascada de reacciones proteolíticas. A cada paso un factor coagulante sufre proteólisis con el fin de convertirse en una proteasa activa, la cual hace la función de activar al siguiente factor coagulante hasta que se forma un coágulo insoluble de fibrina, cuyo precursor soluble, el fibrinógeno, circula libre en la sangre. Sin embargo la trombosis es un proceso patológico en el cual un agregado de plaquetas o fibrina ocluye un vaso sanguíneo. La trombosis arterial puede ocasionar necrosis isquémica del tejido irrigado por esa arteria, por ejemplo el infarto del miocardio por trombosis de una arteria coronaria. La trombosis de una vena profunda puede complicarse por embolia pulmonar. El tratamiento fibrinolítico ha supuesto uno de los mayores avances en el abordaje de los pacientes con padecimientos oclusivos, sobre todo en el infarto agudo al miocardio, el cual representa un grave problema de salud con una importante repercusión socioeconómica ya que las tasas de morbilidad y mortalidad son muy significativas.

El éxito de la terapia con agentes trombolíticos depende de varios factores y uno de ellos es el de contar con información actualizada, ya que el uso adecuado de los fibrinolíticos proporciona un incremento de la supervivencia a corto plazo y durante el primer año después de haberse administrado en los pacientes candidatos a la utilización de dichos agentes; lo cual ha sido evidenciado en la bibliografía mediante ensayos clínicos controlados.

El personal de enfermería tiene un papel importante en la aplicación de dicho tratamiento, por lo que en este trabajo utilizando el proceso de intervención de enfermería como herramienta básica en el trabajo asistencial del profesional, propongo un plan de cuidados para pacientes con infarto agudo al miocardio que son sometidos al tratamiento fibrinolítico, dicha terapia requiere para su aplicación,

principios y fundamentos científicos que, aplicados en forma consistente, lleven al reconocimiento de patrones, necesidades y problemas, así como a la interpretación de signos clínicos dentro de un contexto particular, con la finalidad de poder proporcionar una atención de alta calidad, ya que las exigencias actuales en el campo de la salud obligan al profesional de enfermería a tener una permanente y constante renovación de conceptos y técnicas, con el propósito de fortalecer los instrumentos científicos en el quehacer de enfermería.

El plan de cuidados está basado en los diagnósticos de enfermería con forme la taxonomía diagnóstica de la NANDA (North American Nursing Diagnosis Association), además contempla las indicaciones de la American Heart Assosation (AHA) para la aplicación e intervención de los recursos necesarios en el tratamiento de la persona con infarto agudo del miocardio que es sometido a terapia trombolítica, con el objetivo de satisfacer de las necesidades del paciente desde una perspectiva integral, y la finalidad de hacer más sólida la argumentación laboral del profesional de enfermería.

## Capítulo I.

### La sangre.

#### **1.1 Características de la sangre.**

La sangre (tejido sanguíneo) es un líquido que circula por el sistema vascular. Está integrada por elementos formes, los corpúsculos celulares: hematíes llamados también glóbulos rojos; leucocitos o glóbulos blancos y plaquetas. Además por una sustancia líquida, el plasma hemático, que contiene una serie de sustancias como son: proteínas; minerales y los elementos gaseosos.

La temperatura de la sangre es de 38° C y su pH es ligeramente alcalino; aproximadamente de 7.40, constituye el 8% del peso corporal total y tiene un volumen de 5 a 6 litros en el varón y de 4 a 5 litros en la mujer. Tiene tres funciones vitales para la vida: la primera es el transporte; la sangre transporta oxígeno, bióxido de carbono, nutrientes, así como productos de desecho procedentes de las células y hormonas de las glándulas endocrinas a otras células del organismo. La segunda es la regulación; la sangre regula el pH por medio de elementos amortiguadores, además de regular la temperatura corporal. Finalmente la de protección; el mecanismo de coagulación protege de la pérdida de sangre, y algunos leucocitos fagocíticos o proteínas plasmáticas como los anticuerpos, interferón y el complemento protegen de los microorganismos y toxinas extraños (figura 1) (Tortora y Grabowski, 1999).

#### **1.2 Componentes de la sangre.**

La sangre está formada por dos porciones: el 55% es plasma sanguíneo y el 45% restante está formado de elementos formes, constituidos por células y fragmentos celulares (Tortora y Grabowski, 1999).

##### **1.2.1. Plasma**

El plasma contiene cerca de un 91.5% de agua y una 8.5% de solutos, donde la mayor parte son proteínas, que participan en el mantenimiento de la presión osmótica sanguínea. La mayoría de las proteínas plasmáticas se sintetizan en el hígado, incluyendo la albúmina, las globulinas y el fibrinógeno. Otros solutos del

plasma son productos de desecho como la urea, ácido úrico, creatinina, amoníaco y bilirrubina; también contiene nutrientes, vitaminas, sustancias reguladoras como enzimas y hormonas; además de gases y electrolitos (figura 1) (Tortora y Grabowski, 1999).

### 1.2.2. *Eritrocitos.*

Los eritrocitos también son llamados glóbulos rojos, forman el 99% de la sangre, contienen hemoglobina un pigmento que sirve para transportar oxígeno y es el responsable del color rojo de la sangre.

Al microscopio, los eritrocitos tienen un aspecto bicóncavo y flexibles, lo que les permite pasar a través de capilares estrechos. Carecen de núcleo y otros organelos, no pueden reproducirse ni llevar a cabo actividades metabólicas extensas. La hemoglobina se encuentra disuelta en el citosol, que se combina con el oxígeno para formar oxihemoglobina. Los eritrocitos viven aproximadamente 120 días debido al desgaste de las membranas plasmáticas al deslizarse a través de los capilares sanguíneos (figura 1). Al no poseer núcleo ni organelos, los glóbulos rojos no pueden sintetizar nuevos componentes para reemplazar aquellos dañados, por lo que la membrana plasmática se hace frágil con el tiempo y aumenta la posibilidad de que se rompa. Los eritrocitos desgastados son retirados de la circulación sanguínea y destruidos por macrófagos fagocíticos en el bazo y en el hígado (Toro, 2002; Tortora y Grabowski, 1999).

### 1.2.3. *Leucocitos*

Los leucocitos o glóbulos blancos, poseen un núcleo y se dividen en dos grupos, el primero son los granulocitos, que poseen núcleos lobulados y gránulos visibles en el citoplasma, existen tres tipos: neutrófilos, eosinófilos, y los basófilos. Los neutrófilos son importantes para la defensa del organismo contra las bacterias, mientras que los eosinófilos tienen actividad fagocítica así como también regulan las reacciones alérgicas, sin embargo, los basófilos poseen gránulos de heparina e histamina que modulan la inflamación. El segundo grupo está conformado por los agranulocitos (figura 1), en los cuales no se pueden

observar gránulos citoplasmáticos con un microscopio óptico, debido a su pequeño tamaño y a sus pobres cualidades de tinción, los dos tipos de agranulocitos son: los linfocitos, y los monocitos. La sangre es meramente un conducto para los monocitos, que emigran a los tejidos, aumentan de tamaño y se diferencian en macrófagos (Freggiaro, 2001).

La piel y las mucosas del organismo están continuamente expuestas a microbios y toxinas, algunos de estos microbios pueden invadir tejidos más profundos y causar enfermedad. Una vez que penetran en el organismo, la función general de los leucocitos es combatirlos mediante fagocitosis o respuestas inmunológicas. Los desechos ingeridos interfieren con las actividades metabólicas normales, causando la muerte del fagocito, que posteriormente es ingerido por otro fagocito (Tortora y Grabowski, 1999).

#### 1.2.4. Plaquetas.

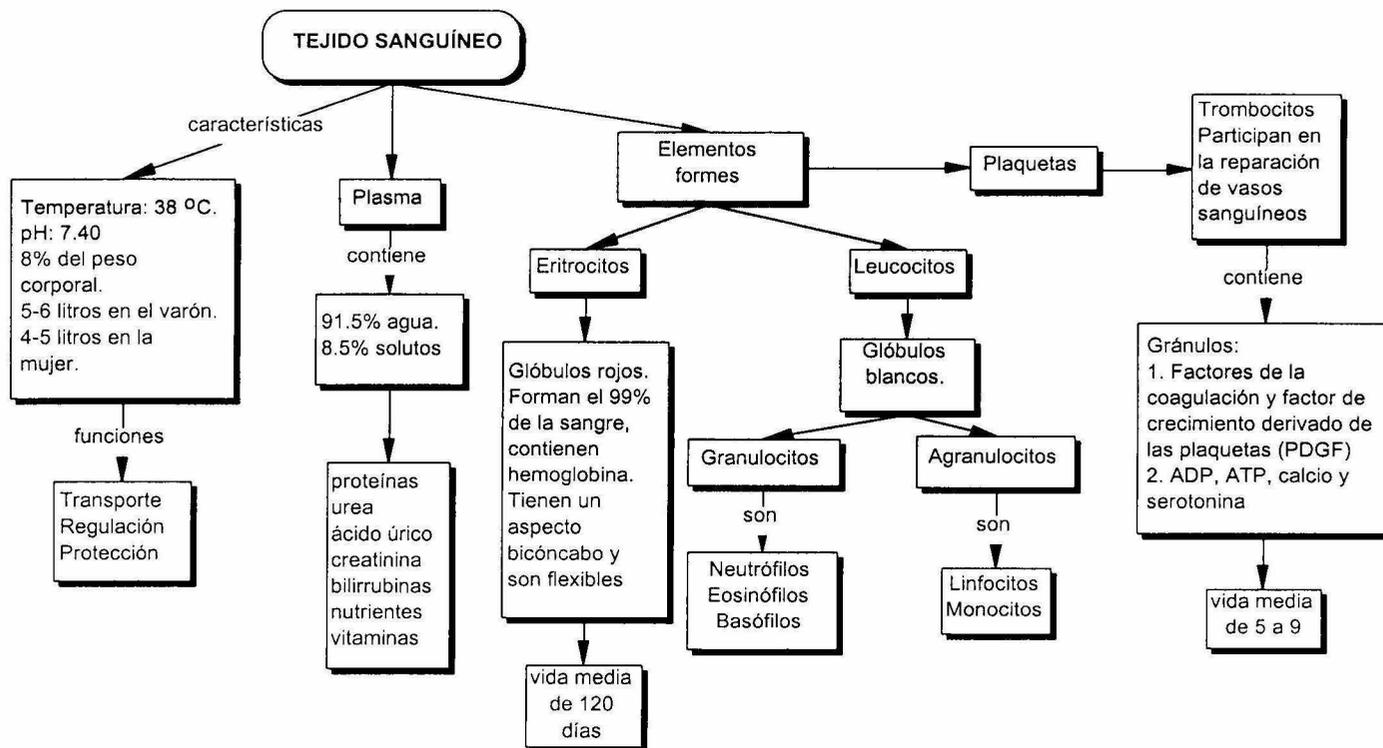
Son también llamados trombocitos, se desprenden de los megacariocitos en la médula ósea a partir de la misma célula progenitora que las series eritroide y mieloide bajo influencia hormonal. Son componente principal del sistema hemostático, circulan como células anucleadas de forma discoide, tienen vida corta, normalmente de 5 a 9 días, las plaquetas que envejecen y mueren son eliminadas por macrófagos en el hígado, tienen un tamaño aproximado de 2 a 3 micrometros, en cada milímetro cúbico de sangre existen 250,000 y 400,000 plaquetas, por lo que se mantiene una concentración adecuada de plaquetas en la sangre periférica por un proceso regulador, es decir, la producción puede aumentar o disminuir en respuesta a estímulos. Al disminuir o aumentar el estímulo hay un aumento o disminución de la concentración de los factores reguladores; existen dos tipos de factores reguladores: la interleucina-3 (IL-3) y el FEC-GM son factores de crecimiento que influyen sobre el número de megacariocitos en proceso de formación. El segundo tipo de factor regulador se llama Trombopoyetina e influye principalmente en las etapas de maduración de los megacariocitos.

---

La función principal de las plaquetas es participar en la reparación de los vasos sanguíneos, así como la vigilancia pasiva del recubrimiento endotelial de los vasos respecto a posibles fracturas, ya que sus gránulos contienen sustancias químicas que cuando se liberan inducen a la coagulación sanguínea (figura 1) (McKenzie 2000; Tortora y Grabowski, 1999).

En su citoplasma existen dos tipos de gránulos: los gránulos alfa y los gránulos densos. Los primeros contienen factores de coagulación y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que puede inducir la proliferación de las células endoteliales vasculares, de las fibras musculares lisas y de los fibroblastos para ayudar en la reparación de las paredes vasculares. Y los segundos, contienen ADP, ATP,  $\text{Ca}^{2+}$  y serotonina. También existen sistemas enzimáticos que producen tromboxano  $\text{A}_2$ , una prostaglandina; factor estabilizador de fibrina, que ayuda a reforzar el coágulo sanguíneo; lisosomas; algunas mitocondrias; sistemas de membranas que captan y almacenan calcio y proporcionan canales para la liberación del contenido de gránulos y glucógeno (Tortora y Grabowski, 1999).

Figura 1. La sangre y sus componentes



Características del tejido sanguíneo y los elementos que lo integran como son: glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma.

## Capítulo II.

### Fisiología de la coagulación.

#### *2.1. Hemostasia y coagulación de la sangre.*

El término hemostasia significa prevención de la pérdida de sangre, por medio de una serie de mecanismos que están destinados a controlar la fuga de sangre de los vasos sanguíneos que se encuentran dañados (Majerus y Tollefsen, 2003; Valsecia, 2001). Dicho proceso, se consigue mediante diversos mecanismos: la constricción o espasmo vascular; la formación de un tapón plaquetario; formación de un coágulo y, finalmente la proliferación de tejido fibroso dentro del coágulo sanguíneo (Guyton y Hall, 2000; Tortora y Grabowski, 1999). La hemostasia se produce en etapas llamadas hemostasia primaria, hemostasia secundaria y fibrinólisis (McKenzie, 2000).

##### *2.1.1. Espasmo vascular.*

Después de la lesión, los vasos dañados inician la hemostasia. La primera respuesta del vaso ante la lesión es la constricción o estrechamiento de la luz de las arteriolas para reducir al mínimo el flujo de sangre al área lesionada, y el escape de ésta en el sitio de la herida, es decir, el traumatismo de la pared vascular provoca que se contraiga inmediatamente, reduciendo instantáneamente el flujo de sangre. Este fenómeno se conoce como **espasmo vascular** y reduce la pérdida de sangre entre varios minutos y horas, este mecanismo es causado por la serotonina, el tromboxano  $A_2$  y la endotelina; simultáneamente entran en funcionamiento los otros mecanismos hemostáticos, como los procesos de taponamiento plaquetario y coagulación de la sangre, mismos que se explican más adelante. Las células endoteliales sintetizan y secretan una prostaglandina, la  $PGI_2$ , llamada también prostaciclina, la cual contrarresta la constricción y causa vasodilatación de las arteriolas, la vasodilatación aumenta el suministro sanguíneo en el área lesionada y produce enrojecimiento de la piel. Como resultado se presenta un mecanismo de equilibrio con el fin de evitar que cualquiera de los

---

procesos de vasoconstricción y vasodilatación se vuelva demasiado potente (figura 2) (McKenzie, 2000).

### 2.1.2. Formación del tapón hemostático primario.

El tapón plaquetario o tapón hemostático primario es el resultado de la activación de las plaquetas y la formación de fibrina que tiene como fin el bloqueo a la salida de la sangre y consecuentemente se detiene la hemorragia. El tapón se forma en una secuencia específica de pasos, llamados adhesión, activación y agregación plaquetaria (Guyton y Hall, 2000; Tortora y Grabowski, 1999; McKenzie, 2000).

#### 2.1.2.1. Adhesión de las plaquetas.

Es el primer paso en la formación del tapón hemostático primario, las plaquetas se adhieren a partir del vaso lesionado, es decir, cuando el endotelio se lesiona se produce hemorragia y las plaquetas se escapan de los vasos sanguíneos y fluyen al interior de los tejidos subendoteliales. Inmediatamente se pegan a componentes del subendotelio, de los cuales el elemento más importante son las fibras de colágena; responsables de que se modifiquen las características de las plaquetas, es decir, comienzan a hincharse y adoptan formas irregulares este proceso recibe el nombre de **adhesión plaquetaria**, se liberan factores activos que influyen para que se hagan pegajosas y se adhieran al colágeno de los tejidos como la proteína llamada *factor de von Willebrand* (vWf) y la glucoproteína Ib.

Las moléculas de vWf consisten en una serie de 2 a 50 subunidades idénticas, y cada subunidad tiene receptores mediante los cuales puede enlazar tanto la colágena como la glucoproteína Ib. Cuando se produce la adhesión de las plaquetas, el vWf se enlaza tanto a la colágena como a la glucoproteína Ib en la superficie de la plaqueta y se convierte en un "puente" que conecta la plaqueta, a la fibra de colágena (McKenzie, 2000).

### 2.1.2.2. Activación.

La adhesión de las plaquetas a las fibras de colágena a través de vWf desencadena una serie de cambios morfológicos y funcionales conocidos como **activación**.

Los cambios en la bioquímica que se producen, estimulan a las plaquetas para producir cambios metabólicos. Algunos son generados por las propias plaquetas y otros por diversas células en el tejido lesionado. Un agente que induce la activación de las plaquetas es denominado agonista, cada agonista se enlaza a un receptor de plaquetas específico y causa una serie de reacciones en el interior de la plaqueta. Dichos cambios bioquímicos se inician cuando el vWf y la colágena entran en contacto con el receptor de la glucoproteína Ib en la superficie de la plaqueta. Las enzimas de la membrana se activan y fragmentan fosfolípidos específicos de la membrana. Los productos resultantes son "segundos mensajeros" que penetran en el citoplasma de la plaqueta y transfieren la señal a las partes interiores de las células, los segundo mensajeros, actúan sobre tres enzimas de la membrana: la fosfolipasa C, la fosfolipasa A<sub>2</sub> y la adenilciclasa. Estas enzimas al ser activadas por el segundo mensajero ocasionan un movimiento rápido de iones de calcio al interior de la célula a partir de los sitios de almacenamiento en el sistema tubular denso, ya que las plaquetas en reposo tienen concentraciones muy escasas de calcio iónico en el citoplasma. Muchos sistemas celulares que están inactivos en las plaquetas en reposo se activan por la presencia de iones de calcio citoplasmático (McKenzie, 2000).

### 2.1.2.3. Agregación.

Después que las plaquetas adherentes se activan, el tapón hemostático primario continúa en una fase conocida como **agregación**. La agregación de las plaquetas es la adhesión de las plaquetas entre sí. Dicho proceso se produce en dos fases llamadas primaria y secundaria.

Durante la agregación primaria las plaquetas se adhieren laxamente entre sí, siendo un proceso reversible, sin embargo, la agregación secundaria tarda más tiempo y empieza cuando las plaquetas comienzan a liberar su propio ADP y otros

contenidos de los gránulos a sintetizar tromboxano  $A_2$ , las sustancias liberadas se vuelven agonistas que continúan el proceso de estimulación sobre las plaquetas cercanas para activarlas. Se necesita fibrinógeno y calcio extracelular para que se produzca la agregación, ambos son elementos constitutivos del plasma y son liberados por las plaquetas para proporcionar altas concentraciones en el área lesionada (Guyton y Hall, 2000; Tortora y Grabowski, 1999; McKenzie, 2000).

Finalmente las plaquetas, forman una barrera que sella la lesión y evita la pérdida adicional de sangre, dicha barrera se llama *tapón hemostático primario*, el cual se estabiliza y ancla firmemente a la pared vascular por el proceso de hemostasia secundaria, que se inicia con la formación de fibrina alrededor de las plaquetas agregadas (McKenzie, 2000).

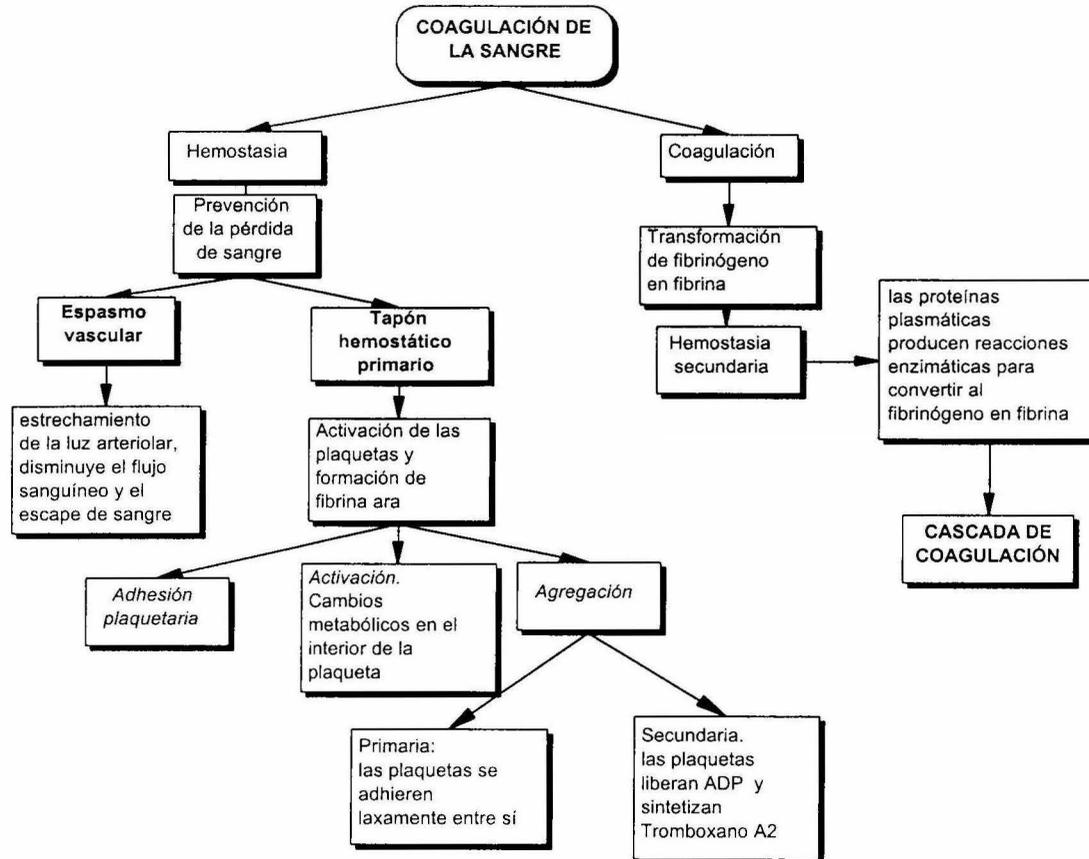
### 2.1.3. Coagulación.

La coagulación de la sangre, se origina gracias a la transformación del fibrinógeno en fibrina (Valsecia, 2001). Las sustancias activadoras de la pared vascular traumatizada, de las plaquetas y de las proteínas inician el proceso de coagulación (Guyton y Hall, 2000) la cual comprende una serie de reacciones en que una proteína precursora se convierte en una proteína activada mediante desdoblamiento de uno o más enlaces peptídicos de una molécula precursora (Majerus y Tollefsen, 2003). Se inicia el proceso de la hemostasia secundaria cuando las proteínas plasmáticas solubles, llamadas factores de coagulación, interactúan en una serie de reacciones enzimáticas complejas para convertir a la proteína soluble, el fibrinógeno en fibrina insoluble. Las reacciones se realizan a manera de cascada, donde los factores de coagulación inactivos y circulantes se transforman en enzimas activas mediante un proceso de activación secuencial (figura 2) (McKenzie, 2000).

Existe una teoría básica sobre los mecanismos de coagulación de la sangre, en la que expone que intervienen más de 50 sustancias, unas que afectan la coagulación y se denominan procoagulantes, y otras que la inhiben y recibe el

nombre de anticoagulantes. La coagulación de la sangre depende del equilibrio entre estos dos grupos de sustancias. Cabe mencionar que en el torrente sanguíneo normalmente la sangre no se coagula mientras esté en circulación dentro de los vasos; sin embargo, cuando se rompe un vaso se activan los procoagulantes del área de la lesión tisular y anulan a los anticoagulantes, con la finalidad de la formación de un coágulo (Valsecchia, 2001).

Figura 2. La coagulación sanguínea.



La coagulación sanguínea es una serie de reacciones complejas con el fin evitar la pérdida de sangre por la formación del coágulo.

### 2.1.3.1. Factores de la coagulación.

Los factores de la coagulación se han designado con números romanos del I al XIII, de acuerdo con el orden de su descubrimiento y no de la secuencia en la cascada de reacción. Cada factor también tiene uno o más nombres comunes o sinónimos (tabla 1). Cuando un factor se activa, tiene una actividad enzimática y la letra "a" acompaña al número romano de la designación (Mckenzie, 2000).

Tabla 1. Factores de Coagulación.

Número romano	Nombre descriptivo	Sinónimos
I	Fibrinógeno	
II	Protombina	
III	Factor tisular	Tomboplastina
IV	Iones de calcio	
V	Proacelerina	Factor lábil, trombógeno
VII	Proconvertina	Factor estable, acelerador de la conversión de la protombina en suero
VIII	Factor antihemofílico	Globulina antihemofílica, factor antihemofílico A, cofactor plaquetario 1, trombo plasminógeno
IX	Componente trombo plastínico del plasma	Factor de Christmas, factor antihemofílico B
X	Factor de Stuart	Factor Power, trombocinasa.
XI	Antecedente de trombo plastínico de plasma	Factor antihemofílico C
XII	Factor de Hageman	Factor de Glass, factor de contacto
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	Factor de Laki-Lorand, fibrinasa, transglutaminasa del plasma
	Precalicroína	Factor Fletcher
	Cininógeno APM	Cininógeno de alto peso molecular, cofactor de activación de contacto, factor de Fitzgerald, factor de Williams, factor de Flaujeac.

Los factores de coagulación son sintetizados en el hígado; también el plasminógeno del sistema fibrinolítico y los inhibidores de proteasas.

Dichos factores se pueden dividir en tres grupos según sus propiedades físicas: grupo de la protombina, grupo del fibrinógeno y grupo de contacto: grupo

de protombina, incluye a los factores II, VII, IX y X. La vitamina K desempeña una función importante en la síntesis de los factores funcionales de este grupo, por lo que dichos factores también son llamados como factores dependientes de la vitamina K. Grupo del fibrinógeno, incluye a los factores I, V, VIII, XIII. Este grupo también es conocido como grupo consumible, ya que se consumen durante la formación de la fibrina. Finalmente al grupo de contacto, que incluye a los factores XI y XII, así como a las proteínas del plasma. Estos factores están implicados en la activación inicial de la vía intrínseca de la coagulación. Requieren de contacto con una superficie cargada negativamente para su actividad (Mckenzie, 2000).

#### 2.1.3.2. Cascada de coagulación.

La coagulación es un proceso complejo en el que los factores de la coagulación se activan entre sí, dicho proceso se divide en tres vías; con base en el modo y secuencia de activación de las proteínas de la coagulación: las vías intrínseca, extrínseca y común. Sin embargo, la activación del factor X, el primer factor de la vía común, puede realizarse tanto por la vía intrínseca como por la extrínseca, las cuales convergen en la cascada y continúan con un curso común a la formación de trombina y fibrina.

La coagulación de la sangre se produce sobre las membranas fosfolípidas de la superficie celular del tejido subendotelial expuesto cuando el endotelio vascular se lesiona (Mckenzie, 2000).

La *vía extrínseca* comienza con el traumatismo de la pared vascular y de los tejidos adyacentes; la activación extrínseca implica al factor VII y a un cofactor, el factor tisular. Esta vía toma su nombre por el hecho de que la activación requiere de un factor que no circula en la sangre, el factor tisular (FT), el cual es una proteína integral de la membrana celular que se encuentra en el tejido subendotelial (Guyton y Hall, 2000; Mckenzie, 2000). La vía extrínseca tiene los siguientes pasos: liberación del factor tisular, el tejido lesionado libera el factor tisular o tromboplastina tisular y forma un complejo con el factor VIIa que se enlaz

a con puentes de  $\text{Ca}^{2+}$  a la superficie endotelial. Este complejo sirve para la activación del factor X; y efecto del factor X activado; el factor Xa se combina con los fosfolípidos de las plaquetas o con los fosfolípidos tisulares y con el factor V para dar origen al complejo llamado **activador de la protombina**, que va a dar origen a la formación de trombina, es decir, el factor III activa al factor VII de la coagulación, el cual posteriormente se combina con el factor X, activándolo. Una vez activado el factor X se combina con el factor V en presencia de iones de calcio para formar la enzima activa protombinasa (figura 3) (Guyton y Hall, 2000; Tortora y Grabowski, 1999).

La *vía intrínseca*, la cual es más compleja que la vía extrínseca y se desarrolla de forma más lenta. Recibe su nombre debido a que sus activadores están en contacto directo con la sangre o contenidos dentro de la sangre; no es necesaria una lesión tisular externa. Si las células endoteliales experimentan irregularidades en su superficie o se lesionan, la sangre puede entrar en contacto con el colágeno de la lámina basal. Los factores de la coagulación de esta vía incluyen a los factores XII, XI, IX, VIII, cininógeno de alto peso molecular (CAPM) y precalicreína. La vía intrínseca se inicia con la exposición de los factores de contacto a las estructuras vasculares por debajo del endotelio. Los cuatro factores de contacto incluyen a los factores XII, XI, precalicreína y al cininógeno de alto peso molecular (figura 3) (Mckenzie, 2000; Tortora y Grabowski, 1999).

El traumatismo sanguíneo produce: activación del factor XII el cual cuando se altera, como ocurre al entrar en contacto con el colágeno por enlace a la superficie subendotelial, adquiere una nueva configuración molecular, el cual se enlaza a la precalicreína para formar calicreína. Esta última da origen a una enzima llamada "factor XII activado". El factor XIIa tiene funciones enzimáticas: convierte al factor XI a su variante activa XIa, y activa el sistema fibrinolítico mediante su interacción con un proactivador del plasminógeno. Aparentemente el factor XIIa también activa al factor VI, primer componente de la vía extrínseca y proporciona otro enlace entre los sistemas intrínseco y extrínseco. Al mismo tiempo, el traumatismo

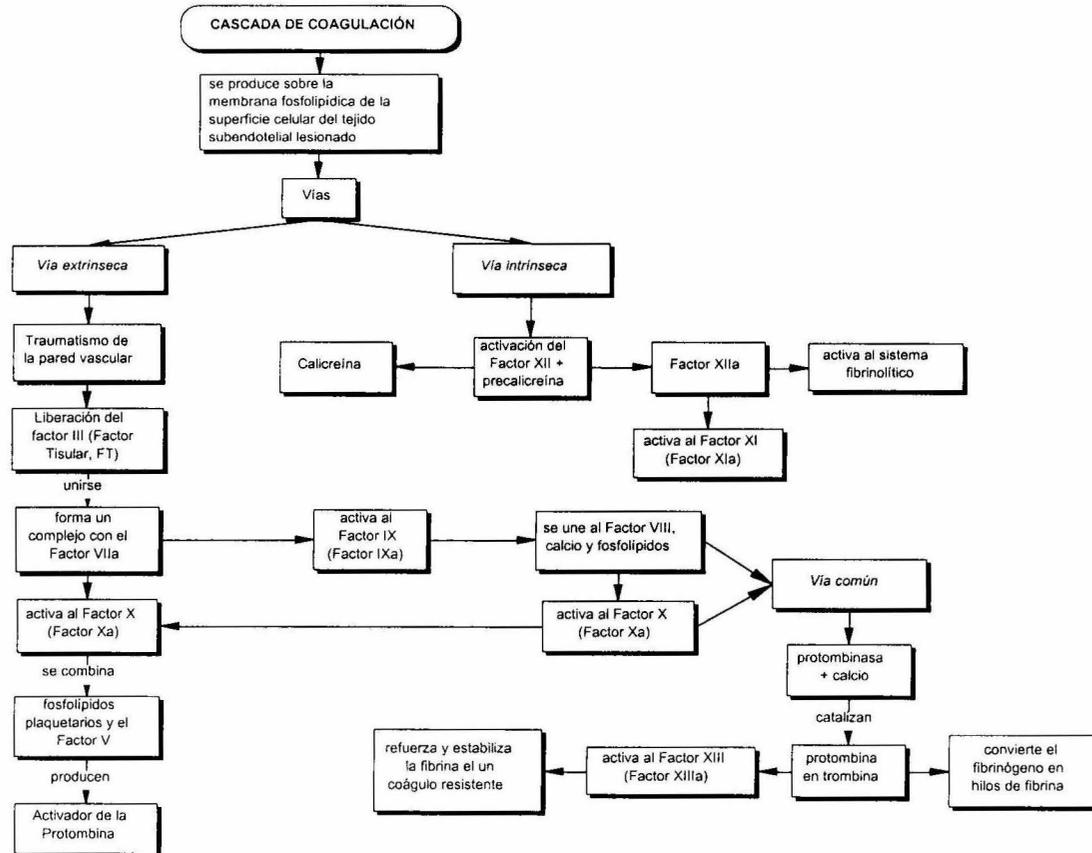
sanguíneo lesiona las plaquetas produciendo que se liberen los fosfolípidos plaquetarios. El factor VII activado (procedente de la vía extrínseca) también puede activar el factor IX. El factor IX activado se une al factor VIII,  $\text{Ca}^{2+}$  y a los fosfolípidos plaquetarios para activar el factor X, el cual una vez activado se combina con el factor V para formar la enzima activa protombinasa (Guyton y Hall, 2000; Majerus y Tollefsen, 2003; Mckenzie, 2000; Tortora y Grabowski, 1999). El factor VIII está constituido por dos subunidades: el factor VIII con actividad procoagulante y la porción que lleva la actividad del factor von Willebrand, cada porción tiene funciones y propiedades biológicas e inmunitarias distintas. La porción coagulante también se conoce como factor antihemofílico y actúa como cofactor en la activación del factor X por el factor IX (Mckenzie, 2000).

Finalmente, los pasos de la coagulación después de la formación del factor X son los mismos en ambas vías, por lo que a esta fase se le llama también *vía común*; la protombinasa y el  $\text{Ca}^{2+}$  catalizan la conversión de protombina en trombina, la cual en presencia de dicho ión, convierte el fibrinógeno soluble, en hilos o fibras de fibrina insolubles, que atrapan a las plaquetas; células sanguíneas y plasma para la formación del coágulo. La trombina también activa el factor XIII (factor estabilizador de fibrina), que refuerza y estabiliza los hilos de fibrina en un coágulo resistente para aumentar su fuerza mecánica; la presencia de estos enlaces es responsable de la liberación de productos específicos de la degradación de la fibrina cuando la plasmina digiere al coágulo (cuadro 3) (Guyton y Hall, 2000; Mckenzie, 2000; Tortora y Grabowski, 1999).

La reacción final en la formación de la fibrina es la estabilización del polímero de fibrina catalizada por el factor XIII, el cual está presente en el plasma, y también es liberado por las plaquetas, con lo que refuerza la agregación y la liberación de fosfolípidos. El factor XIII es proporcionado por las plaquetas, por lo que estas últimas son necesarias para la retracción del coágulo, así como las que están atrapadas dentro de éste, continúan liberando sustancias procoagulantes, una de las cuales es el factor estabilizador de la fibrina, que determina

entrecruzamientos entre las fibras adyacentes de fibrina. A medida que se retrae el coágulo, se juntan los bordes del vaso sanguíneo lesionado, contribuyendo aún más al estadio final de la hemostasia (Guyton y Hall, 2000; Tortora y Grabowski, 1999).

Cuadro 3. Cascada de coagulación.



La cascada de la coagulación consta de tres vías: la extrínseca, la intrínseca y la vía común, donde se activan los factores de la coagulación.

## **2.2. Control Fisiológico de la Hemostasia.**

Los mecanismos fisiológicos que determinan el control de la coagulación incluyen al flujo sanguíneo, la depuración hepática de los factores activados, inhibición por retroalimentación, los inhibidores bioquímicos (anticoagulantes producidos naturalmente) y disolución fibrinolítica de la fibrina.

### *2.2.1 Flujo sanguíneo.*

No se forman coágulos en un vaso a menos que se produzcan dos sucesos: vasoconstricción y activación de los factores de coagulación. Inicialmente la formación del coágulo se favorece por la constricción vascular que disminuye temporalmente la velocidad del flujo sanguíneo a través del vaso; la constricción actúa para forzar a las plaquetas y los factores de coagulación al entrar en contacto con éste, con lo que promueve la activación de la hemostasia tanto primaria como secundaria. El retorno del flujo normal de sangre a través de la pared lesionada actúa para limitar la coagulación al diluir continuamente los factores activados y alejarlos de esta región (Guyton y Hall, 2000).

### *2.2.2. Depuración hepática.*

Al llevar la sangre los factores de la coagulación activados al hígado; éstos son retirados definitivamente por los hepatocitos. También se eliminan en el hígado la plasmina del sistema fibrinolítico y los complejos degradados de la fibrina (Mckenzie, 2000).

### *2.2.3. Inhibición por retroalimentación.*

Algunos de los factores activados tienen el potencial de destruir a otros factores en la cascada de la coagulación. La trombina tiene la capacidad de activar temporalmente a los factores V y VIII, pero al aumentar su concentración éstos factores sufren destrucción por la misma enzima. Por medio de este proceso de inhibición por retroalimentación, estas enzimas limitan su propia producción. La coagulación también es controlada directamente por el producto terminal, la fibrina, la cual tiene una fuerte afinidad por la trombina. Además los productos de

la degradación de la fibrina resultantes de la digestión por la plasmina actúan como inhibidores de la formación de fibrina e interfieren con la conversión de fibrinógeno a fibrina (Mckenzie, 2000).

#### 2.2.4. *Inhibidores bioquímicos.*

Son proteínas plasmáticas solubles que regulan las reacciones enzimáticas y evitan el inicio o la amplificación de la cascada de coagulación. Estos inhibidores de proteasas incluyen: a la antitrombina III, que es el inhibidor más importante de la coagulación, el cual actúa para inactivar todas las serinas proteasas en la cascada de coagulación (XIIa, XIa, IXa, Xa y IIa, así como la plasmina y a la calicreína), su función más significativa es la inhibición de la trombina (factor IIa), la cual no sólo evita la formación de fibrina a partir del fibrinógeno, sino que también inhibe las activaciones del factor VIII y del factor V por la trombina. También se encuentra el cofactor II de la heparina, este anticoagulante inhibe a la trombina pero es inactivado con otras proteasas de la coagulación o fibrinolíticas.

El inhibidor de la vía del factor tisular se conocía anteriormente como inhibidor de la vía extrínseca, inhibidor de la coagulación vinculado con lipoproteína y anticonvertina; este inhibe al complejo factor VIIa/FT e inhibe directamente al factor Xa enlazándolo al sitio activo de la serina del factor. Este enlace no depende del calcio, la heparina aumenta 40 veces la inhibición del factor Xa por parte del IVFT.

La proteína C, es un cimógeno plasmático homólogo a los factores II, VII, IX y X; la cual inhibe la actividad de los cofactores Va y VIIIa. La activación óptima de la proteína C requiere de calcio y un cofactor, este último es la trombomodulina, que aumenta la activación de la trombina. La trombomodulina tiene una gran afinidad por la trombina, cuando se enlaza a la trombomodulina, la trombina no puede escindir al fibrinógeno sino más bien se convierte en un iniciador potente de la anticoagulación al actuar para activar a la proteína C. La proteína C activada destruye rápidamente a los factores Va y VIIIa y proporciona un mecanismo para la regulación de la formación de la fibrina. Además también contribuye a la fibrinólisis al inactivar al inhibidor del activador del plasminógeno del tipo I. La

actividad inhibitoria de la proteína C activada se aumenta por otra proteína dependiente de la vitamina K, la proteína S, actúa como cofactor y promueve el enlace de la proteína C a la superficie fosfolípida de las plaquetas y a las células endoteliales, así como acelera la inactivación de los factores Va y VIIIa (Díaz y Almagro, 2001; Majerus y Tollefsen, 2003; Mckenzie, 2000).

### **2.3. Sistema Fibrinolítico.**

La fibrinólisis es un fenómeno fisiológico que opera en el sistema de la coagulación, asegurando la permeabilidad vascular y la circulación sanguínea, proporcionando el flujo necesario a órganos y tejidos (Carrizosa, Sandar, Herrero, Martín, 2000; Valsecia, 2001). Cuando se activa el sistema de coagulación intrínseco, también se activa el sistema fibrinolítico que tiene como fin disolver el coágulo por medio de diferentes mecanismos, utilizando proteasas sanguíneas, siendo la plasmina la enzima responsable de dicha degradación. Por medio de una serie de activadores e inhibidores que regulan la conversión del plasminógeno en plasmina, dicha producción en la superficie del trombo conduce a la lisis de la fibrina (Carrizosa et al, 2000; Guyton, y Hall, 2000; Majerus y Tollefsen, 2003; Valsecia, 2001). El plasminógeno es sintetizado en el hígado, al igual que los factores de la coagulación. Durante la formación del coágulo se absorben grandes cantidades de plasminógeno dentro de la masa de fibrina, y la plasmina se forma a partir del plasminógeno por la acción de varios activadores (Mckenzie, 2000).

La fibrinólisis está compuesta por una serie de activadores e inhibidores del plasminógeno, los cuales son: los intrínsecos y los extrínsecos, los primeros están implicados en la fase de contacto de la cascada de la coagulación intrínseca, además del factor XII existen otras sustancias en la sangre denominadas precursores, como la precalicreína y el quininógeno que pueden inducir a la activación del plasminógeno. Mientras que dentro de los activadores extrínsecos se encuentra los *activadores tisulares del plasminógeno (t-PA)*, derivados principalmente del endotelio de los vasos, y los activadores del plasminógeno secretados conocidos como *activadores del plasminógeno similares a urocinasa*

(*u-PA*). El activador del plasminógeno tisular, es un activador del plasminógeno más rápido que los activadores intrínsecos, tiene afinidad por la fibrina con la cual forma un complejo t-PA/fibrina y convierte en plasmina al plasminógeno, que también se une a la fibrina. El plasminógeno y la plasmina se unen a la fibrina en sitios de unión localizados cerca de sus aminoterminaciones (Carrizosa et al, 2000; Majerus y Tollefsen, 2003; Mckenzie, 2000).

El activador del plasminógeno de tipo urocinasa se presenta en dos variantes: glucoproteína de tipo de cadena simple (*scu-PA*) y glucoproteína de tipo de doble cadena (*tcu-PA*). La *scu-PA* tiene una especificidad significativa por la fibrina. La glucoproteína de tipo de cadena única se convierte en *tcu-PA* mediante hidrólisis de la plasmina, que activa al plasminógeno enlazado a fibrina y al plasminógeno circulante de manera indiscriminada. El mecanismo de acción del *u-PA* que se ha sugerido es: primero la *scu-PA* activa directamente una cantidad escasa de plasminógeno a plasmina; luego la plasmina hidroliza la *scu-PA* a *tcu-PA*. A continuación se produce una activación más eficaz del plasminógeno por acción de la *tcu-PA*. Así, la conversión de la *scu-PA* a *tcu-PA* durante la fibrinólisis es un mecanismo de retroalimentación positiva (Mckenzie, 2000).

Sin embargo, también existe un activador exógeno, la estreptocinasa, enzima derivada del estreptococo beta hemolítico, que como los anteriores, puede activar al plasminógeno.

Los sistemas fibrinolítico y la coagulación están correlacionados de manera estrecha, es decir, el proactivador del plasminógeno se activa por el primer factor en la vía intrínseca de la coagulación, el factor XIIa. A su vez, la plasmina activa más factor XII. Sin embargo, al mismo tiempo la plasmina degrada los cofactores de la coagulación, a los factores V y VIII y el producto final, la fibrina. Esta degradación por parte de la plasmina normalmente se limita al sitio de la lesión ya que tanto el plasminógeno como sus activadores deben enlazarse al coágulo de fibrina para lograr una activación óptima del plasminógeno para la plasmina (Mckenzie, 2000).

La importancia fisiopatológica del sistema fibrinolítico deriva de que las alteraciones que producen una deficiencia en la actividad fibrinolítica, pueden predisponer a la trombosis, mientras que el exceso de activación favorecerá a la aparición de hemorragias. El aspecto bioquímico de la fibrinólisis es de gran relevancia en los efectos terapéuticos de las drogas trombolíticas de las enfermedades vasculares oclusivas.

La plasmina y el t-PA son proteasa cuya acción debe limitarse al sitio de la lesión, por lo que se necesitan a inhibidores de estas enzimas, como son la alfa2-antiplasmina, alfa2-macroglobulina, IAP-1 e IAP-2. La alfa2-antiplasmina es una glucoproteína que se sintetiza en el hígado, bloquea los sitios de enlace de la lisina del plasminógeno y evita su absorción a la fibrina. La inhibición de la plasmina enlazada a fibrina por parte de la alfa2-antiplasmina se inactiva lentamente, ya que sus sitios de enlace y sus sitios activos están ocupados.

La alfa2-macroglobulina se combina lentamente con la plasmina y se estima que comienza a neutralizar una vez que se satura la alfa2-antiplasmina. La plasmina queda atrapada dentro del inhibidor y evita la enzima alcance a la fibrina.

El IAP-1 es el inhibidor principal del t-PA y t-PA en el plasma (Mckenzie, 2000).

Sin embargo Carrizosa et al, clasifican a los inhibidores del sistema fibrinolítico en: inhibidores competitivos del plasminógeno, inhibidores de los activadores del plasminógeno e inhibidores de la plasmina. Dentro de los del primer grupo, se encuentra una glucoproteína rica en histidina que inhibe de forma competitiva al plasminógeno, aproximadamente el 50% del plasminógeno se une a dicha proteína, por ende se reduce la cantidad de plasminógeno que puede unirse a la fibrina durante el proceso de coagulación. Al grupo de los inhibidores de los activadores del plasminógeno, los clasifica en cuatro grupos: a) tipo endotelial: IAP-1, pertenece a la familia de los inhibidores de proteasas séricas, es el principal inhibidor fisiológico de los activadores t-PA y u-PA, está presente en las plaquetas (90%) y en el plasma (10%) donde circula en forma activa; b) tipo placentario: IAP-2, su papel fisiológico no se conoce con precisión; c) IAP-3: inhibidor de

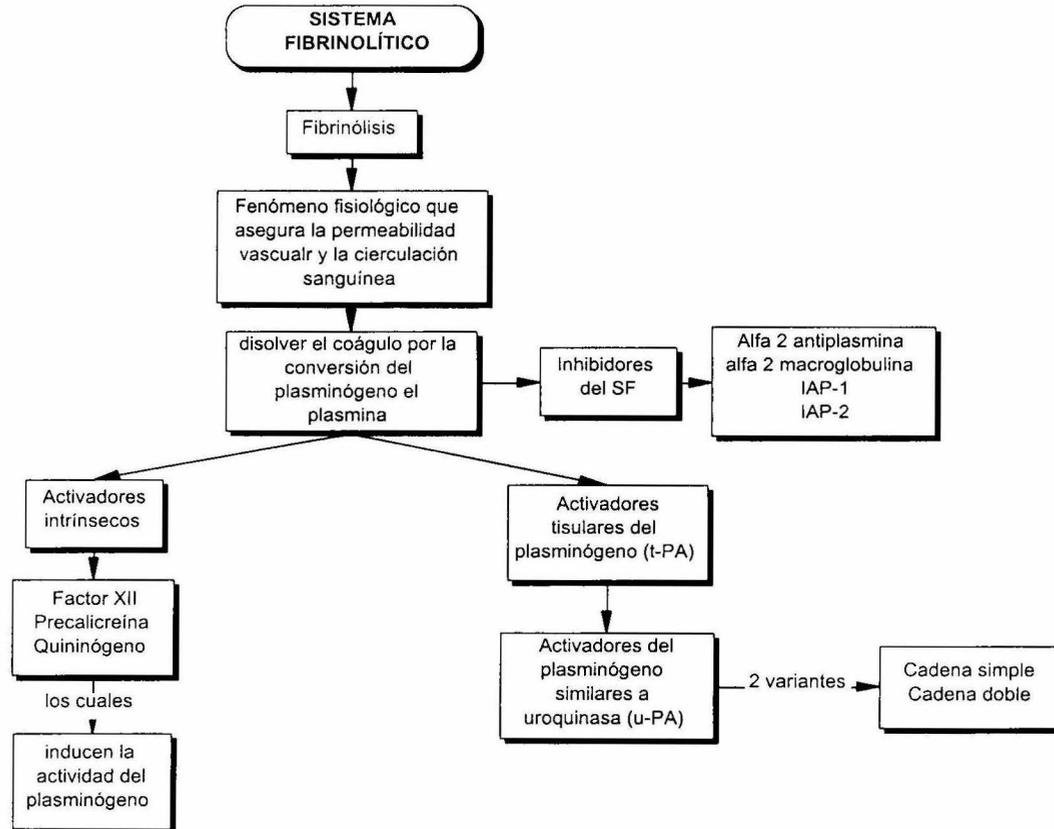
---

activadores u-PA, también neutraliza a la trombina, factor Xa, factor XIa, reacciones que se ven aceleradas en presencia de heparina (figura 4).

Y por último, se encuentra el grupo de los inhibidores de la plasmina; el alfa2-antiplasmina, dicha molécula es sintetizada en el hígado, y es el principal inhibidor fisiológico de la plasmina.

La hipótesis más moderna sobre el mecanismo molecular de la fibrinólisis fisiológica es la emitida por Wilman y Collen en 1978. Según la cual, la regulación de la fibrinólisis implica una activación del plasminógeno a nivel de la superficie de la fibrina. Por lo que la fibrinólisis comienza con la liberación del t-PA desde el endotelio vascular al torrente circulatorio, en presencia de fibrina, el plasminógeno y el t-PA se absorben a su superficie, lo que permite una activación del primero y transformación en enzima activa, plasmina, fuera del alcance de los inhibidores. La plasmina formada sobre la superficie de la fibrina estaría protegida de su inactivación por alfa2-antiplasmina. El t-PA va a regular el mecanismo fibrinolítico al ejercer su acción en los lugares específicos de depósito de fibrina. El proceso fibrinolítico sería, por tanto, desencadenado por la acción de la fibrina y quedaría confinado a su superficie (Carrizosa et al, 2000).

Figura 4. El sistema fibrinolítico.



La coagulación sanguínea requiere del sistema fibrinolítico para controlar el proceso de coagulación y mantener la permeabilidad vascular.

#### **2.4. Trombogénesis.**

La trombogénesis es la formación de un tapón hemostático no deseado en el interior de los vasos sanguíneos (Valsecia, 2001) causado por un disturbio patológico de la coagulación sanguínea en el cual, un agregado de plaquetas o fibrina ocluye el vaso sanguíneo (Cué, 1995; Majerus y Tollefsen, 2003).

Todo coágulo anormal que se encuentra en el vaso sanguíneo recibe el nombre de *trombo* (Guyton y Hall, 2000). El proceso de la trombogénesis inicia con la presencia del trombo blanco o arterial, al cual se le adhieren las plaquetas que puede crecer hasta obstruir el vaso, produciendo como consecuencia la reducción del flujo sanguíneo. Cuando se ocluye completamente el vaso, se produce hemostasia, formando un trombo rojo alrededor del trombo blanco (Cué, 1995). La trombosis arterial puede ocasionar necrosis del tejido irrigado por esa arteria, como por ejemplo: el infarto del miocardio por trombosis de una coronaria; y la trombosis venosa puede hacer que los tejidos drenados por la vena presenten edema e inflamación, sin embargo la trombosis de una vena profunda puede evolucionar a embolia pulmonar (Majerus y Tollefsen, 2003).

Una vez generado el coágulo, es probable que el flujo de sangre lo llegue a desprender de su sitio de unión y lo arrastre libremente por el torrente sanguíneo, a estos coágulos se les denomina *émbolos*. (Guyton y Hall, 2000).

Existen ciertas causas que favorecen al proceso tromboembólico. Las más relevantes y de gran importancia son: la severidad de las lesiones y rugosidades en las paredes vasculares, ya que influyen en el desarrollo, tamaño y estabilidad del trombo (Cué, 1995; Guyton y Hall, 2000). Cabe mencionar que la trombosis no se produce en un endotelio vascular normal, porque están presentes mecanismo que la previenen (Valsecia, 2001).

## Capítulo III.

### Agentes Trombolíticos

#### 3.1. *Antecedentes Históricos.*

Las primeras observaciones sobre los efectos de la coagulación y fibrinólisis provienen de las escuelas Hipocrática y Aristotélica. En el siglo XVIII, Morgagni estudió la fluidez de la sangre. En 1893 Dastre acuña el término fibrinólisis y en las décadas entre 1930 y 1950 se identifica la mayor parte de los componentes del sistema fibrinolítico. En 1941 Milstone demostró que la lisis de la fibrina por una sustancia estreptocócica dependía de un factor lítico presente en el suero humano. En 1947 Astrup demostró que los tejidos animales contenían un agente que era capaz de activar el plasminógeno; Sherry y cols utilizan por primera vez la estreptoquinasa en humanos con el propósito de lisar un neumotorax y derrames pleurales; y ese mismo año, MacFarlane y Pilling encuentran actividad fibrinolítica en la orina que es identificada en 1951 por Williams a la que denominó uroquinasa. Y finalmente en 1958 se utiliza la estreptoquinasa por vía intravenosa para el infarto al miocardio. (Carrizosa et al, 2000; Eng-Ceceña y Gaxiola, 2001).

La utilización terapéutica para el sistema fibrinolítico fue posible en 1933 por Tillet y Garner, quienes fueron los primeros en descubrir los activadores del plasminógeno exógenos del estreptococo beta hemolítico, de este activador se originó la "estreptoquinasa" por Christensen y MacLeod en 1945, posteriormente Sherry y cols, Johnson y McCarty la introdujeron en la trombólisis (Bell, 2002).

#### 3.2. *Concepto.*

La terapia fibrinolítica se ha desarrollado ampliamente debido a que las enfermedades tromboembólicas se mencionan como principales causas de morbimortalidad tanto en México según el Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática (INEGI) como en otros países del mundo.

Los fármacos fibrinolíticos son proteasas que actúan como activadores directos o indirectos del plasminógeno, dando lugar a la conversión de esta proenzima en plasmina, que a su vez cataliza la degradación de fibrina y como consecuencia la disolución del coágulo (Carrizosa et al, 2000; Castellano, Pérez de Juan, Attie,

Pedreira y Castellano, 2002; Obón, 2000). La administración de un trombolítico tiene como fin la ruptura del trombo, restaurando el flujo del vaso (arteria o vena) ocluido por este. La aplicación del agente está dirigida al tratamiento del trombo más que a la causa principal de la trombosis (Carrizosa et al, 2000; Dirks, 2002)

El beneficio del tratamiento está ligado a la precocidad de la administración de los agentes trombolíticos. Varios autores mantenían un tiempo límite para su aplicación de 4 a 6 horas desde el inicio de los síntomas propios de cada enfermedad oclusiva. De esta manera se previenen 30 muertes de cada 1000 pacientes tratados en las primeras 6 horas; 20 muertes de cada 1000 pacientes tratados entre las 7 y 12 horas; mientras que ya no hay evidencia de que exista algún beneficio a partir de las 12 horas de iniciados los síntomas, es decir, el beneficio que se tiene disminuye entre mayor sea el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del agentes trombolítico (Borzak, y Douglas, 1997; Perraire, Martín-Baranera, y Pallares, 2001; Irwani, Seet y Manning, 2004).

Los fármacos trombolíticos pueden ser clasificados en fibrinoespecíficos y no fibrinoespecíficos, este último incluye a los agentes como la estreptocinasa, urocinasa y anistreplasa, convierten el plasminógeno circulante y el unido al coágulo en plasmina, dando lugar no sólo a una lisis de la fibrina dentro del coágulo, sino además a una importante fibrinólisis sistémica, con disminución del fibrinógeno circulante y elevación de los productos circulantes de degradación de la fibrina. Sin embargo, los agentes fibrinoespecíficos como el activador tisular del plasminógeno (rt-PA), producen lisis de la fibrina en la superficie del coágulo, sin afectar al fibrinógeno circulante (Castellano et al, 2002; Obón, 2000; Valsecia, 2001). Según la generación, los agentes fibrinolíticos pueden clasificarse de la siguiente manera:

- *Primera generación:* Estreptoquinasa, uroquinasa.
- *Segunda generación:* Activador tisular del plasminógeno (t-PA), Anistreplasa (complejo activador estreptoquinasa-plasminógeno anisocilado), Alteplasa, Duteplasa.

- *Tercera generación:* Tenecteplase, Reteplase, Lanetoplas, DSPA (Activador alfa 1 del plasminógeno de la saliva de murciélago vampiro *Desmodus rotundus*), Estafiloquinasa (Eng-Cecea y Gaxiola, 2001; Martínez, Martínez, Arias, García y González, 2004).

### **3.3.Indicaciones y Contraindicaciones Generales de los Agentes Fibrinolíticos.**

Los eventos tromboembólicos arteriales y venosos en los que está indicada la aplicación de agentes trombolíticos, son: el infarto agudo al miocardio, que se considera la indicación clínica mejor establecida del tratamiento trombolítico, ya que los padecimientos oclusivos de las arterias coronarias son responsables de más de 500,000 muertes en los Estados Unidos en 1999, es decir 1 de cada 5 muertes (Deitcher y Jaff, 2000), en el Reino Unido es la principal causa de morbilidad y mortalidad, contabilizando alrededor 125, 000 muertes al año (Boland, Dundar, Bagust, Haycox, Hill, Mujica Mota, Walley, Dickson, 2003), y en México se ha incrementado la posibilidad de padecer alguna enfermedad cardiovascular y de desarrollar aterosclerosis coronaria (Martínez et al, 2004). La mayoría de los infartos del miocardio son causados por un trombo; entre el 50 y 75% de estos trombos pueden ser disueltos por medio de agentes trombolíticos, además de que dicha terapia reduce el daño y deterioro de la función miocárdica. La trombólisis deberá ser aplicada a los pacientes que presenten grandes sospechas de infarto, manifestado por dolor en el pecho y cambios típicos en el electrocardiograma (Borzak y Douglas, 1997; Carrizosa et al, 2000; Cué, 1995), es decir, infarto del miocardio en evolución con elevación de segmento ST mayor de 0.1 mV en dos o más derivaciones continuas, y con menos de 12 horas de evolución; así como síntomas sugestivos de IAM en presencia de bloqueo de rama reciente (Obón, 2000), cabe mencionar que durante las últimas dos décadas, la terapia fibrinolítica se ha convertido en un estándar de oro para el tratamiento del infarto agudo al miocardio (Serebruany, Mailini, Callahan, Binbrek, Van de Werf, Alexander, Granger y Gurbel, 2003; Irwani, Seet y Manning, 2004). Las

recomendaciones oficiales del American College of Cardiology y de la American Heart Association para el uso de terapia fibrinolítica en un IAM son:

- **Clase I:** Elevación del segmento ST (mayor de 0.1 mV en dos a más derivaciones continuas), tiempo de comienzo de los síntomas de infarto menor 12 horas de evolución, edad menor a 75 años, bloqueo de rama que dificulta el análisis del segmento ST (BCRIHH) e historia que sugiera IAM.
- **Clase IIa:** Elevación del segmento ST, edad mayor a 75 años.
- **Clase IIb:** Elevación del segmento ST, tiempo del comienzo de los síntomas de 12 a 24 horas de evolución, presión arterial sistólica mayor a 180 mmHg y/o presión arterial diastólica mayor a 110 mmHg al ingreso asociados a IAM de alto riesgo.
- **Clase III:** Elevación del segmento ST, tiempo del comienzo de los síntomas mayor a 24 horas, ausencia de dolor isquémico y sólo depresión del segmento ST (Eng-Ceceña y Gaxiola, 2001).

Una segunda indicación para el tratamiento trombolítico es la tromboembolia pulmonar. Estudios realizados demuestran las ventajas que tienen estos medicamentos en pacientes con este padecimiento: aceleramiento de la lisis del trombo produciendo la reperusión precoz del parénquima pulmonar, además de que disminuye las recurrencias embólicas y reduce el desarrollo de hipertensión pulmonar crónica, el tratamiento trombolítico puede corregir rápidamente la insuficiencia del corazón derecho y disminuir la tasa de mortalidad. La trombólisis suele conseguir lo siguiente: disuelve gran parte del trombo arterial pulmonar obstructivo; y, disuelve buena parte del origen de los trombos en las venas pélvicas o profundas de las piernas, reduciendo así las probabilidades de un nuevo evento de tromboembolia pulmonar (Carrizosa et al, 2000; White, Gersh y Opie, 2002; Molina y García, 2004). Una tercera indicación es, la trombosis venosa profunda, sin embargo no se ha demostrado que el tratamiento trombolítico disminuya la mortalidad, por lo que el papel de la terapia trombolítica

---

en el tratamiento de la trombosis venosa es controvertido (Carrizosa et al, 2000; White, Gersh y Opie, 2002).

Existen situaciones y padecimientos con los que no se puede aplicar un tratamiento trombolítico; estas contraindicaciones se dividen en dos grupos: las contraindicaciones absolutas y las contraindicaciones relativas (tabla 2). Dentro de las primeras, se encuentran la hemorragia interna activa, accidentes cerebro vasculares, malformaciones arteriovenosas, hipertensión arterial no controlada, los pacientes que tienen como tratamiento actual algún anticoagulante, disección de la aorta, pericarditis y embarazo, entre otras.

En el segundo grupo se encuentran la úlcera péptica activa, los estados oftálmicos hemorrágicos, el traumatismo importante o cirugía mayor, la enfermedad renal o hepática y la edad avanzada (mayores de 75 años) (Eberst, 2002). Sin embargo, con respecto a esta última contraindicación, ensayos clínicos proporcionan bases para considerar la aplicación de agentes trombolíticos en pacientes ancianos. Estos ensayos demostraron que a pesar del aumento del riesgo de sufrir un accidente cerebral inducido por la trombosis, la reducción absoluta de la mortalidad que se logra con este tratamiento excede los riesgos potenciales de hemorragia cerebral. (Borzak y Douglas, 1997), la decisión de no administrar trombolíticos en los ancianos con IAM es multifactorial. En la fase piloto del Cooperative Cardiovascular Project, Krumholz et al, encontraron 133 razones de exclusión de trombólisis en ancianos, entre ellas: ausencia de dolor torácico, historia de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, criterios electrocardiográficos inespecíficos, infartos grandes o pequeños, shock, distress respiratorio, posible pericarditis, cálculos renales, anemia, cirugías a 6 meses previos, historia de evento vascular cerebral, agitación y sexo femenino entre los más frecuentes (Bosh, Samola, Arós, López-Bescós, Macisidor, Illa y Claramonte, 2000; Pabón, Arón, San José, Bermejo, López, y Montón A, 2000). Existe una marcada tendencia a administrar trombolíticos a los pacientes más jóvenes, y esta práctica terapéutica disminuye de forma marcada en los grupos de edad por encima de los 65 años. La proporción de pacientes de edad igual o superior a 75

años que reciben trombólisis es normalmente baja (Bosh et al, 2000). Sin embargo, los lineamientos del American Heart Association (AHA) y del American College of Cardiology (ACC), proponen el uso de trombólisis en pacientes con elevación del ST mayores de 75 años como clase IIa (el peso de la evidencia /opinión está a favor de la necesidad/eficiencia del procedimiento o tratamiento). Algunos pacientes mayores de 75 años definitivamente se benefician de la terapia trombolítica, pero muchos se enfrentan a un mayor riesgo de hemorragia intracraneana y a otras complicaciones incapacitantes o fatales (Cundiff, 2002; Obón, 2000). En el estudio MITI (Myocardial Infarction Triage and Intervention) se demostró que la mortalidad se veía incrementada con respecto a la edad, en este estudio se registraron 3, 256 pacientes, donde la mortalidad fue del 2% para pacientes menores o igual a 55 años, 4.6% en los pacientes que se encontraban entre 55 y 64 años, 12.3 % de 65 a 74 años, y 17.8% para las personas mayores de 75 años. Sin embargo, la edad no debe ser una contraindicación para el uso de trombolíticos en los pacientes de edad avanzada, habiéndose demostrado que son seguros y capaces de reducir la mortalidad a este grupo de pacientes, y al no haber un trombolítico ideal, se prefiere el uso de la estreptoquinasa por el menor riesgo de ictus hemorrágico (Castellano et al, 2002).

Es sabido que los trombolíticos poseen una amplia gama de mecanismos de acción por los que cada fármaco debe ser evaluado para medir el beneficio y el riesgo de hemorragia.

Tabla 2. Contraindicaciones para la aplicación del tratamiento trombolítico.

<b>Contraindicaciones en el tratamiento trombolítico</b>	
<i>Absolutas</i>	<i>Relativas/ Precauciones</i>
Accidente isquémico hemorrágico previo en cualquier momento.	Hipertensión grave incontrolada al inicio (presión sanguínea >180/110 mmHg)
Otros accidentes isquémicos o procesos cerebrovasculares en 1 año.	Antecedente de accidente cerebrovascular previo o patología intracerebral conocida que no se incluye

	en las contraindicaciones.
Hemorragia interna activa	Uso actual de anticoagulantes en dosis terapéuticas (INR>2-3)
Pacientes anticoagulados	Traumatismo reciente (en 2-4 semanas)m incluye traumatismo craneal o traumático o RCP (>10 min)
Dissección Aórtica o pericarditis	Cirugía mayor (< 3 semanas)
	Punciones vasculares no comprimibles
	Embarazo.
	Sangrado interno reciente (2 a 4 semanas)
	Para estreptoquinasa/anistreplase; antes de la exposición (especialmente a los 5 días-2 años) o reacción alérgica previa.
	Úlcera péptica activa.
	Antecedentes de hipertensión crónica grave.

Brandwald, 2004

A pesar del enorme beneficio de la trombólisis solo el 33% de los pacientes se consideran candidatos elegibles para este tratamiento. Independientemente del agente utilizado, el mayor beneficio de la terapia trombolítica se obtendrá agilizando el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y la aplicación de la terapia; entre más rápido se aplique mejores resultados se obtendrán (Obón, 2000; Irwani, Seet y Manning, 2004).

Se ha demostrado que la eficacia de la terapia trombolítica mejora cuando se aplica antes de la 6 horas de haber iniciado los síntomas de infarto, pero ésta se reduce considerablemente en pacientes que llegan al hospital pasado las 6 horas del inicio de la sintomatología. A partir de este tiempo se produce una meseta con una reducción de la mortalidad del 25% en aquellos pacientes que reciben

trombólisis pasada la hora de iniciados los síntomas y hasta las 12 horas. Más allá de las 12 horas, no se ha demostrado que la trombólisis sea eficaz (Castellano et al, 2002), es decir, un tiempo mayor de 12 horas de evolución de la sintomatología, corresponden en los lineamientos de la clase IIb (la necesidad/eficiencia del procedimiento o tratamiento está menos establecido por la evidencia/opinión). Generalmente se obtiene poco beneficio con la terapia trombolítica en pacientes con más de 12 horas de evolución. Se debe considerar el tratamiento para aquellos pacientes con dolor persistente y con elevación del ST que no tengan contraindicaciones absolutas para la trombólisis (Obón, 2000). Ya que el tratamiento fibrinolítico tiene como objetivo recuperar en forma temprana la permeabilidad arterial, conservar la función ventricular y disminuir la mortalidad en los pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM), especialmente cuando se administra en las primeras horas, este beneficio se debe a diversas causas, como la limitación del tamaño del infarto y la preservación de la función ventricular. Por ello las distintas guías de tratamiento que fueron desarrolladas por diversas sociedades científicas han demostrado la importancia de que el tratamiento se administre precozmente, a ser posible, dentro de las primeras 3 horas. El retraso con que se administra el tratamiento fibrinolítico viene condicionado por muchas circunstancias como son: el tiempo transcurrido hasta que el paciente decide consultar ayuda especializada, la duración del transporte hasta el hospital y la demora intrahospitalaria (Sitges, Bosh, Sanz, Heras, Miranda, Anguera, Sambola y Betriu, 1998; White, Gersh y Opie, 2002).

El objetivo recomendado por las Guías de Tratamiento del American College of Cardiology y de la American Heart Association es administrar el tratamiento fibrinolítico en los primeros 60 minutos desde el inicio de los síntomas y en menos de 30 minutos desde que el paciente llega al servicio de urgencias (puerta-aguja) (Irwani, Seet, Manning, 2004).

En el estudio FTT Collaborative Overview, que incluyó a 58, 000 pacientes asignados al azar para recibir tratamiento fibrinolítico, la mortalidad se redujo 25%

en aquellos pacientes que recibieron el tratamiento entre dos y tres horas después del inicio de los síntomas; el 18% en los que lo recibieron a las cuatro y seis horas, y los que recibieron el tratamiento entre las 7 y 12 horas tuvieron una reducción del 14% de la mortalidad. Actualmente es aceptable que exista un intervalo de 12 horas para poder administrar el tratamiento fibrinolítico. Los sujetos que se presentan después de dicho tiempo no tienen beneficio alguno con el tratamiento fibrinolítico (White, Gersh y Opie, 2002).

Como se ha descrito anteriormente, la aplicación temprana y oportuna de la terapia fibrinolítica es un factor de suma importancia para la obtención de mayores beneficios en la reperfusión tisular, por lo que en sitios con sistemas de atención sofisticada se ha utilizado la fibrinólisis prehospitalaria administrada por paramédicos en la comunidad. Existen varios estudios aleatorios que han comparado la fibrinólisis hospitalario con la prehospitalaria. En el EMIP (The European Myocardial Infarction Project Group), uno de los estudios más significativos en esta evaluación, el tratamiento prehospitalario tuvo una reducción del 12% en la mortalidad total. La introducción de nuevos agentes fibrinolíticos de alta eficacia, como el Tenecteplase, que se administra en bolo único pudiera facilitar la implementación de los programas prehospitalarios (Eng-Ceceña y Gaxiola, 2001).

#### **3.4. Estreptoquinasa.**

La estreptoquinasa (SK) ha sido el primer agente trombolítico usado en el tratamiento del IAM, se obtiene principalmente de estreptococos beta hemolíticos del grupo C, capaces de promover la trombolisis. (Carrizosa et al, 2000; Castellano et al, 2002; Cué, 1995; Valsecia, 2001). Fue identificada en 1933 por Tillet y Garner, pero fue hasta 1955 cuando se administró por primera vez.

La SK, por sí sola carece de actividad proteolítica, requiere de la unión con el plasminógeno en porción 1:1 para formar el complejo activador, este último es el verdadero activador del plasminógeno (Bell, 2002). Además la estreptoquinasa, por tratarse de un fibrinolítico no específico, no solo activa al plasminógeno unido

a la fibrina, sino que también al que se encuentra en el plasma, además de que simultáneamente provoca depleción del fibrinógeno circulante y de los factores V y VIII de la coagulación con aumento correspondiente de los productos de degradación del fibrinógeno en plasma. Con la dosis usual de 1, 500, 000 UI (1.5 millones) en 100 ml de solución fisiológica en 30 a 60 minutos de infusión continua, el fibrinógeno disminuye a un 20% aproximadamente de su valor inicial las concentraciones plasmáticas (tabla 4). Sin embargo, el efecto fibrinolítico no es directamente proporcional a la dosis administrada y varía marcadamente de un paciente a otro (Carrizosa et al, 2000; White, Gersh y Opie, 2002).

Por tratarse de una droga obtenida de una bacteria, el cuerpo produce anticuerpos anti-SK después de su administración que pueden persistir hasta por 4 años, por lo que es necesario que antes de iniciar la terapia, se administra por vía IV una dosis de carga de 250, 000 UI (2.5 mg), para superar a los anticuerpos plasmáticos existentes contra esta proteína que han sido originados por infecciones previas por estreptococos (tabla 3) (Bell, 2002; Castellano et al, 2002; Valsecia, 2001; White, Gersh y Opie, 2002). Después del inicio de la terapia trombolítica con SK, los anticuerpos aumentan rápidamente a los 5 ó 6 días de su administración, alcanzando concentraciones máximas varias semanas y se normalizan a los 4 ó 6 meses es decir; es fuertemente antigénica por lo que una nueva administración de SK durante este periodo es controvertida, ya que los anticuerpos formados disminuyen el efecto de la misma, además de que puede causar reacciones alérgicas. Aproximadamente el 4% de las pacientes del Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) que recibieron SK tuvieron reacciones alérgicas; dentro de los síntomas se incluyen: la fiebre, escalofríos, urticaria o rash; el shock anafiláctico afortunadamente es muy raro (Carrizosa et al, 2000; Castellano et al, 2002; Cué, 1995; Valsecia, 2001). El metabolismo y excreción de la estreptoquinasa no es clara, porque la velocidad de eliminación depende de la disponibilidad del sustrato del plasminógeno, en el cuerpo humano dos vidas medias ha sido identificadas, la primera es de 18 minutos, representa solo el 80-85% de un sola dosis intravenosa; y la segunda, tiene una vida media

de aproximadamente 83 minutos, representa alrededor del 10 al 15% de una dosis administrada (Bell, 2002).

### **3.5. Activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) ALTEPLASA.**

El activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA o ALTEPLASA) es una sustancia biosintética originada por DNA recombinante de la enzima del activador del plasminógeno tisular. Una de sus principales características es que este agente es fibrinoespecífico, en ausencia de fibrina, tiene poca afinidad por el plasminógeno, por lo que no se activa la fibrinólisis sistemática, es decir, tiene gran especificidad sobre la fibrina, el rt-PA y el plasminógeno se unen al coágulo, y de forma ordenada y secuencial se produce la activación del plasminógeno e influye menos sobre los factores de la coagulación; sin embargo, origina un incremento en el riesgo de hemorragia intracraneal. Su acción está regulada por inhibidores circulantes como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y la alfa2-antiplasmina. Tiene la ventaja de tener una semivida media en suero muy corta (4 minutos) (Castellano et al, 2002). No se han descrito reacciones inmunológicas ni alérgicas graves, aunque sí se han observado algunos casos de hipersensibilidad leve como prurito o urticaria, náuseas, vómito e hipotensión arterial; dicho síntomas son referidos por el paciente y pueden no ser atribuidos al medicamento (tabla 3) (Carrizosa et al, 2000; Cué, 1995; Valsecia, 2001).

La dosis más comúnmente utilizada es la "rápida" propuesta por el estudio GUSTO, en 90 minutos y ajustada al peso. Se administran 15 mg en bolo seguido de 0.75 mg/kg hasta un máximo de 50 mg en 30 minutos y 0.35 mg por kg hasta un máximo de 35 mg en los siguientes 60 minutos (dosis máxima de 100 mg) (tabla 4). Más recientemente se ha propuesto la administración de 2 bolos de 50 mg separados por media hora (en pacientes de menos de 50 kg, bolos de 40 mg) (Castellano et al, 2002; (White, Gersh y Opie, 2002).

### **3.6. Uroquinasa (UK)**

En la década de 1950, hubo severas reacciones febriles relacionadas con el uso de estreptoquinasa, por lo que se inició la búsqueda de un nuevo agente trombolítico (Bell, 2002).

La uroquinasa (UK) es un activador endógeno y no fibrinoespecífico del plasminógeno por lo que provoca un estado lítico sistémico; su actividad trombolítica es similar a la de la SK.

La administración de la UK produce una rápida disminución de la concentración plasmática del plasminógeno y de forma paralela aumenta los niveles circulantes de plasmina (tabla 3). Cuando alcanza concentraciones elevadas; además de fibrinólisis, puede producir alteraciones de la coagulación al reducir los niveles plasmáticos de fibrinógeno y de los factores V y VIII de la coagulación, provocando la formación de productos de degradación del fibrinógeno, tiene una semivida de 10 a 16 minutos, y la actividad fibrinolítica dura aproximadamente 1 hora. Es de relevancia mencionar que este medicamento carece de propiedades antigénicas, por lo que su administración no produce anticuerpos neutralizantes ni reacciones de hipersensibilidad a diferencia de la SK. Esto supone que el tratamiento puede ser repetido en cortos espacios de tiempo (Carrizosa et al, 2000; Castellano et al, 2002).

La facultad de las células renales para producir uroquinasa indica que dicho agente fibrinolítico probablemente sea sintetizado por el riñón (Bell, 2002).

### **3.7. Complejo activador estreptoquinasa-plasminógeno anisoilado (ANISTREPLASA).**

El complejo activador estreptoquinasa-plasminógeno anisoilado (ANISTREPLASA) está formado por SK y plasminógeno humano, por lo que tiene propiedades muy similares a la estreptoquinasa, sin embargo radica su principal diferencia en las ventajas que tiene el ANISTREPLASA como son: la semivida, la cual es relativamente larga de aproximadamente 100 minutos, lo cual permite su administración en bolo (tabla 4) y su actividad fibrinolítica se mantiene de 4 a 6 horas, es un fármaco no fibrinoespecífico aunque presenta mejor unión a la

fibrina y acumulación en el trombo, por lo que causa menor fibrinogenolisis que la SK, además, tiene una menor incidencia de reacciones adversas secundarias al tratamiento, aunque las reacciones alérgicas, incluyendo el shock anafiláctico, ocurren con la misma frecuencia, mientras que la hipotensión es menos frecuente que en el tratamiento con SK (Carrizosa et al, 2000; Castellano et al, 2002).

Tabla 3. Propiedades de los agentes trombolíticos.

<b>Propiedades de los Agentes Trombolíticos</b>				
	<i>SK</i>	<i>UK</i>	<i>rt-PA</i>	<i>APSAC</i>
<i>Origen</i>	Streptococo	Células renales	Tejido mamario	Streptococo
<i>Peso molecular</i>	47,000	32,000-54,000	70,000	131,000
<i>Tipo de agente</i>	Proactivador bacteriano	Activador tisular del plasminógeno	Activador tisular del plasminógeno	Proactivador bacteriano
<i>Eliminación plasmática (min)</i>	12-18	15-20	2-6	40-60
<i>Activación fibrinolítica</i>	Sistémica	Sistémica	Sistémica	Sistémica
<i>Antigénico</i>	Sí	No	No	Sí
<i>Reacciones alérgicas</i>	Sí	No	No	Sí

SK- streptoquinasa; UK- uroquinasa; rt-PA- activador tisular del plasminógeno recombinante; APSAC- complejo activador streptoquinasa-plasminógeno anisolado (Bell, 200).

### **3. 8. Reteplasa (r-PA)**

El diseño del Reteplasa (r-PA) se basó en el activador natural del plasminógeno de tipo tisular y es elaborado por técnicas genéticas de recombinación en *E. coli*, que es una nueva forma mutante de la alteplasa (Borzak y Doglas, 1997; Carrizosa et al, 2000; Castellano et al, 2002; (White, Gersh y Opie, 2002).

Este medicamento tiene dos ventajas; la primera es que se necesita menos dosis de fármaco para mantener niveles terapéuticos, su semivida es relativamente larga (15 minutos), y la segunda es que puede administrarse en forma de bolos intravenosos de 10 UI separados cada 30 minutos (tabla 4) (Castellano et al, 2002), iniciando más rápidamente la trombólisis y consiguiendo,

por tanto, una reperfusión más precoz. La r-PA al presentar afinidad reducida, favorece su penetración en el interior del coágulo, lo que genera picos elevados de concentraciones plasmáticas que favorecen la penetración y difusión en el coágulo (Carrizosa et al, 2000).

Un ensayo relativamente pequeño, mostró que la reteplase era tan eficaz como la SK, además de que tiene una disminución en las complicaciones (Borzak y Doglas, 1997).

### 3.9. TENECTEPLASA (TNK-tPA).

La tenecteplasa es un mutante obtenido por ingeniería genética del activador tisular del plasminógeno natural que se distingue por la sustitución de aminoácidos en tres sitios. Estas características dan lugar a una menor eliminación en plasma, una mayor vida media, aumento de su especificidad por la fibrina y resistencia al inhibidor del activador del plasminógeno PAI.

En el estudio ASSENT-2, la administración de un bolo único de tenecteplasa (dosis ajustada de acuerdo al peso de 0.5 mg/kg) se comparó con el tratamiento rápido con alteplasa, a los 30 días, la mortalidad fue similar con ambos medicamentos (6.18% con tenecteplasa en comparación con 6.15% con alteplasa), al igual que la tasa de accidente vascular cerebral, sin embargo, hubo una frecuencia menor de sangrado grave con tenecteplasa (4.7 contra 5.9%) (White, Gersh y Opie, 2002).

Tabla 4. Tratamiento recomendado.

Tratamiento recomendado	
Agente	Dosis
Streptoquinasa	1.5 millones IV en 30 a 60 minutos
Alteplase (t-PA)	15 mg IV en bolo 0.75 mg/kg en 30 minutos (no exceder de 50 mg) 0.50 mg/kg en 1 hora (no exceder de 35 mg)

Anistreplase (Apsac)	30 mg IV lento en 2 a 5 minutos
Reteplase (r-PA)	10 U IV lento en 2 minutos segundo bolo a los 30 minutos de 10 U en 2 minutos.

Obón, 2000.

La selección de la droga fibrinolítica debe basarse en la relación costo-beneficio. Ni la sociedad Europea de Cardiología ni el American College of Cardiology y la American Heart Association tienen recomendaciones específicas para la elección del agente fibrinolítico, sin embargo los últimos dos sugieren: que los pacientes que tienen grandes áreas de infarto, con poco tiempo de haber iniciado los síntomas, y que tienen bajo riesgo de presentar hemorragia intracraneana se considera el uso de alteplasa (Eng-Ceceña y Gaxiola, 2001).

### **3.10. Mecanismo de acción.**

El sistema fibrinolítico consiste en una proenzima, el plasminógeno, que es convertida a su forma activa: la plasmina, por acción de los activadores del plasminógeno. Una vez formada la plasmina, tiene como fin digerir a la fibrina en los productos de degradación del fibrinógeno. Los agentes trombolíticos, como ya se ha comentado, son activadores del plasminógeno. Los agentes que no son fibrinoespecíficos, actúan sobre el plasminógeno del coágulo y torrente sanguíneo transformándolo en plasmina. Normalmente el alfa-2 antiplasmina puede inhibir la plasmina circulante; sin embargo, las concentraciones del alfa-2 antiplasmina son habitualmente cerca de la mitad de la concentración del plasminógeno, por lo que estos agentes fibrinolíticos pueden disminuir la alfa-2 antiplasmina y presentar este efecto inhibitorio. La plasmina degrada varias proteínas tales como: fibrinógeno, factores de la coagulación (V, VII, IIX y factor de von Willebrand). La fibrinólisis sistémica resulta por la reducción de los niveles de fibrinógeno circulante en menos del 20% de los valores basales con elevación resultante en la medición de productos de degradación del fibrinógeno. En cambio, los agentes fibrinoespecíficos, activan al plasminógeno en la superficie de la fibrina teniendo

como resultado fibrinólisis preferencial, solo en la superficie del coágulo con moderado efecto sobre el fibrinógeno circulante. La plasmina que está asociada a la superficie de la fibrina es protectora de la inhibición por el alfa-2 antiplasmina, y esto degrada la fibrina del coágulo, esta relativa especificidad por la fibrina parece facilitar la rápida lisis del coágulo así como la habilidad para lisar coágulos viejos (Maris, 2002; Gladysheva, Turner, Sazonova, Liu, Reed, 2003).

### **3.11. Complicaciones.**

La principal y más común complicación del tratamiento trombolítico es la hemorragia. Se estima que puede haber de un 20 al 40% de hemorragias en general y hasta un 0.72% de hemorragia cerebral, no sólo como resultado de la terapia trombolítica, sino porque también los pacientes reciben anticoagulación de forma sistémica durante varios días para minimizar la formación de nuevos trombos (Deitcher y Jaff, 2000; Dirks, 2001; Eberst, 2002; Gallardo, Gallego, Enero, Barambio, Domínguez, Aguilera, 2001; Castellano et al, 2002). Mientras mayor sea la utilización de la terapia trombolítica se producen tasas más elevadas de hemorragias, de tal forma que se ha propuesto el concepto de *beneficio clínico neto*; donde este parámetro abarca la muerte y el accidente cerebral vascular no mortal o incapacitante y cada una de ellas debe ser evaluada para llegar a un juicio crítico sobre la eficacia de la trombólisis (Borzak y Doglas, 1997).

Gurwitz y asociados usaron el Registro Nacional para Infarto al Miocardio (National Registry for Myocardial Infarction) para determinar los factores de riesgo relacionados con la presencia de hemorragia intracraneal en individuos tratados con rt-PA por IAM. El análisis en 673 pacientes con hemorragia intracraneal indicaba que la edad avanzada, el sexo femenino, raza negra, presión sistólica mayor o igual a 140 mmHg y una presión diastólica mayor o igual a 100 mmHg, bajo peso corporal y una dosis mayor de 1.5 mg/kg de rt-PA, están significativamente relacionados con aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes de edad avanzada sometidos a tratamiento trombolítico. Además, el estudio Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) demostró con 41, 021 pacientes con IAM,

que el riesgo de hemorragia intracraneal es ligeramente mas alto en pacientes que recibieron tratamiento con rt-PA con respecto a los que recibieron estreptoquinasa. Estos resultados fueron comparados con otro estudio de estreptoquinasa con rt-PA en 20, 768 pacientes con IAM (Grupo Italiano per lo Studio della Streochnasi nell'Infarto Miocardio 2; GISSI-2) demostrando un mayor riesgo de evento vascular cerebral en pacientes que recibieron el agente fibrinoespecífico (Deitcher y Jaff, 2000).

La hemorragia gingival leve y el sangrado moderado son frecuentes alrededor de los sitios de venopunción, los cuales no deben ser motivo de preocupación. Si se produce una hemorragia mayor, se debe suspender el tratamiento trombolítico y se administran expansores de volumen o factores de la coagulación (Dirks, 2001).

Además de la hemorragia, se han encontrado otro tipo de complicaciones causadas por el tratamiento trombolítico, como es el caso de la hemartrosis, que es una complicación rara con escasas referencias en la bibliografía médica. La primera descripción se hizo en el año de 1990 y existen pocos casos comunicados posteriormente. En la hemartrosis, no existe sangrado cuantioso ni la localización es comprometedora para la vida, sin embargo se presentan dos circunstancias relevantes: la primera, es que el dolor por derrame articular agudo a tensión, puede ser de gran intensidad y refractario a la analgesia que, salvo que se drene, puede provocar una importante reacción alérgica en el paciente. La segunda, es que la hemartrosis, puede provocar daño permanente en la articulación con dolor crónico, deformidad e impotencia funcional; si esto llega a ocurrir en una articulación mayor puede ocasionar una secuela relevante (Gallardo, 2001). La hemartrosis como complicación de la trombólisis es muy poco frecuente y parece resultar favorecido por algún proceso patológico de tipo inflamatorio previo que a pesar de no poner en riesgo la vida del paciente, requiere la valoración de la suspensión de los fármacos favorecedores de hemorragia.

Para evitar cualquiera de las complicaciones antes mencionadas la vigilancia del paciente es crucial. Esta vigilancia incluye revisar el hematocrito cada 4 a 6

horas después de iniciarse el tratamiento fibrinolítico: si el hematocrito desciende más del 2%, es necesario buscar el origen de la pérdida de sangre (Eberts, 2002).

### 3.12. Reperusión tisular.

La eficacia clínica de los agentes trombolíticos, se ha estudiado analizando: la capacidad que tiene estos para producir la repermeabilidad de la arteria coronaria relacionada con el infarto; el fenómeno de reoclusión posfibrinólisis; la acción de la agentes trombolíticos sobre la función ventricular; y la capacidad de estos agentes para reducir la mortalidad; la permeabilidad, depende de varios factores: del tipo de agente utilizado, de la dosis administrada y del tiempo que se ha tardado en estudiar la permeabilidad mediante angiografía después de la terapia trombolítica, los métodos de detección no invasiva para evaluar la terapia trombolítica se encuentran expuestos en la tabla 5.

Tabla 5. Detección no invasiva del fracaso de la fibrinólisis.

Marcador de eficacia	Características
Resolución del dolor torácico.	Sensibilidad del 66-84% y especificidad menor al 30% para predecir reperusión. Sólo ocurre en 30-50% y está influenciado por los analgésicos.
Resolución de la elevación del segmento ST.	Sensibilidad del 52-97% y especificidad de 43-88%. Provee información primaria acerca de la perfusión miocárdica más que de la permeabilidad arterial.
Ausencia de ondas Q posfibrinólisis.	Predice menor probabilidad de disfunción ventricular izquierda regional y un mayor grado de recuperación.
Marcadores bioquímicos: isoenzimas de CK, troponinas, mioglobina y proteínas que se unen a los ácidos grasos.	Aunque se han informado sensibilidad y especificidad altas, no han probado ser confiables, se requiere de múltiples muestras.

Arritmias por reperfusión.	Incluye taquiarritmias idioventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. Requieren de observación cuidadosa sin tratamiento farmacológico
Marcadores procoagulantes: fibrinopéotida A, complejos trombina-antitrombina III, fragmentos protombina.	En el ensayo TIMI-5 un incremento en el nivel de actividad procoagulante a la hora de evolución se asoció con mayor mortalidad, menor flujo TIMI, y un posible incremento en el riesgo de isquemia recurrente posfibrinólisis.

(Davies, Ormerod, 1998).

Sin embargo, para estudiar desde el punto de vista angiográfico la permeabilidad los investigadores del estudio TIMI (Trombólisis in Miocardial Infarction) desarrollaron un sistema para medir el grado de perfusión angiográfica: TIMI-0 ó 1 significa que el vaso no tiene o presenta un mínimo de circulación de contraste después de la lesión, un grado TIMI-2 indica un flujo de contraste completo, pero con circulación lenta del mismo y un TIMI-3 es cuando existe una circulación normal y rápida a lo largo del vaso, considerándose que ha habido permeabilidad completa cuando el flujo de contraste es un grado TIMI-2 ó 3 (Castellano et al, 2002), Lincoff y Topol encontraron que un grupo de pacientes que recibieron terapia fibrinolítica no tuvieron el beneficio del tratamiento, la angiografía posterior a la infusión del trombolítico proporciona una imagen imperfecta de la dinámica del trombo coronario causante del infarto al miocardio (Cundiff, 2002). Ya que existe una franca correlación entre el flujo coronario y la supervivencia se requirió el desarrollo de mediciones más cuantitativas y precisas que pudieran evitar la variabilidad de interpretación del observador con respecto al flujo TIMI, por lo que se introdujo el conteo del número de cuadros o fotos de cineangiograma que eran requeridos para que el medio de contraste llegara a un objetivo coronario distal previamente estandarizado, al cual se llamó cuantificación de cuadros de TIMI ("TIMI frame count"); ante dicho método, Gibson y col, durante el análisis TIMI 4, 10 y 10B, midieron el "TIMI frame count" en 1,248 pacientes,

durante el cual encontraron que los pacientes que fallecieron en el hospital tuvieron una cuantificación de cuadros más alta, es decir un flujo más reducido, además, este método fue capaz de estratificar a los pacientes con flujo TIMI 3, una cuantificación menor a 40 cuadros se asoció a un flujo TIMI 3. Los investigadores del TIMI 10B han sugerido un método en donde se correlacione la perfusión con la mortalidad a partir de la coronariografía, el llamado "grado de perfusión miocárdica TIMI" (TMP="TMI myocardical perfusion grade") donde: TMP grado 0 quiere decir que no hay perfusión tisular aparente; TMP grado 1 el medio de contraste entra con lentitud pero no sale de la microcirculación; en un TMP grado 2 hay entrada y salida retardada del medio de contraste en la microcirculación; y un TMP grado 3 se refiere a que existe entrada y salida normal del medio de contraste en la microcirculación. Los pacientes con flujo normal TIMI 3 y perfusión miocárdica normal TMP 3, tuvieron un riesgo de mortalidad muy bajo (0.7%). Así esta nueva clasificación permite una estaficación adicional en subgrupos de alta y bajo riesgo (Eng-Ceceña y Gaxiola, 2001).

La permeabilidad ha sido estudiada con mediciones detalladas del flujo con Doppler intracoronario en pacientes con flujo TIMI 3, y mediante la evaluación de la reperfusión en el miocardio con ecocardiografía de contraste, tomografía por emisión de positrones, así como resonancia magnética nuclear. Ito y col, con la ecocardiografía de contraste, encontraron que el 25% de las pacientes que aparentaban tener flujo epicárdico normal en la coronariografía, no tenían reperfusión a nivel tisular; esto parece deberse a un daño microvascular avanzado. Así la mayor parte del beneficio de la fibrinólisis parece concentrarse en los pacientes que logran permeabilidad de la arteria epicárdica en combinación con una red microvascular intacta. Por lo tanto, la eficacia del tratamiento con los agentes trombolíticos puede ser ineficiente por mecanismos que operan en el sitio de la obstrucción, o por alteraciones a nivel microvascular. Con respecto a este última, se le ha llamado "fenómeno de falla de reperfusión" ("no reflow"), la cual se asocia a microtrombos plaquetarios y a la pérdida de la integridad micovascular por edema endotelial y miocárdico. Los trombos plaquetarios son resistentes a los fibrinolíticos, mismos que incrementan de forma paradójica la reactividad

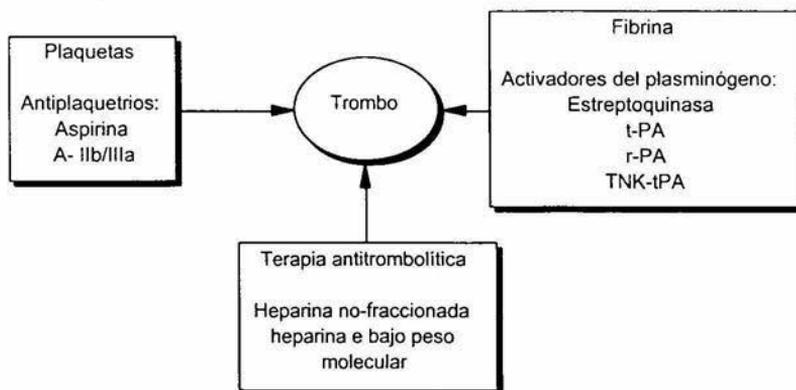
plaquetaria y la actividad de la trombina. Esto explica el fracaso de los regímenes basados sólo en fibrinólisis para el tratamiento de IAM (Eng-Ceceña y Gaxiola, 2001).

La manera más eficaz de diagnosticar la falla de la reperfusión es la combinación de la coronariografía con las imágenes de contraste miocárdico, sin embargo esto es impracticable para el uso rutinario, por lo que se han intentado métodos no invasivos, hay dos indicadores clínicos sencillos de reperfusión: el alivio rápido del dolor torácico y la pronta involución de la elevación del segmento ST. La vigilancia continua del segmento ST, dejando tiempo para la recuperación en equilibrio, es el mejor indicador no bioquímico de falla para lograr la permeabilidad de la arteria posterior a un infarto. Algunas arritmias como el ritmo idioventricular acelerado o los episodios de bradicardia sinusal de inicio súbito, son específicas de reperfusión, pero no suficientemente comunes para tomarlas como indicadores confiables (White, Gersh y Opie, 2002).

Sin embargo, existen mecanismos que pueden limitar la efectividad de la terapia fibrinolítica, como son: la generación de trombina sistémica y la actividad plaquetaria en el sitio del daño vascular. No obstante deben considerarse otros mecanismos: 1) lisis incompleta del trombo; 2) exposición de la trombina ligada a la superficie del trombo genera nueva trombina y mayor producción de fibrina; 3) la adhesión y agregación plaquetaria producen cambios estructurales en los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa, originando un trombo predominantemente plaquetario; 4) actividad plaquetaria secundaria a la terapia fibrinolítica por incremento del tromboxano A<sub>2</sub> y del factor activador plaquetario; 5) la liberación del inhibidor plaquetario del activador tisular del plasminógeno tipo 1 puede inhibir la acción de los fibrinolíticos, induciendo a la retrombosis y reoclusión aguda, y 6) el factor fenómeno de compresión en los trombos murales puede impedir la difusión del fibrinolítico (Eng-Ceceña y Gaxiola, 2001; Jerjes-Sánchez, Sosa, García, Reyes y Garza, 2001).

Como se ha comentado anteriormente, el trombo coronario tiene tres componentes fisiológicos: fibrina, trombina y plaquetas (figura 5), por lo que la terapia va dirigida a cada uno de dichos componentes:

Figura 5. Componentes del trombo coronario.



Los componentes del trombo coronario son objetivo del tratamiento.

*Heparina:* tiene diferentes efectos sobre el sistema de coagulación, el complejo heparina-antitrombina III, tiene la capacidad de inactivar la trombina y al factor Xa, es decir, cuando se administra una dosis de heparina, el efecto actual sobre la coagulación es regulado por cierto número de factores, así como la capacidad que tiene la heparina para alcanzar la trombina que se encuentra unida al coágulo. En pacientes que recibieron terapia trombolítica, las recomendaciones del uso de heparina depende del agente trombolítico utilizado, es decir, al utilizar agentes fibrinolíticos no específicos (SK UK, anistreplasa) producen degradación sistémica del sistema de coagulación, teniendo como resultado una elaboración masiva de productos de degradación de la fibrina (fibrinógeno) que son anticoagulantes, por lo que la necesidad de anticoagulación sistémica conjunta con estos agentes es innecesaria. En comparación, los agentes trombolíticos específicos (alteplase, reteplase) que no producen fibrinólisis sistémica, es recomendable el uso de heparina, por lo menos durante 48 horas, para obtener un TPT activado entre 50 y 70 segundos, cuando se utiliza alteplase. Sin embargo, en

general la dosis de heparina en un paciente que ha sido tratado con trombolíticos, es aún controvertida; se recomienda un valor de TPT activado tres veces mayor a la media del valor control, pero se ha visto que trae como consecuencia un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, reinfarto y hemorragia cuando se tienen un valor de TPTa entre 50 y 70 segundos, lo cual es aproximadamente 1.5 a 2.0 veces el valor control. Por lo que la dosis debe determinarse en base al peso, inicia con un bolo de 70 U/kg seguido de 15 U/kg/hr durante 48 horas. Cabe mencionar que se debe verificar el TPTa de 4 a 6 horas después de haber iniciado el tratamiento, y monitorizar la cuenta plaquetaria diariamente ya que existe un 3% de que el paciente presente trombocitopenia inducida por la heparina (Ryan et al, 1996).

*Antiagregantes plaquetarios:* el papel de los antiagregantes plaquetarios ha sido revisado en dos publicaciones, la publicación de la American Heart Association (AHA) "Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease" y en la cuarta Conferencia de Consenso sobre Terapia Antitrombólica del American College of Chest Physicians (ACCP).

La aspirina evita la formación de tromboxano  $A_2$ , por lo que las plaquetas pierden la capacidad de generar ciclooxygenasa, por ende pierden la capacidad de agregarse, dicho mecanismo persiste toda la vida de la célula (aproximadamente 10 días).

*Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (A.IIb/IIIa):* El bloqueo de los receptores IIb/IIIa por sus antagonistas, como son: abciximab, integrelina, lamifiban y tirofiban, tiene como resultado la supresión de la agregación plaquetaria, misma que supera a la capacidad terapéutica de la aspirina, ticlopidina y del clopidogrel. El objetivo de combinar la terapia fibrinolítica con los A-IIb/IIIa es acelerar el tiempo de reperfusión y reducir el riesgo de reoclusión (Eng-Ceceña y Gaxiola, 2001).

## Capítulo IV

### Plan de Intervención de Enfermería.

#### 4.1. Proceso de Atención de Enfermería.

El proceso es una serie de actuaciones o medidas planificadas dirigidas a obtener un resultado u objetivo particular. El Proceso de Atención de Enfermería es un método sistemático y ordenado de planificación y de prestación individualizada de los cuidados de enfermería, su finalidad es reconocer el estado de salud del paciente, así como los problemas y las necesidades potenciales o reales del mismo; organizar planes para satisfacer las necesidades detectadas, y llevar a cabo determinadas intervenciones de enfermería para cubrir dichas necesidades (Kozier, Erb, Blais, y Wilkinson, 1999; López, 2000). El proceso de atención de enfermería exige al profesional habilidades y destrezas afectivas, así como habilidades cognoscitivas y motrices para observar, valorar, decidir, realizar, evaluar e interactuar con otros (Roldán y Fernández, 1998; Pérez, 2002), tiene como característica que es cíclico, es decir sus elementos integrantes siguen un orden lógico, pero en cualquier momento puede intervenir más de uno de ellos, además tienen como propiedades ser dinámico, flexible, continuo, individualizado, participativo y con un fin determinado (Pérez, 2002).

Se compone de cinco fases:

- Valoración.
- Diagnóstico.
- Planificación.
- Ejecución
- Evaluación.

La **valoración**, consiste en recoger, organizar, ponderar y registrar los datos sobre el estado de salud del paciente, ayuda a identificar los factores y situaciones para la determinación del problema, tales datos se obtienen de diversas fuentes: directamente del sujeto de atención, e indirectamente como son: el familiar, personal del equipo de salud, registros clínicos, examen físico y exámenes de laboratorio, así como otras pruebas diagnósticas, los cuales van a servir de base

para las actuaciones y decisiones que se toman en fases posteriores; para recolectar la información se utilizan métodos como la interacción personal, la observación y la medición (Roldán y Fernández, 1998). Durante esta fase los datos obtenidos pueden ser: *datos subjetivos*, se refieren a los datos que no se pueden medir, lo que la persona dice que siente; también se obtienen los *datos objetivos*, los cuales son los que se pueden medir por cualquier escala o instrumento; los *datos históricos-antecedentes*, hacen referencia a los hechos que han ocurrido anteriormente como hospitalizaciones previas, enfermedades crónicas, patrones de comportamiento, etc; y los *datos actuales*, los cuales proporcionan información sobre el problema de salud actual (Pérez, 2002).

El **diagnóstico**, es un proceso cuyo resultado es formular un enunciado del problema real o estado de bienestar del sujeto de atención, que requiere de intervenciones para solucionarlo o disminuirlo con el conocimiento o ciencia de la enfermería, en esta fase se ordenan, reúnen y analizan los datos. En la novena conferencia de la North American Diagnosis Association (NANDA) fue aprobada la siguiente definición: *un diagnóstico de enfermería es un juicio clínico sobre las respuestas del individuo, familia o comunidad a problemas de salud/procesos vitales reales o potenciales. El diagnóstico de enfermería proporciona la base para la selección de actuaciones de enfermería que consigan los resultados de los que es responsable la enfermera* (Carpenito, 1993; Pérez, 2002).

La **planeación**, comprende una serie de pasos con los que la enfermera sienta las prioridades y los objetivos a lograr, el resultado final de la planeación es la redacción de un plan de cuidados que se emplea para coordinar la asistencia prestada, las intervenciones de enfermería están destinadas a ayudar al sujeto a lograr las metas del cuidado con el fin de prevenir, minimizar o corregir los problemas identificados en el diagnóstico (Kozier et al, 1999; Roldán y Fernández, 1998; Pérez, 2002).

La **ejecución**, consiste en la puesta en práctica del plan de cuidados de enfermería, integrada por varias actividades: validar el plan, documentarlo, y continuar con la recopilación de datos (Roldán y Fernández, 1998; Pérez, 2002).

Finalmente la **evaluación**, es la valoración de la respuesta del sujeto a las intervenciones y a la comparación ulterior de la respuesta, ante las acciones que rigen los objetivos o resultados que se redactaron en la fase de la planificación (Vélez y Díez, 1999) Esta fase consta de tres partes: la evaluación del logro de los objetivos, la revaloración del plan de atención y la satisfacción del paciente con la atención prestada (Roldán y Fernández, 1998).

#### **4.2. Propuesta de un Plan de Intervención de Enfermería en pacientes sometidos a Terapia Fibrinolítica.**

##### **Valoración.**

*Antes del procedimiento.*

- Historia clínica de enfermería:

Se realiza con el propósito de identificar:

- Dolor: menor de 6 horas del inicio de los síntomas y que sea compatible con infarto al miocardio.
- Antecedentes personales.

- Cardiovascular:

- Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones.

El ECG y la historia de molestias precordiales de tipo isquémico siguen siendo los métodos principales para determinar qué pacientes presentan isquemia miocárdica e infarto, ya que tiene una especificidad del 91%. Los datos actuales no apoyan la administración de agentes trombolíticos en pacientes que no presentan elevación del segmento ST o Bloqueo de Rama del Haz de His.

- Valoración de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.
- Toma y valoración de muestras sanguíneas basales: enzimas cardíacas, tiempos de coagulación, biometría hemática completa.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el diagnóstico de infarto al miocardio se basa en dos de los siguientes tres criterios:

1. Historia clínica de molestia precordial de tipo isquémico.

2. Cambios en el trazo electrocardiográfico.
3. Elevación y disminución de los marcadores séricos cardiacos.

La creatina cinasa-MB (CK-MB) es la prueba estándar actual para confirmar el infarto al miocardio, aunque no es perfecta. La troponina T (cTnT) y la troponina I (cTnI) específicas del corazón son nuevos marcadores de infarto.

La mioglobina es liberada más rápidamente del miocardio infartado que la CK-MB, pero también es excretada rápidamente mediante depuración renal, aunque se pueden observar elevaciones de mioglobina 2 horas después del infarto, la falta de especificidad cardíaca sugiere la necesidad de tomar pruebas suplementarias como CK-MB o troponina específica.

**Marcadores moleculares propuestos para el diagnóstico de IAM**

Marcadores	PM	Tiempo transcurrido o hasta elevación inicial	Tiempo medio hasta pico máximo de elevación (sin trombólisis)	Tiempo medio para volver al rango normal	Patrón más frecuente de seriación.
Hfabp	14.000-15.000	1,5	5-10 h	24 h	Al inicio, después a las 4 h.
Mioglobina	17.800	1-4 h	6-7 h	24 h	Frecuentemente; 1-2 h después del dolor torácico
CLM	19.000-27.000	6-12 h	2-4 h	6-12h	Una vez, al menor 12 h tras el dolor torácico
CTnI	23.500	3-12 h	24 h	5-10 d	Una vez
CTnT	33.000	3-12 h	12 h- 2 d	5-14 d	Una vez
MB-CK	86.000	3-12 h	24 h	48-72	Cada 12 h x 3
MM-CK isomorfa tisular	86.000	1-6 h	12 h	38 h	60-90 min tras el DT
MB-CK isomorfa tisular	86.000	2-6 h	18 h	Desconocido	60-90 min tras DT

Enolasa	90.000	6-10 h	24 h	48 h	Cada 12 h x 3
LD	135.000	10 h	24-48 h	10-14 d	Al menos 1 vez tras 24 del DT
CPM	400.000	48 h	5-6 d	14 d	Al menos 1 vez a 2 días del DT

(Brandwald, 2004)

<b>Pruebas de coagulación</b>	
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) 30-40 segundos	Indica deficiencias de la vía intrínseca de la coagulación. Vigilar la anticoagulación con heparina.
Tiempo de protombina (TP) 10-12 segundos	Mide los siguientes factores de la coagulación: protombina, fibrinógeno, factor V, factor VII y factor X. Se utiliza para vigilar a pacientes tratados con anticoagulante orales.
INR (International Normalized Ratio) 2.0-4.0 segundos.	Es un cálculo matemático que toma en consideración el ISI (Índice de sensibilidad Internacional) de la tromboplastina (TP) de control. Su propósito es estandarizar los resultados el TP en los pacientes que reciben tratamiento con cumarínicos.

○ Exploración física:

Se realiza de manera breve pero completa, en busca de los datos que permita descartar otras posibles causas de dolor, características de la piel, presencia de signos que indican alteraciones de la coagulación sanguínea, presencia de heridas o lesiones.

○ Respiratorio:

- Valorar el distrés respiratorio: presencia de disnea, frecuencia respiratoria, etc.

Existen factores que influyen en la frecuencia y características de la respiración como: edad, sexo, digestión, emociones, trabajo, descanso, enfermedades, medicamentos, calor, frío, fiebre, dolor, hemorragia, choque, etc.

○ Estado Neurológico:

- Escala de coma de Glasgow:

Respuesta de apertura ocular	Espontánea	4
	A la voz	3
	Al dolor	2
	Ninguna	1
Respuesta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Palabras inapropiadas	3
	Sonidos incomprensibles	2
	Ninguna	1
Respuesta motora	Obedece a órdenes	6
	Localiza el dolor	5
	Se retira al dolor	4
	Flexión	3
	Extensión	2
	Ninguna	1

(Kandel, Schwartz y Jessell, 2001)

- Canalización de vía venosa.

Preferentemente obtener dos vías periféricas por su rápido abordaje, una e las cuales se utilizará para el tratamiento trombolítico, si se requiere; y otra para la toma constante de muestras sanguíneas, con la finalidad de evitar multipunciones y riesgo de sangrado. Sin embargo, también se recomienda la canalización de una vía venosa central de inserción periférica, de tal manera evitar la punción de vasos que no sean compresibles.

- Determinar si el paciente es candidato para la aplicación del tratamiento trombolítico

**Contraindicaciones para el tratamiento trombolítico.**

<i>Absolutas</i>	<i>Relativas/ Precauciones</i>
Accidente isquémico hemorrágico previo en cualquier momento.	Hipertensión grave incontrolada al inicio (presión sanguínea >180/110 mmHg)
Otros accidentes isquémicos o procesos	Antecedente de accidente

cerebrovasculares en 1 año.	cerebrovascular previo o patología intracerebral conocida que no se incluye en las contraindicaciones.
Hemorragia interna activa	Uso actual de anticoagulantes en dosis terapéuticas (INR>2-3)
Pacientes anticoagulados	Traumatismo reciente (en 2-4 semanas)m incluye traumatismo craneal o traumático o RCP (>10 min)
Diseccción Aórtica o pericarditis	Cirugía mayor (< 3 semanas)
	Punciones vasculares no comprimibles
	Embarazo.
	Sangrado interno reciente (2 a 4 semanas)
	Para estreptoquinasa/anistreplase; antes de la exposición (especialmente a los 5 días-2 años) o reacción alérgica previa.
	Úlcera péptica activa.
	Antecedentes de hipertensión crónica grave.

Brandwald, 2004

- Inicio de la terapia trombolítica

Indicaciones de trombolíticos:

*Clase I:*

- 1) Elevación del segmento ST mayor a 0.1 mV, en dos o más derivaciones contiguas, en pacientes que ingresen con dolor típico prolongado con menor de 12 horas de comienzo de los síntomas, con menos de 75 años.
- 2) Bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) con sospecha de infarto agudo del miocardio.

*Clase IIa:*

- 1) Elevación del ST.
- 2) Mayor o igual a 75 años de edad.

*Clase IIb:*

- 1) Elevación del ST de 12 a 24 horas de inicio de los síntomas y persistencia del dolor.
- 2) TA mayor a 180/110 mmHg.

*Clase III:*

- 1) Elevación del ST, de más de 24 horas del inicio de los síntomas.
- 2) Depresión del ST.

Dosis recomendadas y protocolos de aplicación:

**rt-Pa.**

Bolo 15 mg

0.75 mg/kg en infusión continua durante 30 minutos, máximo 50 mg + 0.5 mg/kg en infusión de 60 minutos, máximo 35 mg. En pacientes menos de 67 kg ajustar la dosis.

Se diluye en solución salina o dextrosa al 5% 50 mg e 50 ml de solución, con una velocidad de infusión en 100 ml/hr.

Para evento vascular cerebral isquémico, la dosis recomendada es de 0.9 mg/kg con una dosis máxima de 90 mg aplicar 10% de la dosis en bolo de 2 a 3 minutos, el resto en infusión durante 60 minutos.

**SK**

1, 500, 000 UI, sin bolo en infusión continua durante 1 hora, el ampulla de polvo liofilizado se diluye en 10 ml de solución fisiológica al 0.9%, aplicado en solución fisiológica 0.9% o solución glucosada al 5% de 50 a 100 ml.

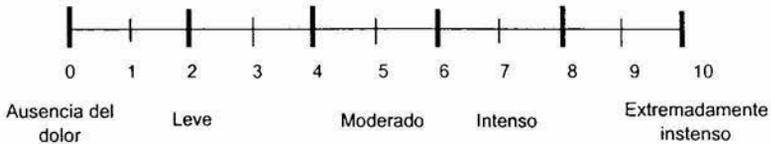
**Retepase**

Primer bolo de 10 UI en 10 ml pasar en 5 minutos.

Segundo bolo a los 30 minutos de 10 UI en 2 minutos.

*Durante el procedimiento.*

- Valoración de disminución del dolor por medio de una escala, por ejemplo:



(Kozier et al, 1999).

- o Cardiovascular:

- ECG: presencia de criterios electrocardiográficos de reperfusión miocárdica, presencia de arritmias por reperfusión: bradicardia sinusal, bloqueo AV con hipotensión, taquicardia ventricular.
- Valorar la presión arterial, signo de bajo gasto cardiaco, llenado capilar, pulsos, frecuencia cardiaca.

- o Estado Neurológico:

- Valoración de la escala de Glasgow.

- o Reacción general al tratamiento.

- Fiebre.
- Escalofríos.
- Urticaria o rash.
- Shock anafiláctico
- Sangrado, etc.

*Después del procedimiento:*

- o Cardiovascular:

- ECG: normalización del segmento ST
- Isoenzimas: elevación temprana de la CPK-MB, troponina.

- Valorar presencia de sangrado: sitios de punción, hematemesis, gingivorragia, equimosis, hematoquesis.
- Valorar la presión arterial y frecuencia cardíaca.
- Reoclusión de la arteria: dolor torácico, cambios en el segmento ST, diaforesis, piel fría, hipotensión, taquicardia, náuseas.
- Signos de bajo gasto cardíaco: hipotensión, diaforesis, piel pálida y fría.
  - o Estado Neurológico.
- Escala de coma de Glasgow.

### **Diagnósticos e Intervenciones de Enfermería**

*Riesgo de disminución del gasto cardíaco relacionado con hipotensión secundaria a tratamiento trombolítico.*

La incidencia de hipotensión es de 10%, se produce durante la infusión y puede ser atribuida a un efecto vasodilatador arterial. La caída de la presión arterial sistólica a menos de 90 mmHg es frecuente, y depende de la velocidad de infusión. Se deberá reducir la velocidad de la misma, administrar solución salina, y colocar al paciente en posición de Trendelenburg.

Medir el gasto cardíaco, aunque no existe ningún método exacto para medir el gasto cardíaco, los métodos más utilizados son por medio del método de Flick, conociendo el consumo de oxígeno en un minuto ( $VO_2$ ) y dividiéndolo entre la diferencia arteriovenosa (A-V); el segundo método es el de termodilución por medio de un catéter de flotación.

*Riesgo de disminución del gasto cardíaco relacionado con alteración en la frecuencia y ritmo cardíaco secundaria a reperfusión tisular.*

Buscar signos y síntomas de disminución del gasto cardíaco: aumento de la frecuencia del pulso, diuresis inferior a 30 ml/hr, cambios en el estado mental, aumento de la frecuencia respiratoria, piel fría o cianótica, sed. La respuesta compensadora a la reducción de volumen circulatorio pretende aumentar los niveles de oxígeno en sangre aumentando la frecuencia cardíaca y respiratoria y

disminuyendo la circulación en extremidades, la reducción del aporte de oxígeno al cerebro provoca cambios en el estado mental.

De ser posible, medir el gasto cardiaco.

Las alteraciones del ritmo cardiaco por reperfusión miocárdica como son la bradicardia sinusal transitoria y taquiarritmias ventriculares no requieren de terapia antiarrítmica, la bradicardia sinusal aparece en el momento agudo de la reperfusión y frecuentemente se acompaña de hipotensión.

*Riesgo de disminución del gasto cardiaco relacionado con presencia de sangrado activo secundario a la aplicación de tratamiento trombolítico y prolongación de los tiempos de coagulación.*

*Riesgo de desequilibrio de volumen de líquidos relacionado con presencia de hemorragia secundaria a coagulopatía inducida por utilización de tratamiento trombolítico.*

Vigilancia continua de los tiempos de coagulación, mantener un TPT entre 50 y 70 segundos; hemoglobina y hematocrito, así como recuento plaquetario.

Vigilancia de signos de gasto cardiaco o de choque: llenado capilar retardado, pulsos distales ausentes, pérdida de coloración, temperatura y humedad de la piel, disminución de la presión arterial, aumento o disminución de la frecuencia cardiaca.

Vigilar el sitio de punción, encías, características de piel en busca de equimosis, si se cuenta con sonda nasogástrica realizar lavado gástrico en busca de sangrado de tubo digestivo.

Evitar multipunciones.

En caso de hemorragia mayor, suspender de inmediato el tratamiento trombolítico.

El manejo es por medio del reemplazo del líquido perdido, se administran expansores de volumen o factores de la coagulación.

La incidencia de hemorragia aumenta cuando se incluye heparina al tratamiento, en hemorragia intracaneal la incidencia es de 0.4-1.5%; mientras que el sangrado gastrointestinal es de 5%, equimosis 1% y hemorragia gingival y

epistaxis menores al 1 %, sin embargo, las hemorragias menores a nivel de los lugares de punción venosa o arterial son frecuentes, situándose entre el 25 y 50 % de los casos.

*Riesgo de deterioro de la integridad cutánea relacionado con inmovilización física.*

Proporcionar una movilización frecuente, si las condiciones de la persona lo permiten, con la finalidad de evitar lesiones neuromusculoesqueléticas y formación de úlceras por presión.

Realización de ejercicios terapéuticos.

Lubricar la piel.

*Riesgo de deterioro de la integridad cutánea relacionado con reacción alérgica al tratamiento trombolítico*

Las reacciones alérgicas tienen una frecuencia de 1.7 a 4% y es más frecuente con la aplicación de estreptoquinasa.

Vigilar continuamente las características de la piel, ya que la reacción se presenta en los primeros minutos de la aplicación y puede manifestarse como: prurito, eritema, rash, urticaria, edema facial, de manos y pies.

*Riesgo de alteración de la membrana mucosa oral relacionado con irritación mecánica y presencia de sangrado gingival.*

Evaluar la capacidad para realizar higiene oral.

Realizar higiene de la boca a las personas que están inconscientes, con la frecuencia que sea necesario.

Si se produce hemorragia exagerada evitar el uso de cepillado o fricción.

Actuar con cautela en las personas con recuentos plaquetarios inferiores a 50,000.

Realizar enjuagues bucales, ya que tienden a disminuir las caries, combatir la gingivitis y reducir la formación de placa endobacteriana.

*Riesgo de lesión relacionado con alteración de la función cerebral secundaria a hemorragia cerebral.*

Vigilancia continua del estado neurológico de la persona, por medio de la escala de Glasgow, si existe una puntuación menor con respecto a la puntuación antes del procedimiento, suspender de inmediato el tratamiento trombolítico.

Valoración de la reacción pupilar, donde se valora forma, simetría y diámetro.

## V. Conclusión.

A lo largo de esta revisión bibliográfica de los Agentes Fibrinolíticos, se ha observado que los padecimientos vasculares de origen oclusivo son un problema de salud importante, sobre todo el infarto agudo al miocardio, el cual dispone de erosión la placa vascular con activación plaquetaria y de la cascada de coagulación: de allí que el manejo de infarto esté encaminado al uso temprano de la terapia fibrinolítica, con el fin de favorecer la reperfusión tisular y reducir el tamaño del infarto, por tales razones este tratamiento ha supuesto uno de los mayores avances en el abordaje de pacientes con IAM, el incremento de supervivencia a corto plazo ha sido ampliamente evidenciado en la bibliografía, es decir la reperfusión sigue siendo en principal objetivo del tratamiento del infarto del miocardio, además de ser el método disponible en la mayoría de las instituciones, ya que existe evidencia demostrada clínicamente de una reducción significativa en cuanto a mortalidad intrahospitalaria de 30-40% en pacientes tratados con dichos agentes. Sin embargo la falta de reperfusión coronaria completa (grado TIMI-3) en 25% de los pacientes tratados, así como reoclusión arterial en el 6-16% y la incidencia de hemorragia intracraneal en 0.5%, hace que la trombólisis siga teniendo algunas limitaciones. A pesar de las importantes investigaciones con estos agentes desde la década de los 80 hasta el día de hoy, el trombolítico ideal debería lograr la permeabilidad de la arterial en flujo TIMI 3 en el 100% de los pacientes, aún no existe.

Mientras tanto, el profesional de Enfermería tiene un papel relevante en el tratamiento hospitalario de un paciente sometido a terapia fibrinolítica; se propuso un plan de cuidados especializados a pacientes con infarto agudo del miocardio que son sometidos a dicho tratamiento, basándose en el Proceso de Intervenciones de Enfermería como instrumento en la práctica de la profesión, el cual asegura la calidad de los cuidados y una atención individualizada al sujeto. Dentro del plan, se desarrollaron los posibles Diagnósticos de Enfermería en un sujeto en tales condiciones, así como la realización de intervenciones generales conforme al problema a resolver.

Sin embargo, el proceso de atención es individualizado y dinámico, por lo que una valoración constante del sujeto de atención, familia o comunidad nos guiará a realizar un plan de cuidados de alta calidad, mismo que se puede llevar a cabo si el personal de enfermería tiene los conocimientos necesarios para poder detectar tanto una reperfusión miocárdica adecuada, como posibles complicaciones que puedan prolongar la estancia hospitalaria del paciente.

## VI. Referencias Bibliográficas.

1. ARIZA, C. (2001) Atención de Enfermería al Paciente con Infarto Agudo del Miocardio en la Fase Aguda *Rev Enfermería en Cardiología* 24, pp 35-42.
2. BELL, W. (2002) Therapeutic Agents. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, *Reviews in Cardiovascular Medicine* 3, S34-S44.
3. ATMAN, E., y BRANWALD, E. Infarto Agudo de Miocardio. En: BRANWALD, E., ZIPES, D., y LIBBY, P. (2004) (eds) *Cardiología*, Philadelphia, Saunders Company, pp 1364-1504.
4. BORZAK, S. y DOGLAS, W. Tratamiento Trombolítico del Infarto Agudo al Miocardio. En: CRAWFORD, M. (ed) (1997) *Clínicas Cardiológicas. Anuario de Farmacología*, Washington, McGraw Hill Interamericana, pp 113-27.
5. BOSCH, X., SAMBOLA, A., ARÓS, F., LÓPEZ-BESCÓS, L., MANCISIDOR, X., ILLA, J., CLARAMONTE, R., en representación de los investigadores del estudio PRÍAMO. (2000) Utilización de la trombólisis en los pacientes con infarto agudo de miocardio en España: observaciones del estudio PRÍAMO. *Revista Española de Cardiología* 53:4, pp: 490-501.
6. CARPENITO, L. (1993) *Manual de Diagnósticos de Enfermería*, España. McGraw-Hill Interamericana.
7. CARRIZOSA, F., SANDAR, D., HERRERO, A. y MARTÍN, J. Fibrinólisis y Fármacos Trombolíticos. En: BARRANCO, R., BLASCO, M., MÉRIDA, A., MUÑOZ, M. A., JAREÑO, A., COZAR, J., GUERRERO, R., et al (eds) (2000) *Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos*, España, Alhula.
8. CASTELLANO, C., PÉREZ DE JUAN, M., ATTIE, F., PEDREIRA, M., y CASTELLANO, M. Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio. En: CASTELLANO, C., PÉREZ DE JUAN., M. Attie, F. (eds) (2002) *Urgencias Cardiovasculares*, España, Harcourt, pp 291-330.
9. DAVIES, CH., y ORMEROD, OJM. (1998) Failed coronary trombólisis. *Lancet* 351, pp 1191-1196.
10. DEITCHER, S., JAFF, M. (2000) Pharmacologic and Clinical Characteristics of Thrombolytic Agents. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 3:2, pp S25-33
11. DÍAZ, A., ALMAGRO, D. (2001) Estado Actual del Mecanismo de la Coagulación Sanguínea, *Revista Cubana de Hematología e Inmunología* 17 (2) pp 77-89.

12. DIRKS, J. Abordaje terapéutico cardiovascular. En: URDEN, M., y STACY, K. (eds) (2001) Cuidados Intensivos en Enfermería, Madrid, Harcourt, S.A. pp 183-209.
13. EBERST, M. Urgencias Hematológicas y Oncológicas. En: TINTINALLI, J., KELEN, G., y STAPCZYNSKI, S. (eds) (2002) Medicina de Urgencias, American College of Emergency Physicians, México, McGraw Hill Interamericana, pp 1557-1607.
14. ENG.CECEÑA., GAXIOLA, E. (2001) Tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio con Onda Q: de la Reperusión a la Prevención, *Programa Latinoamericano de Actualización Continua en Cardiología* 3 pp107-196.
15. FREGGIARO, E.L. Hematología. En: FREGGIARO, E.L. (2001) Bioquímica, Argentina, Orbita pp 324-337.
16. GALLARDO, A., GALLEGO, J., ENERO, J., BARAMBIO, M., DOMÍNGUEZ, P., AGULERA, M. (2001) Hemartrosis como complicación hemorrágica tras tratamiento trombolítico, *Revista Española de Cardiología* 54, pp 1230-1232.
17. GARCÍA, C., CURÓS, A., SERRA J., TIZÓN, H., CAROL, A., VALLE, V. (2005) Duración del bloqueo auriculoventricular completo en el infarto inferior tratado con fibrinólisis, *Revista Española de Cardiología* 58, pp 20-26.
18. GUYTON, A., HALL, J. Hemostasia y coagulación de la sangre. En: GUYTON, A., HALL, J. (2000) Tratado de Fisiología Médica, Philadelphia, McGraw Hill Interamericana pp 509-521.
19. HENDESON, V. (1991) The nature of nursong: Reflection after 25 years. *New York: National League for Nursing Press* pp 22-23.
20. IRWANI, I., SEET, C., MANNING, P (2004) Emergency physician versus cardiologist-initiated trombólisis for acute myocardial infarction: a Singapore experience, *Singapore Medicine* 45, pp. 313-317
21. JERJES-SÁNCHEZ, C., SOSA, E., GARCÍA, A., REYES, E., GARZA, R. (2001) Estrategias para mejorar la reperusión con terapia fibrinolítica en infarto con elevación del ST-T, *Archivos de Cardiología de México* 73:1, pp 46-58.
22. KALANT, H. Analgésicos y antagonista opioides. En: KALANT, H., ROSCHLAU, W (eds) (2002) Farmacología médica. Oxford, pp 262-277.
23. KANDEL, E., SHWARTZ, J., y JESSELL, T. (2001) Principios de Neurociencia, McGraw-Hill Interamericana, Madrid.

24. KOZIER, B., ERB, G., BLAIS, K., y WILKINSON, J. El Proceso de Enfermería. En: KOZIER, B., ERB, G., BLAIS, K., y WILKINSON, J. (eds) (1999) Fundamentos de Enfermería: conceptos, procesos y práctica, Florida, Addison-Wesley Nursing, pp 90-214.
25. KOZIER, B., ERB, G., BLAIS, K., y WILKINSON, J. Valoración de los signos vitales. En: KOZIER, B., ERB, G., BLAIS, K., y WILKINSON, J. (eds) (1999) Fundamentos de Enfermería: conceptos, procesos y práctica, Florida, Addison-Wesley Nursing, pp 456-494.
26. LÓPEZ, P. (2000) Proceso de Enfermería, *Rev Iberoamericana de Geriatria y Gerontología* 10, pp 37-38.
27. LORO, N., SANGHO, Ma. J., SANCHO, Ma. T., SIERRA, C. (2001) Atención de Enfermería en el Infarto Agudo del Miocardio en la Unidad de Urgencias, *Rev. Enfermería. Cardiológica* 25, pp 43-46.
28. MAJERUS, P., TOLLEFSEN, D. Anticoagulantes, Trombolíticos y Antiplaquetarios. En: HARDMAN, J., LIMBRID, L. (eds) (2003) Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Tenesse, McGraw-Hill Interamerica, pp1535-1554.
29. MALKE, H., y STEINER, K (2003) Control of streptokinase gene expresión in group A and C streptococci by two-component regulators, *Indian Med Res* 119, pp.48-56
30. MARIS, S (2002) Trombolíticos en el infarto agudo de miocardio *Revista Médica del Nordeste* 3, pp. 7-24
31. MARRINER, A. Definiciones de la enfermería clínica, Virginia Henderson. En: MARRIENER, A y RAILE, M. (2003) Modelos y Teorías en Enfermería. Mosby, España, pp 99-109.
32. MARTÍNEZ, C., MARTÍNEZ, J., ARIAS, A., GARCÍA, S y GONZÁLEZ, O (2004) Síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA) *Programa Latinoamericano de Actualización Continua en Cardiología PLAC Cardio-4. Libro 6*. pp. 337-427.
33. MCKENZIE, S. Hemostasia primaria. En: MCKENZIE, S. (2000) Hematología clínica. Manual Moderno, Baltimore, pp 571-600.
34. MCKENZIE, S. Hemostasia secundaria. En: MCKENZIE, S. (2000) Hematología clínica. Manual Moderno, Baltimore, pp 603-639.

35. OBÓN, A. (2000) Manejo actual del síndrome coronario agudo. Primera parte: Infarto del Miocardio con onda Q. *Revista Costarricense* 2:3 San José.
36. PABÓN, P., ARÓN, F., SAN JOSÉ, J., BERMEJO, J., LÓPEZ, L., MONTÓN, A. (2000) Trombolisis en el anciano con IAM. Estudio PRIAMO (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario). *Revista Española de Cardiología* 53, pp 1443-1452.
37. PARRA, A., y HEREDIA N. (2003) Proceso de atención de enfermería a un paciente con estenosis aórtica crítica. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica* 11 (2), pp 66-71.
38. PÉREZ, M. J. (2002) Operacionalización del proceso de atención de enfermería. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica* 10 (2), pp 62-66.
39. PERRAIRE, M., MARTÍN-BARANERA, M., y PALLARES, C. (2001) Impacto de la trombólisis sobre la supervivencia a corto y largo plazo de una cohorte de pacientes con infarto agudo de miocardio atendidos de forma consecutiva en todo los hospitales de la región sanitaria. Estudio GESIR-5, *Revista Española de Cardiología* 54, pp150-158.
40. ROSALES, S., REYES, E. Atención del paciente que requiere hospitalización. En: ROSALES, S., REYES, E. (1999) Fundamentos de Enfermería. Manual Moderno, México, pp 219-302.
41. ROSALES, S., REYES, E. Atención al individuo que presenta dolor. En: ROSALES, S., REYES, E. (1999) Fundamentos de Enfermería. Manual Moderno, México, pp 317-330.
42. ROSALES, S., REYES, E. Valoración del estado de salud individual. En: ROSALES, S., REYES, E. (1999) Fundamentos de Enfermería. Manual Moderno, México, pp 127-198.
43. RYAN, T., ANDERSON, J., ANTMAN, E., BRANIFF, B., BROOKS, N., CALIF, R., HILLS, D., HIRATZKA, L., RAPAPORT, E., RIEGEL, B., RUSSELL, R., SMITH III, E., WEAVER, D. (1996) Guías para el tratamiento de los pacientes con infarto del miocardio. *Guías de practica de ACC/AHA* 28, pp 1328-1428.
44. SERRANO, J. y GARCÍA, J. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica. En: VELASCO, A. ALSÁSUA DEL VALLE, A. CARVAJAL, A. DUEÑAS, A. DE LA GALA, F. GARCÍA, P. JIMENO, A. MACÍAS, J. MARTÍNEZ, R. SERRANO, J. (eds) (2004) Farmacología Clínica y Terapéutica Medica, España, Mcgraw-Hill, pp 245-250

45. SEREBRUANY, V., MALINI, A., CALLAHAN, K., BINBREK, A., VAN de WERF, F., ALEXANDER, J., GRANGER, C., and GURBEL, P. (2003) Effect of tenecteplase versus alteplase on platelets during the first 3 hours of treatment for acute myocardial infarction: The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Agent (ASSENT-2) Platelet substudy *American Heart Journal* 145: 4.
46. SITGES, M., BOSCH, X., SANZ, G., HERAS, M., MIRANDA, F., ANGUERA, I., SAMBOLA, A., BETRIU, A. (1998) Mejoría del tratamiento del infarto agudo de miocardio mediante la creación de una unidad de trombólisis en el servicio de cardiología. *Revista Española de Cardiología* 51:(8), pp: 732-739.
47. TORO, C. (2002) Eritoblastos, Glóbulos Rojos. *Hematología* 239. Salamanca, pp 110-115.
48. TORTORA, G., GRABOWSKI, S. El aparato cardiovascular. En: TORTORA, G., GRABOWSKI, S. (1999) Principios de Anatomía y Fisiología, España, Harcourt Brace. pp 567-590.
49. VALADEZ, F. Infarto agudo del miocardio. En: LEIVA, J. L., GAXIOLA, A., NÁJAR, S., SAUCEDO, J. (2003) Manual de Urgencias Cardiovasculares, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México McGraw-Hill Interamericana. pp 58-80.
50. VALSECIA, M. (2001), Farmacología de la Coagulación Sanguínea. *Anticoagulantes, Antitrombóticos y Agentes Trombóticos*. Argentina. Cátedras pp 124-146.
51. WHITE, H., GERSH, B., OPIE, L Antitrombóticos; Inhibidores de la agregación plaquetaria, Anticoagulantes y Fibrinolíticos. En: OPIE, L. y GERSH, B. (eds) (2002) Fármacos en Cardiología. Philadelphia, Saunders, pp 377-391.
52. WUERTZ, D., WERT, E., McSWAIN, N. Shock y Resucitación con líquidos. En: McSWAIN, N., BUTMAN, A., McCONNELL, W., VOMACKA, R (eds) (1993) Prehospital Trauma Life Support. National Association of Emergency Medical Technicians. Ohio, pp 179-230.

## VI. Referencias consultadas en Internet.

1. BINBREK, A., et al. (2000) Evaluación con métodos enzimáticos de la relativa rapidez de recanalización inducida por rt-PA (activador tisular del plasminógeno recombinante) y TNK-tPA. *Fibrinolysis and Thrombolysis* [online] ; 11, pp 429-435. Available from: [URL:http://www.boehringer-ingenelheim.es/hosp/cardiologia/fibrinolisis/0400/p4.htm](http://www.boehringer-ingenelheim.es/hosp/cardiologia/fibrinolisis/0400/p4.htm) [Visitada Febrero 6 2004]
2. BOLAND, A., DUNDAR, Y., BAGUST, A., HAYCOX, A., HILL, A., MIJICA MOTA, R., WALLEY, T., DICKSON, R (2003) Early Trombólisis for the treatment of acute myocardial infarction: a systematic review and economic evaluation *Health Technology Assessment* [online] ; 7(15), pp 1-36 Available from: [URL:http://www.nccnta.org/execsumm/summ/15.htm](http://www.nccnta.org/execsumm/summ/15.htm) [Visitada Noviembre 16 2004]
3. CUÉ, M. (1995) Agentes Trombolíticos en el Infarto Agudo al Miocardio. *Revista Cubana de Farmacia* [online] ; 29:2-95. Available from: [URL:http://www.infomed.sld.cu/revistas/far/vol29-2-95/far14295.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/far/vol29-2-95/far14295.htm) [Visitada febrero 4 2004]
4. CUNDIFF, D (2002) Trombólisis for Acute Myocardial Infarction: Drug Review, Medscape General Medicine [online] ; 4 (1). Available from: [URL:http://medscape.com/viewarticle/414942](http://medscape.com/viewarticle/414942) [Visitada Noviembre 16 2004]
5. GLADYSHEVA, I., TURNER, R., SAZONOVA, I., LIU, L., y REED (2003) Coevolutionary patterns in plasminogen activation *Proc Natl Acad science USA* [online] ; 100 (16), pp 9168-9172. Available from: [URL:http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1631716100](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1631716100) [Visitada Noviembre 18 2004]
6. ROLDÁN, A., FERNÁNDEZ, M. (1998) Proceso de Atención de Enfermería *Investigación y Educación en Enfermería* [online] 14 (2). Available from: <http://tone.udea.edu.co/revista/sep99/contenido99.htm> [Visitada 24 Febrero 2005]
7. TATU-CHITOIU, G., TEODORESCU, C., CAPRARU, P., GURAN, M., ISTRATESCU, O., DAN, M., TATU-CHITOIU, A., BUNBU, A., CHIONCEL, V, y DOROBANTU, M (2004) Acelerated streptokinase and enoxaparin in ST-segment elevation acute myocardial infarction (the Asenox study) *Polish Herat Journal* [online] (60) 5. Available from: [URL:http://www.kardiolograpolska.pl/archieve](http://www.kardiolograpolska.pl/archieve) [Visitada 16 Noviembre 2004]
8. VÉLEZ M., DÍEZ, B (1999) Análisis de los planes de atención de enfermería realizados por un grupo de estudiantes de la facultad de enfermería, de la Universidad de Antioquia, septiembre-noviembre 1993

---

*Investigación y Educación en Enfermería* [online] 14 (2). Available from: <http://hone.udea.edu.co/revista/sep99/contenido99.htm> [Visitada 24 Febrero 2005]