

Efectos de la infusión endovenosa (EV) rápida de altas dosis de estreptoquinasa (EK) en el infarto de miocardio (IAM)

V. CONTRUCCI, J. L. NAVARRO ESTRADA, C. BELZITI, R. OLIVERI, A. CAGIDE

Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 12/87. Aceptado: 4/88

Dirección para separatas: Pareja 3901, (1419) Buenos Aires, Argentina

El objetivo de este trabajo fue evaluar si la administración EV rápida de EK en las primeras cuatro horas de un IAM puede modificar favorablemente su evolución. En 39 pacientes que ingresaron a Unidad Coronaria con un IAM definido por los criterios clásicos, se efectuó dosaje seriado cada cuatro horas de las enzimas CPK y CKB, un ventriculograma radioisotópico (VTG) dentro de las primeras 48 horas y un segundo VTG a los 15 días. Se conformaron dos grupos: grupo (G) EK (18 pacientes), con menos de cuatro horas de evolución y supradesnivel persistente del segmento ST, sin respuesta a la nitroglicerina, en los cuales se administró 1.500.000 U de EK EV en una hora. G control (21 pacientes), con más de cuatro horas pero menos de 16 horas de evolución desde el comienzo de los síntomas, al cual no se le administró fibrinolíticos. La edad, sexo, angor crónico estable, angor inestable, insuficiencia cardíaca e IAM previo fue similar en ambos grupos; asimismo resultó similar la proporción de IAM anterior e inferior en ambos grupos. El G EK presentó menor incidencia de IAM anterior extenso, de insuficiencia cardíaca y expansión del área necrótica ($p < 0,05$). La fracción de eyección (FE) del G EK fue $47,5 \pm 13,8$ vs $35,4 \pm 10,3$ del G control ($p < 0,05$). El valor promedio del pico de CPK fue similar en ambos grupos, pero el tiempo al pico de CPK fue menor en el G EK (G EK 15,5 horas $\pm 5,6$ y en el G control 23,4 horas ± 8 ; $p < 0,005$). La FE en el período subagudo no se modificó en ambos grupos, persistiendo la diferencia observada en la etapa aguda. El 38% de los segmentos analizados mejoraron en el G EK y sólo 25% en el G control con respecto a la valoración inicial ($p < 0,05$). Conclusiones: La administración de EK se asoció en la fase aguda con menor área de IAM (electrocardiograma, clínica, FE) y en la fase

subaguda con mayor recuperación del acortamiento de los segmentos inicialmente comprometidos.

El pronóstico de pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) está condicionado en gran medida por la extensión de la necrosis miocárdica. Por ello todas las medidas terapéuticas destinadas a reducir el área de infarto cobran un significado especial.

Luego de la obstrucción coronaria, el tiempo que transcurre entre la fase de isquemia y la subsecuente necrosis irreversible oscila entre las cuatro y las seis horas.

Se ha intentado modificar la historia natural del infarto disminuyendo los requerimientos de oxígeno en forma farmacológica (betabloqueantes, nitroglicerina) y mecánicos (contrapulsación); la valoración de estos métodos no ha arrojado resultados definitivos hasta la actualidad.¹

La angiografía coronaria, realizada a pocas horas del comienzo del IAM, ha demostrado elevada incidencia de arterias coronarias ocluidas por trombos,² lo que concuerda con hallazgos *post-mortem* de trombos oclusivos. Ante este hallazgo se consideró la posibilidad de aumentar el aporte de oxígeno al tejido isquémico, restaurando precozmente el flujo sanguíneo en el vaso ocluido. Con este fin se utilizaron agentes trombolíticos en las primeras horas del IAM. El lapso útil para estas intervenciones probablemente varía de paciente a paciente, lo cual podría deberse a la presencia de circulación colateral distal a la oclusión coronaria, que mantendría el área parcialmente perfundida.

La utilización de estreptoquinasa (EK) intracoronaria requiere disponer de salas de hemodinamia las 24 horas del día, lo cual sólo ocurre en centros de alta complejidad. La posibilidad de utilizar EK por vía sistémica (endovenosa) para lisis coágulos intracoronarios permite utilizar este procedimiento

en todo centro médico organizado.

Si bien es posible que la lisis del trombo termine más tardíamente con la infusión endovenosa que con la intracoronaria de EK, esta diferencia puede ser contrarrestada, pues la primera puede instalarse más rápidamente que la segunda (es probable que la restauración del flujo coronario esté directamente relacionada con el intervalo más corto entre el comienzo de los síntomas y la administración de EK).

La EK es una droga cuyas acciones y efectos colaterales son ensayados desde 1959; el riesgo de su utilización es la presencia de complicaciones hemorrágicas serias.

Hay numerosos estudios que analizan la incidencia de reperfusión con la administración de estreptoquinasa (asociando variables clínicas, electrocardiográficas y enzimológicas con la repermeabilización del vaso ocluido); sin embargo el logro de la reperfusión no es sinónimo de evitar que el sector amenazado evolucione hacia la necrosis.

Por otro lado, la recuperación de la función ventricular, al restaurar el flujo sanguíneo no es inmediata, debido al fenómeno de conmoción isquémica, lo que obliga a valorar tardíamente la función ventricular luego de la administración de EK.

En líneas generales, el objetivo de este trabajo es determinar si la EK endovenosa, en las primeras horas del IAM, provoca cambios electrocardiográficos y enzimáticos sugestivos de reperfusión, y si ello se asocia con reducción del área del IAM y con mejoría de la función ventricular.

OBJETIVOS

1. Determinar si la infusión endovenosa rápida de estreptoquinasa produce variaciones en el pico y tiempo del pico de las enzimas miocárdicas.

2. Valorar las modificaciones que esta terapéutica puede inducir sobre la duración del dolor y la evolutividad de los cambios electrocardiográficos.

3. Determinar la utilidad de la estreptoquinasa para lograr mejoría de la función ventricular evaluada por ventriculograma radioisotópico en reposo.

4. Analizar la incidencia de complicaciones, cuando este agente trombolítico es infundido en altas dosis y en forma rápida.

MATERIAL Y METODO

La población está integrada por 39 pacientes menores de 70 años que ingresaron a la Unidad Coronaria por un infarto agudo de miocardio con menos de 16 horas de evolución.

El diagnóstico de necrosis miocárdica se funda-

mentó en por lo menos dos de los siguientes criterios:

a) Dolor anginoso típico de insuficiencia coronaria de más de 30 minutos de duración.

b) Elevación de las enzimas cardíacas (CPK, CPK-MB, TGO, LDH) con el desarrollo de una curva característica de necrosis.

c) Cambios electrocardiográficos sugestivos de necrosis transmural.

A partir de esta población se conformaron dos grupos:

Grupo EK (18 pacientes), que reunía los siguientes criterios:

a) Menos de 4 horas de evolución de los síntomas.

b) Supradesnivel persistente de por lo menos 1 mm del segmento ST.

c) No remisión del cuadro con la infusión endovenosa de nitroglicerina.

d) Ausencia de contraindicaciones para la infusión endovenosa de estreptoquinasa.

Fueron contraindicaciones para la administración sistémica de esta droga: antecedentes de hemorragias recientes, accidente cerebrovascular en los dos meses previos, antecedentes de intervenciones quirúrgicas o punciones arteriales o venosas en los diez días anteriores. Se consideró también como contraindicación absoluta la hipertensión arterial severa, con más de 200 mmHg de presión sistólica y 110 mmHg de presión diastólica, cuando la misma no era controlada con el tratamiento médico.

Grupo No EK (21 pacientes), con más de cuatro horas de evolución de los síntomas, pero no más de 16 horas, independientemente de la presencia de dolor y de la evolutividad electrocardiográfica de la necrosis. Los pacientes del Grupo EK con contraindicación para la administración de trombolíticos o anticoagulantes fueron integrados en este grupo.

El Grupo EK recibió nitroglicerina endovenosa (50-150 γ /minuto) inicialmente, y ante la persistencia del cuadro y en forma simultánea estreptoquinasa. La infusión de la misma fue preparada con 1.500.000 U diluidas en 100 cc de dextrosa al 5% suministrada en goteo, a razón de 35 macrogotas/minuto (60 minutos de infusión). Previo a la EK se administraron 5.000 unidades de heparina endovenosa y 0,5 g de ácido acetilsalicílico por la misma vía. En los cuatro días siguientes el paciente continuó con heparina endovenosa suficiente para mantener el tiempo de coagulación y/o el KPTT de dos a cuatro veces el valor control (20.000-35.000 U/día), continuando luego la administración de dicumarínicos por vía oral, hasta lograr

un *quick* del 15 % al 25 % del valor normal.

El Grupo No EK recibió tratamiento convencional. Este también incluyó la administración de nitroglicerina endovenosa si el paciente persistía con dolor al ser hospitalizado.

El tratamiento de las complicaciones del infarto siguió las mismas pautas en ambos grupos.

Al ingreso se efectuó monitoreo electrocardiográfico continuo durante los primeros cuatro días. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca se fundamentó en los criterios clínicos habituales, al igual que el diagnóstico de angina de pecho postinfarto. El reinfarcto requirió también la presencia de por lo menos dos de los tres criterios anteriormente señalados para su diagnóstico.

En ambos grupos se efectuaron determinaciones seriadas de CPK y CPK-MB. La primera muestra de sangre se obtuvo al ingreso y las siguientes cada 4 horas (considerando hora cero la del comienzo del dolor) hasta las primeras 12 horas; luego, cada 8 horas hasta las 48 horas y luego cada 12 horas hasta las 96 horas. Se obtuvo así el valor máximo de CPK y CPK-MB y el tiempo desde el comienzo del dolor al pico del valor enzimático. Se consideró pico máximo sólo cuando se dispuso de uno o varios valores de ascenso, lo cual permitió confirmar que el valor considerado como tal era realmente el nivel máximo de concentración.

Se realizó un primer trazado electrocardiográfico al ingreso a la Unidad Coronaria para ambos

grupos y a las 2, 4, 12 y 24 horas, y luego diariamente hasta el cuarto día. En todos los casos la hora cero fue la del comienzo del dolor. Se evaluó la evolución en el tiempo del supradesnivel del ST en las derivaciones de máximo cambio. Se consideró en especial el tiempo desde el comienzo del dolor hasta la nivelación del segmento ST. En ambos grupos se realizó un ventriculograma radioisotópico de reposo dentro de las primeras 48 horas del comienzo del dolor (ventriculograma radioisotópico agudo) y un segundo estudio entre los 15 y 21 días de evolución (ventriculograma radioisotópico subagudo).

El cálculo de la fracción de eyección se realizó según la técnica habitual. Para el análisis de la motilidad regional se empleó la vista oblicua anterior izquierda a 45°. Además se empleó la vista anteroposterior para completar la visualización de la motilidad en los diferentes segmentos ventriculares.

Se empleó el siguiente score de motilidad regional: -1: disquinesia; 0: aquinesia; 1: hipoquinesia severa; 2: hipoquinesia leve; 3: normal.

La insuficiencia cardíaca fue tratada según criterios del centro, esto es, vasodilatadores y diuréticos. La digital se empleó en las arritmias supraventriculares. Para el cuadro de angina de pecho, en la mayoría de los casos se utilizó un esquema de dos drogas (betabloqueantes y bloqueantes cálcicos). La cirugía de revascularización

ESTREPTOQUINASA SISTEMICA EN EL INFARTO AGUDO

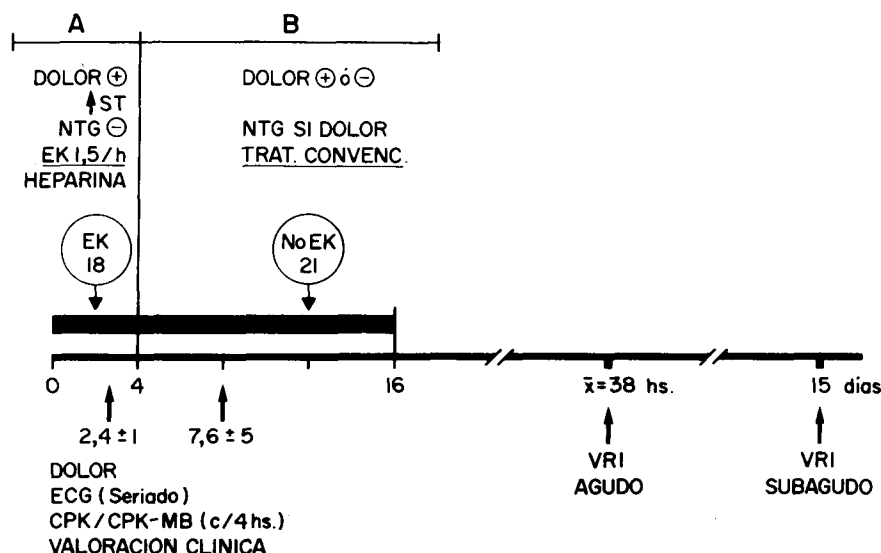


Fig. 1

se indicó ante la presencia de un cuadro de insuficiencia coronaria postinfarto sin respuesta adecuada al tratamiento médico.

Las pruebas de significación estadística empleadas fueron: Chi cuadrado (χ^2); Chi cuadrado con la corrección de Yates; Fisher; Kolmogorov-Smirnov; Test de Wilcoxon.

La Figura 1 resume la metodología empleada en este trabajo.

RESULTADOS

El 100% de los pacientes en el Grupo EK y el 76% en el Grupo No EK presentaban dolor al ingreso. Asimismo, el tiempo síntomas-admisión fue $2,4 \pm 1$ hora en el Grupo EK y $7,6 \pm 5$ en el Grupo No EK. Ambas diferencias son debidas al diseño del protocolo.

El ventriculograma radioisotópico agudo y subagudo se efectuó en el mismo período evolutivo

para ambos grupos (Tabla 1).

Ambas poblaciones fueron comparables en un conjunto de variables analizadas (Tabla 2).

La duración del dolor en el Grupo EK ($3,4 \pm 2,3$ horas) fue menor que en el Grupo No EK ($5,9 \pm 3,3$ horas), pero esta diferencia no fue significativa. Por el contrario, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta nivelación del ST fue significativamente menor en el Grupo EK con respecto al No EK ($2,6 \pm 1,5$ vs $14,7 \pm 7,6$ horas, $p < 0,001$).

El valor máximo de CPK y de CPK-MB no difirió significativamente en ambos grupos. Pero el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el pico de CPK fue menor en el Grupo EK ($15,5 \pm 5,6$ horas) que en el Grupo No EK (23 ± 8 horas, $p < 0,005$) (Fig. 2).

Esta diferencia se mantuvo para el tiempo entre el inicio de los síntomas y el pico de CPK-MB, y

Tabla 1

	EK	No EK	p
Síntomas/VRI agudo (horas)	34 ± 20	39 ± 23	NS
Síntomas/VRI subagudo (días)	16 ± 4	$15,4 \pm 3,1$	NS

Tabla 2

Antecedentes	EK (18 pac.)	No EK (21 pac.)	P
Edad	$56 \pm 8,4$	58 ± 12	NS
Sexo masculino	16	17	NS
Angina crónica	6	7	NS
Angina inestable	9	12	NS
Infarto previo	3	1	NS
Insuficiencia cardíaca previa	1	1	NS

Tabla 3

	EK	No EK	p
Duración dolor (horas)	$3,4 \pm 2,3$	$5,9 \pm 3,3$	NS
Síntomas/nivel del ST (horas)	$2,6 \pm 1,5$	$14,7 \pm 7,6$	$< 0,001$
Síntomas/pico CPK (horas)	$15,5 \pm 5,6$	23 ± 8	$< 0,005$
Síntomas/pico CPK-MB (horas)	$13,2 \pm 5,9$	$22 \pm 7,5$	$< 0,05$
Pico CPK	961 ± 611	1.020 ± 528	NS
Pico CPK-MB	$39,4 \pm 27$	57 ± 30	NS

Tabla 4

Localización ECG	EK (18 pac.)	No EK (21 pac.)
Inferior o diafragmático	9	9
Anterior:		
Anteroseptal	6	5
Anterior extenso	3	7

Tabla 5

	EK	No EK	p
VRI agudo	$47,5 \pm 13,8$	$35,4 \pm 10,3$	$< 0,05$
VRI subagudo	$45,7 \pm 15,5$	$34,5 \pm 13,2$	$< 0,05$

Tabla 6

Complicación	EK (18 pac.)	No EK (21 pac.)	p
Insuficiencia cardíaca	1	9	$< 0,01$
Trastornos de conducción	—	2	NS
Expansión área necrosis	—	6	$< 0,05$
Angina postinfarto	5	3	NS
Cirugía revascularización	4	3	NS
Mortalidad	2	2	NS

también resultó significativa.

La Tabla 3 resume la totalidad de las variables anteriormente mencionadas.

En el Grupo EK, 9 pacientes presentaban infarto anterior y 9 inferior o posterior. En el Grupo No EK, en 12 la localización fue anterior y en 9 inferior o posterior. De los 21 enfermos con infarto anterior, 7 en el Grupo No EK tenían extensión hacia región anterolateral y lateral alta; por el con-

trario, sólo 3 en el Grupo EK presentaban tal distribución (Tabla 4).

El ventriculograma radioisotópico de la etapa aguda no fue disponible en 2 pacientes del grupo EK que fallecieron en las primeras semanas de evolución y en otros 3 pacientes del Grupo No EK (dos que fallecieron y uno que fue intervenido antes de la evaluación de la función ventricular).

La fracción de eyección en el período agudo fue

ESTREPTOKINASA SISTEMICA EN EL INFARTO AGUDO

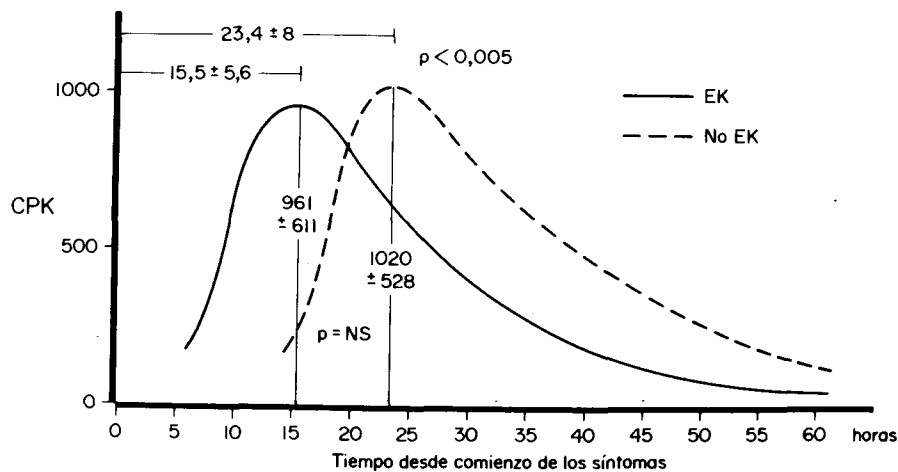


Fig. 2

ESTREPTOKINASA SISTEMICA EN EL INFARTO AGUDO

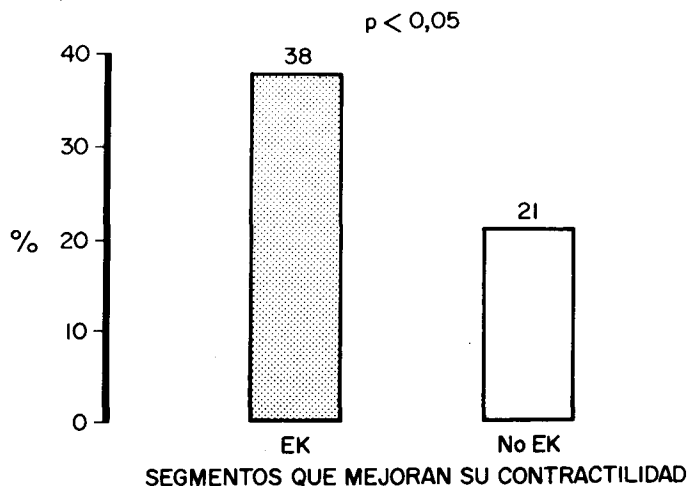


Fig. 3

mayor en el Grupo EK que en el Grupo No EK y esta diferencia fue significativa ($p < 0,005$) (Tabla 5).

La fracción de eyección en el período subagudo también resultó superior en el Grupo EK con respecto al No EK ($p < 0,05$) (Tabla 5). No hubo diferencias significativas en ambos grupos entre la fracción de eyección del período agudo y la del período subagudo.

Con respecto a la motilidad regional, el 38% de los segmentos analizados en el Grupo EK mejoraron por lo menos un punto en su score; el resto de los segmentos no se modificaron o empeoraron. En el Grupo No EK sólo el 21% de los segmentos mejoró y la diferencia con el grupo anterior fue significativa (Fig. 3).

Evolución

Nueve pacientes (43%) del Grupo No EK presentaron insuficiencia cardíaca izquierda de grado variable y dos de ellos también trastornos de conducción intraventricular. Seis pacientes de este mismo grupo desarrollaron expansión del sector necrótico. La angina postinfarto en los primeros veinte días de evolución fue algo más frecuente en el Grupo EK (Tabla 6).

Finalmente, dos pacientes del Grupo EK fallecieron (uno de ellos por un accidente cerebrovascular hemorrágico y el otro por un cuadro de sepsis sistémica). En el Grupo No EK también dos pacientes fallecieron (uno como consecuencia de insuficiencia cardíaca intratable y el otro posteriormente a la cirugía de revascularización coronaria (Tabla 6).

Con respecto a las complicaciones por el tratamiento fibrinolítico, un paciente, como ya se indicó, falleció como consecuencia de un accidente cerebrovascular hemorrágico. Los restantes enfermos no presentaron manifestaciones hemorrágicas de significación.

Durante la infusión de EK no se registró hipotensión o arritmias graves.

DISCUSION

El estudio no fue controlado y la terapéutica difirió en varios aspectos, no sólo en la administración de EK, ya que en los pacientes que recibieron el trombolítico la infusión de nitroglicerina fue precoz; por otro lado, los grupos analizados se encontraban en diferentes períodos evolutivos de la enfermedad.

Este diseño fue adoptado debido a que el número de pacientes que ingresa a nuestro centro con menos de cuatro horas de evolución de un infarto agudo de miocardio es relativamente es-

caso como para poder conformar dos grupos comparables de placebo y EK. Asimismo, cuando este protocolo fue iniciado había fuertes evidencias que sugerían que el tratamiento trombolítico precoz podría reducir el área del infarto en forma significativa. Por ello se consideró inadecuado no brindar esta propuesta terapéutica a los pacientes que reunían los criterios para el tratamiento trombolítico.

Se puso especial énfasis en evaluar la función ventricular en igual período evolutivo en ambos grupos, con la intención de corregir las diferencias que surgen de la mejoría espontánea de la misma, durante las fases iniciales del IAM.

El protocolo de administración de EK empleado consistió en una elevada dosis (1.500.000 U) administrada en un corto tiempo (una hora). Este esquema, que ha sido recomendado previamente,³⁻⁵ permite una alta concentración del agente a nivel del trombo, y con ello una mayor incidencia de reperfusión.

La tasa de reperfusión valorada por coronariografía³⁻⁵ para EK endovenosa es aproximadamente del 65% al 70% (algo inferior a cuando es administrada por vía intracoronaria).⁶ Como veremos, después esto se ve compensado por la mayor precocidad en la implementación de la terapéutica.

Varios autores han comunicado que en presencia de reperfusión una proporción mayor de la CPK alcanza la circulación sistémica, en forma más precoz que la evolución de los síntomas.⁷⁻¹³ El Grupo EK presentó un pico precoz de CPK y CPK-MB (aproximadamente a las 15 horas de evolución), sugestivo de que, como grupo, tuvo una mayor incidencia de reperfusión. Por el contrario, el Grupo No EK tuvo un pico tardío, cercano a las 23 horas de evolución. Hallazgos similares a estos valores fueron comunicados por otros autores.⁷⁻¹⁰ La precocidad del pico enzimático ha sido empleada como un índice directo de reperfusión, aunque el valor óptimo de tiempo al pico de CPK, que define con mayor exactitud dicha reperfusión, no ha sido aclarado. En una reciente comunicación se describe que la incidencia de reperfusión fue de 85% si el pico de CPK ocurría a las 4 horas, 60% para las 8 horas y sólo el 55% si el mismo se hallaba cercano a las 12 horas.¹⁴

Debido a la dificultad en emplear un determinado valor como índice seguro de reperfusión, el análisis se efectuó sobre el tipo de tratamiento implementado, y no sobre un criterio indirecto de reperfusión, como es la precocidad del pico de la creatinfosfoquinasa. Por ello, los grupos fueron conformados por el tratamiento recibido (EK vs No EK) y no por el resultado obtenido: reperfun-

dido vs no reperfundido. Asimismo es posible que un porcentaje de pacientes en el Grupo No EK pueda haber experimentado reperfusión espontánea. No es conocido con exactitud en qué porcentaje de casos ocurre la trombolisis espontánea, pero probablemente resulte cercano al 20%.^{15, 16}

El Grupo EK presentó asimismo una menor duración del dolor, aunque el valor de este dato es relativo, ya que otras medidas pueden haber influido en ese sentido. De mayor significación es la evolución rápida de la nivelación del segmento ST en el Grupo EK.

En esta población, dicha evolución electrocardiográfica se asoció con un pico precoz de CPK. De este modo puede considerarse que ambos son hallazgos indirectos de reperfusión.^{7, 8}

Los pacientes del Grupo EK tuvieron menor área de infarto respecto del Grupo No EK. Esta conclusión se basa en varios aspectos: en primer lugar, el pico máximo de CPK y de CPK-MB, como así también el área de la curva, fueron similares en ambos grupos. Esto, en presencia de reperfusión que implica una mayor proporción de CPK que alcanza la circulación para igual área de infarto, sugiere una menor extensión de la necrosis. Este hallazgo indirecto, sugestivo de menor masa infartada, ha sido comunicado en un estudio cooperativo que comprendía un elevado número de pacientes.¹⁰

En segundo lugar, el Grupo No EK presentó mayor extensión electrocardiográfica para la localización anterior, ya que en él fue mayor la proporción de infarto anterior extenso y lateral alto.

En tercer lugar, la fracción de eyección, tanto en la fase aguda como en la subaguda, fue significativamente inferior en este mismo grupo.

Finalmente, los hallazgos anteriores coincidieron con una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca izquierda clínica en el Grupo No EK con respecto al Grupo EK.

Ambos grupos fueron comparables en relación a un conjunto de variables indicativas de cardiopatía previa, como el antecedente de angina de pecho e infarto de miocardio, antecedentes de falla de bomba, etc. De esta forma, la enfermedad cardíaca anterior al infarto de miocardio no parece haber influenciado significativamente la función ventricular ni la evolución clínica postnecrosis. La menor extensión de la necrosis en el Grupo EK puede deberse a que el sector amenazado fue originalmente de menos extensión que en el Grupo No EK. Sin embargo no puede excluirse que cuando se efectuó la primera valoración de la función ventricular en los pacientes que recibieron EK (ventriculograma radioisotópico agudo)

ya podría haberse recuperado parte de la función.

El ventriculograma radioisotópico en el período subagudo comprobó una recuperación de la alteración regional de la contracción en el Grupo EK. Esta recuperación tardía de la contracción es compatible con un estado de atontamiento o confusión postisquémica.

Son numerosos los trabajos que han demostrado que el miocardio amenazado durante la fase aguda, que no evoluciona a la necrosis, no recupera su acortamiento normal en forma inmediata sino después de un período variable.^{3, 17, 18}

Estas alteraciones no son detectadas por la fracción de eyección global del ventrículo izquierdo, debido a la hiperquinesia de los sectores no comprometidos. La conveniencia de valorar la mejoría del acortamiento, por la terapia trombolítica, a través del movimiento regional y no por la fracción de eyección global, ha sido también comunicada previamente.⁶

La mayor incidencia de angina postinfarto es también compatible con la limitación del área de necrosis, pero con la persistencia de una lesión residual capaz de conducir a insuficiencia coronaria posterior. La angina postinfarto es un hallazgo más frecuente en pacientes sometidos a tratamiento trombolítico, y también en aquellos que presentan necrosis sin desarrollo de onda Q, en los cuales existe una alta incidencia de reperfusión espontánea.¹⁶

Como conclusión, los pacientes del Grupo EK presentaban una reperfusión precoz y también un conjunto de hallazgos compatibles con menor área de infarto y mayor recuperación de la motilidad regional. Esto sería la expresión de un sector miocárdico inicialmente amenazado que no progresó a la necrosis.

Es evidente que los diferentes hallazgos en ambos grupos pueden deberse no sólo a la administración del agente trombolítico, sino a otras causas. En primer lugar, el tratamiento difirió en la administración de EK y en la infusión precoz de nitroglicerina, calmantes y sedantes. Estas medidas, implementadas en la fase inicial del infarto, pueden, aunque ello no ha sido confirmado, conducir a una disminución del área de necrosis. Hay fuertes evidencias clínicas, así como datos recopilados de la bibliografía, en el sentido de que la nitroglicerina puede alterar el curso evolutivo del infarto.¹⁹

En definitiva, no puede excluirse que la atención médica precoz, más allá del tratamiento trombolítico, podría incluir un conjunto de medidas no perfectamente cuantificables, capaces de modificar la extensión final del infarto.

Por otro lado, el tratarse de dos poblaciones en diferente período evolutivo puede también hacer difícil concluir si las diferencias halladas son exclusivamente debidas al tratamiento con EK.

Los aspectos anteriormente considerados pueden en parte ser responsables de la menor extensión del área infartada del Grupo EK con respecto al Grupo No EK. De mayor significación es la mejoría espontánea del movimiento regional hallada en el período subagudo en el Grupo EK, que sugiere que la EK puede interrumpir el curso evolutivo del IAM. Esto es coincidente con un conjunto de estudios que, utilizando diferentes "puntos finales", han demostrado la utilidad del tratamiento trombolítico. En efecto, la mejoría del acortamiento,^{10, 15, 20} la menor extensión enzimática de la necrosis¹⁰ y la reducción de la mortalidad aguda (aunque esto último sólo se demostró para la localización anterior),²⁰ han sido confirmadas por diferentes autores.

Entre los muchos factores que han sido asociados con mayor efectividad para reducir el área de necrosis, la precocidad de la infusión del agente trombolítico es de la mayor importancia.²⁰⁻²⁴

En la serie presentada, el período entre el comienzo de los síntomas y la admisión fue de $2,4 \pm 1$ hora, y la infusión de EK fue iniciada sólo unos minutos después del ingreso, por lo que el tratamiento se instaló en una fase relativamente precoz del proceso. Esto puede explicar los hallazgos del presente trabajo.

Es conocido que la administración por vía sistémica ofrece una menor tasa de reperfusión, según ya ha sido señalado anteriormente, y una discreta mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas. Pero también es cierto que permite iniciar el tratamiento en fases mucho más precoces que cuando se administra por vía intracoronaria. Asimismo, facilita su implementación sin la necesidad de disponer de equipos de alta complejidad, por lo que puede estar al alcance de cualquier centro.

En relación con la complicaciones, un paciente falleció como consecuencia de un accidente cerebrovascular hemorrágico; los 17 restantes no presentaron complicaciones de significación. La incidencia de accidentes vinculados con el tratamiento trombolítico ha sido también motivo de un análisis especial en diferentes trabajos; la mayor parte de ellos coinciden en que la incidencia de hemorragias es escasa;⁶ aquellas que requieren transfusión no superan el 4%, con una mortalidad que alcanza al 0,5%.^{10, 20} Otras complicaciones, como la hipotensión durante la administración, no tuvieron significación clínica. Las arritmias por reperfusión ocurrieron frecuentemente, siendo en la

mayoría de los casos ritmos automáticos idioventriculares de buen pronóstico, lo cual coincide con lo comunicado en la bibliografía.²⁵

Estas complicaciones pierden significación cuando el tratamiento trombolítico es implementado en pacientes con infarto anterior extenso, grupo en el cual, como se señaló anteriormente, se ha demostrado una reducción de grado significativo en la mortalidad aguda.²⁰

El tratamiento con EK ha demostrado que puede reducir el área de infarto, recuperar la función contráctil y en algunos casos disminuir la mortalidad en la fase aguda, alterando favorablemente la historia natural del infarto de miocardio, y con ello de la cardiopatía isquémica.⁶ El presente trabajo apoya esta conclusión. Queda por definir en qué grupo de pacientes debe ser administrado y cuál es la conducta posterior. En un trabajo reciente la mejoría del pronóstico agudo se asoció con una mayor incidencia de reinfarto en el período de seguimiento, y ello a su vez con una menor expectativa de vida.¹⁰ Este y otros aspectos deben ser evidentemente motivo de estudios posteriores.

SUMMARY

A total of 39 patients with AMI and less than 16 hours since the onset of symptoms were included in the present study. The patients admitted to the Coronary Care Units in the first four hours of their AMI, received 1500000 U of intravenous (IV) streptokinase (EK) in one hour and then continued with IV heparin (Group A). The patients admitted with a more than 4 but less than 20 hours evolution received conventional therapy (Group B). Repeated dosage of CK, CK-MB, and electrocardiogram (ECG) were done in both groups. In the patients in Group A, the total duration of pain (3.4 ± 2.3 hours), the time from the onset of the symptoms to the CPK peak (15.5 ± 5.6 hours), and the time from the onset of symptoms to the initial descent of the ST-segment (2.6 ± 1.5 hours**) were all less than in Group B (5.9 ± 3.3 hours, 23.4 ± 8 hours and 14.7 ± 7.6 hours respectively (* $p < 0.005$, ** $p < 0.001$). In the Group A there was a close correlation between the disappearance of pain and the initial descent of the ST-segment. No such association was found in Group B. Conclusions: In patients who received EK, an early peak of CK indicative of reperfusion is associated with relief of pain and rapid evolution of the electrocardiogram changes.*

BIBLIOGRAFIA

1. Yusuf S, MRCP, D Phil: Interventions that potentially limit myocardial size: overview of clinical trials. *Am J of Cardiol* 60: 11A-17A, 1987.
2. De Wood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *New Engl J Med* 303: 897, 1980.
3. Schroeder R: Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 67 (3): 536-548, 1983.
4. Spann J: Coronary thrombolysis by intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: acute and follow-up studies. *The Am Journ of Cardiol* 53 (6): 655-661, 1984.
5. Laffel G, Braunwald E: Thrombolytic therapy. A new strategy for the treatment of acute myocardial infarction (First of Two parts). *New Engl J Med* 311 (11): 710-717, 1984.
6. Laffel G, Braunwald E: Trombolytic therapy. A new strategy for the treatment of acute myocardial infarction (Second of Two parts). *New Engl J Med* 311 (12): 770-776, 1984.
7. Mathey D, Kick K et al: Nonsurgical coronary artery recanalization in acute transmural myocardial infarction. *Circulation* 63 (3): 489-497, 1981.
8. Ganz W: Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am Heart Journ* 101: 4-13, 1981.
9. Schwarz F, Schuler G et al: Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: correlations among serum enzyme, scintigraphic and hemodynamic findings. *The Am Journ of Cardiol* 50: 32-38, 1982.
10. The ISAM Study Group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM). *New Engl J Med* 314 (23): 1465-1470, 1986.
11. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR: Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 61: 1048-1056, 1978.
12. Ganz W: Nonsurgical reperfusion in evolving myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1: 1247-1253, 1983.
13. Blank H, Von Hardenberg D, Cohen M et al: Patterns of creatinekinase release during acute myocardial infarction after non-surgical reperfusion: comparison with conventional treatment and correlation with infarct size. *J Am Coll Cardiol* 3: 675-680, 1984.
14. Gore JM, Roberts R, Montero A, Dalen J: Timi investigators. Caution in the use of timing of peak creatinekinase (CK) as a marker for reperfusion. *Circulation (Abstracts Part II)* 72 (4), October 1985.
15. Ong L, Reiser P, Coromilas J, Scherr L, Morrison J: Left ventricular function and rapid release of creatinekinase MB in acute myocardial infarction: evidence for spontaneous reperfusion. *New Engl J Med* 309: 1-6, 1983.
16. Huey B, Mihai G et al: Acute non-Q wave myocardial infarction associated with early ST segment elevation: evidence for spontaneous coronary reperfusion and implications for thrombolytic trials. *J Am Coll* 9: 18-25, 1987.
17. Ellis S: Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1: 1047-1055, 1983.
18. Braunwald E, Kloner R: The stunned myocardium prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146-1149, 1982.
19. Yusuf S, Collins R: IV nitroglycerin (NG) and nitroprusside (9NP) therapy in acute myocardial infarction reduces mortality: evidence from randomized controlled trials (RACTS). *Circulation* 72 (Suppl 3) III-224, 1985 (Abstract).
20. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 397-401, February 1986.
21. Ganz W, Geft I, Shäh PK et al: Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 53: 1209-1216, 1984.
22. Mathey D, Schofer J et al: Intravenous urokinase in acute myocardial infarction. *Am J of Cardiol* 55: 878-882, 1121-1128, 1985.
23. Sreehan F, Mathey D et al: Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 71: 1121-1128, 1985.
24. Kireb G, Weiss A, Hasin Y, Appelbaum D, Welber S, Rozenman Y et al: Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *New Engl J Med* 313 (22): 1384-1389, 1985.
25. Goldberg S, Greenspon A et al: Reperfusion arrhythmia: a marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 105: 26-32, 1983.