

**Artículo de revisión**

# Eficacia y seguridad de la trombólisis intracoronaria con estreptoquinasa en pacientes con infarto agudo al miocardio

José Roberto Durán Navarro,\* Jorge Acuña,\*\*  
 Mauricio Kuri Ayache,\*\* Carlos Rafael Sierra Fernández,\*\*\*  
 Manuel Ben Adoniram Gaxiola Macías,\*\* Xenia Serrano Valdés\*\*\*\*

**RESUMEN**

**Introducción:** El infarto agudo al miocardio continúa siendo una de las causas más importantes de mortalidad a nivel mundial. Los avances recientes han logrado reducir en gran medida su mortalidad, sin embargo, en la era postreperfusión nuevos retos se han presentado. En este sentido, el empleo de trombólisis intracoronaria se plantea nuevamente como una terapia eficaz en los pacientes que son llevados a angiografía y que muestran una importante carga de trombo intracoronario. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en Medline, PubMed, EMBASE, UKCRN y LILACS, y se obtuvieron 116 artículos que hacían referencia al tema. De estos, quedó un conglomerado final para la revisión sistemática y el metaanálisis de ocho artículos que cumplieron con los criterios de inclusión; todos ellos fueron estudios clínicos aleatorizados. Como desenlaces finales se analizó lo siguiente: la muerte a treinta días, la muerte a un año, sangrado mayor y cambio en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. **Resultados y análisis:** Esta revisión incluyó a 1,437 sujetos. La mortalidad temprana se redujo significativamente (OR 0.4, IC del 95% 0.245 a 0.689,  $p < 0.0001$ ) en los pacientes que fueron sometidos a trombólisis intracoronaria. El efecto persistió en la evaluación a un año (OR 0.52; IC 95% 0.33 a 0.81,  $p = 0.004$ ). Hubo una frecuencia mayor de eventos hemorrágicos en el grupo de trombólisis intracoronaria con una tendencia marcada hacia la significancia estadística, pero sin poder alcanzarla (OR 3.6, IC 95% 0.89 a 15.4,  $p = 0.06$ ). La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue mayor en aquellos pacientes que fueron sometidos a trombólisis intracoronaria (DME 0.56; IC 0.36-0.76). **Conclusiones:** La trombólisis intracoronaria disminuye la mortalidad a un mes y a un año, y tiene una magnitud de efecto importante y una adecuada significancia estadística sin aumentar el riesgo de sangrado significativamente. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, evaluada durante la hospitalización, fue más alta en aquellos pacientes que fueron trombolizados. Debido al interés creciente que hay en cardiología en esta línea de investigación, se espera que se publiquen más estudios al respecto, puesto que las terapias trombolíticas intracoronarias no están bien estandarizadas y falta mayor evidencia para su difusión.

**Palabras clave:** Trombólisis intracoronaria, estreptoquinasa, infarto agudo al miocardio.

\* Cardiólogo Clínico, egresado de la especialidad de Cardiología Intervencionista.

\*\* Cardiólogo Clínico y actual Fellow de la especialidad de Cardiología Intervencionista.

\*\*\* Cardiólogo Clínico, actual Fellow de la especialidad de Electrofisiología y Jefe de Residentes de Cardiología.

\*\*\*\* Médico Anestesiólogo Cardiovascular.

Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

*Correspondencia:*

Dr. José Roberto Durán Navarro  
 E-mail: jrdhuran@hotmail.com

Recibido para publicación: 20 de octubre de 2013

Aceptado: 03 de diciembre de 2013

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/archivosdemedicinadeurgencia>

**ABSTRACT**

**Introduction:** Acute myocardial infarction remains one of the major causes of mortality worldwide. Recent advances have greatly reduced mortality; however, new challenges arise in the post-reperfusion era. The use of intracoronary thrombolysis arises again as an effective therapy in patients who are taken to angiography showing a significant burden of intracoronary thrombus. **Methods:** A search was performed in Medline, PubMed, EMBASE, UKCRN and LILACS, obtaining 116 articles that referred to the subject. From this, we got a final conglomerate for the systematic review and meta-analysis of eight articles that met the inclusion criteria, all randomized trials. The following final outcomes were analyzed: death at thirty days, death at a year, major bleeding and change in ejection fraction of the left ventricle. **Results and analysis:** This review included 1,437 subjects. Early mortality was significantly reduced ( $OR\ 0.4,\ 95\% CI\ 0.245-0.689,\ p < 0.0001$ ) in patients who underwent intracoronary thrombolysis. The effect persisted in the evaluation at one year ( $OR\ 0.52,\ 95\% CI\ 0.33\text{ to }0.81,\ p = 0.004$ ). There was a higher frequency of bleeding events in the group of intracoronary thrombolysis, with a strong trend toward statistical significance, but without reaching it ( $OR\ 3.6,\ 95\% CI\ 0.89\text{ to }15.4,\ p = 0.06$ ). The ejection fraction of the left ventricle was higher in patients who underwent intracoronary thrombolysis ( $SMD\ 0.56,\ CI\ 0.36-0.76$ ). **Conclusions:** Intracoronary thrombolysis reduces mortality at one month and at one year, it has a significant impact and magnitude of proper statistical significance without significantly increasing the risk of bleeding. The ejection fraction of the left ventricle, evaluated during hospitalization is higher in patients who were thrombolyzed. With the growing interest among cardiologists in this research area, it is expected that further studies are published, since intracoronary thrombolytic therapies are not well standardized and more evidence is needed.

**Key words:** Intracoronary thrombolysis, streptokinase, acute myocardial infarction.

**RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS**

En los pacientes con infarto agudo al miocardio, la recanalización urgente de las arterias coronarias trombosadas ha sido uno de los objetivos indispensables para la mejoría en su supervivencia. En esta búsqueda, los medicamentos trombolíticos fueron de vital importancia en la década de los ochenta, tanto en su administración intravenosa como intracoronaria; sin embargo, posteriormente, fueron desplazados casi por completo por el intervencionismo coronario percutáneo (ICP), el cual se fue volviendo una técnica más común y fue diseminándose a lo largo de todo el mundo. No obstante, recientemente se ha observado que las intervenciones percutáneas en las arterias con abundante cantidad de trombo no obtienen los resultados clínicos ni angiográficos esperados, por lo que se ha retomado el uso de los trombolíticos intracoronarios para mejorar dichos resultados.

Esta revisión confirma que el tratamiento trombolítico puede reducir la mortalidad tanto a corto como a largo plazo a pesar de los riesgos hemorrágicos, a la vez que responde a las interrogantes acerca de la supervivencia a largo plazo y la tasa de los eventos hemorrágicos mayores. A razón de existir una mínima cantidad de estudios en las últimas dos décadas, se necesitan estudios recientes que comparen la combinación de la técnica de intervencionismo coronario percutáneo con la trombólisis intracoronaria para poder contestar de manera confiable las preguntas planteadas.

**ANTECEDENTES**

La cardiopatía isquémica constituye una de las primeras causas de mortalidad a nivel mundial.<sup>1</sup> El advenimiento

de la terapia de reperfusión en la década de los ochenta en el siglo pasado logró, como pocas estrategias terapéuticas, una reducción sin precedentes en la tasa de mortalidad por infarto agudo al miocardio. Para finales de 1970, la mortalidad por infarto agudo al miocardio en los Estados Unidos rondaba los 450 fallecimientos anuales por cada 100,000 habitantes. Tras la introducción de las técnicas de reperfusión, vieron la luz estudios clásicos en la cardiología como el GISSI en 1986, el TIMI 1 en 1985, e ISIS 2 en 1988; estos estudios posicionaron a la angioplastia primaria y la trombólisis endovenosa como las terapias de reperfusión de elección en los pacientes con infarto agudo al miocardio.<sup>2-4</sup> La introducción de las estatinas, los inhibidores de la ECA y las nuevas generaciones de stents han logrado una reducción de la mortalidad aún mayor, rondando hoy en día, tasas menores a los 150 fallecidos por cada 100,000 habitantes. Pocos éxitos de esta magnitud se han conocido en la medicina moderna.

Durante las primeras etapas de la terapéutica fibrinolítica se ensayaron diversas rutas de administración del agente fibrinolítico. La estreptoquinasa intracoronaria surgió como una alternativa lógica para administrar de forma local una dosis pequeña del medicamento con resultados inmediatos en la recuperación del flujo coronario. Sin embargo, a pesar de lo contradictorio del hecho de que una dosis local del fibrinolítico pudiera ser segura y eficaz, los primeros resultados de estudios multicéntricos aleatorizados en los años ochenta demostraron que la estreptoquinasa intravenosa es una alternativa segura y eficaz.<sup>6-8</sup> La difusión de la reperfusión mecánica mediante angioplastia ha contribuido, incluso, a desplazar a la misma reperfusión farmacológica, y dejó en el olvido a la terapia fibrinolítica intracoronaria.

El intervencionismo coronario percutáneo primario se ha establecido como una estrategia de reperfusión idónea en el contexto de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Sin embargo, el daño miocárdico no termina con la recuperación del flujo coronario epicárdico tras una angioplastia primaria y tras la embolización del trombo coronario a la circulación distal. Los eventos de no reflujo limitan en muchos casos que la reperfusión epicárdica se traduzca en una reducción de la extensión del infarto y en la conservación de la función y geometría ventricular.

Se han postulado diversas hipótesis que señalan que la embolización distal es la causa por la que algunos pacientes no experimentan un beneficio ostensible en la función ventricular izquierda, a pesar de tener una reperfusión epicárdica completa. Sin embargo, el empleo de dispositivos de protección distal que evitan la embolización no ha demostrado mejorar el desenlace de los pacientes sometidos a angioplastia primaria.<sup>10</sup> A raíz de estas evidencias se ha llegado a pensar que la microvasculatura lesionada en un síndrome coronario agudo puede favorecer la formación de trombos locales que comprometen aún más la perfusión tisular. En este mismo sentido ha cobrado nueva vida la estrategia de fibrinólisis intracoronaria —ahora reservada para pacientes con importante carga de trombo intracoronario y con evidencia de afección en la microvasculatura distal—.<sup>11</sup>

## OBJETIVOS

El objetivo del presente artículo es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento trombolítico en el infarto agudo al miocardio. Para ello, valoraremos lo siguiente:

1. La existencia o no de una disminución en la mortalidad temprana con el tratamiento trombolítico intracoronario.
2. Determinar el riesgo de hemorragia mayor con el tratamiento trombolítico intracoronario.
3. La reducción de la mortalidad en el seguimiento a un año.
4. La mejoría de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo con terapia intracoronaria.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

**Tipos de estudio:** Se incluyeron ensayos aleatorios en donde se utilizó tratamiento trombolítico comparado con la terapia convencional en pacientes con un infarto agudo al miocardio desde 1980 hasta la fecha. A la vez se incluyeron todos aquellos pacientes que

fueron analizados originalmente según la intención de su tratamiento.

**Tipos de participantes:** Fueron elegibles los ensayos que incluían a los pacientes con infarto agudo al miocardio en las primeras doce horas del evento.

**Tipos de intervención:** Agente y dosis: se incluyó un fármaco trombolítico, la estreptoquinasa (SK), administrado en cualquier dosis intraarterial.

**Tipo de comparación:** Se comparó la terapia convencional versus trombólisis intracoronaria.

**Tipo de puntos finales en la comparación:** 1) Mortalidad debido a todas las causas durante los primeros 30 días. 2) Hemorragia mayor: sangrado que ocasionaba la muerte, sangrado intracraneal o sangrado asociado con ≥ 3 g de hemoglobina que requeriera transfusión o cirugía. 3) Muerte en el periodo de seguimiento de un año. 4) Fracción de expulsión medida por ventriculografía radioisotópica de primer paso.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

**Tipos de estudios:** Estudios observacionales, que no fueran aleatorizados, retrospectivos o cualquier tipo de revisión sistemática previa con o sin metaanálisis.

**Tipos de participantes:** Pacientes menores de 18 años.

**Tipos de intervención:** Toda trombólisis intracoronaria con otros trombolíticos, así como pacientes que se les haya realizado una angiografía intracoronaria percutánea.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN TIPO PICO

En los pacientes con infarto agudo al miocardio, ¿el uso de trombólisis intracoronaria es efectivo y seguro comparado con la terapia convencional?

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura médica desde 1970 hasta la fecha en buscadores globales y regionales empleando los Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH, acrónimo de *Medical Subject Headings*):

- *Thrombolysis/thrombolytic therapy.* Uso de fármacos fibrinolíticos que destruyen o disuelven trombos en los vasos sanguíneos:

Todos los términos MeSH:

Técnicas analíticas, diagnósticas, terapéuticas

- Terapéutica
  - Drogas
    - Terapia trombolítica
- *Intracoronary/coronary vessels: The veins and arteries of the heart*
  - Todos los términos MeSH:
    - Anatomía
    - Sistema cardiovascular
    - Vasos sanguíneos
    - Arterias
      - Arterias coronarias
- *Acute Myocardial Infarction: Necrosis of the myocardium caused by an obstruction of the blood supply to the heart*
  - Todos los términos MeSH
  - Enfermedades
    - Enfermedades cardiovasculares
    - Enfermedades del corazón
    - Isquemia miocárdica
    - Infarto del miocardio
- *Streptokinase: Fibrinolisină estreptocóccica.* Enzima producida por el estreptococo hemolítico. Funciona como activador del plasminógeno. Usada en terapia trombolítica.
  - Todos los términos MeSH
  - Químicos y drogas
  - Enzimas y coenzimas
  - Enzimas
    - Hidrolasas
    - Hidrolasas peptídicas
    - Endopeptidasas
    - Estreptoquinasa

Se inició la búsqueda en la librería Cochrane, identificando todos los posibles artículos que contestaran la pregunta de investigación. No se identificó ningún texto que pudiera resolver el cuestionamiento. Posteriormente nos dimos a la tarea de extender la búsqueda por los principales directorios de literatura médica. En el sistema Medline, buscamos en la base de datos a partir de 1970 la información, empleando los términos MeSH antes descritos: *thrombolysis and acute myocardial infarction and streptokinase and intracoronary*. Los detalles de la búsqueda se muestran a continuación: (*intracoronary [All Fields]* AND *thrombolysis [All Fields]* AND *acute [All Fields]* AND (*«myocardial infarction» [MeSH Terms]* OR (*«myocardial» [All Fields]* AND *«infarction» [All Fields]*) OR *«myocardial infarction» [All Fields]*) AND (*Clinical Trial [ptyp]* OR *Randomized Controlled Trial [ptyp]*)).

Con la búsqueda, obtuvimos 116 resultados. Al aplicar los criterios de selección designados, reducimos la búsqueda a 13 artículos. De ellos, fueron

eliminados cinco artículos que repetían información previamente consignada en trabajos ya consultados. El resultado final de la búsqueda fue de sólo ocho artículos empleables.

En el sistema EnBase también utilizamos los mismos términos MeSH: *thrombolysis and acute myocardial infarction and streptokinase and intracoronary*, pero no obtuvimos ningún resultado. Al reducir la búsqueda con los términos *thrombolysis and acute myocardial infarction and intracoronary*, se obtuvieron 160 artículos. Incluyendo exclusivamente a los ensayos clínicos, se redujo a 63 artículos. Posteriormente se excluyeron todos los que no emplearan estreptoquinasa como trombolítico, resultando en 13 artículos. De estos, ninguno cumplió los criterios de selección.

Para consultar la literatura latinoamericana recurrimos al sistema LILACS, empleando los siguientes términos: *thrombolysis and acute myocardial infarction and streptokinase and intracoronary*. Con esta búsqueda se obtuvieron 13 resultados. Se filtraron por ensayos clínicos, con lo cual no se obtuvo ningún artículo resultante.

Se amplió el espectro de búsqueda en los sistemas UKCRN, empleando los mismos términos. Se produjeron 271 resultados en dos apartados: aterotrombosis (138) y cardiovascular (271), con un gran número de artículos repetidos en ambas series. En la revisión filtrada de los ensayos clínicos se obtuvieron 13 resultados, de los cuales sólo dos fueron realizados con estreptoquinasa y en ningún caso se tuvieron los puntos desenlaces que nosotros buscamos.

Se empleó el sistema Google Académico. En la búsqueda inicial se encontraron 345 artículos. Al filtrar por ensayos clínicos, se limitó la búsqueda a 80 artículos, de los cuales sólo ocho cumplieron los criterios de inclusión, mismos que coincidieron con los encontrados en MEDLINE y que resumimos en el anexo.

## MÉTODOS DE REVISIÓN

Después de la búsqueda en la base de datos, dos investigadores seleccionaron los ensayos para la revisión que parecían cumplir con nuestros criterios de inclusión. Los estudios no publicados no fueron incluidos.

Se partió, para cada estudio, la cantidad de pacientes originales de cada grupo de tratamiento que nos permitiera un análisis del tipo intención de tratar. Para cada estudio incluido se obtuvo información acerca del método de aleatorización, cegamiento de la administración del tratamiento, cegamiento de la evaluación del resultado y qué tipo de análisis era (con intención a tratar o protocolo), evaluando la calidad metodológica de cada estudio con la herra-

mienta CONSORT. Se obtuvo el número de pacientes de los grupos de tratamiento y de control que murieron en el plazo de los primeros 30 días, aquellos que desarrollaron hemorragia mayor y los que murieron a largo plazo. A la vez, aquellos estudios que evaluaron en el ingreso y a largo plazo el impacto de la maniobra en lo concerniente a la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. La mayoría de los resultados fueron descritos claramente en los textos originales.

La definición de hemorragia mayor incluyó a los pacientes que murieron o manifestaron un deterioro clínico como resultado de la hemorragia, sangrado intracraneal, o sangrado asociado con  $\geq 3$  g de hemoglobina, que requiriera transfusión o cirugía. Se definió como temprana después del infarto como el plazo de los primeros 30 días, pues esta fue la extensión de tiempo en que se reportaron las complicaciones agudas de manera efectiva en la mayoría de estudios. Por otra parte, se incluyeron estudios que dieron seguimiento a los estudios basales y se verificó la mortalidad y complicación a largo plazo, las cuales fueron definidas como un seguimiento mínimo a los seis meses de aplicado el trombolítico.

Se calcularon los odds-ratios (OR) para cada resultado. La heterogeneidad entre los resultados del ensayo se probó mediante la prueba  $\chi^2$ . La heterogeneidad se atribuyó al diseño de los estudios, el tipo de pacientes incluidos, el uso de tratamientos concomitantes como la aspirina o la heparina, la atención secundaria durante el periodo agudo del tratamiento, o al azar. Los resultados fueron expresados en odds-ratios calculados por el método de efectos aleatorios.

## DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

El estudio *Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction*<sup>17</sup> aleatorizó a 250 pacientes que fueron tratados con estreptoquinasa intracoronaria (4,000 UI por minuto), y un grupo control al cual fue administrado un tratamiento farmacológico máximo. Se determinó la recanalización del vaso con angiografía de control, así como la fracción de expulsión y el tamaño del infarto por estudio de medicina nuclear con Taliio-201. Se hizo un seguimiento clínico a los seis meses y un año,<sup>18</sup> el cual pudo ser completado en el 97% de los pacientes. En dicho seguimiento se analizó la mortalidad, la reintervención, el reinfarto y la insuficiencia cardiaca.

Se compararon los grupos con análisis de Log-rank y se realizó un análisis de regresión logística para las variables asociadas con la mortalidad. Para los fines

de nuestro estudio, registramos los puntos finales de mortalidad y fracción de expulsión.

En el estudio *Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction*<sup>16</sup> se asignaron de forma aleatoria 124 pacientes menores de 72 años con un SICA CEST de menos de 12 horas de evolución, en uno de cuatro grupos en los que se administraron diferentes tratamientos. En el grupo uno se administró estreptoquinasa intracoronaria 2,000 UI por minuto; en el grupo dos, 0.1 mg de nitroglicerina intracoronaria por minuto; en el grupo tres, 2,000 UI de estreptoquinasa más 0.1 mg de nitroglicerina intracoronarias por minuto; y en el grupo cuatro, un tratamiento médico conservador estándar. Las infusiones se administraron por un mínimo de 45 minutos y un máximo de 120.

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística, primero evaluando el efecto del tratamiento y las interacciones, y posteriormente, evaluando las covariables que estuvieran independientemente asociadas con la mortalidad. Finalmente se introdujeron dichas variables al modelo; las variables categóricas fueron analizadas por  $\chi^2$  y prueba de Fisher y las variables continuas mediante un análisis de varianza y, en el caso de que estuviera indicado, por t de Student.

Se reportó la mortalidad a los seis meses, así como la recanalización del vaso responsable en los diferentes grupos. Se describió una incidencia de hemorragia mayor del 13% en el total de los pacientes, sin que existiera una diferencia significativa entre los grupos; sin embargo, no se registró la incidencia por grupo.

En este estudio se encontró una tendencia al aumento de la mortalidad a los seis meses en los pacientes tratados con estreptoquinasa intracoronaria.

En el estudio *Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction*<sup>15</sup> se incluyeron pacientes entre mayo de 1981 y marzo de 1985. En total fueron 533 pacientes, los cuales fueron aleatorizados para estreptoquinasa intracoronaria (269 pacientes) o tratamiento convencional (264 pacientes). Se incluyeron los pacientes con evidencia clínica y electrocardiográfica de infarto agudo al miocardio que se presentaran con menos de cuatro horas de inicio de los síntomas. En el grupo de tratamiento se administraron 250,000 UI de estreptoquinasa intracoronaria. A todos los pacientes se les realizó una angiografía coronaria y ventriculografía entre los días 10 y 40. Se reportó la supervivencia, la incidencia de reinfarto y la incidencia de revascularización; no se registró la incidencia de hemorragia. Finalmente se describieron las comparaciones entre ambos grupos de todos los puntos finales a 1, 3 y 5 años.

En el estudio *Intracoronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: comparison of the efficacy of urokinase with streptokinase*<sup>14</sup> fueron comparados 80 pacientes con infarto agudo al miocardio en un diseño prospectivo, aleatorizado y doble ciego. Se comparó la infusión intracoronaria de uroquinasa 6,000 UI por minuto versus estreptoquinasa a 2,000 UI, ambas por minuto, por 2 horas. Los puntos finales fueron: efectividad en recanalización del vaso responsable, niveles de fibrinógeno posttrombólisis y la incidencia de complicaciones (hemorragia).

En el estudio *Intravenous versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction*<sup>13</sup> fueron incluidos 164 pacientes que de forma consecutiva llegaron al Methodist Hospital de Indiana entre octubre de 1981 y marzo de 1984. El criterio de inclusión fue: infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST dentro de las primeras seis horas del inicio de los síntomas. Se excluyeron los pacientes mayores de 80 años de edad, aquellos con episodios de hemorragia gastrointestinal en los últimos seis meses o que hubieran tenido un evento vascular cerebral en los últimos 2 años.

Los primeros 98 pacientes en ingresar fueron asignados a la maniobra denominada «*intracoronary*», la cual consistió en administrar un bolo de heparina de 5,000 UI y un bolo de lidocaína 1.0 a 1.5 mg/kg de peso, seguido de una infusión de lidocaína de 2 a 4 mg/min. Posteriormente se realizó un angiograma coronario; si la arteria responsable del infarto persistía ocluida tras la administración de 400 µg intracoronarios de nitroglicerina, entonces se administrarían 20,000 UI de estreptoquinasa intracoronaria seguidos de una infusión de 4,000 UI/min.

Se repitió la angiografía coronaria cada 15 minutos. La infusión se continuó los 30 minutos posteriores a la desaparición del trombo o después de dos angiografías que no mostraran un cambio en la apariencia del trombo.

Los siguientes 66 pacientes fueron asignados a la maniobra denominada «*intravenous*», en la cual recibieron 250 mg de hidrocortisona intravenosa, una infusión de lidocaína similar a la utilizada en el grupo «*intracoronary*» y 900,000 UI de estreptoquinasa intravenosa. Posteriormente, todos los pacientes fueron llevados a coronariografía y fueron revaluados a los 2, 6 y 12 meses. A todos ellos se les realizó una ventriculografía con radionúclidos dentro de las primeras 24 horas de estancia. Se reportó y se comparó la frecuencia de reperfusión coronaria, la función ventricular por ventriculografía a los 10 días y la incidencia de hemorragia que requirió transfusión sanguínea.

En el ensayo clínico *Effects of intracoronary thrombolysis on global left ventricular function assessed by an automated edge detection technique*<sup>12</sup> fueron incluidos 332 pacientes con infarto agudo al miocardio. La maniobra asignada aleatoriamente consistió en estreptoquinasa intracoronaria, a dosis de 4,000 UI/minuto, con proyecciones angiográficas de control cada 15 minutos. Si la reperfusión se lograba, se continuaba con la infusión durante 15 minutos más. El tiempo máximo de infusión fue de 60 minutos.

La evaluación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se realizó mediante una angiografía por radionúclidos con una técnica de primer paso en proyección oblicua anterior izquierda; todo ello, con un programa de detección automatizada y con una gamma cámara vinculada a un sistema computarizada.

**Cuadro I.**  
Características basales de los estudios.

Autor	Revista	Año	N	Edad (media y DE)	Género masculino (%)	IAM anterior (%)	Minutos de retraso (media y DE)	Choque al ingresar
Kennedy J	NEJM*	1983	250	55 ± 10	ND	46	133 ± 113	2.2
Van Der Larse M	AHJ**	1986	269	57 ± 9	83	41	ND	4
Rentrop K	NEJM*	1984	61	57.1 ± 8	77	51	246 ± 150	ND
Simoons M	JACC <sup>+</sup>	1989	533	ND	ND	ND	ND	3.75
Valentine P	AJC <sup>++</sup>	1985	164	ND	ND	ND	ND	ND
Simoons M	JACC <sup>+</sup>	1986	533	ND	ND	ND	ND	3.75
Van der Wall E	JNM***	1986	160	55 ± 20	83	45	110 [0-240]****	ND

\* New England Journal of Medicine, \*\* American Heart Journal, \*\*\* Journal of Nuclear Medicine, + Journal of the American College of Cardiology, ++ American Journal of Cardiology, \*\*\*\* Mediana con mínimo y máximo, ND=Datos no disponibles.

do IMAC 7400, evaluado tras la inyección de 15 mCI de Tecnesio-99. La información disponible respecto a la fracción de expulsión durante la hospitalización se tuvo para 160 individuos, 82 de ellos asignados a trombólisis y 78 de ellos aleatorizados al grupo control. Los pacientes fueron menores de 70 años, con un cuadro clínico consistente con infarto agudo al miocardio y hallazgos electrocardiográficos que lo apoyaran.

El análisis se hizo por intención a tratar, evaluándolo mediante t de Student para datos pareados. Se consideró una  $p \leq 0.05$  como significativa.

## CALIDAD METODOLÓGICA

Se utilizó la herramienta CONSORT para evaluar la calidad metodológica de los ocho ensayos clínicos.

## RESULTADOS

Las características basales de los estudios de la revisión se señalan en el cuadro I.

*Análisis: Comparación entre la trombólisis intracoronaria versus control. Punto final 1: Mortalidad temprana.*

Study	OR	(95% IC)	% Weight
Kennedy J	0.307	0.106 - 0.889	21.74
Simoons M	0.473	0.252 - 0.888	69.57
Rentrop K	0.276	0.051 - 1.494	8.70
* pooled OR	0.411	0.245 - 0.689	100.00

\* Note: trial pooled by user defined weight trombmort  
Heterogeneity calculated by formula  
 $Q = \text{SIGMA}_i \{ (1/\text{variance}_i) * (\text{effect}_i - \text{effect pooled})^2 \}$   
Heterogeneity chi-squared = 0.70 (d.f. = 2)  $p = 0.706$   
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 0.0%  
Test of OR = 1: chi-squared = 12.57 (d.f. = 1)  $p = 0.000$

## RESULTADOS DE PUNTOS FINALES

### Mortalidad temprana

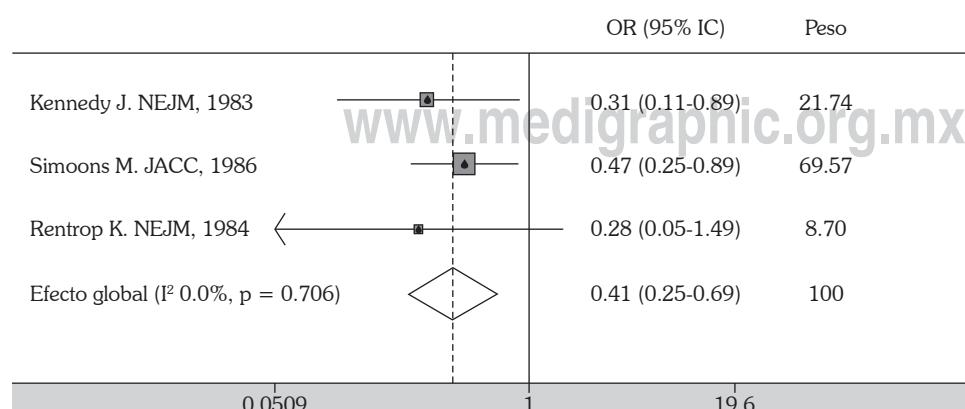
La mortalidad temprana fue definida como aquella que sucedió durante el internamiento o de manera ambulatoria, siempre y cuando se hubiese presentado dentro de los primeros 30 días de aplicado el tratamiento. Estos datos estuvieron disponibles en tres artículos. Se presentó dentro de este periodo un mayor número de muertes en los pacientes del grupo control que en el grupo de trombolítico; se obtuvo un OR protector de 0.4 con intervalos de confianza (IC) del 95%: 0.245 a 0.689,  $p = 0.000$ ). No hubo una heterogeneidad significativa ( $\chi^2 0.7$  [df = 2],  $p = 0.706$ ).

### Hemorragia mayor intrahospitalaria

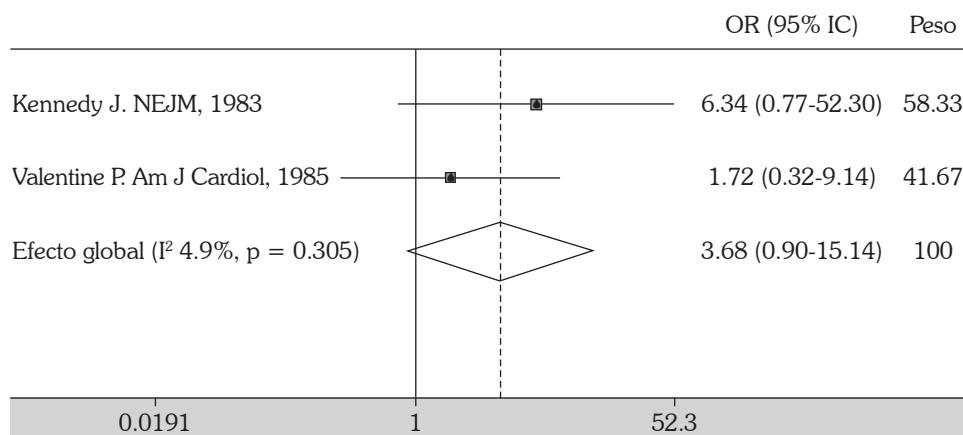
Los datos estuvieron disponibles a partir de dos estudios de hemorragia mayor intrahospitalaria. Los resultados pudieron subestimar la frecuencia de hemorragia mayor, puesto que algunos de los pacientes que murieron sin una autopsia o TAC pudieron haber fallecido por esta causa. Hubo un aumento significativo de tres veces y media el riesgo de hemorragia mayor (OR 3.6, IC 95%: 0.89 a 15.14,  $p = 0.06$ ), sin alcanzar una significancia estadística; no obstante, se verificó una tendencia marcada de este resultado. No existió una heterogeneidad estadística significativa ( $\chi^2 = 1.05$  [df = 1],  $p = 0.30$ ).

### Mortalidad en el seguimiento a un año

Los datos estuvieron disponibles a partir de dos estudios de mortalidad en el seguimiento a un año. Se



**Figura 1.** Análisis: Comparación entre la trombólisis intracoronaria versus control. Punto final 1: Mortalidad temprana.



**Figura 2.** Análisis: Comparación entre la trombólisis intracoronaria versus control. Punto final 2: Hemorragia mayor intrahospitalaria.

Análisis: Comparación entre la trombólisis intracoronaria versus control. Punto final 2: Hemorragia mayor intrahospitalaria.

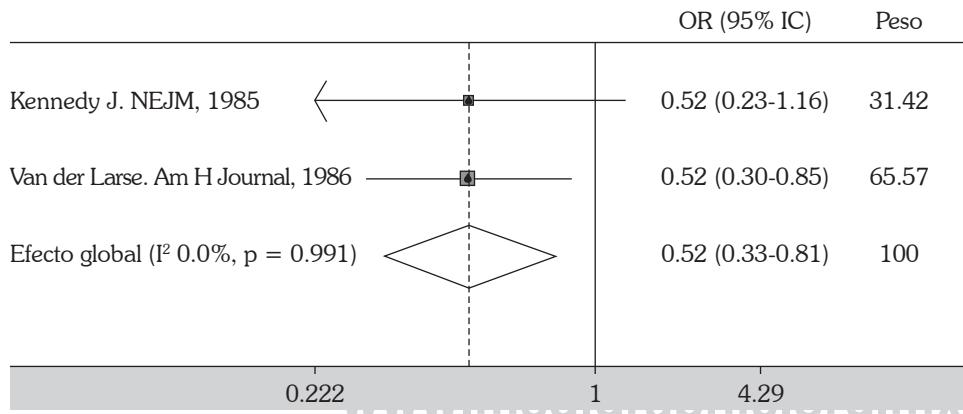
Study	OR	(95% IC)	% Weight
Kennedy J	6.339	0.768 - 52.304	58.33
Valentine P	1.720	0.324 - 9.143	41.67
* pooled OR	3.681	0.895 - 15.142	100.00

\* Note: trial pooled by user defined weight tromsag  
Heterogeneity calculated by formula  
 $Q = \text{SIGMA}_i \{ (1/\text{variance}_i) * (\text{effect}_i - \text{effect_pooled})^2 \}$   
Heterogeneity chi-squared = 1.05 (d.f. = 1)  $p = 0.305$   
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 4.9%  
Test of OR = 1 : chi-squared = 3.50 (d.f. = 1)  $p = 0.061$

Análisis: Comparación entre la trombólisis intracoronario versus control. Punto final 3: Mortalidad en el seguimiento a un año.

Study	OR	(95% IC)	% Weight
Kennedy J	0.521	0.233 - 1.163	31.43
Van der Larse	0.518	0.304 - 0.883	68.57
* pooled OR	0.519	0.333 - 0.809	100.00

\* Note: trials pooled by user defined weight trombmort  
Heterogeneity calculated by formula  
 $Q = \text{SIGMA}_i \{ (1/\text{variance}_i) * (\text{effect}_i - \text{effect_pooled})^2 \}$   
Heterogeneity chi-squared = 0.00 (d.f. = 1)  $p = 0.991$   
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 0.0%  
Test of OR= 1 : z = 2.89  $p = 0.004$



**Figura 3.** Análisis: Comparación entre la trombólisis intracoronaria versus control. Punto final 3: Mortalidad en el seguimiento a un año.

obtuvo una mejor supervivencia en los pacientes que fueron sometidos a trombólisis intracoronaria, quienes tuvieron un 50% de riesgo de mortalidad a un año (OR protector de 0.52; IC del 95%: 0.33 a 0.81,  $p = 0.004$ ) comparado con los asignados al grupo control; sin heterogeneidad estadística significativa ( $\chi^2 = 0.0$  [df = 1],  $p = 0.99$ ).

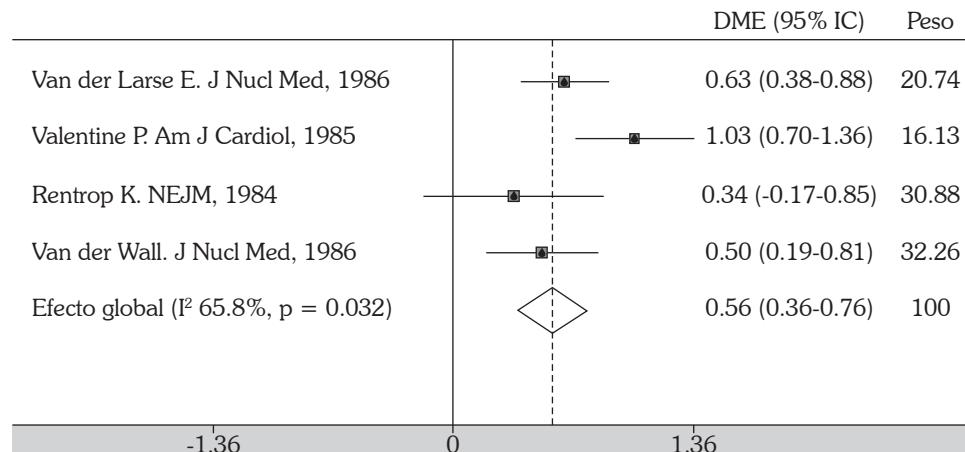
### Medias estandarizadas de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo intrahospitalarias

Los datos estuvieron disponibles a partir de cuatro estudios de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, realizados intrahospitalariamente por el

método de ventriculografía radioisotópica de primer paso.

La terapia trombolítica intracoronaria mejoró la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) durante la estancia hospitalaria, comparada con la terapia con-

vencional; se obtuvo un total de desviación de medias estandarizadas de 0.56 (IC del 95%: 0.363 a 0.764,  $p = 0.000$ ). A pesar de que se logró una diferencia estadística, la heterogeneidad de los estudios fue estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 8.78$  [df = 3],  $p = 0.032$ ).



**Figura 4.** Análisis: Comparación entre la trombólisis intracoronaria versus control. Punto final 4: Medias estandarizadas de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo intrahospitalarias.

#### Análisis: Comparación entre la trombólisis intracoronaria versus control. Punto final 4:

Medias estandarizadas de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo intrahospitalarias.

Study	SMD	[95% IC.]	% Weight
Van der Larse	0.631	0.379 0.883	20.74
Valentine P	1.030	0.698 1.362	16.13
Rentrop P	0.341	-0.165 0.846	30.88
Van der Wall	0.500	0.185 0.815	32.26
* pooled SMD	0.563	0.363 0.764	100.00

\* Note: trial pooled by user defined weight det

Heterogeneity calculated by formula

$Q = \text{SIGMA}_i \{ (1/\text{variance}_i) * (\text{effect}_i - \text{effect pooled})^2 \}$

Heterogeneity chi-squared = 8.78 (d.f. = 3)  $p = 0.032$

I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 65.8%

Test of SMD = 0:  $z = 5.50$   $p = 0.000$

#### Análisis: Comparación entre la trombólisis intracoronaria versus control. Punto final 5:

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor o igual a 40% en el seguimiento a un año.

Study	OR	[95% IC.]	% Weight
Simoons M	0.997	0.701 1.419	60.85
Kennedy J	1.073	0.565 2.036	39.15
* pooled OR	1.026	0.737 1.427	100.00

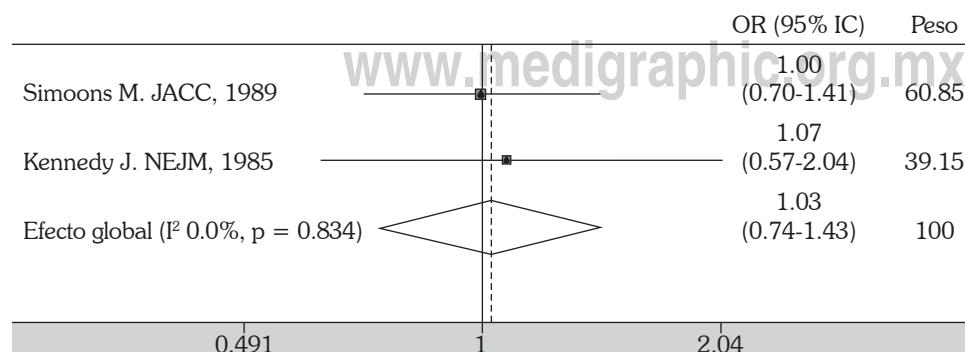
\* Note: trials pooled by user defined weight femayort  
Heterogeneity calculated by formula

$Q = \text{SIGMA}_i \{ (1/\text{variance}_i) * (\text{effect}_i - \text{effect pooled})^2 \}$

Heterogeneity chi-squared = 0.04 (d.f. = 1)  $p = 0.834$

I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 0.0%

Test of OR = 1:  $z = 0.15$   $p = 0.879$



**Figura 5.** Análisis: Comparación entre la trombólisis intracoronaria versus control. Punto final 5: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor o igual a 40% en el seguimiento a un año.

## **Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor o igual a 40% en el seguimiento a un año**

Los datos estuvieron disponibles a partir de dos estudios de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en el seguimiento a un año por el método de ventriculografía radioisotópica de primer paso.

Se observó que el aplicar un trombolítico intracoronario o la terapia convencional en el infarto agudo al miocardio no produjo ninguna diferencia en cuanto a tener o no una FEVI  $\geq 40\%$  con un OR de 1.026 (IC del 95%: 0.73 a 1.42,  $p = 0.87$ ), y no se logró una significancia estadística. No se encontró heterogeneidad estadística significativa ( $\chi^2 = 0.04$  [df = 1],  $p = 0.83$ ).

## **DISCUSIÓN**

En la historia reciente de la cardiología, la cardiopatía isquémica ha tomado un papel predominante debido a técnicas diagnósticas y terapéuticas tempranas, que han permitido cambiar la historia natural de la enfermedad e impactado directamente en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, el equilibrio entre la efectividad (preservación de una adecuada función ventricular, restauración de la perfusión coronaria) y la seguridad de las estrategias terapéuticas (complicaciones hemorrágicas derivadas de la terapia antitrombótica) sigue siendo un tema controversial.

Los resultados en cuanto a la búsqueda de evidencia sobre trombólisis intracoronaria mostraron que la mayor cantidad de literatura al respecto fue publicada durante la década de los ochenta. Con el advenimiento de la angioplastia coronaria y el implante de stents, el interés sobre este tema decayó, por lo que en años más recientes declinaron las publicaciones al respecto hasta bien entrada la primera década del milenio, en donde se reconoció que la carga de trombo intracoronario comprometía la efectividad de la reperfusión mecánica, lo cual motivó la reconsideración de la trombólisis intracoronaria dentro del arsenal terapéutico del cardiólogo intervencionista, ahora no como el pilar del tratamiento, sino como una medida coadyuvante en la terapéutica de reperfusión integral.

Partiendo de la literatura analizada, se observó que la mayoría de los pacientes estudiados se encontraban en la sexta década de la vida ( $55 \pm 10$  años), con predominio del género masculino, lo cual es un hallazgo consistente con las publicaciones más recientes. El tipo de infarto más frecuente en los estudios encontrados fue el de pared anterior, y el tiempo de retraso al inicio del tratamiento estuvo entre las dos y las cuatro horas; menos del 5% de los pacientes se

encontraron en choque cardiogénico al momento del ingreso.

El análisis de la mortalidad temprana (durante el internamiento o ambulatoria dentro de los primeros 30 días de iniciado el tratamiento) se realizó a partir de tres estudios, en los cuales no se observó heterogeneidad significativa. Se observó una reducción significativa en este punto a favor de los pacientes tratados con trombólisis intracoronaria (OR 0.4, IC del 95% 0.245 a 0.689,  $p < 0.0001$ ).

En cuanto a la seguridad, históricamente se ha considerado la hemorragia mayor como el punto más importante en contra de la terapéutica trombolítica. El análisis de este punto se realizó a partir de dos estudios, y se sugiere una subestimación de la misma, ya que no se encontraron criterios estandarizados para hacer el diagnóstico en aquellos pacientes cuya causa de muerte pudo estar relacionada con el diagnóstico de base y/o el tratamiento relacionado. Se notó una frecuencia mayor de eventos hemorrágicos en el grupo de trombólisis intracoronaria (OR 3.6, IC 95% 0.89 a 15.4,  $p = 0.06$ ), con una tendencia marcada hacia la significancia estadística, pero se observó que los intervalos de confianza cruzaban la unidad. Por otra parte, no se demostró heterogeneidad entre los estudios analizados.

El análisis de mortalidad en el primer año se obtuvo a partir de dos estudios. Es importante precisar que este punto estuvo más relacionado con la efectividad del tratamiento y su impacto en la supervivencia que con las complicaciones asociadas al mismo. Se observó una mayor supervivencia en el grupo de pacientes que recibieron trombólisis intracoronaria (OR 0.52; IC 95% 0.33 a 0.81,  $p = 0.004$ ) al compararlos con el grupo control. No se encontró heterogeneidad en los estudios analizados. Ese beneficio, como se verá más adelante, está en relación directa con la preservación de la función ventricular y menor remodelación cardíaca, lo cual se ha relacionado en otros estudios con una menor incidencia de muerte por arritmias ventriculares.

Como ya se mencionó previamente, la búsqueda de la reperfusión temprana se basa principalmente en la preservación de la función ventricular, o en el peor de los escenarios, en la limitación en el deterioro de la misma, lo cual tiene un impacto a corto y largo plazo. El análisis temprano de la función ventricular durante el internamiento se obtuvo a partir de cuatro estudios, con heterogeneidad estadísticamente significativa entre ellos ( $\chi^2 = 8.78$  [df = 3],  $p = 0.032$ ). El método de estudio fue la ventriculografía radioisotópica de primer paso, que evaluó la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, observándose una tendencia favorable en la preservación de la función ventricular

en el grupo de pacientes llevados a trombólisis intracoronaria.

El análisis de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo al año se obtuvo a partir de dos estudios en los que fue analizado como variable dicotómica, tomando 40% como punto de corte para definir como normal. No se encontró diferencia significativa en el grupo de pacientes intervenidos con trombólisis intracoronaria respecto del control (OR 1.026 IC 95%: 0.73 a 1.42, p = 0.87). Asimismo, no se demostró heterogeneidad en los estudios analizados.

Esta revisión incluyó a 1,437 sujetos. La información recabada se ubica en una etapa previa a la trombólisis intravenosa y la angioplastia transluminal percutánea primaria que definieron después los estándares actuales en atención cardiovascular. Sin embargo, dado el interés creciente en recuperar la trombólisis intracoronaria como parte de la estrategia integral de reperfusión, la evidencia analizada se presenta como un sustento útil en las consideraciones sobre la efectividad y seguridad de esta terapéutica.

Este estudio tiene limitaciones. La primera de ellas, como se discute en el párrafo que antecede, es el momento histórico en el que se sitúan estos estudios. Sin embargo, dado que, para evitar sesgos, se buscaba evaluar el efecto de la trombólisis intracoronaria sin el efecto de otras intervenciones —como son la angioplastia o implante de *stents*, que tienen beneficios bien documentados y reconocidos—, nos encontramos con estudios procedentes de hace dos décadas, antes de que las otras intervenciones mencionadas se convirtieran en una rutina en la cardiología invasiva. Este mismo hecho nos limitó a tomar en cuenta solamente estudios realizados con estreptoquinasa; por ser este un medicamento muy diferente a los demás trombolíticos —desde el punto de vista farmacológico—, no nos pareció conveniente compararlo con otros como el activador del plasminógeno tisular. El efecto sobre sangrado, por el tiempo en que se llevaron a cabo estos estudios, seguramente está infraestimado en relación con el que veríamos en la actualidad con medicamentos antiplaquetarios y anticoagulantes más potentes al combinarse con agentes trombolíticos.

Otra limitación imputable al tiempo es la calificación sistemáticamente baja que obtuvieron estos trabajos al evaluarse con la herramienta CONSORT. Analizando los puntos en los que sistemáticamente fallaban, concluimos que en la época en que fueron publicados, las especificaciones y el grado de detalle sobre la descripción de la aleatorización se hacían diferente a como ahora lo vemos. De igual manera, el número de registro del ensayo clínico es algo que no existía. Ante esta contrariedad, se llegó al consenso

entre los investigadores y se aceptó que la calidad metodológica de los estudios para este trabajo sería considerada como aceptable si se obtenían al menos la mitad de los puntos de la herramienta para evaluar.

Nuestros resultados son poco generalizables. Los estudios incluidos proceden solamente de Europa y Estados Unidos, por lo que no podemos asumir que estos hallazgos apliquen también en otras poblaciones. De los ocho trabajos, dos de ellos son reportes de seguimiento, así que, en realidad, son seis grupos de individuos los que fueron estudiados. No encontramos artículos en otro idioma diferente al inglés, pero contextualizándolo en tiempo, consideramos que hay poco sesgo en este sentido, ya que las publicaciones en japonés o chino (tan abundantes en la actualidad), eran menos entonces.

Encontramos solamente ocho estudios, que nos permitieron evaluar cinco desenlaces. Teníamos considerado en un inicio evaluar el tiempo de estancia hospitalaria, la mortalidad en momentos diferentes a los que se hizo, la mortalidad asociada con hemorragia, las reintervenciones o los reinfartos, pero encontramos datos al respecto sólo en algunos de los estudios, lo que nos impidió hacer análisis de más de un estudio, y por ello tuvimos que omitir estos desenlaces. De la misma manera, por la poca cantidad de estudios incluidos en la evaluación de cada desenlace (de dos a cuatro), no fue posible hacer un análisis de sensibilidad, para corroborar la robustez de nuestros hallazgos. Por esta misma eventualidad, el *funnel plot*, que hubiera sido útil para buscar sesgo de publicación, tampoco se pudo realizar. Sin embargo, el tiempo nos ha permitido constatar que el sesgo de publicación, de existir, habría sido en estos trabajos, pues consistentemente a lo largo de 30 años se ha observado que la trombólisis disminuye la mortalidad y complicaciones, a expensas de aumentar el sangrado. La trombólisis intracoronaria dejó de llevarse a cabo porque la intravenosa demostró no ser inferior, pero no porque fuera ineficaz o insegura.

## CONCLUSIONES

La trombólisis intracoronaria disminuye la mortalidad a un mes y a un año, y tiene una magnitud de efecto importante y una adecuada significancia estadística. Aunque los resultados no fueron tan claros para el sangrado, parece que la trombólisis intracoronaria aumenta el riesgo del mismo. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo evaluada durante la hospitalización es más alta en aquellos pacientes que fueron trombolizados, pero no se logró encontrar diferencias cuando se evaluó a un año del evento isquémico. Por

la cantidad de estudios incluidos en el análisis de cada desenlace, no fue posible evaluar la robustez de estos hallazgos. De cualquier manera, parece que el efecto sobre la mortalidad es claro, tanto por los hallazgos de esta investigación, como por los reportes que encontramos en otros estudios que no fueron incluidos en nuestro análisis por no poderlos comparar contra alguno otro, pero que fueron consistentes (por ejemplo mortalidad a seis meses y a dos, tres y cinco años).

Quizá en la actualidad, lo que convendría más saber es si la trombólisis intracoronaria disminuye el sangrado y la mortalidad asociada con complicaciones, que es el desenlace que estadísticamente tuvo menos significancia en este estudio, tanto por valor de *p* como por cruce de la unidad en los intervalos de confianza. Nuestras conclusiones respecto a ello con la información que obtuvimos no pueden ser categóricas. Sin embargo, la información publicada al respecto en estos treinta años es consistente y se sabe que el riesgo de sangrado es el talón de Aquiles de la terapia fibrinolítica.

Con el creciente fervor que hay en cardiología por mejorar la anticoagulación y la antiagregación plaquetaria, pero a la vez diminuir las complicaciones hemorrágicas asociadas, es esperable que se profundice en esta línea de investigación y que se publiquen estudios al respecto, puesto que las terapias trombolíticas intracoronarias no están bien estandarizadas y se basan poco en evidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nabel E, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Eng J Med.* 2012; 366: 54-63.
- Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusion. *Circulation.* 1971; 43: 67-82.
- Chazov EI, Mateeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaya GV, Ruda MI. Intracoronary administration of fibrinolysis in acute myocardial infarct. *Ter Arkh.* 1976; 48: 8-19.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Mio-cardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986; 1: 397-402.
- ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988; 2: 349-60.
- Grines CL, Browne KF, Marco J et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 328: 673-9.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992; 327: 669-77.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1001-9.
- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA inhibitors. *J Lipid Res.* 1992; 33: 1569-82.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994; 344: 1383-9.
- Van der Laerse A, Vermeer F, Hermens W et al. Effects of early intracoronary streptokinase in infarct size estimated from cumulative enzyme release and on enzyme release rate: A randomized trial of 533 patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1986; 112: 672.
- Van der Wall E, Van Eenige M, Verheugt F, Wijns W et al. Effects of intracoronary thrombolysis on global left ventricular function assessed by an automated edge detection technique. *J Nucl Med.* 1986 27: 478-483.
- Valentine R, Pitts D, Brooks-Brunnn J, Williams J et al. Intravenous versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1985; 55: 309-312.
- Tennant S, Dixon J, Venable T, Page HL, Roach A. Intracoronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: comparison of the efficacy of urokinase with streptokinase. *Circulation.* 1984; 69: 756-760.
- Simoons M, Vos J, Tijssen J, Vermeer F, Verheugt F et al. Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5 year follow-up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14: 1609-15.
- Rentrop K, Feit F, Blanke H, Stecy P, Schneider R. Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1984; 311: 1457-63.
- Kennedy JW, Ritchie J, Davis K, Fritz J. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1983; 309: 1477-82.
- Kennedy JW, Ritchie J, Davis K, Stadius M, Maynard C, Fritz J. The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1985; 312: 1073-8.

**ANEXO.**  
**RESUMEN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS**  
**DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Estudio: Which patients benefit most from early thrombolytic therapy with intracoronary streptokinase?**

Autor: Vermeer F, 1986.

Método: Ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado mediante central telefónica, multicéntrico, intención a tratar.

Participantes: Pacientes admitidos en los centros participantes con diagnóstico de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST e inicio de los síntomas en las cuatro horas previas a su inclusión.

Intervención: Estreptoquinasa 500,000 U IV en 20 minutos seguidos de 4,000 hasta 25,000 U/minuto intracoronarias y angiografía de control (117 pacientes) versus estreptoquinasa intracoronaria de 4,000 hasta 25,000 U/minuto (152 pacientes) versus tratamiento convencional (264 pacientes).

Desenlaces: Niveles séricos de alfa-hidroxibutirato como medición de la extensión del infarto. FEVI medida con ventriculografía radioisotópica. Mortalidad a tres meses.

Motivo del rechazo: El desenlace primario difiere de los buscados en esta revisión.

**Estudio: Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5 year follow-up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands.**

Autor: Simoons M, 1989.

Método: Observacional y comparativo.

Participantes: 533 pacientes del estudio sobre trombólisis del Instituto Interuniversitario de Cardiología en Holanda, quienes fueron seguidos a 5 años. Los pacientes pertenecían a dos grupos: estreptoquinasa intracoronaria precedida o no de estreptoquinasa intravenosa (269 pacientes) versus terapia convencional (264 pacientes).

Intervención: Estreptoquinasa intracoronaria 250,000 U/hora versus estreptoquinasa intravenosa 500,000 u/20 minutos seguidas de angiografía + estreptoquinasa intracoronaria hasta 25,000 u/hora versus terapia convencional.

Desenlaces: Supervivencia a 5 años. FEVI al egreso hospitalario. Reinfarto.

**Estudio: Intracoronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: comparison of the efficacy of urokinase with streptokinase.**

Autor: Tennant SN, 1984.

Método: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego.

Participantes: 80 pacientes que ingresan con diagnóstico de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST.

Intervención: Uroquinasa intracoronaria 6,000 U/minuto versus estreptoquinasa intracoronaria 2,000 U/minuto, ambas infusiones por máximo dos horas.

Desenlaces: Flujo coronario epicárdico. Niveles de fibrinógeno. Complicaciones hemorrágicas mayores y menores.

**Estudio: Effects of intracoronary thrombolysis on global left ventricular function assessed by an automated edge detection technique.**

Autor: Van der Wall E, 1986.

Método: Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto.

Participantes: Pacientes con diagnóstico de ingreso de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST menores a 70 años de edad con inicio del cuadro clínico entre 30 minutos y 4 horas. Intervención: 82 pacientes recibieron trombólisis intracoronaria con estreptoquinasa de 4,000 U/hora hasta por una hora versus terapia convencional (78 pacientes). Desenlaces: FEVI determinada por ventriculografía radioisotópica.

**Estudio: Intravenous versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction.**

Autor: Valentine R, 1985.

Método: Ensayo clínico controlado, no aleatorizado, abierto.

Participantes: 164 pacientes consecutivos con diagnóstico de ingreso de infarto agudo al miocardio; 98 pacientes recibieron estreptoquinasa intracoronaria de 20,000 U en bolo + 4,000 U/minuto versus estreptoquinasa intravenosa de 900,000 U.

Desenlaces: FEVI medida por ventriculografía radioisotópica de primer paso. Complicaciones hemorrágicas.

**Estudio: Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction.**

Autor: Rentrop K, 1984.

Método: Ensayo clínico controlado, randomizado, abierto, multicéntrico.

Participantes: Pacientes menores a 72 años con diagnóstico clínico de infarto agudo al miocardio de 30 minutos a cuatro horas de evolución.

Intervención: Estreptoquinasa intracoronaria de 2,000 U/minuto versus estreptoquinasa de 2,000 U/minuto + nitroglicerina intracoronaria versus nitroglicerina intracoronaria sola versus tratamiento convencional.

Desenlaces: Flujo coronario epicárdico inmediato y a los 10 a 14 días del tratamiento. Mortalidad a seis meses.

**Estudio: Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction.**

Autor: Kennedy JW, 1985.

Método: Ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado mediante sobre cerrado, multicéntrico.

Participantes: Pacientes admitidos en los centros participantes con diagnóstico de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST e inicio de los síntomas en las 12 horas previas a su inclusión.

Intervención: En el grupo de tratamiento (134 pacientes), estreptoquinasa de 4,000 UI IV por minuto por promedio de 72 minutos

con media de  $286,000 \pm 77,800$  UI. El grupo control (116 pacientes) fue tratado mediante terapia conservadora.

Desenlaces: Mortalidad a 30 días, mortalidad a 1 año.

**Estudio: Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction.**

Autor: Rentrop P, 1984.

Método: Ensayo clínico, controlado, abierto, aleatorizado, multicéntrico.

Participantes: 124 pacientes asignados a cuatro grupos. Grupo 1: estreptoquinasa intracoronaria. Grupo 2: estreptoquinasa + nitroglicerina intracoronarias. Grupo 3: nitroglicerina intracoronaria. Grupo 4: tratamiento conservador.

Intervención: Estreptoquinasa intracoronaria de 2,000 U/minuto versus estreptoquinasa 2,000 UI/minuto + nitroglicerina 0.1 mg/minuto versus nitroglicerina 0.1 mg/minuto versus tratamiento conservador.

Desenlaces: Mortalidad a 6 meses, recanalización del vaso responsable, hemorragia mayor.

**Estudio: Intracoronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: a comparison of the efficacy of urokinase with streptokinase.**

Autor: Tennant S, 1984.

Método: Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, en paralelo.

Participantes: 80 pacientes con síntomas y electrocardiograma típicos de infarto agudo al miocardio de no más de 12 horas de evolución, en quienes no existiera contraindicación para terapia trombolítica y en quienes se demostrara angiográficamente la oclusión completa de una arteria coronaria.

Intervención: Estreptoquinasa de 2,000 UI por minuto o uroquinasa de 6,000 UI por minuto (mínimo: 30 minutos, máximo: 120 minutos).

Desenlaces: Recanalización del vaso responsable, niveles de fibrinógeno e incidencia de complicaciones.