

Trombolisis en la parada cardíaca

M. RUIZ BAILÉN, L. RUCABADO AGUILAR, A. MORANTE VALLE Y A. CASTILLO RIVERA

Unidad de Medicina Intensiva. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias.
Hospital Universitario Médico-Quirúrgico. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

«La grandeza de un hombre consiste en saber reconocer su propia pequeñez»

Blas Pascal (1623-1662)
Científico, filósofo y escritor francés

Tanto el infarto agudo de miocardio como el tromboembolismo pulmonar son responsables de un gran número de paradas cardiorrespiratorias, presentando éstos una altísima mortalidad. La trombolisis se ha mostrado eficiente como tratamiento del infarto agudo de miocardio y del tromboembolismo pulmonar que cursa con shock. Se podría plantear si la trombolisis es eficaz y segura durante o tras las maniobras de reanimación cardiopulmonar. Desgraciadamente, existen muy pocos estudios clínicos con un nivel suficiente de evidencia científica para responder satisfactoriamente a esta pregunta. No obstante, la mayoría de los estudios muestran que la trombolisis aplicada durante y tras la reanimación cardiopulmonar es una opción terapéutica que no se asocia con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas graves y que podría tener un posible efecto beneficioso. Por otra parte, existen datos experimentales que muestran que los trombolíticos pueden atenuar el daño neurológico producido tras la reanimación cardiopulmonar. Sin embargo, para establecer de manera adecuada cuál es la eficacia y la seguridad de la trombolisis en los pacientes que requieren reanimación cardiopulmonar sería necesario realizar un ensayo clínico.

Correspondencia: Dr. M. Ruiz Bailén.
C/ Las Torres, 57.
23650 Torredonjimeno. Jaén. España.
Correo electrónico: ruizbailen@telefonica.net

Manuscrito aceptado el 17-1-2005.

PALABRAS CLAVE: infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, parada cardíaca, trombolisis, reanimación cardiopulmonar.

THROMBOLYSIS IN CARDIAC ARREST

Both acute myocardial infarction and pulmonary thromboembolism are responsible for a great number of cardiac arrests. Both present high rates of mortality. Thrombolysis has proved to be an effective treatment for acute myocardial infarction and pulmonary thromboembolism with shock. It would be worth considering whether thrombolysis could be effective and safe during or after cardiopulmonary resuscitation (CPR). Unfortunately, too few clinical studies presenting sufficient scientific data exist in order to respond adequately to this question. However, most studies they show that thrombolysis applied during and after CPR is a therapeutic option that is not associated with greater risk of serious hemorrhaging and could possibly have beneficial effects. On the other hand, experimental data exists which show that thrombolytics can attenuate neurological damage produced after CPR. Nevertheless, clinical trials would be necessary in order to adequately establish the effectiveness and safety of thrombolysis in patients who require CPR.

KEY WORDS: acute myocardial infarction, pulmonary thromboembolism, cardiac arrest, thrombolysis, cardiopulmonary resuscitation.

El infarto agudo de miocardio (IAM) y el embolismo pulmonar fulminante (EPF) son patologías altamente prevalentes y, al mismo tiempo, responsables de un gran número de paradas cardiorrespiratorias (PCR), cuya mortalidad sigue siendo extraordinariamente alta, a pesar de efectuar una correcta resucita-

ción cardiopulmonar (RCP). La trombolisis se ha mostrado muy eficaz en el IAM al reducir su tamaño y la mortalidad¹, considerándose además beneficiosa para el tromboembolismo pulmonar que cursa con hipotensión arterial o con disfunción ventricular derecha²⁻⁵. Es posible que los pacientes con mayor gravedad, como son aquellos con IAM o EPF que sufren una PCR, sean los que más se beneficien del tratamiento trombolítico, sin embargo, no existen ensayos clínicos que hayan evaluado la eficacia de la trombolisis en este tipo de pacientes. Las maniobras de RCP se asocian con graves complicaciones, fundamentalmente hemorrágicas, que podrían incrementarse con la administración de trombolíticos. Aunque no existen datos sobre un mayor riesgo hemorrágico en los pacientes que han recibido tratamiento trombolítico tras las maniobras de RCP, en las guías de práctica clínica de diferentes sociedades científicas se ha considerado que, en pacientes con IAM que han recibido RCP prolongada (más de 10 minutos) o traumática, el tratamiento trombolítico es una contraindicación⁶⁻⁸. Por lo tanto, los pacientes con IAM que han sufrido una PCR con RCP han sido excluidos de la mayoría de los estudios que han evaluado la eficacia de la trombolisis¹.

Renkes-Hegendörfer U y Hermann K fueron los pioneros en administrar tratamiento trombolítico tras una PCR⁹. Estos autores informaron sobre la administración de 750.000 unidades internacionales (UI) de estreptoquinasa a una mujer de 35 años que había presentado una PCR por un embolismo pulmonar masivo en el cuarto día tras una cesárea; la paciente sobrevivió a pesar de sufrir una hemorragia uterina. Dos años más tarde, Borst RH y Wolf H¹⁰ publicaron el caso de una mujer de 35 años que recibió estreptoquinasa a los 10 días de serle realizada una cesárea; la paciente presentó una hemotórax y una hemorragia uterina, pero sobrevivió.

La seguridad del tratamiento trombolítico en los pacientes con IAM que han sufrido una PCR y han necesitado RCP ha sido evaluada en diferentes estudios, muchos de los cuales han analizado conjuntamente a los pacientes que tuvieron la RCP antes de la administración del agente trombolítico y los que tuvieron la RCP varias horas después de haber recibido dicho tratamiento, y algunos de ellos no hacen diferenciación entre RCP prolongada o traumática y RCP de corta duración. Cross SJ et al¹¹ estudiaron a un grupo de 39 pacientes con IAM de los que 10 sufrieron una PCR antes de la trombolisis y 29 después de la trombolisis. De los 10 pacientes que sufrieron la PCR antes de recibir la trombolisis, 5 requirieron masaje cardíaco externo y el resto únicamente desfibrilación. Ningún paciente sufrió una complicación fatal imputable a la trombolisis, sólo un paciente presentó un ligero hematoma retroesternal. Los autores concluyeron que la RCP no es una clara contraindicación para la trombolisis, sugiriendo que su administración podría ser segura y eficaz. Tenaglia AN et al¹² realizaron un análisis retrospectivo de 708 pacientes con IAM que habían sido incluidos en tres ensayos clínicos de tratamiento trom-

bolítico, 59 de los cuales habían recibido RCP antes del tratamiento trombolítico o en las siguientes 6 horas tras la trombolisis. En todos los casos, la RCP había durado menos de 10 minutos y 37 (63%) pacientes habían recibido únicamente desfibrilación. Las complicaciones presentadas, el número de transfusiones y la estancia fueron similares en los grupos de pacientes con y sin RCP. Los autores concluyeron que el empleo de trombolisis en pacientes con RCP de corta duración es seguro, no suponiendo ninguna complicación adicional atribuible a la misma y no debiendo ser la PCR una contraindicación para la trombolisis. Sin embargo, ellos mismos consideran que han cometido un sesgo de selección al excluir a los pacientes con una RCP de duración superior a diez minutos, no implicando los resultados del estudio que la trombolisis realizada ante una RCP más prolongada sea insegura. Sholz KH et al¹³ analizaron retrospectivamente un grupo de 590 pacientes con IAM que recibieron tratamiento trombolítico, 43 de los cuales necesitaron RCP prolongada cuya duración media fue de 36 ± 32 minutos (rango: 4 a 120 minutos). En 21 pacientes, la RCP fue realizada en un intervalo de tiempo de 5 a 20 horas tras la trombolisis. Fueron excluidos los pacientes que sólo requirieron desfibrilación y no necesitaron masaje cardíaco. En seis pacientes, la trombolisis fue realizada durante el masaje cardíaco externo, siendo la resucitación eficaz en dos pacientes. En 8 de los 43 pacientes reanimados se produjeron las siguientes complicaciones hemorrágicas: hemorragia en zonas de punción vascular (n = 3), hemorragia gastrointestinal (n = 2), hemorragia genitourinaria (n = 2), hemorragias de origen no filiado (n = 2). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la frecuencia de hemorragias entre los 43 pacientes que requirieron RCP y los 547 pacientes sin RCP (18,6% frente al 16,1%).

Uno de los primeros estudios que analizaron la seguridad de la administración de trombolíticos después de la RCP es el de van Campen LC et al¹⁴, quienes realizaron un estudio retrospectivo de 69 pacientes con IAM que habían presentado una RCP durante más de 5 minutos antes de ingresar en el hospital. Los autores compararon el grupo de 33 pacientes tratados con trombolisis con el de 39 pacientes que no recibieron trombolisis. Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a tipo de infarto, comorbilidades, duración de la RCP, etc., pero los pacientes del grupo sin trombolisis fueron de mayor edad (media de 62 frente a 69) y, además, hubo un mayor porcentaje de mujeres (44% frente al 12%) y mayor porcentaje de pacientes con necesidad de fármacos vasoactivos (78% frente al 24%) que en el grupo tratado con trombolíticos. Los autores señalaron una mortalidad del 39% (13/33) en el grupo tratado con trombolisis y del 67% (24/36) en el grupo sin trombolisis. Las lesiones neurológicas y las complicaciones fueron similares. Sólo hubo una hematemesis letal en el grupo tratado con trombolisis.

El estudio *The 60-minute Myocardial Infarction Project* es un registro que incluye a 14.980 pacien-

tes con IAM transmural ingresados en 136 hospitales alemanes durante un período de 27 meses¹⁵. En 681 (4,5%) pacientes se realizó RCP; de ellos, 308 fueron tratados con trombolisis, presentando una mortalidad del 48%, mientras que en el grupo que no recibió trombolisis (373 pacientes) la mortalidad fue del 62%. La frecuencia de hemorragia y transfusión fue del 6,5% en el grupo de trombolisis y del 0,8% en el grupo sin trombolisis.

Del registro de cardiopatía isquémica ARIAM (análisis del retraso en el IAM) con 13.704 pacientes con IAM, se ha publicado un estudio retrospectivo sobre 303 pacientes con IAM que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tras RCP por PCR¹⁶. Se administró trombolisis en 67 (22,1%) pacientes de los 303 con antecedente de RCP. No hubo diferencias significativas en cuanto a complicaciones hemorrágicas entre los grupos de pacientes tratados con o sin trombolisis. La mortalidad del grupo tratado con trombolisis fue significativamente inferior que la del grupo sin trombolisis (17,9% frente al 46,2%, $p < 0,001$). El análisis multivariante mostró que la trombolisis se asociaba de manera independiente con un descenso de la mortalidad (*odds ratio* 0,42; intervalo de confianza al 95%: 0,18-0,99). Por otra parte, los factores asociados de manera independiente con un aumento de la mortalidad fueron la necesidad de ventilación mecánica, la presencia de shock cardiogénico y la aparición de nuevos episodios de RCP, siendo la frecuencia de todos ellos significativamente superior en el grupo de pacientes sin tratamiento trombolítico (shock cardiogénico: 39% frente al 14%; ventilación mecánica: 81% frente al 43%; nuevos episodios de PCR: 61% frente al 36%). Además, la frecuencia de encefalopatía anóxica también fue superior en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento trombolítico (40% frente al 9%). La mayor frecuencia de shock cardiogénico, necesidad de ventilación mecánica y nuevos episodios de RCP en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento trombolítico parece indicar una mayor gravedad de los mismos, y esto podría haber condicionado a los clínicos en el momento de decidir la indicación del tratamiento trombolítico. Por otra parte, la mayor frecuencia de encefalopatía anóxica en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento trombolítico podría ser debido a una mayor duración de la PCR, dato sobre el que los autores no aportan ninguna información. En otros registros sobre el IAM también se detecta una disminución de la mortalidad con la administración de trombolisis; así en el registro MITI, que reunió a 12.984 pacientes con IAM, se comunica que 599 pacientes necesitaron RCP, de los cuales 53 fueron tratados con trombolisis, 59 con intervención coronaria percutánea, y no se hizo ningún tipo de revascularización en 487 pacientes, siendo la mortalidad del 13,5, el 24,1 y el 58,2% respectivamente¹⁷.

Lederer W et al¹⁸ evaluaron el efecto del tratamiento con rt-PA en pacientes con RCP mediante el análisis retrospectivo de una cohorte de 401 pacientes que presentaron una PCR extrahospitalaria de

origen no traumático. Los autores compararon el grupo de 108 pacientes que recibieron alteplasa durante la RCP con un grupo control de 216 pacientes que no habían recibido rt-PA; ambos grupos fueron similares en cuanto a características basales (edad y género), y a los hallazgos electrocardiográficos. La recuperación del pulso se consiguió en el 70,4% de los pacientes tratados con alteplasa y el 51,0% del grupo control ($p < 0,001$). En las 24 primeras horas sobrevivieron el 48,1% de los tratados con alteplasa y el 32,9% del grupo control ($p = 0,003$). La supervivencia al alta hospitalaria fue del 25% en el grupo de alteplasa y 15,3% en el grupo control ($p = 0,048$). No hubo diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas.

El primer estudio prospectivo que evaluó la eficacia y la seguridad de la trombolisis administrada tras una RCP fue el de Böttiger BW et al¹⁹, quienes realizaron un estudio sobre 90 pacientes que requirieron RCP extrahospitalaria por una PCR de causa cardiológica. En 40 pacientes se administró, a los 15 minutos de practicar las maniobras de RCP, un bolo de 5.000 UI de heparina y 50 mg de alteplasa en dos minutos. Si a los 30 minutos de la administración del primer bolo no se había conseguido reestablecer el pulso, se administraban otros 50 mg de alteplasa. A los restantes 50 pacientes se les hicieron las maniobras normales de RCP sin administrar trombolisis. No hubo complicaciones hemorrágicas relacionadas con las maniobras de RCP. En el grupo tratado con alteplasa se consiguió el restablecimiento de la circulación en el 68% de los pacientes frente al 44% de los pacientes tratados sin trombolisis ($p = 0,026$). Además, ingresaron en la UCI el 58% de los pacientes tratados con alteplasa frente a un 30% de los tratados sin trombolisis ($p = 0,009$). Sin embargo, aunque la supervivencia a las 24 horas y al alta hospitalaria fueron superiores en el grupo tratado con alteplasa (35% frente al 15% y el 22% frente al 8%, respectivamente), las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Probablemente si la comisión ética hubiese permitido la asignación aleatoria y el inicio de la administración de trombolisis de forma más precoz, y no a los 15 minutos de haber iniciado la RCP, los resultados podrían haber sido más consistentes; a pesar de ello, este trabajo sugiere que la trombolisis administrada durante la RCP no incrementa las complicaciones hemorrágicas y que, además, podría ser eficaz.

Fatovich DM et al²⁰ realizaron un estudio piloto prospectivo aleatorizado de la administración de 50 mg de tenecteplase durante la PCR extrahospitalaria frente a placebo. El objetivo primario fue la recuperación del pulso. En 19 pacientes se administró tenecteplase y en 16 placebo. A pesar de la asignación aleatoria, los pacientes del grupo tratado con tenecteplase fueron significativamente más jóvenes (63 frente a 72 años), y tuvieron más episodios de fibrilación ventricular que los pacientes del grupo tratado con placebo. No hubo incremento de complicaciones hemorrágicas. La recuperación del pulso fue estadísticamente mayor en el grupo tratado con te-

necteplase (8 pacientes, el 42%) que en el grupo placebo (1 paciente, el 6%). En 8 pacientes se realizó necropsia, demostrándose en 6 de ellos una causa trombotica. Obviamente se trata de un estudio piloto, pero sus resultados orientan hacia una posible eficiencia de la trombolisis al ser administrada durante la PCR.

El único ensayo clínico existente en la actualidad que evalúa la eficacia y la seguridad de la trombolisis en los pacientes con RCP es el publicado por Abu-Laban RB et al²¹, quienes realizaron un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que 233 pacientes de más de 16 años de edad, con parada cardíaca de causa desconocida o presumiblemente cardiovascular de más de un minuto de duración, recibieron tratamiento con 100 mg de alteplasa (117 pacientes) o placebo (116 pacientes). La alteplasa fue administrada durante 15 minutos, siendo seguida de RCP al menos otros 15 minutos. El comienzo de la infusión de alteplasa se realizó como media a los 36 minutos de haberse iniciado la RCP. La mitad de los pacientes presentaban disociación electromecánica al inicio de la trombolisis. Sólo se administró heparina en el 38% de los pacientes. La reanimación y la trombolisis fueron realizadas por equipos de emergencias extrahospitalarios (96%) o en el departamento de urgencias del hospital (4%), y se inició en todos los casos tras realizarse las maniobras básicas de RCP. El desenlace principal del estudio fue la supervivencia al alta hospitalaria; aunque fueron ingresados 13 pacientes, sólo sobrevivió un paciente en el grupo alteplasa (0,9%) y ninguno en el grupo placebo. La proporción de pacientes en los que se consiguió recuperación de circulación espontánea tampoco varió entre los dos grupos (21,4% del grupo de la alteplasa, frente a un 23,3% en el grupo placebo). Al realizar la necropsia sólo el 59,5% presentaban una causa cardiovascular (21,4% presentaban IAM y un 2,4% fueron diagnosticados de embolismo pulmonar). No existieron complicaciones hemorrágicas. Aunque *a priori* los resultados de este ensayo clínico apuntan hacia una falta de beneficio de la trombolisis en la parada cardíaca, este trabajo presenta algunas limitaciones que pueden influir sobre los resultados. En primer lugar, los pacientes son un subgrupo de muy mal pronóstico, pues sólo sobrevive un paciente, además inician la administración de trombolisis a los 35 minutos, tiempo de evolución prolongado para una RCP. Por otra parte, los mismos autores recalcan que le falta potencia a este trabajo para demostrar una disminución de la mortalidad. Además, no se puede excluir un incremento de supervivencia por la alteplasa, al presentar el grupo control una supervivencia del 0%. En el ámbito teórico, el máximo beneficio de la trombolisis ante la parada cardíaca iría dirigido hacia los pacientes con IAM y embolismo pulmonar, no obstante, en las necropsias estos pacientes no representan ni el 50% de las causas de PCR.

Existe una revisión sistemática²² que evalúa, bajo los criterios de la medicina basada en la evidencia científica²³, la administración de trombolisis en el

tromboembolismo pulmonar que cursa con PCR. En esta revisión se recopilan todos los estudios existentes hasta la fecha sobre la administración de trombolisis sistémica en pacientes diagnosticados de TEP durante o tras la RCP, detectándose que la administración de trombolisis sistémica no parece inducir un incremento de complicaciones hemorrágicas y donde además parece percibirse que su administración podría tener un efecto beneficioso (la supervivencia del EPF tratado con la fibrinólisis oscila entre el 10-70%, mientras que sin la trombolisis la supervivencia podría oscilar entre el 5-35%). No obstante, la mayoría de los estudios existentes se sustentan en trabajos con un nivel de evidencia científica III, siendo además grupos de pacientes muy heterogéneos, por lo que los hallazgos deben ser tomados con prudencia.

En un estudio retrospectivo reciente en el que se comparan dos cohortes contemporáneas de pacientes con PCR por EPF, una de 36 pacientes tratados con trombolisis y otra de 30 pacientes reanimados sin trombolisis, se comunica una frecuencia de complicaciones hemorrágicas mayores del 18% (12 de 66 pacientes), pudiendo ser atribuidas directamente a la RCP en 5 pacientes²⁴. En 31 pacientes se administró la trombolisis durante la RCP y en los 5 restantes inmediatamente después de la RCP. La tasa global de complicaciones hemorrágicas en el grupo tratado con trombolisis fue del 50% y del 20% en el grupo sin trombolisis, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Las complicaciones hemorrágicas mayores fueron del 25% en el grupo tratado con trombolisis frente al 10% en el grupo sin trombolisis, diferencia no significativa. El 79% de las RCP fueron prolongadas (más de 10 minutos), sin asociarse la prolongación de la RCP con un incremento de las complicaciones hemorrágicas. Se consiguió la recuperación espontánea del pulso en el 67% de los pacientes tratados con trombolisis y en el 43% de los reanimados sin trombolisis. La supervivencia a las 24 horas fue significativamente superior en el grupo tratado con trombolisis (53% frente al 19%, $p = 0,01$), pero no hubo diferencia significativa en la supervivencia al alta hospitalaria (23% frente al 7%, $p = 0,15$). Otra serie de casos comunica resultados similares²⁵.

Spoehr y Böttiger destacan en una revisión un aspecto interesante: la tasa global de complicaciones hemorrágicas mayores encontradas en las necropsias de pacientes sometidos a RCP, en los que no se administró trombolisis, está en torno al 15,6%, mientras que en las series de casos que evalúan la eficacia de la trombolisis en la RCP se informa de una tasa de hemorragias del 5,6%²⁶. No obstante, es necesario tener en cuenta que el diagnóstico de hemorragia resulta obvio en los estudios necrópsicos, pero puede resultar infraestimado en los estudios clínicos si se han usado unos criterios demasiado restrictivos para definir la hemorragia.

Entre los mecanismos de acción por los que la trombolisis podría resultar beneficiosa en los pacientes con PCR por IAM o EPF se han propuesto los si-

guientes²²: a) liberación de la arteria pulmonar a través de la lisis total o parcial del émbolo; b) fragmentación o ayuda a la fragmentación del émbolo compartido con la acción del masaje cardíaco externo, lo que sería efectivo para los émbolos centrales; c) fragmentación y lisis de pequeños émbolos periféricos; d) reducción de la viscosidad sanguínea a través del fenómeno de fibrinogenolisis con la consiguiente mejoría de la circulación pulmonar y sistémica; e) limitación del origen del cuadro, a través de la lisis venosa, impidiendo nuevas recurrencias de fenómenos tromboembólicos; f) fibrinólisis coronaria en los casos de IAM; g) aceleración de la reperfusión coronaria y/o sistémica, pudiendo limitar la lesión por reperfusión, disminuyendo por tanto el síndrome postresucitación, e incluso limitando la disfunción miocárdica que puede generarse tras la PCR^{26,27}. Esta hipótesis se corresponde con los resultados del trabajo experimental de Fischer M y Hosmann KA²⁸, quienes encuentran que los gatos sometidos a RCP que recibieron alteplasa tenían mayor contractilidad cardíaca y menores niveles de lactato sanguíneos que los sometidos a RCP sin ser tratados con trombolisis; h) aceleración de la recuperación del pulso, con el consiguiente acortamiento del tiempo de RCP y limitación del síndrome postresucitación, e i) posible optimización de la reanimación cerebral.

Böttiger BW et al²⁹ comunicaron un incremento significativo de los monómeros de fibrina y de los complejos trombina-antitrombina en los pacientes que reciben RCP con respecto a los que no son sometidos a RCP; sin embargo, no encuentran un incremento significativo del dímero D. Estos cambios bioquímicos sugieren que tras la RCP se produce un desequilibrio del sistema endógeno coagulante-fibrinolítico, con un claro incremento del sistema coagulante (aumento de monómeros de fibrina y de complejo trombina-antitrombina) que no es adecuadamente compensado por un aumento del sistema fibrinolítico endógeno (no se incrementa el dímero D). En las autopsias de los pacientes que han tenido RCP se ha encontrado formación intravascular de fibrina en la microcirculación pulmonar y renal²⁹. La formación de depósitos de fibrina y de microtrombos podría contribuir al fenómeno de «no reflujo» cerebral, es decir, a la ausencia de repercusión tras la isquemia cerebral ocasionada en la PCR. Teniendo en cuenta este fenómeno, se ha evaluado el efecto de diferentes trombolíticos (alteplasa y estreptoquinasa) y de heparina en modelos animales de RCP, demostrándose que ambos trombolíticos podrían disminuir el fenómeno de «no reflujo» cerebral y mejoran los resultados neurológicos tras la reanimación^{30,31}, e incluso a nivel renal³¹. Un ejemplo de estos hallazgos son los descritos por Fischer M et al, quienes, en un estudio experimental, encuentran que los gatos sometidos a PCR de 15 minutos de duración seguida de RCP y 30 minutos de recirculación espontánea, si son tratados con alteplasa, tienen menor área de no reflujo cerebral que los sometidos a RCP sin alteplasa³². Lin SR et al³⁰ encuentran que la administración de dextrano y de estreptoquinasa mejora el flujo y la

función cerebral en un modelo experimental canino. Gok MA et al³¹ mediante un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego, consistente en la administración de estreptoquinasa frente a placebo sobre los riñones de las nefrectomías de los donantes, encuentran una mayor viabilidad en los riñones tratados con estreptoquinasa, sin observar incremento de las hemorragias; hecho atribuible, entre otros, a una posible disminución de los fenómenos tromboticos.

La alteplasa atenúa la muerte celular por zinc en cultivos corticales y, cuando es inyectado en el líquido cefalorraquídeo, reduce la muerte celular en el hipocampo de las ratas³³. Schreiber W et al³⁴ analizaron el efecto del tratamiento trombolítico sobre la recuperación neurológica de pacientes que habían sufrido una PCR por fibrilación ventricular presenciada debido a un IAM. El estudio fue retrospectivo y se realizó un modelo de regresión logística para analizar la asociación entre tratamiento trombolítico y recuperación neurológica a los 6 meses tras la PCR. Se utilizó tratamiento trombolítico en 42 (27%) de los 157 pacientes analizados y, en este grupo de pacientes, un 69% presentó una buena recuperación neurológica a los 6 meses frente a un 50% en el grupo que no fue tratado con trombolíticos ($p = 0,03$). Cuando el análisis se ajustó para la edad, la dosis de adrenalina y la duración de la PCR, se observó una tendencia no significativa hacia una mejor recuperación neurológica cuando se administraba tratamiento trombolítico (*odds ratio* 1,9; intervalo de confianza al 95%: 0,8-4,6).

En resumen, la mayoría de los estudios anteriormente expuestos muestran que la trombolisis aplicada durante y tras la RCP es una opción terapéutica que no se asocia con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas graves. Por otra parte, existen datos experimentales que muestran que los trombolíticos pueden atenuar el daño neurológico producido tras la PCR. Sin embargo, para establecer de manera adecuada cuál es la eficacia y la seguridad de la trombolisis en los pacientes que han tenido RCP sería necesario un ensayo clínico con asignación aleatoria. Según una nota de prensa comunicada el día 5 de diciembre de 2003 por la empresa Boehringer Ingelheim, en Alemania, se anuncia un nuevo ensayo clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que investigará si la tecnetoplasa puede reducir la mortalidad en la parada cardíaca³⁵. Este ensayo clínico denominado «TROICA» (trombolisis en la parada cardíaca) planteará como objetivo principal la supervivencia al ingreso hospitalario y a los 30 días, mientras evaluará como objetivos secundarios las secuelas neurológicas.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer al Dr. Eduardo Aguayo de Hoyos su apoyo a la hora de iniciar una línea de trabajo sobre la trombolisis y la parada cardiorrespiratoria. Los autores del presente manuscrito, los cuales no mantienen ninguna relación con la empresa

«Boehringer Ingelheim S.A.», desean expresar también sus agradecimientos a esta empresa por el soporte bibliográfico utilizado.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 1985;6:556-85.
2. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a comprehensive review of current evidence. *Chest*. 1999;115:1695-707.
3. Jerjes-Sánchez C, Ramírez-Rivera A, de Lourdes García M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2:227-9.
4. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341:507-11.
5. Come PC, Kim D, Parker JA, Goldhaber SZ, Braunwald E, Markis JE. Early reversal of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism after treatment with intravenous tissue plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:971-8.
6. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1328-428.
7. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1996;17:43-63.
8. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
9. Renkes-Hegendorfer U, Hermann K. Successful treatment of a case of fulminant massive pulmonary embolism with streptokinase. *Anaesthesist*. 1974;23:500-1.
10. Borst RH, Wolf H. Rapid intravenous injection of streptokinase in a high initial dose for therapy of a fulminant pulmonary embolism. *Anaesthesist*. 1976;25:398-401.
11. Cross SJ, Lee HS, Rawles JM, Jennings K. Safety of thrombolysis in association with cardiopulmonary resuscitation. *BMJ*. 1991;303:1242.
12. Tenaglia AN, Califf RM, Candela RJ, Kereiakes DJ, Berrios E, Young SY, et al. Thrombolytic therapy in patients requiring cardiopulmonary resuscitation. *Am J Cardiol*. 1991;68:1015-9.
13. Scholz KH, Tebbe U, Herrmann C, Wojcik J, Lingen R, Chemnitz JM, et al. Frequency of complications of cardiopulmonary resuscitation after thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1992;69:724-8.
14. van Campen LC, van Leeuwen GR, Verheugt FW. Safety and efficacy of thrombolysis for acute myocardial infarction in patients with prolonged out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Am J Cardiol*. 1994;73:953-5.
15. Schiele R, Rustige J, Burczyk U, Koch A, Hamjanz D, Tebbe U, et al. Thrombolysis after resuscitation in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27 Suppl 1:279.
16. Ruiz Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Serrano Corcoles MC, Díaz Castellanos MA, Ramos Cuadra JA, Reina Toral A. Efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 2001;27:1050-7.
17. Stewart BF, Weaver WD, Parsons LS. Reperfusion therapy after prehospital cardiac arrest and its influence on outcome after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27 Suppl 1:278.
18. Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, Kroesen G, Baubin M. Recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2001;50:71-6.
19. Böttiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glatzer R, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet*. 2001;357:1583-5.
20. Fatovich DM, Dobb GJ, Clugston RA. A pilot randomised trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA trial). *Resuscitation*. 2004;61:309-13.
21. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, van Beek CA, Wanger KP, McKnight RD, et al. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *N Engl J Med*. 2002;346:1522-8.
22. Ruiz Bailén M, Cuadra JA, Aguayo de Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism. A review. *Critical Care Med*. 2001;29:2211-9.
23. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL, Goldberg RJ. Clinical recommendations using levels of evidence for anti-thrombotic agents. *Chest*. 1995;108:227S-30.
24. Janata K, Holzer M, Kürkciyan I, Losert H, Riedmüller E, Pikula B, et al. Major bleeding complications in cardiopulmonary resuscitation: the place of thrombolytic therapy in cardiac arrest due to massive pulmonary embolism. *Resuscitation*. 2003;57:49-55.
25. Ruiz Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Serrano Corcoles MC, Díaz Castellanos MA, Fierro Rosón JL, Ramos Cuadra JA, et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism. *Resuscitation*. 2001;51:97-101.
26. Spohr F, Böttiger BW. Safety of thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation. *Drug Saf*. 2003;26:367-79.
27. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainau JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:208-12.
28. Fischer M, Hossmann KA. No-reflow after cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 1995;21:132-41.
29. Böttiger BW, Motsch J, Bohrer H, Boker T, Aulmann M, Nawroth PP, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation*. 1995;92:2572-8.
30. Lin SR, O'Connor MJ, Fischer HW, King A. The effect of combined dextran and streptokinase on cerebral function and blood flow after cardiac arrest: an experimental study on the dog. *Invest Radiol*. 1978;13:490-8.
31. Gok MA, Shenton BK, Buckley PE, Peaston R, Cornell C, Soomro N, et al. How to improve the quality of kidneys from non-heart-beating donors: a randomised controlled trial of thrombolysis in non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2003;76:1714-9.
32. Fischer M, Böttiger BW, Popov-Cenic S, Hossmann KA. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat. *Intensive Care Med*. 1996;22:1214-23.
33. Kim YH, Park JH, Hong SH, Koh JY. Nonproteolytic neuroprotection by human recombinant tissue plasminogen activator. *Science*. 1999;284:647-50.
34. Schreiber W, Gabriel D, Sterz F, Muellner M, Kuerkciyan I, Holzer M, et al. Thrombolytic therapy after cardiac arrest and its effect on neurological outcome. *Resuscitation*. 2002;52:63-9.
35. <http://www.boehringer-ingelheim.es/prensa/notas/031205.html>.