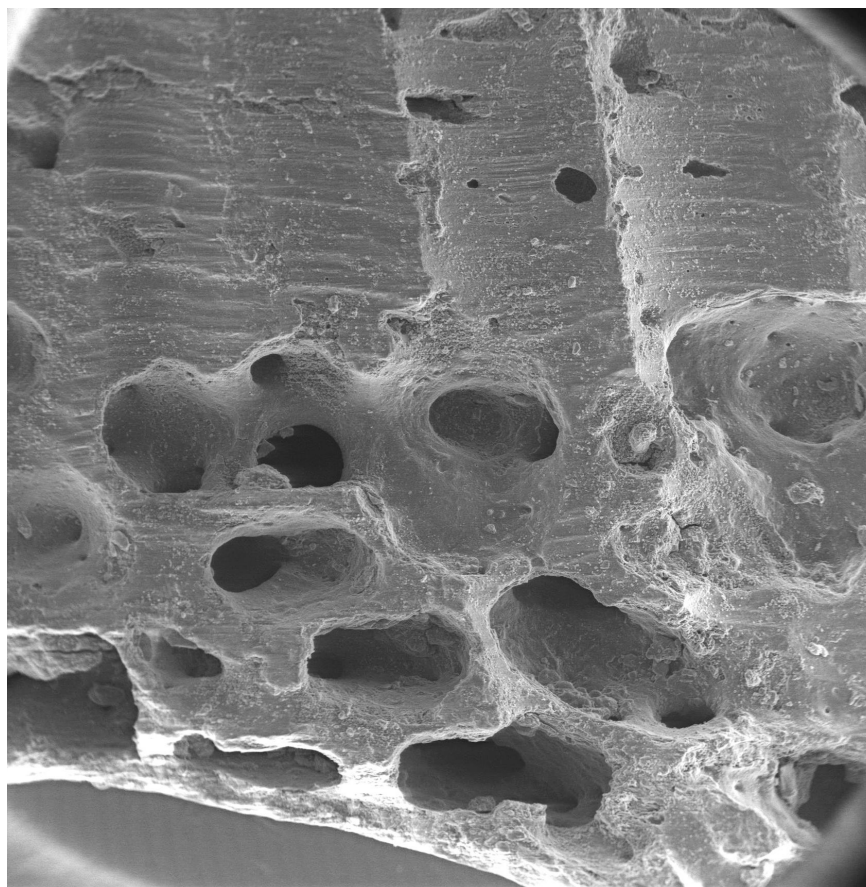


### ■ Fémur de individuo prehispánico adulto

**Técnica:** Microscopia electrónica de barrido

MEB. 150X. Fémur de individuo prehispánico adulto, sin periostitis, codificado como F-17 Purnia. Se reporta como parte de la comunidad de poblamiento del centro de Colombia, perteneciente a los Guane, considerados lingüísticamente como Chibchas. Tiempo del Guane Tardío, siglos 14-16 d.C. La estructura ósea muestra zonas de descalcificación y osteopenia; la arquitectura ósea trabecular es homogénea.



■  
Fotografía 7

10/26/2011 02:10:02 PM | HV 30.0 kV | Det LFD | Mag 40x | VacMode High vacuum |  
Fotografía realizada en los laboratorios de la Universidad Nacional de Colombia | 

---

 2.0 mm

Zoila Castañeda Murcia, [orcid.org/0000-0002-3139-6832](https://orcid.org/0000-0002-3139-6832) OD, MSc.  
Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Colombia.

© Todos los derechos reservados. Esta fotografía no puede ser reproducida ni total ni parcialmente, sin el permiso previo de la autora.



Artículo de revisión

# Trombólisis

## Thrombolysis

Trombolise

Recibido: 06 | 05 | 2017

Aprobado: 06 | 12 | 2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.18270/rsb.v8i1.2379>**Francisco Eduardo González Acosta** [orcid.org/0000-0001-6531-4164](http://orcid.org/0000-0001-6531-4164)**Oscar Alberto Sáenz M** [orcid.org/0000-0002-6612-6752](http://orcid.org/0000-0002-6612-6752)**Paola Bonilla González** [orcid.org/0000-0002-9921-9293](http://orcid.org/0000-0002-9921-9293)**Jorge Russi** [orcid.org/0000-0003-3463-539X](http://orcid.org/0000-0003-3463-539X)**Angélica Rojas** [orcid.org/0000-0001-7197-8418](http://orcid.org/0000-0001-7197-8418)**Diana Hurtado** [orcid.org/0000-0002-5301-8381](http://orcid.org/0000-0002-5301-8381)

Grupo de investigación Urgencias Hospital Santa

Clara E.S.E. - Colciencias

Hospital Santa Clara, Bogotá D.C.

Correspondencia: [gonzalezfrancisco@unbosque.edu.co](mailto:gonzalezfrancisco@unbosque.edu.co)

## Resumen

En la homeostasis de un individuo sano se desarrollan coágulos para prevenir la pérdida de sangre, pero las fallas del equilibrio hemostático pueden ocasionar obstrucción aguda de una arteria como fenómeno fisiopatológico principal, que puede beneficiarse del tratamiento trombolítico que consiste en la administración, por vía endovenosa o en ocasiones intraarterial, de medicamentos capaces de destruir los coágulos de fibrina y permitir que se restaure el flujo sanguíneo en el vaso sanguíneo. Esto se hace para evitar complicaciones como infarto cerebral, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda e infarto agudo del miocardio.

El siguiente documento es una revisión bibliográfica de la terapia fibrinolítica y su uso en estas entidades, teniendo en cuenta las recomendaciones de la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, usando PubMed como base datos de búsqueda principal. Se obtuvieron artículos sobre trombólisis en infarto agudo del miocardio, tromboembolismo pulmonar y accidente cerebrovascular y según la pertinencia se procedió a su análisis para generar una recomendación.

**Palabras clave:** Terapia Trombolítica. Infarto agudo de miocardio. Accidente cerebrovascular. Tromboembolismo pulmonar.

## Abstract

Homeostasis in healthy individuals develop clots to prevent blood loss, but failures can cause hemostatic imbalance, acute obstruction of artery as main underlying process which may benefit from thrombolytic therapy consisting of the intravenous or intra-arterial administration of drugs capable of destroying fibrin clots and allow it to restore blood flow through the blood vessel. The following document provides a bibliographic review about fibrinolytic therapy and the use in these entities. Taking into account the agency's recommendations for "healthcare research and quality" (AHRQ), using PubMed as the primary search database. We obtained papers compatible with thrombolysis in acute myocardial infarction, pulmonary thromboembolism and cerebrovascular accident and according to the pertinence we proceeded to be analyzed to generate a recommendation.

**Key words:** thrombolysis . Myocardial infarction. Stroke. Pulmonary embolism. Resumo

## Resumo

Na homeostase de um indivíduo sadio são desenvolvidos coágulos para prevenir a perda de sangue, porém as falhas de equilíbrio homeostático podem ocasionar obstrução aguda de uma artéria como fenômeno trombolítico que consiste na administração por via endovenosa ou intra-arterial, de medicamentos que destroem coágulos de fibrina e permitem que seja restaurado o fluxo sanguíneo a través do vaso sanguíneo. O presente documento é uma revisão bibliográfica a respeito da terapia fibrinolítica e seu uso nestas entidades, considerando as recomendações da agência Healthcare research and quality (AHRQ), usando PubMed como base de dados de busca principal. Foram obtidos artigos compatíveis com trombolisis em infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo pulmonar e acidente cerebrovascular e segundo a pertinência, foi analisado para gerar uma recomendação.

**Palavras chave:** Terapia trombolítica; infarto agudo de miocárdio; acidente cerebrovascular; tromboembolismo pulmonar.

## Historia

La terapia fibrinolítica ha sido el mayor avance en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, y ha llevado a un incremento de la supervivencia, menor riesgo de insuficiencia cardiaca y menor remodelado ventricular (1). La mayoría de casos de infarto se deben a obstrucción de una arteria coronaria epicárdica debida a un trombo intracoronario sobrepuesto a la ruptura de una placa aterosclerótica.

A finales del siglo XIX existía confusión respecto a las bases fisiopatológicas del infarto agudo de miocardio. Solo fue hasta 1899 cuando el patólogo Ludwing Hektoen y dos internistas, William Osler y George Dock, manifestaron que el infarto era causado con mayor frecuencia por que por embolia y que la trombosis era secundaria a los cambios escleróticos de las arterias coronarias. El bloqueo de uno de los vasos por un trombo o émbolo conduce a la necrosis. Dock fue uno de los primeros en describir el diagnóstico del infarto agudo de miocardio en un paciente vivo, en sus notas publicadas en 1986 (2). En 1912 James Herrick describió los signos y síntomas clásicos de la oclusión coronaria aguda (3).

Con el estímulo de Herrick, Fred Smith documentó los cambios electrocardiográficos asociados a la ligadura de una arteria coronaria en perros. Estos resultados sentaron las bases para que otros médicos, como Pardee, describieran los cambios electrocardiográficos asociados al infarto agudo de miocardio en los seres humanos, y fue a principios del siglo XX cuando los médicos tuvieron un mejor conocimiento de los cambios electrocardiográficos.

El desarrollo de esta hipótesis para la aplicación de agentes trombolíticos se retrasó desde 1930 hasta 1980, cuando Marcus DeWood y colaboradores en Washington, practicaron la angiografía coronaria a pacientes con infarto agudo de miocardio, en las primeras 24 horas de presentación, y hallaron oclusión coronaria en 110 de 126 pacientes (4).

El avance en el desarrollo de los agentes trombolíticos continuó independientemente del debate sobre la fisiopatología del infarto agudo de miocardio. En 1940, Tillet y Garner reportaron que el estreptococo beta hemolítico del grupo A era capaz de producir una

sustancia fibrinolítica que, posteriormente, denominó estreptocinasa (5). Royal Christiansen y Max Leod descubrieron que la estreptocinasa podía convertir el plasminógeno en la enzima activa plasmina, la cual degrada el fibrinógeno en fibrina. En 1947, Christiansen le facilitó estas preparaciones al grupo de Tiller, que las usó para tratar el hemotórax, los empiemas y las cavitaciones abscedadas (6).

En 1952, Johnson y Tillet realizaron llevaron a cabo varios estudios experimentales, usando la trombólisis en trombos de venas en las orejas de ratones, mediante la administración de estreptocinasa por una vena periférica, *Lederle Laboratories* puso a su disposición las preparaciones de purificados de Estreptocinasa. En 1957, Sherry, *et al.*, propusieron la estrategia de la fibrinólisis intravenosa mediante una dosis de carga de estreptocinasa, seguida de una infusión continua. Con esta propuesta se llevó a cabo el primer estudio en humanos de administración de estreptocinasa intravenosa para el tratamiento del infarto agudo de miocardio. Los autores notaron que la administración temprana de estreptocinasa (en las 14 horas de iniciados los síntomas) resultó en la disminución de la mortalidad intrahospitalaria (7).

Después de la publicación de DeWood en 1986, el grupo italiano GISSI realizó un ensayo de asignación aleatoria y demostró la efectividad del uso de la estreptocinasa intravenosa para mejorar la supervivencia, cuyo beneficio se mantuvo durante un año de seguimiento (8).

La capacidad antigénica y la mínima especificidad de la estreptocinasa fueron las propiedades que despertaron el interés en desarrollar otros agentes trombolíticos. En Bélgica, durante los 80, Collen y Rijken purificaron

el activador de plasminógeno extrínseco humano (*Human Extrinsic Plasminogen Activator*, HEPA) de líneas celulares de melanoma (9).

El HEPA fue posteriormente llamado activador tisular del plasminógeno (t-PA). Este fue probado en siete pacientes con infarto agudo de miocardio en 1983 (10). El estudio GUSTO 1 (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries) demostró reducción en la mortalidad en el 15% al usarlo en un tiempo menor de 90 minutos después de iniciados los síntomas del infarto de miocardio (11). Posteriormente, se desarrollaron varios activadores del plasminógeno como la teneceptasa (TNK) y la netoplasa (nPA), pero ninguna terapia ha superado la eficacia del activador tisular de plasminógeno.

## Diferencias entre los agentes trombolíticos

Los trombolíticos usados han demostrado su eficacia. Estreptocinasa, Alteplasa, Tecneteplasa y Reteplasa. La dosis de Tecneteplasa se administra en bolo dependiendo del peso y alteplasa se administra una dosis en bolo y otra en infusión dependiendo también del peso.

Los trombolíticos usados han demostrado su eficacia. La dosis de dos de estos medicamentos dependen del peso del paciente: la teneceptasa, que se administra en bolo, y la alteplasa, que se administra en dos dosis, una en bolo y otra en infusión. La dosis de la reteplasa es independiente del peso y se administra en dos bolos con diferencia de 30 minutos. Solo la estreptocinasa no requiere tratamiento conjunto con heparina por, al menos, 24 horas para prevenir una nueva trombosis. En la tabla 1 se sintetizan algunas diferencias.

Tabla 1.

Agente fibrinolítico	Dosis	Fibrinoespecificidad	Antigenicidad	Cambio en la permeabilidad del vaso de grado TIMI 2 o 3 a los 90 minutos
Fibrinoespecíficos				
Teneceptasa (TNK-tPA)	Dosis única según el peso Peso 60 kg: 30 mg Peso de 60-69Kg: 35mg Peso de 70-79 kg: 40 mg Peso de 80-89 kg: 45 mg Peso>90 kg: 50 mg	++++	No	85%

Agente fibrinolítico	Dosis	Fibrinoespecificidad	Antigenicidad	Cambio en la permeabilidad del vaso de grado TIMI 2 o 3 a los 90 minutos
Retepласа (rPA)	Dos bolos intravenosos, cada uno de 10 U, con diferencia de 30 minutos	++	No	84%
Alteplasa (tPA)	Infusión de 90 min según el peso bolo de 15 mg, infusión de 0,75 mg/kg por 30 min (máx. 50 mg) y después, 0,5 mg/kg (máx. 35 mg) en 60 minutos. La dosis total no debe sobrepasar los 100 mg.	++	No	73 a 84%
No Fibrinoespecíficos				
Estreptocinasa	1,5 millones de unidades IV en 30 a 60 minutos	No	Si	60 a 68%

Fuente. 2013 ACCP/AHA Guideline for the Management of ST Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4).

## Terapia fibrinolítica en infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

La ruptura de una placa arteriosclerótica con la subsecuente formación de un trombo, desempeña el principal rol en la génesis de la oclusión coronaria aguda; por lo tanto, la introducción de la terapia fibrinolítica ha sido el mayor avance en el manejo del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. La intervención percutánea primaria (*Percutaneous Coronary Intervention*, PCI) es la estrategia de reperfusión preferida debido a que los ensayos aleatorizados han demostrado mejores resultados en la mortalidad y menores tasas de isquemia recurrente (12). Pero, en algunas áreas, existe limitación en el tiempo de disponibilidad de este procedimiento, por lo que la fibrinólisis continúa siendo una importante estrategia de reperfusión en muchos lugares (13).

El tratamiento con fibrinólisis está indicado en pacientes atendidos en las primeras 12 horas de la aparición de dolor torácico sugestivo de infarto agudo del miocardio y con evidencia electrocardiográfica, es decir, elevación

del segmento ST mayor de 1 mV en dos derivaciones contiguas diferentes a V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub>. Debe encontrarse una elevación mayor de a 0,2 mV en hombres de más de 40 años y mayor de 0,25 mV en hombres de menos de 40 años de edad, o mayor de 0,15 mV en mujeres (14). Asimismo, se consideran elegibles para este tratamiento a los pacientes con dolor torácico típico persistente que presenten bloqueo de la rama izquierda de aparición nueva o infarto del miocardio posterior, (15).

En todos los pacientes en quienes no se pueda usar la intervención percutánea primaria, debe considerarse la terapia fibrinolítica, ya que todos los agentes fibrinolíticos comparados con el placebo demuestran reducción de la mortalidad en los casos de infarto agudo del miocardio con elevación del ST. La magnitud de la reducción del riesgo de muerte se encuentra entre el 15 y el 30 % (16). El beneficio de la terapia trombolítica disminuye rápidamente a partir de la aparición de los síntomas y se incrementa si se usa en las primeras tres horas.

Después de 12 horas, el beneficio no debe exceder el riesgo. De manera más lógica, a medida que el tiempo de aparición de los síntomas se prolonga, el tratamiento de elección consiste en la intervención percutánea

primaria (17). La terapia fibrinolítica debe iniciarse en los primeros 30 minutos después del diagnóstico del infarto con elevación del segmento ST, ya que su eficacia disminuye con el tiempo; el beneficio en la supervivencia es mayor si se administra en las primeras cuatro horas de aparición de los síntomas y, particularmente, en los primeros 70 minutos (18,19).

Puede existir beneficio en pacientes que consultan después de 12 horas de la aparición de los síntomas, con posibilidad de trombólisis hasta las 24 horas si hay persistencia de dolor torácico (20), aunque la mayor parte de la necrosis miocárdica ocurre tempranamente (en los primeros 90 a 180 minutos). Se presume que las ventajas de la reperfusión tardía están relacionadas con el vaso infartado, mejorando la cicatrización ventricular, disminuyendo la extensión del infarto y provocando mayor estabilidad eléctrica. Una estrategia para acortar el tiempo de inicio del tratamiento es la fibrinólisis prehospitalaria administrada por el personal prehospitalario; debe tenerse en cuenta, según el

area geográfica y la disponibilidad de acceso a centros especializados, que la intervención coronaria percutánea primaria se recomienda más que la fibrinólisis en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, si no existe razón para su retraso (grado de evidencia 1A).

Por esta razón, en casos de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y cuando la intervención percutánea oportuna no esté disponible, se recomienda la administración de tratamiento fibrinolítico prehospitalario (evidencia grado 1A), si hay la disponibilidad y el entrenamiento adecuados, pues aporta beneficios como disminución en el tamaño del infarto, mejoría de la fracción de eyección y, en algunos casos, reducción de la mortalidad (19,21). Se prefieren los agentes fibronoespecíficos. La tenecteplasa tiene un perfil favorable de riesgo y es de fácil uso. Las dosis y las características de los agentes fibrinolíticos se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2.** Dosis y características de los agentes fibrinolíticos en infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST

Medicamento	Dosis	Ventajas y limitaciones
Alteplasa	15 mg en bolo, luego, 0,75 mg/kg (máx. 50 mg) en 30 minutos Luego: 0,5 mg/kg (máx. 35 mg) en los siguientes 60 min)	Mejores desenlaces que estreptocinas: GUSTO-1 (mortalidad al día 30: 6,3 vs 7,3 %) Mayor costo que estreptocinas Mayor dificultad en la administración por su corta vida media
Tenecteplasa	Único bolo en 5 a 10 segundos según el peso: <60 kg: 30 mg 60 a 69 kg: 35 mg 70 a 79 kg: 40 mg 80 a 89 kg: 45 mg ≥90 kg: 50 mg	Igual efectividad comparada con alteplasa en ASSENT-2, con menores tasas de sangrado diferente al sangrado del sistema nervioso central y menor necesidad de transfusión Fácil administración Manejo prehospitalario Estas ventajas la hacen el medicamento de elección en Estados Unidos
Retepplasa	10 unidades en 2 minutos y luego repetir 10 unidades en bolo en 30 minutos	Resultados similares en comparación con alteplasa, con mayor facilidad en la administración
Estreptocinas	1,5 millones unidades en 30 a 60 minutos	Menor costo que los demás, pero con resultados inferiores Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes que disminuyen su eficacia con el uso subsecuente Alto riesgo de reacción de hipersensibilidad con dosis repetidas

Todos los pacientes deben recibir terapia con ácido acetilsalicílico, 162 a 325 mg, y con alteplasa, reteplasa y tenecteplasa, heparina no fraccionada, 60 unidades/kg en bolo (máx. 4.000 unidades) seguidas de infusión IV, 12 U/kg por hora (máx. 1.000 unidades por hora), ajustando el tiempo parcial de tromboelastina entre 50 a 70 segundos. No se requiere uso de heparina cuando se administra estreptocinas, solo se recomienda en pacientes con alto riesgo de tromboembolia sistémico (infarto extenso anterior, fibrilación auricular, embolia previa o presencia de trombo en ventrículo izquierdo).

## Estreptocinasa

Como se mencionó anteriormente, esta molécula fue identificada en 1933 por Tillet y Garner. Inicialmente, se descubrió una proteína extracelular no enzimática con poder antigénico, constituida por una cadena polipeptídica compuesta por 415 aminoácidos sin puentes disulfuro y un peso molecular de 47.400 daltons, producida por el estreptococo beta-hemolítico. Esta molécula activa el sistema fibrinolítico, es decir, el paso de plasminógeno a plasmina, y activa la fibrina en su unión y a nivel plasmático, induciendo la hiperplasmínia, la cual hidroliza las redes de fibrina que forman el trombo sanguíneo.

Todos los pacientes que reciben estreptocinasa deben recibir aspirina. El uso de anticoagulantes coadyuvantes es claro y en el estudio AMI-SK se sugiere que el uso de enoxaparina tiene beneficios, como mejor resolución de la elevación del segmento ST y mejores resultados angiográficos entre los días 5 y 10, lo cual sugiere reperfusión más efectiva y menos posibilidades de una nueva oclusión (22).

La estreptocinasa puede causar efectos secundarios como hipotensión arterial, sensibilización inmunológica y reacciones alérgicas, particularmente, con su administración repetida. Las reacciones anafilácticas graves son raras (0,5 %) y las moderadas, como el exantema, se presentan en el 10 % de los casos. La eficacia biológica de la estreptocinasa no se ve afectada por las reacciones alérgicas (23); sin embargo, los anticuerpos antiestreptocinasa permanecen elevados por más de 7,5 años, lo cual sugiere una reacción subóptima y la posibilidad de reacciones alérgicas con un nuevo tratamiento (24).

Generalmente, la hipotensión mejora con la administración de líquidos, si no, esta se debe disminuir o discontinuar. El sangrado menor es la complicación más común, se presenta en sitios de punción y ocurre en 3 a 4 % de los pacientes; el sangrado mayor es menos común. El riesgo de accidente cerebrovascular es menor del 1 % y, en pacientes mayores de 70 años, del 1,6 % (11).

El estudio GISSI-1 fue el primero en evaluar 11.712 pacientes en manejo con estreptocinasa, demostrando una reducción de la mortalidad intrahospitalaria en el grupo control a los 21 días de 10,7 vs 13 %. El grado de beneficio dependió del tiempo de aparición de los síntomas con una mortalidad de 8,2 vs 15,4% en los pacientes tratados dentro de la primera hora, 9,2 vs 12 % en los tratados dentro de las primeras 3 horas y

11,7 vs 14,1 % entre las 3 y las 6 horas, sin diferencias entre los pacientes tratados después de las 6 horas (8). El estudio ISIS 2 demostró que la terapia combinada de Estreptocinasa y Aspirina disminuyó la mortalidad en un 7,2% (25).

## Alteplasa

La alteplasa es una forma del activador tisular del plasminógeno (*Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator, tPA*); se trata de una enzima, proteasa de serina fibrinoespecífica con un incremento de la afinidad por el plasminógeno, producida por muchos tejidos, incluyendo las células endoteliales. La combinación con la fibrina permite a la alteplasa atacar el trombo resultando en su disolución. La alteplasa no unida a la fibrina no activa extensivamente el plasminógeno en la circulación sistémica. Tiene una vida media de tres a cuatro minutos, disminuye menos el fibrinógeno y no se asocia a hipotensión ni a reacciones alérgicas, en comparación con la estreptocinasa; requiere el uso concomitante de heparina intravenosa para prevenir una nueva oclusión del vaso (26).

El estudio GUSTO I evaluó 41.000 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, dentro de las primeras horas de inicio de los síntomas, los cuales se asignaron de manera aleatoria a dos grupos para recibir estreptocinasa más heparina subcutánea (12.000 UI cada 12 horas) o heparina IV (1.000 UI por hora) o manejo con Alteplasa asociada a heparina intravenosa. Se observó disminución del riesgo de mortalidad en 15% al día 30 en el grupo con alteplasa, con un beneficio que se mantuvo hasta el año. El beneficio fue mayor en pacientes de más de 75 años y con infarto de la cara anterior (11). La alteplasa se relaciona con un mejor flujo, de grado III en la escala TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*), a los 90 minutos (54 Vs. 33 % con estreptocinasa).

La principal complicación fue el sangrado, cuya incidencia, en el estudio GUSTO-I, fue de 1,8 % de sangrado grave y de 11,4 % de sangrado moderado, definido este como la necesidad de transfusión pero sin compromiso hemodinámico o necesidad de intervención. El sitio más común de sangrado fue el sistema gastrointestinal (1,8 %) (27).

La tasa de accidentes cerebrovasculares fue de 1,4 %, incluida la hemorragia intracerebral (0,7 %); la mayoría se presentó cinco días después del tratamiento (28). El accidente cerebrovascular fue fatal en el 41 % de los

casos y provocó discapacidad moderada a grave en el 31 %, y los peores resultados fueron por hemorragia intracranéa. Los pacientes con antecedentes de un accidente isquémico transitorio o un accidente cerebrovascular presentan mayor riesgo.

## Reteplasa

Es un mutante no 'glucosilado' del activador tisular de plasminógeno (*Recombinant Plasminogen Activator, rPA*) con menor selectividad por la fibrina y una vida media mayor que la de la alteplasa. La dosis es de 10 U en bolo, seguida de 10 U a los 30 minutos. Los estudios determinan una alta incidencia de flujo de grado TIMI III a los 60 minutos (51 % con reteplasa Vs. 37 % con alteplasa) y a los 90 minutos (60 % con reteplasa Vs. 45 % con alteplasa); sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad al día 35. En el estudio GUSTO-III no se demostró superioridad de la reteplasa sobre la alteplasa (29).

## Tenecteplasa

Este medicamento, desarrollado a partir del activador tisular del plasminógeno, es el fibrinolítico que tiene una vida media más corta, lo cual permite su administración en un solo bolo (30).

En el estudio ASSENT-2, se comparó la tenecteplasa en infusión rápida con la inyección única en bolo en 16.949 pacientes con infarto agudo del miocardio de menos de seis horas de evolución. No hubo diferencias en la tasa de mortalidad al día 30. La tasa de accidentes cerebrovasculares fue de 1,8 % con la tenecteplasa y de 1,7 % con la alteplasa, y la de hemorragia intracranéa fue de 1 % en ambos grupos. Sin embargo, la tasa de sangrado no intracranéa y la necesidad de transfusión fueron significativamente menores con la tenecteplasa. El perfil de seguridad demostró la mínima depleción del fibrinógeno con la dosis ajustada al peso (30).

## Trombólisis en accidente cerebrovascular isquémico

En esta entidad, el tiempo de restauración del flujo sanguíneo mediante tratamiento trombolítico es la maniobra más efectiva para salvaguardar el tejido cerebral isquémico, aunque su beneficio disminuye con el tiempo, por lo cual la decisión de inducir la trombólisis debe ser rápida.

En el estudio del *National Institute of Neurological Disorders* (NINDS) se incluyeron pacientes atendidos en las tres primeras horas de la aparición de los síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo (*Acute Ischemic Stroke, AIS*), que fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o alteplasa intravenosa a dosis de 0,9 mg/kg, el 10 % administrado en bolo y el restante en infusión durante 60 minutos (31). A los tres meses, hubo una recuperación completa o casi completa de los pacientes que recibieron el medicamento (38 % con alteplasa Vs. 21 % con placebo). Además, a los tres meses la mortalidad no fue significativamente diferente en los dos grupos, a pesar de un incremento de 10 veces en la hemorragia intracerebral sintomática en el grupo con alteplasa. Se presentó hemorragia sistémica grave en menos del 1 % de los pacientes (31).

El beneficio de la trombólisis intravenosa en las primeras tres horas de la aparición de los síntomas, se mantuvo hasta el año de seguimiento (32). Los pacientes tratados en los primeros 90 minutos obtuvieron mejores resultados que los tratados entre 90 y 180 minutos de iniciados los síntomas (33).

Los resultados demostraron mejores desenlaces en el grupo control (52 versus 45 %, OR=1,34, IC<sub>95%</sub> 1,02-1,76). El NNT fue de 14 para desenlaces favorables. No hubo diferencias en la mortalidad; la hemorragia intracranéa fue significativamente mayor en el grupo control (2,2 vs 0,2%) (34). Los resultados concluyen que el tratamiento con alteplasa iniciado entre 3 a 4,5 horas de aparición de los síntomas lleva a un discreto incremento de los desenlaces a los 3 meses, con tasas de hemorragia intracranéa similares a las halladas en pacientes tratados en las 3 primeras horas. La prolongación de la terapia por un tiempo mayor a 4,5 horas de aparición de los síntomas demostró un riesgo de incremento significativo en la mortalidad (35).

## Trombólisis en tromboembolia pulmonar

La trombólisis está indicada en pacientes con embolia pulmonar solo cuando el diagnóstico se ha confirmado, ya que los efectos secundarios de la terapia pueden ser devastadores. En cada paciente se deben valorar el riesgo y el beneficio. El tratamiento trombolítico conlleva mejoría hemodinámica temprana pero con un mayor riesgo de sangrado y en algunos estudios no se ha demostrado que reduzca la mortalidad o la recurrencia de tromboembolia (36).



No se han desarrollado estudios controlados o metaanálisis con muestras lo suficientemente grandes como para demostrar que el tratamiento trombolítico disminuye la mortalidad aún más que el anticoagulante solo (37).

A pesar de la falta de datos, en un estudio observacional de 72.230 pacientes con embolia pulmonar e inestabilidad hemodinámica se encontró que el tratamiento fibrinolítico estaba asociado con menores tasas de mortalidad por todas las causas (15 % con trombólisis Vs. 47 % sin trombólisis) y, también, en la mortalidad atribuible a embolia pulmonar (8,4 % Vs. 42 %) (38). Sin embargo, los datos posteriores de la misma población mostraron que el tratamiento trombolítico fue subutilizado y menos administrado en pacientes mayores de 60 años y en aquellos con comorbilidades, destacándose la falta de uniformidad en las indicaciones (39). Debido a que el tamaño del efecto informado fue grande en ambos estudios, se sugiere que el tratamiento trombolítico en esta entidad mejora la supervivencia y disminuye complicaciones como la hipertensión pulmonar.

La terapia trombolítica mejora la hipertensión pulmonar, la función del ventrículo derecho y la perfusión pulmonar. En un estudio no aleatorizado de 40 pacientes con embolia pulmonar aguda, en el cual se compararon el tratamiento con alteplasa y la anticoagulación con heparina, se determinó que los pacientes que recibieron terapia trombolítica presentaron mejoría, disminución de la dilatación del ventrículo derecho y del movimiento paradójico del tabique después de 12 horas de tratamiento, seguidos con ecocardiograma, mientras que el grupo con anticoagulación sola presentó mejoría una semana después. Sin embargo, a la semana de seguimiento no hubo diferencias en las dimensiones ventriculares (40).

En otro estudio de 40 pacientes con embolia pulmonar aguda que fueron aleatorizados a recibir trombólisis o anticoagulación sola, el seguimiento a las dos semanas y al año demostró resolución completa de los émbolos en el grupo que recibió trombólisis (determinada por la capacidad de difusión y el volumen de sangre capilar pulmonar) (41). El seguimiento promedio fue de siete años y reveló que los que recibieron fibrinólisis tenían menor presión en la arteria pulmonar y menor resistencia vascular pulmonar, en comparación con el grupo que recibió anticoagulación sola, lo cual sugiere que los efectos hemodinámicos de la trombólisis son persistentes (42).

En los pacientes en choque, la hipotensión debida a embolia pulmonar masiva es una indicación para la trombólisis. El tratamiento trombolítico se ha evaluado

en pacientes inestables (43-47); en un metaanálisis sobre estos estudios se analizó un subgrupo de 154 pacientes con embolia pulmonar masiva y se concluyó que la trombólisis sistémica reducía la variable combinada de muerte y tromboembolia recurrente. (47).

El mayor riesgo de la trombólisis se refiere al sangrado, por esto se debe continuar la administración de la terapia antitrombótica para prevenir la tromboembolia venosa (48). En un análisis retrospectivo de 104 pacientes que recibieron alteplasa. Los sitios de sangrado fueron gastrointestinal, retroperitoneal e intracraneal. Los factores de predicción independientes del sangrado fueron la administración de catecolaminas por hipotensión (OR=115; IC<sub>95%</sub> 9,4-1411); neoplasia maligna (OR=16; IC<sub>95%</sub> 3,2-80), diabetes mellitus (OR=9,6; IC<sub>95%</sub> 1,7-54), y un INR (*International Normalized Ratio*) elevado (OR=6; IC<sub>95%</sub> 1,5-22) (49).

La complicación mas grave es la hemorragia intracraneana (50), la cual ocurre en más del 3% de los casos, tasa mayor que la reportada en los pacientes tratados con trombólisis para el infarto agudo de miocardio. Si hay sospecha de sangrado, en la práctica clínica, el tratamiento se basa en administrar 10 unidades de crioprecipitado y dos unidades de plasma fresco congelado; además, se debe considerar el sulfato de protamina para revertir el efecto de la heparina. Si se sospecha que existe sangrado intracraneano, debe suspenderse la infusión del agente trombolítico, buscar la estabilidad hemodinámica y practicar una tomografía axial cerebral urgente.

En resumen, la trombólisis puede utilizarse en la embolia pulmonar solo en pacientes con diagnóstico confirmado, pues sus efectos secundarios pueden ser fatales. En la embolia pulmonar, la hipotensión persistente, el choque con presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una disminución de más de 40 % de la tensión basal, son indicaciones aceptada para la trombólisis (36).

El valor de la trombólisis para tratar pacientes sin hipotensión o choque es incierto y debe determinarse de manera individual. Existen algunos criterios para considerarla, como la hipoxemia grave, un gran defecto en la ventilación-perfusión mediante imagenología, la disfunción del ventrículo derecho, un trombo auricular flotante o ventricular derecho y la reanimación cardiopulmonar.

En el estudio MOPETT (*Moderate Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis*) se evaluaron las dosis bajas de trombolítico en la resolución de la hipertensión pulmonar secundaria a embolia pulmonar aguda,

sin que se observaran efectos adversos mayores (37). Los criterios diagnósticos utilizados para la embolia pulmonar moderada fueron: signos y síntomas indicativos y una angiografía pulmonar con compromiso de más del 70 %, con trombos en más de dos arterias pulmonares principales, derecha, izquierda o lobares, o una gammagrafía de ventilación-perfusión con compromiso de más de dos lóbulos. Se asignaron al azar 121 pacientes: el primer grupo recibió dosis bajas de tPA, menos de 50 % de la dosis estándar (100 mg para pacientes con más de 50 kg de peso y 0,5 mg/kg para aquellos con menos de 50 kg), más anticoagulación con heparina o enoxaparina; el segundo grupo recibió tratamiento convencional con tPA.

Al comparar el primer grupo con el segundo, se encontraron: menores tasas de hipertensión pulmonar (57 Vs. 16 %); menor presión en la arteria pulmonar a los 28 meses (43±6 Vs. 28±7 mmHg); resolución más rápida de la hipertensión pulmonar (50±6 Vs. 51±7 mmHg al ingreso, y 43±6 Vs. 28±7 mm Hg a los 28 meses); tasas similares de sangrado (0 % en cada grupo), embolia recurrente (5 Vs. 0 %) y mayor mortalidad (5 Vs. 1,6%).

Solo se alcanza significancia estadística en la tasa de reducción de la embolia pulmonar recurrente, al combinarla con la de la hipertensión pulmonar o con la de la mortalidad. Con base en este estudio, no hay una recomendación para implementar las dosis bajas de tPA para la embolia pulmonar moderada. Se requieren estudios prospectivos para validar esta eficacia en una población mayor de pacientes con disfunción ventricular derecha por embolia pulmonar. No hay suficientes datos que apoyen la trombólisis durante la reanimación cardiopulmonar; no se ha demostrado que mejore los resultados (40).

## Contraindicaciones de la trombólisis en embolia pulmonar aguda

El peso de la contraindicación depende del grado de indicación en la embolia pulmonar aguda, ya que, si la indicación es por choque, debe valorarse individualmente el riesgo contra el beneficio.

Las contraindicaciones de la trombólisis incluyen: neoplasia intracraneana, cirugía o trauma intracraneano en los últimos dos meses, sangrado activo o reciente en los últimos seis meses, historia de hemorragia intracraneana, diátesis hemorrágica, hipertensión arterial

sistémica no controlada mayor de 200/110 mmHg, accidente cerebrovascular isquémico en los últimos dos meses, cirugía en los últimos 10 días o trombocitopenia con menos de 100.000/mm<sup>3</sup> (36).

Los agentes trombolíticos mejor estudiados en la embolia pulmonar son la alteplasa, la estreptocinasa y la urocinasa. La estreptocinasa es de menor costo pero produce mayor capacidad antigénica, y la urocinasa es el mayor activador de la fibrinólisis a nivel extravascular. Sin embargo, no se ha demostrado superioridad de un esquema terapéutico sobre el otro.

Para administrar la infusión del trombolítico, se requiere suspender la anticoagulación y evitar los procedimientos invasivos como punciones arteriales; además, no se ha demostrado superioridad de las infusiones colocadas en un catéter alojado en la arteria pulmonar sobre la administración por vena periférica.

El esquema terapéutico de la alteplasa es de 100 mg en infusión intravenosa durante dos horas. El de la estreptocinasa es de 250.000 unidades intravenosas en 30 minutos seguidas de 100.000 unidades por hora durante 24 horas. Se debe monitorizar la hipotensión, y vigilar los signos de anafilaxis u otras reacciones alérgicas. Las reacciones secundarias leves mejoran con la disminución en la tasa de infusión.

El esquema para la urocinasa es de 4.400 U/kg intravenosa en 10 minutos y, después, 4.400 U/kg en una hora, durante 24 horas. Después de terminar la infusión, debe continuarse la anticoagulación hasta lograr logrando un PTT de dos veces el control (36).

Las ventanas terapéuticas para la trombólisis son: 4,5 horas en accidente cerebrovascular, 14 días en tromboembolia pulmonar y 12 horas en infarto agudo del miocardio (53).

## Contraindicaciones de la trombólisis en infarto agudo del miocardio y tromboembolia pulmonar (18)

### Contraindicaciones absolutas

- Sangrado activo (diferente de la menstruación)
- Sospecha de disección aórtica
- Sangrado intracerebral previo

## Trombólisis

González F, Sáenz O, González P, Russi J, Rojas A, Hurtado D

- Accidente cerebrovascular isquémico en los últimos tres meses
- Neoplasia intracraneal conocida
- Lesión vascular cerebral conocida
- Trauma facial o trauma craneal grave en los últimos tres meses

### Contraindicaciones relativas

- Hipertensión arterial grave mal controlada (mayor de 180/110 mmHg)
- Antecedente de accidente cerebrovascular isquémico en los últimos tres meses
- Demencia u otra enfermedad intracraneal conocida
- Reanimación cardiopulmonar traumática o de más de 10 minutos
- Cirugía mayor en las últimas tres semanas
- Hemorragias internas en las últimas cuatro semanas
- Punciones vasculares no compresibles
- Embarazo
- Úlcera péptica activa
- Uso de anticoagulantes

Para la estreptocinasa: uso previo de entre cinco días y seis meses

### Contraindicaciones de trombólisis en accidente cerebrovascular (51)

- Hemorragia intracraneal observada en la TC
- Más de tres horas desde el inicio de los síntomas o desconocimiento de la hora de inicio del déficit
- Síntomas mínimos o en mejoría (puntaje NIHSS menor de 4)
- Infarto extenso según los criterios clínicos (puntaje NIHSS mayor de 20) o las neuroimágenes
- Crisis convulsivas al inicio del accidente cerebrovascular, salvo que pueda demostrarse su origen isquémico
- Sospecha de hemorragia subaracnoidea, aun con TC negativa
- Tratamiento con heparina en las 48 horas previas

- Accidente cerebrovascular de cualquier tipo en los tres meses previos
- Recuento de plaquetas por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>
- Glucemia por debajo de 50 mg/dl o por encima de 400 mg/dl
- Presión arterial sistólica mayor de 185 mmHg o presión arterial diastólica mayor de 110 mmHg
- Diátesis hemorrágica conocida
- Tratamiento con anticoagulantes orales (INR mayor de 1,7)
- Antecedente de hemorragia intracraneal
- Antecedente de trauma craneoencefálico o procedimiento neuroquirúrgico en los últimos tres meses
- Retinopatía potencialmente hemorrágica (por ejemplo, retinopatía diabética)
- Antecedentes de parto en los 10 días previos
- Punción en un vaso sanguíneo no compresible en los 10 días previos
- Endocarditis bacteriana
- Pericarditis
- Pancreatitis aguda
- Enfermedad ulcerativa gastrointestinal u otras fuentes de sangrado gastrointestinal documentadas en los tres meses previos
- Enfermedad hepática avanzada
- Cirugía mayor o politraumatismo en los tres meses previos
- Embarazo o lactancia

### Conclusiones

El tratamiento fibrinolítico ha sido uno de los grandes avances de la medicina que ha demostrado disminuir la mortalidad de los pacientes que presentan infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular o tromboembolia pulmonar. Para lograr este resultado, se deben seguir las pautas de tiempo de aplicación, dosis y elección del agente trombolítico correcto, dependiendo de la condición clínica del paciente y el perfil farmacológico de los diferentes agentes trombolíticos.

Es fundamental tener el conocimiento adecuado de la aplicabilidad de estos agentes, para usarlos correctamente y poder lograr un beneficio real en la

supervivencia, la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes que reciban este tipo de tratamiento en las tres entidades mencionadas, avaladas con alto nivel de evidencia en las últimas guías de actualización (52-54).

Desde hace varios años, estos tratamientos se han venido implementando en el Servicio de Urgencias y la Unidad de Reanimación del Hospital Santa Clara, y en la subred integrada de servicio de salud centro-oriente de la Secretaría de Salud de Bogotá. Continuamos en esta línea de investigación, teniendo en cuenta la importancia de iniciar los cuidados intensivos en los servicios de urgencias (55).

#### Conflicto de intereses

No se declaran por parte de los autores.

#### Agradecimientos

Al doctor Guillermo Ortiz Ruiz.

## Referencias

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..
2. Acierno LJ. The history of cardiology. New York: The Parthenon Publishing Group; 1994. ¿páginas?
3. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. 2015-2020. JAMA. 1912;59:¿páginas?
4. DeWood M, Spores J, Notske R, Mouser L, Burroughs R, Golden M, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med. 1980;303:897-902.
5. Tillet W, Garner R. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J Exp Med. 1933;58:485-502.
6. Sherry S, Tillet WS, Read CT. The use of streptokinase-streptodornase in the treatment of hemothorax. J Thorac Surg. 1950;20:393-417.
7. Sherry S, Fletcher A, Alkjaersigm N, Smyrniotis F. An approach to intravascular fibrinolysis in man. Trans Assoc Am Physicians. 1957;70:288-96.
8. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet. 1986;1:397-402.
9. Rijken DC, Collen D. Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture. J Biol Chem. 1981;256:7035-41.
10. van de Werf F, Ludbrook PA, Bergmann SR, Tiefenbrunn AJ, Fox KA, de Geest H, et al. Coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction. N Engl J Med. 1984;310:609-13.
11. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993;329:673-82.
12. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: Bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. Circulation. 2009;119:3101.
13. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. Circulation. 2011;23:2512-21.
14. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127:485-510.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML et al. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2012;126:2021-2033.
16. Ross AM, Coyne KS, Moreyra E, Reiner JS et al. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial. Circulation. 1998;97:1549-1556.
17. Chareonthaitawee P, Gibbons RJ, Roberts RS et al. The impact of time to thrombolytic treatment on outcome in patients with acute myocardial infarction. Heart. 2000;88:352-356.
18. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. Lancet. 1996;348:771-5.
19. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. JAMA. 1993;270:1211-1216.
20. Steinberg JS, Hochman JS, Morgan CD et al. Effects of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal-averaged ECG. Results of a multicenter randomized trial. Circulation. 1994;90:746-752.
21. Rawles J, GREAT. 10 year survival of patients with suspected acute myocardial infarction in a randomised comparison of prehospital and hospital thrombolysis. Heart. 2003;89:563-
22. Simoons M, Krzemińska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase

## Trombólis

González F, Sáenz O, González P, Russi J, Rojas A, Hurtado D

- thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002;23:1282-90.
23. Tsang TS, Califf RM, Stebbins AL et al. Incidence and impact on outcome of streptokinase allergy in the GUSTO-I trial. *Global Utilization of Streptokinase and t-PA in Occluded Coronary Arteries*. *Am J Cardiol*. 1997;79:1232-1235
  24. Squire IB, Lawley W, Fletcher S. Humoral and cellular immune responses up to 7.5 years after administration of streptokinase for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1999;20:1245-1252.
  25. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2:349-60.
  26. Collen D, Lignen HR, Todd PA. Tissue - type plasminogen activator. A review of its pharmacology and therapeutic use as a thrombolytic agent. *Drugs*. 1989;38(3):346-388
  27. GUSTO . Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation*. 1997;95:2508-.
  28. Gore JM, Granger CB, Simoons ML et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*. *Circulation*. 1995; 92:2811-2818.
  29. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;337:1118-23.
  30. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) investigators, van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354:716-22.
  31. The National Institute of Neurological Disorders, Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-7.
  32. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med*. 1999;340:1781-7.
  33. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000;55:1649-55.
  34. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
  35. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-703.
  36. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl):e419S-96.
  37. Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004437. 2006.
  38. Stein PD, Matta F. Therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012;15:465-
  39. Stein PD, Matta F. Treatment of unstable pulmonary embolism in the elderly and those with comorbid conditions. *Am J Med*. 2013;126:304-10.
  40. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1998;82:966-70.
  41. Sharma GV, Burleson VA, Sasahara AA. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N England J Med*. 1980;303:842-5.
  42. Sharma, GVRK, Folland, ED, McIntyre, KM. Long-term hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:65A.
  43. Jerjes-Sánchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes M et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2:227-229.
  44. Dotter CT, Seamon AJ, Rosch J. Streptokinase and heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. *Vascular Surgery*. 1979;13:42-52
  45. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand*. 1978;203:465-70.
  46. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *BMJ*. 1974;1:343-7.
  47. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110:744-9.
  48. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e494S.
  49. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2006;97:127-9..

50. Gore JM. Prevention of severe neurologic events in the thrombolytic era. *Chest*. 1992;101(Suppl.4):124-30S.
51. Wechsler, LR. Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2011;364: 2138-2146
52. Ibanez B, James S, Agewall S et al. ESC Scientific Document Group; 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39,119–177
53. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J et al. American Heart Association Stroke Council. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. *Stroke*. 2015;46:3020-3035
54. Kearon C, Akl EA, Omelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-52.
55. González F, Sáenz O, Manrique C, Rocha N, Miranda R, Pereira M, et al. Reanimación y cuidado intensivo en el servicio de urgencias. *Acta Colombiana De Cuidado Intensivo*. 2013;10:166-72.