

11205
6
24



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina

Instituto Nacional de Cardiología de México
Ignacio Chávez

TROMBOLISIS EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

Ignacio Chávez Rivera *Manuel Gil*
 Director del Curso Director de Tesis
 Dr. Ignacio Chávez Rivera Dr. Manuel Gil

TESIS DE POSTGRADO
 Que presenta
DR. ALFONSO FERNANDEZ FERNANDEZ
 Para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA



México, D. F.

**TESIS CON
VALIA DE ORIGEN**

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TROMBOLISIS EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

	PAG.
1.0.0 INTRODUCCION.....	1
2.0.0 Sustancias trombolíticas.....	3
2.0.1 Historia.....	3
2.1.0 ESTREPTOQUINASA.....	7
2.1.1 Química.....	7
2.1.2 Mecanismo de acción.....	7
2.1.3 Dosis.....	8
2.1.4 Presentación.....	10
2.2.0 UROKINASA.....	11
2.2.1 Química.....	11
2.2.2 Mecanismo de acción.....	12
2.2.3 Dosis.....	12
2.2.4 Presentación.....	14
2.3.0 ESTREPTOPLASMINA-ACILADA.....	15
2.3.1 Química.....	15
2.3.2 Mecanismo de acción.....	15
2.3.3 Dosis.....	17
2.3.4 Presentación.....	17

2.4.0	EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS TROMBOLITICOS.....	17
2.4.1	Hemorragia.....	18
2.4.2	Reacciones alergicas.....	19
2.4.3	Hipertermia.....	20
2.4.4	Arritmias de reperfusión.....	20
2.5.0	CONTRAINDICACIONES EN EL USO DE LOS TROMBOLITICOS.....	21
3.0.0	FISIOPATOLOGIA DEL INFARTO DEL MIOCARDIO.....	23
3.1.0	TIPOS DE OCLUSION CORONARIA.....	24
3.2.0	OCLUSION Y REPERFUSION CORONARIA EXPERIMENTAL.	29
4.0.0	EMPLEO DE SK EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO.....	32
4.1.0	CRITERIOS DE SELECCION.....	32
4.1.1	Edad.....	32
4.1.2	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.....	32
4.1.3	Criterios electro y angiográficos.....	33
4.2.0	EXCLUSION DE PACIENTES.....	35
4.3.0	PROCEDIMIENTO DE LA TROMBOLISIS INTRACORONARIA.....	35
4.3.1	Utilización de guía de alambre.....	38
4.3.2	Trombolisis Intravenosa.....	39

5.0.0	VALORACION DE LA UTILIDAD DE LA TROMBOLISIS EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO.....	41
5.1.0	REPERFUSION.....	41
5.2.0	REOCCLUSION CORONARIA.....	42
5.3.0	LIMITACION DEL TAMANO DEL INFARTO.....	44
5.3.1	Valoración electrocardiográfica.....	44
5.3.2	Curva de la actividad serica de la C.P.K.....	45
5.3.3	El Talio 201 en la valoración de la reperfusión trombolitica en el infarto del miocardio.....	47
5.4.0	VALORACION DE LA FUNCION VENTRICULAR.....	48
5.4.1	Cineagiografía y Radionucleotidos.....	48
5.4.2	Valoración por ECOCARDIOGRAFIA.....	51
6.0.0	EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA.....	53
6.1.0	MATERIAL Y METODOS.....	53
6.2.0	RESULTADOS.....	54
6.2.1	Localización electrocardiográfica de la necrosis.....	54
6.2.2	Tiempo de los síntomas.....	55
6.2.3	Tipo de farmaco y reapertura.....	56

6.3.0	COMPLICACIONES.....	57
6.3.1	Hemorragia.....	57
6.3.2	Hipertermia.....	58
6.3.3	Arritmias de reperfusión.....	58
6.3.4	Otras complicaciones.....	59
6.4.0	CIRUGIA.....	59
6.5.0	MORTALIDAD.....	60

1.0.0. INTRODUCCION

La morbilidad y la mortalidad del infarto agudo del miocardio (IAM) ha llegado a ser el mayor problema de salud pública en los países industrializados (1). Por este motivo se han incrementado los esfuerzos tendientes a reducir las consecuencias de esta enfermedad cardiovascular.

La mortalidad intrahospitalaria del infarto agudo del miocardio. Se debe a: 1. Arritmias producidas por la inestabilidad eléctrica presente en la fase aguda de la necrosis miocárdica y 2. Insuficiencia Cardíaca, cuya expresión clínica más severa es el choque cardiogénico y debida a la falla contractil de un segmento más o menos importante del miocardio ventricular.

Se ha logrado reducir la mortalidad de un 30% a un 12-15% (2) mediante la monotirización de los pacientes en las unidades de cuidados coronarios y el adecuado y precoz tratamiento de las arritmias.

Si bien las medidas destinadas a reducir la mortalidad del IAM causada por arritmias ha sido eficaz, las encaminadas a limitar la extensión de la necrosis miocárdica (Beta-bloqueadores, nitroglicerina, oxígeno, corticoesteroides, hia-

louronidasa, nitroprusiato de sodio, glucosa-insulina-potasio o la contrapulsación aórtica) no han tenido el éxito esperado-
(3)

Otros procedimientos no solamente tienen por finalidad el limitar la extensión de la necrosis, sino que mediante la restauración del flujo coronario tratan de rescatar una porción del miocardio que por el proceso de necrosis y reparación subsecuente está destinado a convertirse en una cicatriz sin capacidad contractil. Estas técnicas son las de revascularización coronaria mediante hemoductos aortocoronarios, la angioplastia transluminal coronaria (procedimientos estos, muy poco empleados en la fase aguda del IM) y más recientemente trombolisis con inyección intravenosa del fármaco y finalmente la administración intracoronarias del mismo.

Los resultados obtenidos con el empleo de los fármacos trombolíticos en el IAM son muy alentadores; sin embargo la experiencia adquirida es insuficiente y no hay aún consenso en cuanto al papel que tienen en la terapéutica actual del IAM.

No obstante, los éxitos alcanzados hasta la fecha han dado pie a que se continúe su investigación y uso en forma muy entusiasta, de tal forma que se espera y se vislumbra un mejor futuro.

2.0.0. II. SUSTANCIAS TROMBOLITICAS

2.0.1. HISTORIA

Tillet y Garner (4) en 1933 descubrieron casualmente que un cultivo de *Streptococo* Beta Hemolítico del grupo C lisa un coagulo humano. Más tarde, en el año 1941, MILSTONE demostró que la fibrinolisis producida por el *Streptococo* no disolvía la fibrina por sí solo, sino que requería de la presencia de una protefina plasmática que el llamó: "Factor de lisis Plasmático" (5).

Tres años más tarde Chisten y Mac-Leod (6) e independientemente Kaplan (7) aclararon las observaciones previas al demostrar que el factor de lisis plasmático era una enzima proteolítica, la cual normalmente existe en el plasma humano en forma de un precursor inactivo y que la sustancia fibrinolítica del *estreptococo* la activada.

De acuerdo a lo anterior llamaron: Estreptoquinasa a la sustancia fibrinolítica producida por el *estreptococo*, al precursor plasmático inactivo: Plasminogeno y a la enzima proteolítica activa: Plasmina.

En el año 1946 Tillet y Sherry (8-9) iniciaron el uso

de la Estreptoquinasa (SK) en humanos, en un principio con el propósito de disolver el coágulo de hemotorax loculados, en lo que tuvieron relativo éxito. Sin embargo, observaron que la SK utilizada era muy impura, ya que tan solo el 10% del medicamento era SK, el resto contenía otro tipo de enzimas estreptocócicas además de otras sustancias como Ribonucleasas, Desoxirribonucleasas y Hialurodinasa.

Estos preparados de SK producían muchos efectos secundarios como la reacción a pirógeno e irritación de los tejidos, con formación de exudados sobre todo en cavidades cerradas.

Ese mismo año de 1946 MACFARLANE Y PILLING (10) lograron aislar de la orina humana otra sustancia fibrinolítica a la que se llamó Uroquinasa, con el descubrimiento de esta se obtuvo un avance importante, debido a que no producía reacciones pirógenas, su toxicidad era muy baja y estaba libre de contaminantes, sin embargo la dificultad técnica para aislarla, hizo que hasta 1960 se comenzara su empleo clínico.

En 1950 Johson (11) utilizó por primera vez la SK por vía intravenosa con el objeto de disolver coágulos en las venas de la oreja de conejos; este mismo investigador en compañía con MACARTY (12) en el año de 1959 disolvió coágulos provocados en las venas del brazo de algunos voluntarios.

Fletcher y Sherry en 1960 (13, 17) usaron la SK por vía intravenosa en 24 pacientes con IAM., y encontraron que en aquellos pacientes que la recibían en forma más temprana en relación al comienzo de los síntomas, la evolución era mejor que en los que el tratamiento fué más tardío, ya que la mortalidad fué menor. De todas maneras los que recibieron SK tuvieron -- una mejor evolución que aquellos que se sometieron a la terapia convencional de la época.

Con el correr del tiempo se fué purificando la SK de tal forma que ya para 1960 se obtenía esta sustancia con una pureza del 95%, sin embargo aún las reacciones pirógenas eran frecuentes lo que limitaba su uso de una manera más amplia.

A partir de esta fecha la terapia trombolítica tomó dos direcciones: En EEUU se dió más énfasis a la preparación y purificación de la Uroquinasa, por las ventajas que hemos mencionado, de tal forma que para el año de 1967 BERNIK y KWAAN (14) la produjeron a partir de células renales de embrión humano.

Mientras tanto en Europa dos firmas farmacéuticas desarrollaron una SK de alta calidad, pureza y con pocas reacciones pirógenas.

Desde entonces el uso de la SK en el IAM se ha extendido, de tal suerte que paulatinamente se empezó a usar con -- más frecuencia, inicialmente por vía intravenosa y luego intracoronaria.

Recientemente se comenzó a emplear una variedad de -- trombolítico formado por la combinación de Estreptoquinasa y - plasmina acilada. De este compuesto se esperan buenos resultados por las ventajas teóricas que posee, como son las de ac- - tuar localmente, administración sistémica y reducción de la dosis necesaria para producir la lisis del coagulo intracorona-- rio.

2.1.0. ESTREPTOQUINASA

2.1.1. QUIMICA

Es una protefna no enzimática la cual es producida -- por el Estreptococo beta hemolitico del grupo C.

Esta protefna tiene una subunidad, la cual carece de carbohidratos y lipidos, pero curiosamente en la estructura de aminoacidos no tiene cistina ni cisteina. El analisis de sus propiedades físicas sugiere que es una típica protefna globu-- lar. (24)

El peso meolecular es de 47,000 Daltons (15, 23, 24) - y es estable a la temperatura ambiente. La vida media biológi-- ca es muy corta, de tan solo 10-12 minutos.

2.1.2. MECANISMO DE ACCION

La SK produce fibrinolisis mediante la activación del plasminogeno en forma indirecta ya que lo hace atravez de un complejo de Estreptoquinasa-Plasminógeno. Este complejo se -- forma al llegar la SK al plasma y unirse en una relación 1:1 - con el plasminogeno, transformadó el plasminógeno en plasmina-- en forma aún no explicada. (15, 16, 20, 23, 24, 25, 27).

La plasmina es una enzima activa proteolítica no específica que digiere la fibrina, fibrinógeno, protombina y los factores V y VIII (3, 15, 16, 20, 22, 23, 24, 28, 29), por lo cual produce un estado lítico.

Si este proceso continua, el complejo Estreptoquinasa-Plasminógeno se transforma paulatinamente en ESTREPTOQUINASA--PLASMINA (3, 15, 16, 22, 23) el cual puede también activar el plasminógeno.

Uno de los problemas del empleo clínico de la SK es el hecho de que en casi todos los individuos existen anticuerpos circulantes antiestreptoquinasa, debido probablemente a infecciones estreptocócicas previas; por lo cual es necesario inyectar dosis altas de SK para inhibir los anticuerpos circulantes y lograr de esta manera producir el estado lítico. (15, 16, 22, 23)

2.1.3. DOSIS

La dosis inicial se puede determinar en base a una prueba de resistencia a la SK, la que no es práctica debido a que requiere un tiempo en su elaboración, el que es valioso en el tratamiento de urgencia del Infarto agudo del miocardio. -- (23, 30)

Verstraete (13, 31) encontró que una dosis inicial de 1,250,000 U. administrada en 30 minutos producía una inhibición de los anticuerpos circulantes en un 97% de la población-- sin embargo la cantidad de dosis inicial es debatida y se ha sugerido que una dosis entre 250,000 y 600,000 U. es suficiente para eliminar las resistencias. (3, 15, 16, 23).

Desde que Amery (32), reportó una alta mortalidad hospitalaria en el IAM con el uso de una dosis mayor de 500,000 U. la mayoría de investigadores emplean una dosis inicial de - - 250,000 U.

En cambio, en relación a la dosis de mantenimiento intravenosa se ha aceptado como adecuada la cantidad de 100.000-U./hora. En cuanto a la trombolisis intracoronaria las dosis utilizadas son diferentes y de menor cuantía, lo cual es uno de los argumentos en favor del uso de esta vía.

También en este caso la magnitud de la dosis es variable, es así como en algunos centros no se da una dosis inicial mientras que en otros se inyectan en forma de bñlo de 10,000 a 20,000 U.

En relación a la dosis de mantenimiento también varía desde 1,000 a 5000 U./minuto. (Ver Tabla # I y II).

2.1.4. PRESENTACION

La estreptokinasa se comercializa en forma de polvo - liofilizado en frascos que contienen 100.000 U y se disuelven en solución salina normal o soluciones dextrosadas.

2.2.0 UROKINASA

2.2.1. QUIMICA

La UK es una enzima proteolitica con una especificidad similar a la de la Tripsina.

Se han descrito dos formas moleculares de la UK: la que posee un peso molecular de 32,000 (S-1) y otra de 54,000 D, (S-2) (15, 16, 23).

El origen de estas dos formas de UK no ha sido establecido pero se cree que S-1 deriva de la digestión proteolítica de S-2. (23, 33).

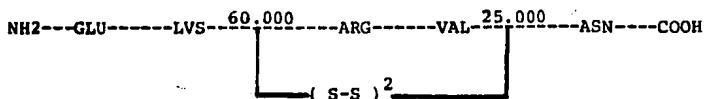
Usando métodos inmunológicos, Day y Ball (34, 35) han confirmado la existencia de múltiples formas moleculares. Más recientemente, Dosleschel (23) reportó el aislamiento de UK -- con un peso molecular de 22,000 a la que designó S-0. Soberano y Col. (36) han mostrado que la conversión de moléculas de alto peso molecular a moléculas de bajo peso molecular se debe a la degradación enzimática de la molécula de 54,000 lo cual esta de acuerdo a lo postulado por Lesuk (33)

La estabilidad de este fármaco se logra a 4°C. y su vida media es de 11 a 16 minutos.

La UK tiene algunas ventajas sobre la SK al no ser an tígenica y producir en raras ocasiones reacciones pirógenas.

2.2.2. MECANISMO DE ACCION

La uroquinasa es un activador exógeno de la fibrinolisis, mediante la acción directa sobre la molécula de plasminógeno a la que convierte en plasmina al romper un enlace peptídico en dos diferentes sitios de la molécula de plasminógeno.



La plasmina producida de esta forma tiene una cadena pesada de 60,000 y una cadena liviana de 25,000 con un solo puente de disulfato.

2.2.3. DOSIS

La dosis útil de UK no ha sido aún establecida, de tal suerte que cada grupo de investigadores utiliza sus propios esquemas.

La mayor experiencia en el uso de la UK se encuentra en el tratamiento de la tromboembolia pulmonar. Así es que en el estudio en EEUU denominado "The Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial (Upet)" utilizaron una dosis inicial de 2,000 U./LB. de peso corporal seguido por 2,000 U./Lb./hora -- por 12-24 horas.

Hansen y Col. (39) observaron que al menos era necesaria una dosis total de 337,500 U. para producir un estado lítico en base al tiempo de lisis de Euglobulinas.

El grupo de estudio clínico Europeo evaluó varias dosis iniciales seguidas por una dosis de mantenimiento de - - 3,600 U./Kg. y concluyeron que la dosis inicial más favorable debiera ser entre 7,200 a 10,000 U./Kg. (40).

Brochier y Col. usaron la UK en el infarto agudo del miocardio y su esquema terapéutico fué de 112,500 U./hora por 24 horas mientras que en otros pacientes la dosis fué de - -- 75, 000 U./hora.

La diversidad de dosis empleadas por otros autores es grande (23, 38, 39, 40), por lo que como se puede ver no existe una dosis única bien establecida. Sin embargo, en promedio la dosis inicial esta cerca de las 250,000 U. e igual cantidad por hora de mantenimiento.

Es de anotar que la experiencia con UK en el tratamiento del infarto del miocardio es pequeña, debido en parte a que su costo es cinco veces el de la SK, además de que se requiere una dosis de 10 a 20 veces mayor a la de la SK. (15, - 41)

2.2.4. PRESENTACION

Este producto viene en un frasco en forma de polvo liofilizado que contiene 250,000 U., el cual se diluye en solución salina o en agua destilada.

2.3.0 ESTREPTOPLASMINA ACILADA

2.3.1. QUIMICA

Es un compuesto nuevo aún en experimentación y consiste en un derivado acilado de la combinación de las moléculas - de estreptoquinasa y plasmina.

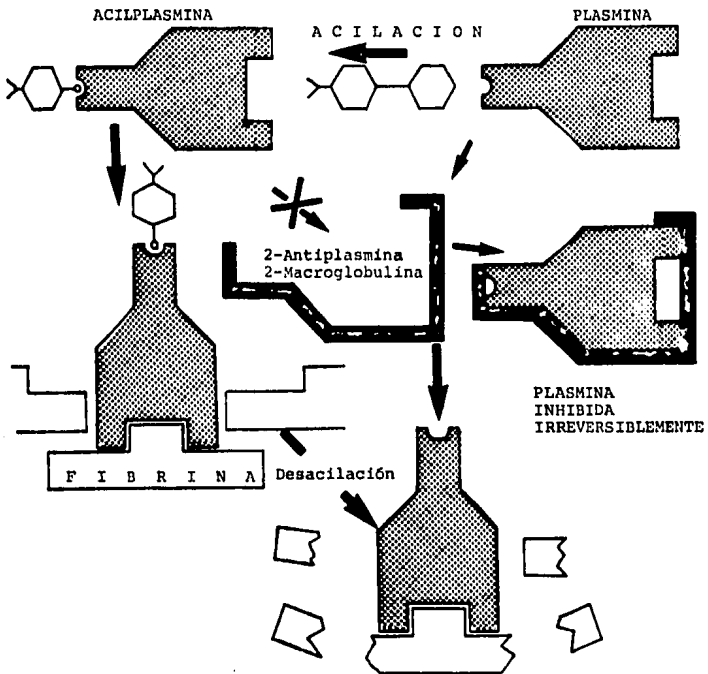
Es preparado por Beechan-Pharmaceuticals (BRL 26921:- P-Anisoyl plasmina humana).

Es preparado con plasmina humana o porcina y las cuales son deaciladas. Tiene una vida media de 40 minutos a 37°C y PH de 7.4 Hasta ahora este producto ha mostrado ser el más eficaz dentro del grupo de los derivados acilados, pues también se conoce el (BRL 26920).

2.3.2. MECANISMO DE ACCION

Realmente el mecanismo de acción no está del todo claro, aunque se cree que esta sustancia se une directamente a la fibrina y lentamente la disuelven; de ahí que al administrarse por vía sistémica tan sólo actuaría en el sitio en donde se encuentra la fibrina, con los consiguientes beneficios que esta característica otorga. (42).

Estas sustancias inhiben, también transitoriamente, a los antifibrinolíticos naturales circulantes como son la Alfa 2 Antiplasmina y Alfa 2 Macroglobulinas, con lo cual los niveles de plasmina se mantienen bajos evitando de esta forma -- una hiperplasminemia que potencialmente podría ocasionar más sangrado.



MECANISMO DE ACCION DE LA ACILPLASMINA - ESTREPTOQUINASA

2.3.3. DOSIS

Se ha recomendado por parte de la compañía farmacéutica productora, una dosis total de 15 mg, que se inyecta por vía intravenosa en diez minutos. Otros investigadores han sugerido una dosis de 30 mg, con el objeto de inhibir la respuesta inmunológica y obtener así un mayor porcentaje de efecto lítico.

2.3.4. PRESENTACION

Se encuentra en forma de polvo liofilizado, 5 mg., -- por frasco el que se diluye en solución fisiológica al momento de inyectarlo. Se debe conservar, antes de su dilución a temperaturas inferiores a -5°C.

2.4.0. EFECTOS SEGUNDARIOS DE LOS TROMBOLITICOS

Las complicaciones más frecuentes de los trombolíticos son:

- HEMORRAGIAS (5-25%)
- REACCIONES ALERGICAS (6%)
- FIEBRE (25%)
- ARRITMIAS DE REPERFUCION (25-94%)

2.4.1 HEMORRAGIAS

Esta complicación se presenta por lo general en forma temprana, pero puede aparecer tardíamente aún hasta 2 semanas después.

La frecuencia de aparición de sangrado se encuentra entre el 5% y el 25% de los casos, (15, 16), y en general - - tiende a disminuir cuando se seleccionan bien los pacientes y - se tratan con el mínimo de procedimientos invasivos.

La gran mayoría de hemorragias ocurren en los sitios - de venopunción o de incisión de la piel, le siguen en frecuen- - cia los gastrointestinales y cerebrales. Se han observado tam- - bién sangrados retroperitoneales así como intramiocárdicos.

La mayoría de sangrados son leves y como por lo general aparecen en los sitios de punción, se pueden controlar rá- - pidamente con una adecuada compresión.

Cuando la hemorragia es precoz y copiosa se suspende - la administración de los trombolíticos, lo que puede bastar pa - ra detener el sangrado debido a la vida tan corta de estos; pe - ro si persiste o aumenta en intensidad, se requiere la transfu - sión de sangre total fresca, aunque también se puede utilizar plasma o crioprecipitados.

Es lógico pensar que existe una relación directa entre la dosis utilizada y la presencia de hemorragia, sin embargo esta premisa no es del todo cierta, si se tiene en cuenta - que en algunas personas se requieren dosis altas para inhibirlos anticuerpos antiespretococicos circulantes, en los casos - en que se emplea SK; además luego de producirse un estado líf-tico se consumen algunos factores de la coagulación y esto pue-de ser independiente de la dosis.

Con el empleo de SK-Plasmina acilada se espera reducir la proporción de sangrados por su efecto local, así como - por la disminución de la dosis requerida.

2.4.2. REACCIONES ALERGICAS

Esta es una complicación poco severa e infrecuente, - la cual ocurre aproximadamente en el 6% de los casos (15).

Se manifiesta por lo general como un exantema y menos frecuentemente como urticaria, náuseas, vómitos, cefalea y dolores musculares. Estas reacciones por lo general se logran - prevenir con el empleo de antihistaminicos o corticoides. En - general la presencia de estas manifestaciones de alergia, no - obliga a suspender el tratamiento trombolítico. Es de anotar - que nunca se ha reportado un caos de choque anafiláctico. (15)
Con la UK la frecuencia de complicaciones es menor.

2.4.3. HIPERTERMIA

Cerca del 25% de los pacientes que reciben SK elevan la temperatura en más de 0.9°C, mientras que en los tratados con UK esta complicación se reduce al 14-15%.

La aparición de estas manifestaciones no amerita la suspensión del tratamiento, ya que este síntoma se controla fácilmente con antipiréticos.

2.4.4. ARRITMIAS DE REPERFUSION

La restauración del flujo sanguíneo a través de una arteria coronaria ocluida está asociada a la aparición de arritmias. Experimentalmente se ha encontrado que al reperfundir el músculo miocárdico 20-30 minutos después de haber ocluido la arteria coronaria que lo nutre, se desencadena la aparición de frecuentes y graves arritmias. En períodos de tiempo más cortos o largos, la proporción de arritmias es mucho menor. (20, 39 63)

Las bases electrofisiológicas de estas "arritmias de reperfusión", son debidas a un aumento del automatismo ventricular o fenómenos de reentrada, sin embargo el mecanismo preciso es desconocido y parece que los cambios rápidos en las concentraciones intracelulares del K^+ ; PCO_2 y Ca^{++} juega un papel

importante.

Experimentos recientes (39, 51) en varias especies - animales sugieren que el incremento de los alfa adrenérgicos, - así como de la estimulación de los receptores Alfa 1 adrenérgi- - cos, son de importancia primaria en la evolución de estas -- arritmias.

La frecuencia con que aparecen estas arritmias es muy amplia pues se ha informado que se presentan entre el 25 y - - 94%. (15)

En la reperfusión de infartos posteroinferiores se pre- - sentan las arritmias más graves, como la bradicardia asociada- - a hipotensión arterial (20, 39)

Los tipos de arritmias son muy variados y por lo gene- - ral tiene una evolución benigna. Las variedades más frecuen- - tes son las extrasístoles ventriculares, taquicardias ventri- - culares, fibrilación ventricular y el ritmo idioventricular -- acelerado.

2.5.0. CONTRAINDICACIONES EN EL USO DE LOS TROMBOLITICOS

Las drogas trombolíticas por su acción tan potente, - requieren para su empleo de ciertas precauciones, de tal forma

que cuando se decide utilizarlas, previamente hay que realizar una cuidadosa y detallada valoración de los pacientes, para -- que de esta manera se pueda descartar su uso en algunos y tomar más precauciones en otros.

Las siguientes es la lista de contraindicaciones absolutas:

- I.- Hemorragias activas.
- II.- Trastornos intracraneales.- Neoplasias.
 - Hemorragias cerebrales.
 - Encefalopatía hipertensiva.
- III.- Antecedentes en los últimos 10 días de:
 - Masaje cardíaco externo.
 - Biopsia de localización inaccesible.
 - Cirugía mayor.
 - Parto.
 - Traumatismo.
- IV.- Insuficiencia renal aguda o crónica.
- V.- Insuficiencia hepática aguda o crónica.
- VI.- Historia de severa alergia a los trombolíticos.
- VII.- Trastornos de la coagulación.
- VIII.- Embarazo y en niños.

3.0.0. FISIOPATOLOGIA DEL INFARTO DEL MIOCARDIO

La fisiopatología del IAM permanece aún incierta. --
Tampoco esta aclarado el papel que la trombosis intravascular-
coronaria tiene en la genesis del IAM.

Los estudios de autopsias, muestran una proporción va-
riable en cuanto a la presencia de trombos intracoronarios en-
los pacientes que mueren con diagnóstico presuntivo de IAM --
(44).

La marcada diferencia de estos resultados podría expli-
carse a que incluyeron pacientes que murieron súbitamente pero
sin tener IAM (casos de arritmias o cualquier otra causa de --
muerte súbita), además en algunos la trombosis es posterior a-
la necrosis. (45)

Los estudios de autopsia en pacientes que murieron con
IAM reciente, demostraron una alta proporción de obstrucciones
trombóticas de las coronarias que irrigan el área infartada. --
(44, 46, 47, 48).

El concepto de que un trombo intracoronario es la con-
secuencia o la causa del IAM, es algo que aún se debate. No --
obstante en estudios recientes especialmente los De MOOD y --

Col. (49), se encontró en la coronariografía de 322 pacientes con IAM, una proporción de trombosis en el 90% de los casos, - en las primeras 4 horas de iniciados los síntomas, lo cual - - coincidía con la oclusión de la arteria coronaria que suplía - el área del infarto.

Es interesante destacar el hecho de que a los pacien-- tes a quienes se les realiza coronariografía entre las 6 y las 24 horas después del IAM, se encuentra que la frecuencia de -- trombosis completa disminuye a medida que aumenta el tiempo y esto quizás sea debido a la lisis espontánea del trombo. (44)

Existen otras evidencias que apoyan la hipótesis de -- que es el trombo el causante de la obstrucción coronarias y es tas son las constantes y cada vez más frecuentes observaciones de que mediante el tratamiento con sustancias trombolíticas, - se obtiene la recanalización del vaso hasta en un 80% de los - casos tratados.

3.1.0 TIPOS DE OCLUSION CORONARIA

La oclusión de una arteria coronaria aterosclerótica - puede ocurrir de varias maneras. (44)

- 1) El tipo más común es la trombosis asociada a la ruptura de una placa aterosclerótica blanda.
- 2) Una forma más rara es debida a una hemorragia en la capa subíntima dentro de una placa aterosclerosa.
- 3) Trombosis de una placa aterosclerótica intacta.
- 4) Ruptura de una placa aterosclerótica blanda dentro del lumen de la coronaria sin presencia de trombo.
- 5) En raras ocasiones a un espasmo coronario.
- 6) A una embolia o disección de la coronaria.
- 7) Al bajo flujo a través de un área fija de obstrucción.

En los últimos años se ha estudiado el papel de las -- plaquetas así como del sistema de coagulación y fibrinólisis -- en la patogénesis del IAM, en el que se ha descrito un estado de "hipercoagulabilidad" debido a la activación de la coagulación o a la depresión de la actividad fibrinolítica o a ambas. (20, 44)

Los trastornos de la coagulación se han cuantificado -- mediante exámenes de laboratorio, habiendo encontrado un acortamiento del tiempo de protombina, incremento en la concentración plasmática de fibrinógeno, aumento en la generación de -- tromboplastina e incremento de los factores VII, IX y XI. (44, 52, 53)

Por otra parte, en cuanto a las alteraciones en el sistema fibrinolítico se ha observado una disminución del tiempo de Euglobulinas; aumento de la actividad del plasminógeno y de las antiplasminas (44, 53, 54)

El significado de estas anomalías de la coagulación y del sistema fibrinolítico en la fisiopatología del IAM es incierta porque la sola injuria de los tejidos, por sí sola, puede ocasionar las desviaciones detectadas en los exámenes de laboratorio. (44)

Actualmente es bien aceptado que la adhesión, liberación y agregación plaquetaria preceden a la formación del trombo (44, 55).

Las plaquetas inicialmente se adhieren a las estructuras de colágeno de la íntima expuestas, o quizás a las células endoteliales con deficiencia en la producción de Prostaciclina. (44, 56).

Las áreas de estrechez aterosclerótica crean una alteración del flujo lo que puede aumentar la acumulación de plaquetas. Luego de la adhesión plaquetaria a la pared del vaso ocurre la llamada "reacción de liberación" que consiste en liberar al plasma algunas sustancias como ADP, epinefrina, serotonina, calcio, factor 4 plaquetario y fibrinógeno así como en

zimas lisosómicas como las hidrolasas, catepsinas y algunas - otras sustancias que alteran la permeabilidad e integridad vascular. Esta reacción de liberación también estimula la síntesis de tromboxano A₂, la cual en compañía del ADP inician la - agregación plaquetaria..

En arterias normales, la agregación plaquetaria no ocurre, debido a la alta velocidad del flujo y al fuerte efecto - antiagregante de la prostaciclina sintetizada por las células endoteliales de los vasos y del pulmón (57, 58). Sin embargo - en las arterias ateroscleróticas la síntesis de prostaciclina - esta disminuida.

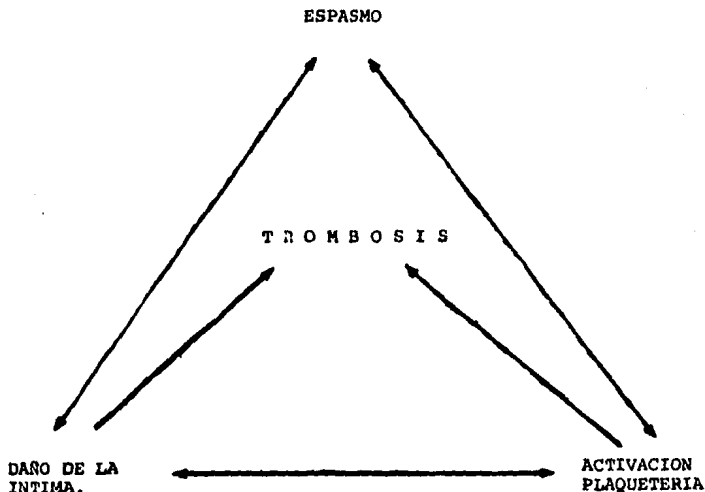
Por muchos años el espasmo coronario no fue considerado como un factor que contribuía a la genesis del IAM; el papel del mismo en la cardiopatía isquémica vino a tomar relevancia con el estudio angiográfico de la angina de Prinzmetal --- (59, 60). Cerca de un 25% de estos pacientes tenían un infarto algunos meses despues. (44, 59, 61)

Oliva (62) encontró que un 40% de los pacientes, durante las primeras 12 horas de un IAM, se demostraba en la coronariografía un espasmo coronario a más de la obstrucción aterosclerótica y que los infartos de localización posteroinferior - fueron los que más comunmente se asociaron a espasmo reversible en comparación con los anteriores.

En resumen a lo ya mencionado se puede establecer que en la fisiopatología del IAM existen algunas evidencias como son:

- Presencia de placas ateroscleróticas.
- Aumento de la agregabilidad plaquetaria.
- Espasmo coronario.
- No siempre se encuentra trombosis intracoronaria.

Estas alteraciones constituyen un proceso dinámico, potencialmente reversible y en la mayoría de las veces el espasmo es el gatillo que dispara este mecanismo que precede a la formación del trombo, pero en otras circunstancias la secuencia de estos eventos no se ha podido establecer.



El tiempo durante el cual se forma el trombo es corto y que el trombo sea oclusivo o no, depende de la extensión de la alteración de la íntima; la agregabilidad plaquetaria y de la duración del espasmo.

Estos son los tres factores principales que lo determinan, pero existen otros como son: la cantidad de colágeno expuesto, la concentración local de catecolaminas, el K^+ , el pH, la sensibilidad de las plaquetas al tromboxano A₂, la producción local de prostaciclina y la activación del sistema de coagulación y del fibrinolítico.

3.2.0. OCLUSION Y REPERFUSION CORONARIA EXPERIMENTAL

La isquemia del miocardio causa inicialmente daño celular reversible, en el sentido de que la reperfusión previene la muerte del miocito.

Experimentalmente se ha encontrado (20, 63, 64) que a los 60 segundos de la oclusión coronaria hay abolición del - - acortamiento sistólico del área isquémica y a los 15 minutos - la concentración intracelular del ATP cae en un 50%. (63, 64)

El daño celular irreversible así como la necrosis comienza entre los 20 y los 40 minutos.

La necrosis comienza en el subendocardio, quizás porque es la zona con más alta demanda de oxígeno y menos flujo sanguíneo. Durante las siguientes horas, el área de necrosis se expande desde del endocardio al epicardio, este fenómeno ha sido llamado "Frente de onda de muerte celular", lo cual se lleva a cabo entre 3 y 6 horas. (64)

En estudios experimentales en perros, la viabilidad de la célula se relaciona con el tiempo que demora la necrosis en avanzar hasta el epicardio y a la presencia y desarrollo de la circulación coronaria colateral. Observaciones estas que pueden extrapolarse a los humanos.

La reperfusión del miocardio isquémico tiene diversos efectos como son:

A) Acelera la desintegración de las células dañadas irreversiblemente.

B) Algunas células se hinchan considerablemente y se observa la ruptura del sarcolema; pérdida de la regulación del volumen celular, necrosis de las bandas de contracción y acumulo de calcio en las mitocondrias.

Estos cambios están asociados con la liberación de creatinfosfoquinasa en la fase inicial de reperfusión. (64)

Si los vasos han sido comprometidos en la necrosis, la reperfusión no puede ocurrir. Si la reperfusión se inicia - - cuando el tejido es viable se puede limitar el tamaño del infarto.

El tiempo máximo en que la reperfusión puede salvar al miocardio isquémico varia en los diferentes estudios experimentales y va desde 3 a 6 horas (63, 64). Por lo cual la reperfusión puede convertir un infarto transmural en un infarto subendocárdico.

La reperfusión de la zona del miocardio recuperable va seguida por la recuperación de la función contractil así como de los fosfatos de alta energía; sin embargo este proceso requiere de varios días o semanas. (63, 64)

La reperfusión puede salvar zonas miocárdicas con isquemia y aun no necróticas, también puede producir efectos deletéreos como la hemorragia en el sitio del infarto, lo cual - podría dañar a zonas que eran potencialmente viables, sin embargo las evidencias experimentales indican que la hemorragia ocurre unicamente en el sitio del daño irreversible y no se extiende más allá de la zona de necrosis.

4.0.0 EMPLEO DE ESTREPTOQUINASA EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

4.1.0. CRITERIOS DE SELECCION

4.1.1. EDAD

En un principio se excluían a las personas mayores de 70 años para administrarles terapia trombolítica, sin embargo actualmente esta limitación prácticamente ha desaparecido con excepción (67) algunos sitios. En realidad se toma más en cuenta el estado y actividad previa de la persona, que su edad cronológica.

4.1.2. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL INICIO DE LOS SINTOMAS

Este es quizás el parámetro más importantes a considerar en todo paciente que tiene síntomas de infarto agudo del miocardio, pues como ya se analizó previamente, el tiempo límite para que el miocardio isquémico se pueda recuperar o se pueda limitar el tamaño del infarto es de 3 a 6 horas.

El límite máximo aceptado por la mayoría de los investigadores es de cuatro horas.

En algunos sitios (68) se acepta pacientes con mayor tiempo (6-18 horas). Esto en base a que hay otros factores -- que determinan la recuperación del miocardio isquémico, como son la circulación coronaria colateral previa, el porcentaje de oclusión del vaso y la presencia o no de espasmo asociado.

4.1.3. CRITERIOS ELECTRO Y ANGIOGRAFICOS

En presencia de síntomas típicos, muy claros o sugestivos de IAM se debe de encontrar en el ECG:

- Lesión Subepicárdica.
- Ausencia de onda Q patológica
- Anormalidad aguda de la onda T

De estas características, encontramos que la presencia de ondas Q patológica es, para algunos grupos, criterio de exclusión (17) debido a que traduce necrosis transmural y quizás ya en esta fase las posibilidades de obtener éxito con la trombolisis, con el objeto de limitar el tamaño del infarto, son menores; sin embargo la experiencia obtenida y los estudios experimentales (64), han mostrado la posibilidad de transformar un infarto transmural electrocardiográfico en uno subendocárdico.

La anormalidad aislada de la onda T se acepta siempre-

y cuando el paciente tenga sintomatología típica del IAM.

Estas anomalías electrocardiográficas deben de coincidir con los hallazgos de la coronariografía, en el sentido de que la coronaria obstruida corresponda a la zona electrocardiográfica del IAM; De tal forma de que si se obstruye la coronaria derecha, los cambios en el ECG se localizan en la región posteroinferior y de igual modo con las otras arterias coronarias.

Los criterios angiográficos de trombo intracoronario son los siguientes: (69)

1. Oclusión total de la arteria coronaria, con el borde distal convexo, irregular, una imagen "Nebulosa" o "Nubosa" y retención del medio de contraste - - Post-Inyección.
2. Oclusión incompleta con:
 - a) Margen irregular o peludo.
 - b) Defectos de llenado en o cerca de una arteria coronaria significativa o a una gran estenosis vista al menos en dos proyecciones.

4.2.0. EXCLUSION DE PACIENTES

Basicamente se excluyen a los pacientes que tengan alguna de las contraindicaciones, ya anotadas, para el uso de -- los trombolíticos. Obviamente tampoco se utiliza cuando el pa-- ciente no acepta este tipo de terapia.

También se dejan por fuera aquellos pacientes que ha-- yan tenido un infarto del miocardio previo, el cual hubiera -- evolucionado con una complicación importante como choque, rup-- tura del tabique interventricular o arritmias graves.

4.3.0. PROCEDIMIENTO DE LA TROMBOLISIS INTRACORONARIA

Luego de que se decide administrar tratamiento trombo-- lítico, una vez que se ha contemplado las indicaciones y con-- traindicaciones para el caso, se traslada el paciente a la sa-- la de cateterismo, previamente se toman las muestras de sangre venosa necesarias para los diferentes exámenes de laboratorio.

En forma casi rutinaria se administra tratamiento con-- algún antihistaminico o corticoide con el fin de prevenir las-- reacciones alérgicas secundarias de la SK; en seguida se pro-- cede a canalizar la arteria femoral o humeral de acuerdo a la-- técnica elegida para la coronariografía (Judkins o Sones). -- Despues de que se ha introducido el cateter se registran las -

presiones en Ao y VI; más tarde se realizan la ventriculografía y la coronariografía empezando por el vaso posiblemente -- afectado, de acuerdo a la localización electrocardiográfica de la lesión subepicárdica. Luego de que se identifica el sitio de la obstrucción coronaria, se trata de establecer si esta es causada por un trombo o una placa aterosclerótica, además para descartar un fenómeno espásmico asociado se administra nitroglicerina intracoronaria (0.1 a 0.2 mg.) y si no se observa la reapertura del vaso se procede a la administración intracoronaria del trombolítico, mediante otro cateter de menor calibre - que se introduce a través del cateter utilizado para la coronariografía.

Como ya se mencionó la dosis inicial de SK es variable y depende del protocolo que cada centro tenga establecido y va desde 10,000 a 25,000 unidades (3, 67, 81) teniendo en cuenta que algunos centros no administran dosis inicial (70, 73, 75) - a continuación se inicia la infusión de SK a una dosis también variable de 1,000 a 5,000 U/min, mediante el empleo de una bomba de infusión continua.

Cada 5 minutos se revisa por fluoroscopia la posición del cateter y cada 15 minutos se inyecta medio de contraste - en la coronaria en tratamiento para observar si se logró la reperfusión, el tiempo de infusión varía entre 60 a 90 minutos.

La duración de la infusión esta determinada por varios factores, el más importante parece ser el grado de obstrucción inicial, así como el tiempo requerido para la reperfusión, generalmente este tiempo es de 25 a 30 minutos.

Después de la restauración inicial del flujo, se puede encontrar aun una trombosis residual caracterizada por defectos de llenados proximales o distales a la lesión estenótica.

La lisis completa del trombo es importante para evitar la retrombosis. Se ha observado reoclusión aguda luego de que la infusión fué terminada tan pronto se restauró el flujo; por esta razón la infusión deberá continuarse de 30 a 60 minutos más.

Otro método adicional en la trombolisis intracoronaria, es la administración del medicamento lo más cerca posible del trombo, lo cual da la ventaja de disponer de una alta concentración local de la sustancias trombolítica.

Esta modalidad requiere introducir un cateter muy delgado por dentro del cateter que se empleó para la coronariografía para así avanzarlo hasta el sitio de la oclusión, lo que en ocasiones es difícil técnicamente, así como aumenta la frecuencia de complicaciones.

4.3.1. UTILIZACION DE GUIA DE ALAMBRE

Este es otro recurso con que se cuenta para tratar de restablecer el flujo coronario y consiste en fragmentar el trombo mecánicamente mediante una guía de alambre.

Este procedimiento está sujeto a controversia, pues por un lado parece lógico, sin embargo no está exento de riesgos, además de que en ocasiones es difícil de realizar por factores anatómicos como la tortuosidad de los vasos o ramificaciones muy anguladas.

Algunos estudios (76, 81) reportan haber obtenido la reperfusión mecánica en cerca de un 25% de los pacientes.

La experiencia obtenida sugiere que este procedimiento es generalmente inefectivo; ya que frecuentemente se obtiene solamente un flujo anterogrado mínimo, con pobre circulación distal y la restauración del flujo es transitoria. (81)

Los riesgos que acarrea la recanalización mecánica son la disección o la perforación del vaso, además de la posibilidad de embolización distal, lo cual puede comprometer la circulación colateral.

En conclusión la recanalización mecánica no aumenta -- significativamente los buenos resultados y debería reservarse para situaciones en la cual la trombolisis sola falla o es extremadamente urgente la restauración del flujo coronario.

4.3.2. TROMBOLISIS INTRAVENOSA.

La inyección intravenosa de una droga trombolítica tiene muchas ventajas sobre la inyección intracoronaria, tales -- son: la fácil y rápida forma de administración, es menos costosa, no requiere de equipo y personal especializado; sin embargo ocasiona un estado lítico importante aumentando los riesgos propios de estos medicamentos.

Para administrar SK intravenosa se tienen en cuenta -- las mismas disposiciones que para la intracoronaria y en general los pasos son similares a excepción de la vía de acceso -- que en este caso es mucha más fácil.

La dosis es más alta y varía un poco en los diferentes centros sin embargo la dosis inicial es de aproximadamente -- 250,000 Unds y luego se continúa con la infusión de 100,000 U/hora. (15, 16)

Ultimamente algunos grupos como los de Ganz y Col (83), Spanh y Col (85) y Scheroden y Col (89) han empleado dosis más

altas de SK (del orden de 500,000 a 1,500,000) en períodos de tiempo más corto, obteniendo así resultados aceptables con un porcentaje de reapertura entre el 49% el 92%.

Otra alternativa consiste en hacer una combinación de terapia trombolítica intravenosa, seguida de la inyección intracoronaria esto con el fin de acortar el tiempo, el cual necesariamente se requiere para preparar todo lo indispensable - para la SK intracoronaria, este tiempo se ha calculado aproximadamente de una hora.

5.0.0. VALORACION DE LA UTILIDAD
DE LA TROMBOLISIS EN LA IAM

5.1.0. REPERFUSION

La reperfusión coronaria es el fin que se persigue -- con la terapia trombolítica, mediante la cual se trata de limitar la extensión de la necrosis, mejorar la función ventricular, disminuir la morbimortalidad y quizás, con optimismo, -- transformar un infarto transmural en un infarto subendocárdico.

El lograr la reperfusión depende de varios factores, entre ellos el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento, la presencia o no de trombo intracoronario, la vía de administración del fármaco, su dosis y la presencia de anticuerpos antiestrepptoquinasa circulantes.

La literatura médica es abundante en informes sobre estudios con resultados muy variables, algunos de ellos se resumen en las tablas # I y # II, se observa que para la trombolisis con inyección intracoronaria de la SK, el porcentaje de reapertura va desde un 42% hasta 93% (8, 67,78) de éxitos con una cifra promedio de un 75-80%. Mientras que la trombolisis por inyección intravenosa del fármaco, se obtuvo un porcentaje de reapertura que va del 46 al 62% (83, 87).

El análisis de estos datos permite aseverar que en un alto porcentaje de casos con IAM, existe trombosis coronaria reciente y además se obtienen beneficios al reperfundir la arteria coronaria obstruida.

Las fallas en lograr reperfusión de la arteria coronaria obstruida, pueden ser debidas a varios factores como: (81)

- Ausencia de trombos.
- Insuficiente dosis total de SK.
- Neutralización por anticuerpos antiestreptococicos-circulantes.
- Inactivación de la plasmina por inhibidores de plasmina circulantes.
- Pobre concentración local de la SK, por estar lejos del sitio del trombo.
- Baja concentración de plasminógeno en el trombo.

5.2.0. REOCLUSION CORONARIA

El reinfarto o la reoclusión coronaria luego del tratamiento trombolítico exitoso es un acontecimiento funesto que aparece con una frecuencia entre el 4 y el 28%. (22, 92)

Son varios los factores que pueden influir en la formación de un nuevo trombo, quizás el más importante sea debido

a la persistencia de la placa aterosclerótica que originó el trombo inicial, la cual no se afecta con el tratamiento trombolítico.

Se ha encontrado una mayor incidencia de retrombosis cuando se suspende la infusión tan pronto se logra la reperfusión. (20, 92)

Otra causante de la formación de un nuevo trombo, se debe el inadecuado tratamiento anticoagulante posterior a la trombolisis, bien sea con heparina o Cumarínicos, el que debe continuarse por espacio de por lo menos 3 meses. (22) En ocasiones la administración de anticoagulantes se tiene que suspender debido a complicaciones hemorrágicas y de esta manera se corre el riesgo de reocluidir el vaso nuevamente.

La reobstrucción trombótica aparece principalmente en el curso de los dos primeros días. Es de anotar y más que todo resaltar, que la terapia trombolítica proporciona una solución temporal y parcial del problema obstructivo coronario. La terapia trombolítica es una medida de urgencia, pero en la mayoría de los pacientes, subsiste la causa principal que es la presencia de una placa aterosclerótica que compromete la luz y la anatomía del vaso, por lo cual a todos estos pacientes se les debe seguir de cerca y contemplar otras modalidades de terapia como serían la angioplastia transluminal o la revas

METODO DE SK INTRACORONARIA

TABLA # I

CENTRO	AGENTE TROMBOLITICO	DOSIS INICIAL UNIDADES	GUIA ALAMBRE	INFUSION SELECTIVA	VELOCIDAD DE INFUSION (ml/min)
RENTROP ET AL	SK	10,000 a 20,000	10 %	NO	2,000
GANZ ET AL	TROMBO LISIN	NO	NO	95 %	4,000 Inic- 2,000 a 60
MATHEY ET AL	PLASML SK	NO	40 %	8 %	2,000
REDUTO ET AL	SK	10,000	40 %	20 %	2,000
GOLD ET AL	SK	NO	40 %	60 %	2,000 4,000
MARKIS ET AL	SK	20,000	NO	NO	4,000 Inic. 2,000 a los 60"
LEE ET AL	SK	10,000 25,000	30 %	NO	2,000 a 5,000
COWLEY	SK	20,000	10 %	90 %	2,000 a 4,000
INC	SK	20,000	NO	N)	4,000

TABLA # II

CENTRO	DOSIS MEDIA UNIDADES	RANGO DOSIS UNIDADES	DURACION	REPERFUSION (SI/NO)
RENTROP ET AL	128,000	220,000	15 - 90"	22/79 (76%)
GANZ ET AL	320,000	200,000 400,000	100	19/20 (95%)
MATEHEY AT AL	170,000	240,000	120	31/40 (73%)
REDUTO ET AL	128,000	15,000 190,000	60	20/37 (56%)
GOLD ET AL	128,000	100,000 400,000	30 - 100	31/39 (79%)
MARKIS ET AL	245,000	152,000 360,000	60	8/9 (89%)
LEE ET AL	320,000	125,000 500,000	90	18/22 (82%)
COWLEY ET AL	150,000	30,000 250,000	15 - 90	14/17 (82%)

REFERENCIA: 81

cularización coronaria mediante puentes aortocoronarios. (93,-94)

5.3.0. LIMITACION DEL TAMAÑO DEL INFARTO

5.3.1. VALORACION ELECTROCARDIOGRAFICA

La trombolisis intracoronaria restaura el flujo anterogrado en el vaso totalmente obstruido y el efecto de esta recanalización sobre la posibilidad de salvar areas del miocar--dio o limitar el tamaño del IAM esta sujeta a intensas investigaciones.

Los cambios electrocardiográficos con mayor frecuen--cia se observan con la reapertura del vaso, son las arritmias de reperusión, la disminución en la elevación del segmento ST, la disminución inicial de la amplitud de la onda R y la recupe--ración de la onda R días después de la trombolisis. (3, 20, 95).

Hasta la fecha no hay una explicación muy clara a toda esta serie de alteraciones electrocardiográficas como ya se ha mencionado, la reperusión origina arritmias, la más fre--cuente de todas es el ritmo idioventricular acelerado, sobre - todo en los infartos de localización anterior o inferior.

En estos últimos aparece también la bradicardia sinu--sal con hipotensión arterial.

El hallazgo de estas tres últimas alteraciones sugiere que se ha restablecido el flujo anterogrado. (95)

La aparición de onda Q patológica es un signo que traduce daño celular miocárdico irreversible, así como una evidencia de infarto transmural, sin embargo se ha demostrado que la función ventricular izquierda medida por Ecocardiografía, radioangiografía o cineventriculografía, mejora en los días siguientes a la reperfusión, aunque concomitantemente se observe una onda Q patológica, lo cual sugiere que la aparición de esta no significa necesariamente necrosis miocárdica transmural, sino que se puede deber a otros factores como el edema intersticial o la hemorragia. (95)

Algo similar ocurre con la recuperación tardía de la onda R al compararla con la función ventricular, todo lo cual indica que un área del miocardio destinada a necrosarse se pudo salvar. (64, 95).

5.3.2. CURVA DE LA ACTIVIDAD SERICA DE LA C.P.K.

La depleción miocárdica de Creatinfosfoquinasa (CPK)-después de una oclusión coronaria se correlaciona estrechamente con la disminución del flujo coronario medido con el método de las microesferas radioactivas (96, 97). También correlacionan con ella los criterios microscópicos, bioquímicos y ultra-

estructurales del infarto del miocardio. (97, 98)

La relación entre flujo coronario y la velocidad de liberación de la CPK fué ampliamente demostrada por Vether y Col. (98), en perros. Estos investigadores encontraron que -- luego de la obstrucción permanente de una arteria coronaria, - el pico máximo de la concentración serica de la CPK se observó a las 12 horas, mientras que cuando la oclusión se produjo por espacio de 1 a 3 horas, el pico máximo ocurrió a las 4-7 horas; pero si la oclusión era de solamente 40 minutos, el pico aparecía a las 3 horas. Además los niveles séricos de la CPK eran más altos cuando se lograba reperfundir el vaso que cuando este permanecía obstruido.

El aumento temprano en la concentración serica de la CPK es debido probablemente a un aumento en su liberación por parte de la celula miocardica y al rápido lavado de la misma, - mientras que en ausencia de reperfundición, las enzimas miocárdicas provenientes de las celulas necróticas entran lentamente a la circulación atravez de los linfáticos.

Blanke y colaboradores (99) encontraron una relación-línea entre la curva de concentración sérica de la CPK y la - acinesia segmentaria observada por medio de la cineventriculografía biplana efectuada al tiempo de ser dados de alta los pacientes que habian tenido un IAM tratado convencionalmente.-

Cuando usaron esta relación en 26 pacientes en quienes se obtuvo la reperfusión mediante la trombolisis, encontraron que la curva enzimática sobre-estimaba el tamaño del IAM en comparación al determinado por el método angiográfico sin embargo - - cuando usaron curvas de CPK en pacientes reperfundidos la relación lineal tuvo solamente pequeños cambios. (99)

5.3.3. EL TALIO 201 EN LA VALORACION DE LA REPERFUSION TROMBOLITICA EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

Como los hallazgos electrocardiográficos y enzimáticos no son siempre ~~adecuados~~ para evaluar la recuperación del miocardio isquémico luego de la reperfusión con trombolíticos, se han buscado otros medios para tal fin, uno de ellos es el estudio gamagráfico de la reperfusión coronaria. Con el Talio 201 la captación de este radiofármaco por parte del miocardio depende:

- 1.- Flujo sanguíneo que transporta el talio (lo que implica la permeabilidad de las arterias coronarias).
- 2.- La viabilidad de la célula para extraer y concentrar el (isotopo).

El Talio 201 se administra por vía intravenosa o intracoronaria antes y después de la inyección de la sustancia trombolítica.

Inicialmente es muy poca la captación del Talio en el área perfundida por el vaso coronario obstruido y se espera -- que luego de producida la reperfusión, el defecto en la captación del talio disminuya de tamaño. (20, 100, 102)

Schuler y Col. (102) han encontrado que la reperfusión temprana con SK intracoronaria es efectiva para salvar el miocardio isquémico a juzgar por su comportamiento en la captación del Talio.

Otras evidencias de recuperación del miocardio isquémico luego de la reperfusión con trombolíticos se ha obtenido mediante la visualización directa del epicardio cuando se somete el paciente a cirugía de revascularización coronaria algunos días o semanas después. (103)

5.4.0. VALORACION DE LA FUNCION VENTRICULAR

5.4.1. CINEANGIOGRAFIA Y RADIONUCLEOTIDOS

Los parámetros con los cuales se han evaluado la función ventricular en los pacientes con IAM y que han sido sometidos a reperfusión coronaria con la terapia trombolítica son:

La fracción de eyección y el porcentaje de movilidad segmentaria.

La medida de la fracción de eyección por métodos invasivos o no invasivos requiere de un tiempo de realización, lo cual interfiere con el tratamiento trombolítico en si y con el resultado final.

La fracción de eyección del ventriculo izquierdo esta influenciado por una serie de variables, como son el estado Inotrópico, la precarga y la post-carga. Como no es posible controlar estas variables, los resultados obtenidos son difíciles comparar con los de la fase crónica razón por la cual hay una gran variabilidad en los resultados.

Se han encontrado que la mortalidad es mayor en los pacientes que tienen al ingreso, una fracción de eyección ba-ja. (106).

La mejoría de la función local y global del ventriculo izquierdo inmediatamente después de la infusión de SK, puede ser debido tanto a la reperusión como en la disminución -- de la Post-carga. (105)

La reducción de la presión sistolica es un efecto conocido de la terapia trombolitica; la SK produce degradación -

de largas moléculas de protefna, lo cual disminuye la viscosidad sanguínea (105), además de que pueden ser liberadas sustancias vasodilatadoras.

Hay evidencia experimental que indica que la mejoría de la función contractil del Ventriculo Izquierdo ocurre varios días o semanas después de la reperfusión. (20, 107)

El hecho de que algunos pacientes con tratamiento convencional presenten una rápida e importante liberación de la enzima CPK-MB asociada a una mejoría de la función ventricular, se debe a una reperfusión espontanea, lo contrario se observa cuando la concentración serica de la CPK-MB permanece baja. (20, 108)

El análisis de la experiencia con la inyección intracoronaria de SK registrada por la Sociedad Europea de Cardiología, indica que el aumento tardío de la función ventricular -- izquierda, luego de la reperfusión, es inversamente proporcional a la fracción de eyección inicial; de tal forma que en -- aquellos pacientes que al ingreso tienen una fracción de eyección baja, son los que relativamente tienen mayor incremento de la fracción de eyección y por enden seran los que más se benefician con este tipo de tratamiento trombolítico.

Otras circunstancias que se han encontrado asociadas a una buena evolución de la función ventricular son la oclusión parcial y la presencia de la circulación colateral.

Otro aspecto importante relacionado con el incremento de la función ventricular es el intervalo de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento de iniciar el tratamiento trombolítico. (110)

Schwartz y colaboradores quienes tienen tiempo límite de cuatro horas (111) y Dewood y colaboradores hasta las seis horas encuentran posibilidades de aumento de la función ventricular. (112)

5.4.2. VALORACION DE LA FUNCION VENTRICULAR POR ECOCARDIOGRAFIA

La Ecocardiografía Bidimensional es otro de los métodos no invasivos empleados en evaluar la función ventricular.

Se registra inicialmente un ecocardiograma al ingresar el paciente, otro después de la trombolisis y finalmente otro a los diez días post-IAM. Las imágenes se obtienen por lo menos en tres proyecciones.

1.- Aproximación paraesternal en eje corto, a nivel de los musculos papilares.

2.- Apical de cuatro cámaras.

3.- Eje largo apical.

Se observa y analiza la movilidad segmentaria y global.

Esta técnica de valoración de la función ventricular también tiene el inconveniente de que requiere de tiempo para su realización, el cual es valioso sobre todo inicialmente, -- además por problemas técnicos, en un porcentaje de pacientes -- no se obtienen registros de calidad, que permitan una valoración objetiva.

En terminos generales se ha encontrado que en forma temprana, luego de la terapia trombolítica. No se observan -- cambios en la función ventricular; pero estos son evidentes a los 10 días, sobre todo en los pacientes en los que se obtiene la reperusión y en los que el tratamiento se dió más temprano o tenían buena circulación coronaria colateral. (112, 113)

6.0.0. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ" CON LA TERAPIA TROMBOLITICA EN EL-
IAM.

6.1.0 MATERIAL Y METODO

En el INC 'Ignacio Chavez' se comenzó a practicar la-
terapia trombolítica en el IAM desde marzo de 1982, logrando -
realizar hasta el día 20-VIII-84 un total de 24 casos.

Del total de pacientes, 23 correspondieron al sexo --
masculino y uno al sexo femenino.

Las edades estaban comprendidas en un rango de 28 a -
74 años, con un promedio de 56.33 años.

Los criterios de selección para administrar terapia -
trombolítica fueron basicamente los siguientes:

- El tiempo transcurrido desde el inició de los sín-
tomias hasta la llegada al hospital no mayor de cuatro horas.

- Que el paciente no hubiera tenido infarto del mio--
cardio previo complicado.

- Ausencia de contraindicaciones para el uso de las sustancias trombolíticas.

En forma protocolaria se tomaron muestras de sangre venosa para determinar las enzimas: CPK, TGO, LDH; Y para el estudio del sistema de coagulación y fibrinolítico se determinaron los valores de hemoglobina, hematocrito, recuento de leucocitos, de plaquetas, tiempo de protombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibronógeno, tiempo de lisis de euglobulinas - y plasminógeno.

Estas determinaciones se realizan antes del tratamiento y a los 15 minutos, y a 1 hora, 6 horas, 12 horas y 24 horas. Mediante técnica de Sones o Judkins se realizó coronariografía y en algunos casos ventriculografía.

6.2.0. RESULTADOS

6.2.1. LOCALIZACION ELECTROCARDIOGRAFICA DE LA NECROSIS

Se encontró una buena correlación topográfica entre la localización electrocardiográfica de la necrosis y la arteria coronaria obstruida por el trombo.

La necrosis se localizó electrocardiográficamente en las siguientes áreas:

CARA ANTERIOR Y ANTEROSEPTAL...	14 pacientes	(58.33%)	
CARA POSTERIORINFERIOR	... 9 pacientes	(37.5 %)	(1 pte. con extensión- a VD)
CARA LATERAL DEL VI	... 1 paciente	(4.16%)	

6.2.2. TIEMPO DE LOS SINTOMAS

En relación al intervalo de tiempo transcurrido desde que se iniciaron los síntomas hasta que se administró el fármaco varió desde una hora hasta seis horas con 30 minutos, con un tiempo promedio de cuatro horas y 4 minutos.

La distribución en el tiempo de los síntomas y su relación con la reapertura se puede ver en la Gráfica # I y en la siguiente tabla III.

TABLA III

TIEMPO DESDE EL COMIENZO DE LOS SINTOMAS (HORAS)	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJES DE REPERFUSIONES
0-2	4	50 %
2-4	14	28 %
4-6	4	25 %
6-8	2	100 %

Curiosamente se puede observar que en los únicos dos-pacientes a los que se les administró terapia trombolítica con un intervalo de tiempo mayor de seis horas se logró reperfun--dir la arteria lo cual en realidad no tiene valor estadístico--por lo reducido del número de casos.

6.2.3. TIPO DE FARMACO Y REAPERTURA

En cuanto al tipo de fármaco empleado, se administró--por vía intravenosa BRL-26921 en 20 casos y SK intracoronaria--en los otros cuatro.

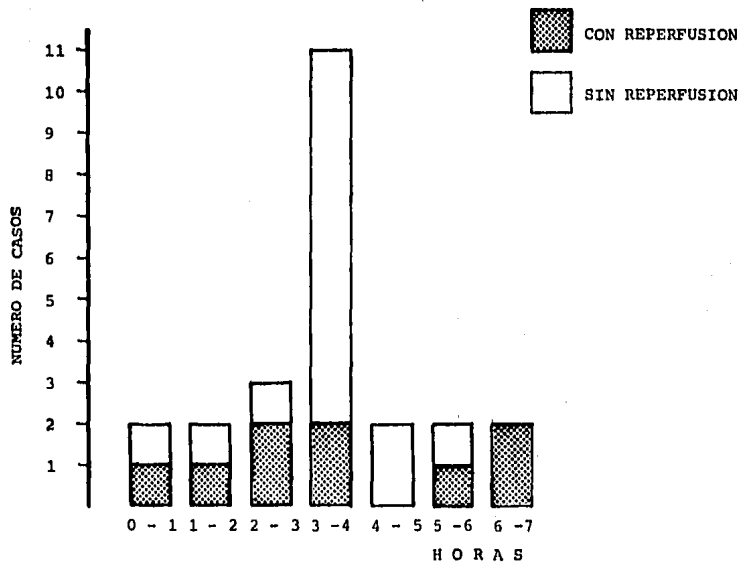
La dosis de BRL-26921 fué de 15 mgs, administrada en-10 minutos por vía intravenosa, mientras que las dosis de SK -intracoronaria fué de 20.000 U iniciales y luego una infusión--de 4.000 U/min. por 35, 90, 60 y 90 minutos con una dosis to--tal promedio de 295.000 U de SK.

TABLA IV

FARMACO	PACIENTES	EST/LITICO	REPERFUCION
BRL-26921...	20	17	7-(41.15%)
SK - IC ...	4	3	2-(60 %)

En 20 de los pacientes se observó un estado lítico, ; en los cuatro casos en que no ocurrió tal efecto, tres eran -

GRAFICA I



Tiempo entre el inicio de los síntomas y la administración de la terapia trombolítica

del grupo que recibió BRL-2621.

De los 20 pacientes que recibieron por vía intravenosa el BRL-26921, en 17 de ellos se obtuvo el estado lítico y de estos en siete (41.17) observó angiográficamente la reapertura del vaso.

En los cuatro casos en los que se inyectó la SK directamente en la luz de la coronaria obstruida, en tres se produjo el estado lítico y en dos (60% se logró la reperusión -- (Tabla IV).

6.3.0. COMPLICACIONES

Las complicaciones observadas fueron las siguientes:

6.3.1. HEMORRAGIA

Esta ocurrió en 9 casos (45%), se encontró una hemorragia localizada en el sitio de la punción o disección arterial, las cuales fueron de intensidad leve y se controlaron fácilmente. En solo uno de ellos la hemorragia fué de intensidad moderada. En ninguno de los pacientes se requirió de -- transfusión sanguínea, o hubo sangrados por otro sitio que no fuera el de la entrada del cateter angiográfico.

6.3.2. HIPERTERMIA

En seis pacientes (25%) se observó aumento intermitente de la temperatura cercana a 39 grados C. y que duró entre 1 y 3 días.

6.3.3. ARRITMIAS DE REPERFUSION

El tipo de arritmias que más frecuentemente se encontró fueron las extrasístoles ventriculares en 16 pacientes - (60%). En 10 casos esta arritmia se asocia con episodios de taquicardia ventricular auto limitadas.

En tres pacientes se presentó taquicardia ventricular seguida de fibrilación ventricular las que revirtieron a ritmo sinusal con cardioversión electrica.

La Taquicardia ventricular lenta apareció en tres pacientes, mientras que en solo un caso tuvo bloqueo A-V completo, que requirió el empleo de marcapaso transitorio.

En cinco pacientes no se detectaron arritmias.

ESTA SALIR DE LA ...

TABLA V

TIPO ARRITMIA	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE DE CASOS CON ARRITMIA
EXT. VENTRICULARES...	16	60 %
TAQ. VENTRICULAR ...	3	12.5 %
TAQ. VENTRICULAR LENTA ...	3	12.5 %
BLOQUEO A-V	1	4.1 %
SIN ARRITMIAS ...	5	20.8 %

6.3.4. OTRAS COMPLICACIONES

INSUFICIENCIA CARDIACA

En cinco pacientes se encontraron signos de insuficiencia ventricular izquierda en la evolución post infarto, en dos casos fué leve, en igual número moderado y en el restante, en forma tardía (20 días), tuvo insuficiencia cardiaca de grado severo con edema pulmonar.

6.4.0. CIRUGIA

Tan solo se realizó el tratamiento quirúrgico de la insuficiencia coronaria en dos pacientes, el primero a los 15-días de haberse administrado tratamiento trombolítico por la -

presencia de angina post-infarto de difícil control y al cual - colocaron tres hemoductos aortocoronarios, este paciente falleció en el post-operatorio inmediato.

Al otro caso se le revascularizó cinco días después del infarto, debido a angina de pecho persistente, se le pusieron tres hemoductos y su evolución post-operatoria es buena.

6.5.0. MORTALIDAD

En esta serie de 24 casos, tan solo en forma tardía - se presentaron dos muertes y no relacionadas con el tratamiento trombolítico, ya que uno ocurrió en el pos-operatorio inmediato, en el 15^a día post-infarto, y el otro paciente 30 días después del tratamiento trombolítico, con buena evolución inicial.

Tuvo un reinfarto e ICC severa con edema pulmonar que lo llevó a la muerte.

BIBLIOGRAFIA

- 1). Weinstein Jerome: Introduction in trombolitic Symposium; Held San Francisco in March 1.981. Am Heart J. Vol. - - 102-No 6, Part 2,1..23-25. Dic. 1981.
- 2). Lown, B., Falho. A. M., Hood, W. B; Jr and Thorn G W: - The coronary care unit: Perspectives and directions, J.- A.M.A., 199:188, 1.967.
- 3). Hollman Jay; and Gruentzing, A. The Use of Strepyokinase in the early stages of myocardial infarction. En pag. - 99, Clinical essays on the heart Vol. 2. Hurst W, J. - - (Ed) McGraw-Hill Col. 1.984.
- 4). Tillet Ws, Garner R L.: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J. EXP MED. 1.933;58:485-502.
- 5). Milstone H:A FACTOR in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis. J. Immunol. 42:109, 1.941.
- 6). Christensen R'Macleod M: proteolytic enzyme of serum: Characterization, activation and reaction with inhibitors. J Gen Physio 28:559;1.945.
- 7). Kaplan M H; Nature and role of the lytic factor in hemolytic streptococcal fibrinolysis. Proc. Soc Exp Biol -- Med: 57:40; 1.94 4.
- 8). Tillet W S. Sherry S: The effect in patients of streptococcal fibrinolysis steptokinase and streptococcal desoxy ribonuclease on fibrous purulent, and sanquinous pleural-exudations. J Clin Invest. 28:173.1.943.

- 9). Sherry S, Tillet W S; Read C T: The use of streptokinase-streptodornase in the treatment of hemothorax. J Thorac-snrq 21:393; 1.951.
- 10). Macfarlane R G, Pilling J; Observations on fibrinolysis:- Plasmino geno, plasmina and antiplasmin content of human blood. Lancet 1.946 2:562-5
- 11). Johnson A L; Tillet W S: Lysis in rabbits of intravascular blood clots in the streptococcal fibrinolytic system. J. Exp. Med. 95:449, 1.952.
- 12). Johnson A L, McCarty W R: The lysis OF artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusions of streptokinase. J Clin Invest 39:426,1.959.
- 13). Sherry S: Personal reflections on the development of - - thrombolytic therapy and its application to acute coronary thrombosis. A Heart J Vol. 102 No. 6 part 2. 1.134-38 Dic. 1.981.
- 14). Bernik M B, Kwaan H C: Origen of fibrinolytic activity - in cultures of the human kidney. J. Lab clin Med, - - - 1.967;70:650-61.
- 15). Sharma G V; Gella G, Parisi A; Sasanara A: Trombolytic - therapy. N Eng J Med. May 27, 1.932; Vol. 306 No. 21; -- 1.268-76.
- 16). Bell W R; Meek A G: Guideline for the use of trombolytic agents N Engl J Med. Dec 6.301. 1.266-70, 1.979.
- 17). Fletcher A P; Sherry S. Alkjaersig N: The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. Clinical observa-

tions on patients with myocardial infarction and other -
thrombo-embolic disorders. J Clin Invest 38:1.111. 1.959

- 18). MARDER V.: The use of thrombolytic agents: Choice of patient, drug administration, laboratory monitoring. - --
Annals of internal Med. 90. 802-808. 1.979.
- 19). Stampfer M. J.: Effects of IV streptokynase on acute - -
miocardial infarction, N. Engl J. Med. 307, No. 19 1.180-
83, Nov. 1.982.
- 20). Little W: Thrombolytic therapy of acute myocardial in- -
farction Curren problems in cardiology. Vol. VIII, No. 9
Dec 1983.
- 21). Duckert F: Thromboly in miocardial infarction. Prog in -
Card Vas. Dis; Vol. XXI; Vol. XXI; No. 5;342-350. 1.979.
- 22). Mathey G. D; Schofer J; Krebbet H J; Heinz K.K; Tilsner
V; Montz R; Bleinfeld W; Rodewald G: Use of Streptokina-
se in coronary trombosis: Clinical Essays on the heart -
Vol. 1 En pag. 203-224 (Ed) Hurst W.J. McGraw-Hill. 1.984.
- 23). Barlo W G.H; Pharmacology of Fibrinolytic agents. Prog in
Card. Dis. Vol. XXI; No. 5. 1.979.
- 24). Castellino F. J; Violand B.N: The Fibrinolytic system-Ba-
sic considerations. Prog. Cardiovas, Dis. Vol. XXI No. 4-
1.979.
- 25). KWaan H C: Fibrinolysis -A Perspective. Prog. Cardiovas.
Dis. Vol. XXI. No. 5. 1.979.

- 26). Kwaan H.C.- Symposium on Fibrinolytic; Prog. Cardiovas. Dis Vol. XXI. No. 4: Pg 239-40; 1.979.
- 27). Aronson D L; Overview of Thrombolysis. Circulation 68; -
Ruppl I; I-15; 1.983.
- 28). Davidson J F; Walker I D: Synthetic fibrinolytic agents. Prog. Cardiovas. Dis. Vol. XXI; No. 5;375-96. 1.979
- 29). Aoki Nobuo; Natural inhibitors of Fibrinolysis. Prog. --
Cardovasc. Dis. Vol. XXI. No. 267-286. 1.979.
- 30). Tsapogas M J; Flute PT: Experimental thrombolysis with -
streptokinase and urokinase; Br Med Bull 20:223; 1.964.
- 31). Verstraete M, Vermylen J, Amery A, and et Al: Thrombolytic therapy with streptokinase using a standart dosage -
scheme. Br Med J. I:454, 1.966.
- 32). Amery A, Deloof W, Vermylen J, et Al: Outcome of recet -
thromboembolic occlusions of limb arteries treated with-
streptokinase. Br Med J. 4:639, 1.970.
- 33). Lesuk A, Terminjello L, Traver JH; et al: Biochemical --
and biophysical studies of human urokinase (Abstr) 15 th
Symposium on blood. Detroid, Mich, 1.967.
- 34). Ball AP, Day EP; Immunological identification of two - -
urokinases Thromb Diath Haemorrh 24:, 475, 1.970.
- 35). Day ED, Ball EP; Immunological identification of three -
urokinases Thromb. Diath Haemorrh 24,487, 1.970.

- 36). Soberano ME, ONG EB, Johnson AJ; The effects of inhibitor on the catalytic conversion of urokinase. Thromb. Re - 9:675, 1.976.
- 37). Vermylen J, Chamone and Dalton AF: The role of the fibrinolytic system in thromboembolism. Prog. Cardiovas. Dis. Vol. XXI, No. 4, 255-266; 1.979.
- 38). Urokinase Pulmonary Embolism Trials. Circulation. 47 (Suppl I): I, 1.973).
- 39). Hansen PF, Jorgensen M, et al: Urokinase -an activator of plasminogen from human urine. Experience with intravenous application on twenty-two patients. Angiology 12:376, 1.961.
- 40). Duckert F, Mcnicol GP, Goda HC, et al: Influence of various initial doses of urokinase on coagulation parameters. European urokinase study group. Thromb Diath Haemorrh. -- Suppl. 45:23, 1.969.
- 41). Sobel BE: Methodologic issues in assessment of thrombolytic agents. Circulation 68, Suppl I, I-96-I-97. 1.983.
- 42). Smith R.A.G; Dupe Rl.J.: Fibrinolysis with acyl-enzymes: a new approach to thrombolytic therapy. Nature, Vol. 290; April 9.1.981.
- 43). Corr PB, Witkowski FX: Potencial electro physiologic mechanisms responsible for dysrhythmias associated with reperfusion of is chemic myocardium. Circulation 68, Suppl -- I, I-16-I-24, 1.983.

- 44). Oliva P.B: Pathophysiology of acute Myocardial Infarction. Annals of Internal Medicine 94:236-250 - 1.981.
- 45). Branwood A.W., Montgomery G1: Observation on the Morbid - anatomy of coronary artery disease. Scot Med J 1.956; -- 1:367-75.
- 46). Davies M.J., Woolf N, Robertson W.B. Pathology of acute - myocardial Infarction with particular referance to occlusive coronary thrombi. Br Heart, J. 38:659-64; 1.976.
- 47). Ridolfi RL, Hutchins GM. The relationship between coronary artery lesions and myocardial infarcts:ulceration of - atherosclerotic plaques precipitating coronary thrombosis. Am Heart J. 1.977; 93:468-86.
- 48). Horie T, Sehiguchi M, Hirosawa K. Coronary thrombosis in patho genesis of acute myocardial infarction:histopatholo gical study of coronary arteries in 108 necropsied cases- using serial section. Br Heart J. 1978;40:153-61.
- 49). De Wood M. A; Spores J, Hensley G.R, Simpson C.S, Eugster G.S, et Al: Coronary arteriographic Findings in acute - - transmural myocardial Infarction Circulation Vol. 68; -- Suppl I, I-39-49; 1.983.
- 50). Donald B. Hackel, The coronary arteries in acute myocar- dial infarction. Circulation. Vol. 68, Suppl. I, I-607, 1.983.
- 51). Hood W: Session on Pathophysiology of coronary reperfu-- sions. Circulation Vol. 68; Suppl I, I-378; 1.983.

- 52). Beaumont J.L, Chevalier H, Lenegre J. Studies on Spontaneous variations in blood coagulability immediately following myocardial infarction. Am J Heart J. 1.953; - 45:756-8.
- 53). Rennig J.A.N, Ogston D. Changes in coagulation Factors - Following acute myocardial infarction in man. Haemostasis. 1.976;5258-64.
- 54). Bennett N.B. ogston D. Studies on the blood fibrinolytic enzyme system following acute myocardial infarction. Clin Sci 1.967;32: 27-37.
- 55). Weiss H.J. Platelet physiology and abnormalities of platelet function. N. Engl J. Med; 1.975;293:531-41.
- 56). Moncada S, Vane J.R. Arachidonic acid metabolites and the interaction between platelets and blood-vessels walls. N Engl J Med. 300:1142-7; 1.979.
- 57). Moncada S, Herman A.G, Higgs E.A; Vane J.R.: Differential formation of prostacyclin by layers of the arterial wall: An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. Thromb Res. 11:323-44. 1.977.
- 58). Crygowski RHJ, Dembinska-Kiec A, Zumuda A,-Prostacyclin by lungs in vivo and its release into the arterial circulation. Nature. 273: 765-7, 1.978.
- 59). Oliva Pb, Putts D.E.; Pluss R.G.- Coronary arterial spasm in Prinzmetal's angina:documentation by coronary arteriography. N. Engl J. Med. 288:745-51; 1.973.

- 60). MacAlpin R.N., Kattus AA, Alvaro AB. Angina Pectoris at Test with preservation of exercise capacity. Prinzmetal's Variant angina. Circulation 47:946-58; 1.975.
- 61). M a Dias J.E. The syndrome of variant angina culimnatig in acute myocardial infarction Circulation 59:297-306; 1.979.
- 62). Oliva PB; Breckin Ridge J.C. Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. Circulation. 56: 366-74; 1.977.
- 63). Kloner R.A.; Ellis SG, Lange Ruediger and Braunwald E: - Studies of experimental coronary artery reperfusion. -- Circulation Vol. 68: Suppl I, I-8-15, 1.983.
- 64). Jennings Rb, Reimer Keinth A: Factors Involved in salvaging is chemic myocardioum: Circulation Vol:68, Suppl I, I-25-36 1.983.
- 65). Hood W.B,: Future directions for nonclinical evalvation; Circulation Vol. 63: Suppl I, I-98-104. 1.983.
- 66). Martínez Ríos M.A.; Cárdenas M, Gil M; Iturbe I; Alarcón A, Soni J. Trombolisis coronaria en el infarto agudo del miocardio. Experiencia inicial con un agente trombolitico intravenoso. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 54:N. 1,3-9. - 1.984.
- 67). Kennedy J.W, Fritz JK. Ritchie JL, Streptokinase in acute myocardial infarction: Western Washigton randomized - trial protocol and progress report. Am Heart J. 104:899, 1.982.

- 68). Smalling R.W, Feunte F, Freud C, Reduto L.A., wanta-Matthews M, Gaeta Jay, Walker W, Sterling R, Gould KI: Beneficial effects of intracoronary thrombolysis veto eighteen horus after onset of pain in evolving myocardial infarction. Am Hert J 104:912, 1.982.
- 69). Vetrovec G.W, Leinbach RC, Gold Hk, Cowley Mj, Intracoroary thrombolysis in syndromes of unstable inschemia: -- Angiographic and clinical results. Am Heart J. 104:946, 1. 982.
- 70). Weinstein J: Treatment of myocardial infarction with intracoronary streptokinase: Efficacy and safety data from 209 United States cases in the hoechst-Roussel registry: Am Heart J:104:894, 1.982.
- 71). Mason B.T.; Symposium Perspective: Am Heart J:104: N. 4; Part. 2. 891. 1.982.
- 72). Lee Garrett, Gidders J, Krieg P, Dajee A, Susuki M, - Kozinaj, Ikeda R.M.: Experimental reversal of acute coronary thrombotic occlusion and myocardial injury in animals utilizing streptokinase: Am heart J:102, 1.139, -- 1.981.
- 73). Timmis GC, Gangadharan V, Hauser A.M. Ramos R., Westveer D.C., Gordon S: Intracoronary streptokinase in clinical practice. Am Heart J.:104; 925; 1.982.
- 74). Ganz W, Ninomiga K, Hashida J, Fishbein M.C, Buchbinder N, Marcus H, Mondkar A, Maddahi J, Berman D., Charuzi Y, Geft Ivor, Swan H.J.C.: Intracoronary thrombolysis in - acute miocardial infarction: Am Heart J. 102: 1.145, -- 1.981.

- 75). Lee G, Amsterdam EA, Low R, Joge J.A., Kimchi A, Demaria An, Mason Dt: Efficacy of percutaneous transluminal coronary recanalization utilizing streptokinase thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: Am Heart - J, 102:1159, 1.981.
- 76). Cowley M, Hastillo A, Vetrovec G. W, Hess ML: Effects of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction: Am Heart J, 102:1.149, 1.981.
- 77). Mathey D.G, Rodewald G, Rentrop P, Leitz K, Merx W, Messmer BL, Rutsch W, Bucherl E.S.,: Intracoronary streptokinase thrombolytic Recanalization and subsequent surgical Bypass of remaining atherosclerotic stenosis in acute myocardial infarction. Am Heart J. 102:1.194, 1.981.
- 78). Weinstein J.: The International registry to Support Approval of Intracoronary Streptokinase Thrombolysis in the treatment of Myocardial Infarction.: Circulation 68: -- Suppl I, I-61-66, 1.983.
- 79). Rutsch W, Scharfl M, Mathey D, Kuck K, Mery W, Dorr R, Rentrop P, Blanke H,: Percutaneous trans luminal coronary recanalization.: Am Heart J. 102:1.178, 1.981.
- 80). Merx W, Dorr R, Rentrop P, Blanke H, Karsch Ke, R, Mathey D.G, Kremer P, Tursch W, Schumutzler H: Evaluation of the effectiveness of myocardial infarction: Am Heart J 102: 1.181, 1.981.
- 81). Cowley M.J.: Methodologic aspects of Intracoronary thrombolysis: Circulation 68, Suppl 1, I-90-95, 1.983.

- 82). Ganz W, Facc Csc, Geft Ivor, Maddhi J, Berman D, Charuzi Y, Shah P.K., Swan H.J.C.: Nonsurgical Reperfusion In evolving myocardial infarction: J. Am coll Cardiol:1 (5): 1.247-53. 1.983.
- 83). Ganz W, Geft Ivor, Shah pK, Lew As, Rodriguez L, Weiss T, Mabahi J, Berman D.S. Charuzi Y and Swan H.J.C. Intravenous Streptokinase In Evolving Acute Myocardial Infarction.: Am J. Cardiol:53: 1.209-1.216;1.84.
- 84). Stamefer MJ, Goldhaber Sz, Yusuf S, Peto R, and Hennekens ch: Effect of Intravenous streptokinase on acute Myocardial infarction: N. Engl J. Med. Vol. 307 N.19, 1.180-82, 1.82.
- 85). Spann J.F, Sherry S, Blansg A, Mann RH, McCann W.B., Gault J.H., Rosenberg KM, Maurer A.H., Warner Howard, Robin RN, Malmud LS. and Comerota A: High-dose, Brief Intravenous Streptokinase early in acute myocardial infarction. Am Heart J. 104:939, 1.982.
- 86). Spann J.F. Sherry S, Carabello Ba, Denenberg Bs, Mann RH, McCann Wd, gault J.H, GENTZLER R.D, Belber Ad, Maurer AH and Cooper E.M.: Coronary Thrombolysis By Iv Streptokinase in acute Miocardial Infarction. Am J. Cardiol. 53:655-661, 1.984.
- 87). Alderman El, Kenneth RJ, Berte Le, Miller RG, Friedman JP, Creger MP. and Eliastam M: Randomised Comparason of Intravenous Versus Intracoronary Streptokinase for Myocardial Infarction. Am J. Cardiol 54:14-19, 1.984.

- 88). Schwarz F, Hofman M, Schuler G, Olshan Sen K, Zimmermann R, Kibler W: Thrombolysis in acute myocardial infarction: Effect of intravenous followed by Intracoronary Streptokinase Application on estimates of infarct size. Am J. Cardiol 53:1505-1510, 1.984.
- 89). Schroder R: Systemic Versus Intracoronary Streptokinase-Infusion in The treatment of acute myocardial infarction. J. Am Coll Cardiol: 1.983. 1(5) 1.254-61.
- 90). Mason DT: International experience with percutaneous transluminal coronary recanalización by Streptokinase-thrombolysis Reperfusion in acute myocardial infarction.
- 91). Vetro vec G.W, Gowley M.J., Overton H, Richardson D.: Intracoronary Thrombus in Sindromes of Unstable Myocardial Ischemia.: Am Heart J. 102,1.981.
- 92). Gold H, Leinbach R.C, Palacios I.F., Yasuda T, Block P. C., Buckley M.J., Akons C, Daggett W., Austen G.: Coronary Reocclusion after selective administration of Streptokinase. Circulation 68, Suppl 1:150-54, 1.983.
- 93). Yasuno M, Saito Y, Ishida M, Suzuki K, Endos, Takahashi M: Effects of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty.: Am J. Cardiolona 53:1217-20, 1.984.
- 94). Lee G, Zow R, Takeda P, Joe P, De Maria A, Amsterdan E, Lui Henry, Dietrich P, Lee K, Mason D.T. Am Heart J. 104:921. 1.982.

- 95). Golderberg S, Urban P, Greens Pon A, Berger B, Walinshy P, Muza B, Kusjak U; and Maroko P.R.: Limitation of Infarct size with thrombolytic Agents Electocardiographic Indexes. Circulation 68: Suppl: I; I-77-82. 1.983.
- 96). Kjekshus Jk, Sobel B.E.: Depressed myocardial creatine phosphokinase activity following experimental Myocardial Infarction in rabbit: Circ Res 27:403, 1.970.
- 97). Roberts R., Ishikawa Y: Enzymatic estimation size during reperfusion. Circulation 68, Suppl; I.I-83-84. 1.983.
- 98). Vatner Sf, Baig H, Manders Wt, Maroko Pr: Effects of coronary artery Reperfusion on Myocardial Infarct size cal_ucute from creatine Kinase: J clin Invest 61:1043-1.978.
- 99). Blanke H, Von Hardenberg, Karsech K.R.: Changes in Patients of CPK Kinetics Following Coronary reperfusion. Am J Cardiol 49:1.034 1.982.
- 100). Beller G: Myocardial Imaging with thallium 201 For assessment of Regional Myocardial Perfusion and viability after intracoronary thrombolytic therapy. Circulation 68, Suppl I, I-70-76; 1.983.
- 101). Bergr H.J.: Nuclear Cardiology. N. Engl. J. Med Vol. 305. Pag, 795 1.981.
- 102). Schuler G, Schwarz F, Hofman M et al: Thrombolysis in acute myocardial infarction using intracoronary streptokinase: assessment by thallium-201 scintigraphy. Circulation 66:658-664, 1.982.

- 103). Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, : R Effects of nonsurgi-
cal reperfusion on the left ventricle in human subjects
compared with conventional treatment. Am. J. Cardiol.
49:1-8, 1.982.
- 104). Brauwald E: Thrombolytic therapy in patients with acute
myocardial infarction. Circulation: 68, Suppl-I, I67-I-69.
- 105). Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Rutsh W, Scharfl M, Merx
W, Dorr R, Mathey D, Kuck K: Changes in left ventricular
function after intracoronary streptokinase infusion in -
clinically evolving myocardial infarction: Am. Heart J. -
102:1188, 1.981.
- 106). Rentrop P, Smith H, Painter BA, Hol MA: Changes in left
ventricular ejection fraction after intracoronary throm-
bolytic therapy: Circulation: 68, Suppl I; I-55-60. 1.983.
- 107). Ellis SG, Henschke CI, Sandor T et al: Time course of -
functional and biochemical recovery of myocardial salvaged
by reperfusion. J. Am. Coll Cardiol. I:1.047-55. 1.983.
- 108). Ong L, Reinser P, Coromilas J et al: Left Ventricular -
Function and rapid release of creatine kinase MB in acu-
te myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 309:1-6, 1.983.
- 109). Ross J: Future directions for clinical investigation in
thrombolytic therapy. Circulation 68: Suppl I-105-109,
1.983.
- 110). Rentrop P: Mortality and functional changes after strepto-
kinase infusion abstracted. Circulation 66 (suppl II)
335, 1.982.

- 111). Schwartz F, Schuler G, Katus H et Al: Intracoronary - - thrombolysis in acute myocardial infarction; Duration of ischemia as a major determinant of late results after re canalization. Am. J. Cardiol. 50:993-937, 1.982.
- 112). DeWood MA, Heit J, Spores J et al: Anterior transmural myocardial infarction; J. Am Coll. Cardiol. 1:1223-34, 1.983.
- 113). Charuzi Y, Beeder C, Marshall LA, Sasaki H, Pack ND, Geft I, Ganz W: Improvement in regional and global left ventricular function after intracoronary thrombolysis: assessment with Two-Dimensional Echocardiography. AM. J. Cardiol 53:662-665. 1.984.
- 114). Loh IK, Charuzi Y, Beeder C, Marschal LA, Ginsburg JH: Early diagnosis of non-transmural myocardial infarction by Two-dimensional echocardiography. Am. Heart J. 104:963-968. 1.982.