

11205
26
25j-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA "LUIS MENDEZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL. SIGLO XX

MORTALIDAD TEMPRANA Y TARDIA EN
PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO SOMETIDOS A TROMBOLISIS
FARMACOLOGICA.

TESIS RECEPCIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
C A R D I O L O G O
P R E S E N T A :
DR. DAVID FLORES MARTINEZ

ASESOR: DR. CARLOS JERJES SANCHEZ DIAZ



MEXICO, D. F. FEBRERO DE 1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE :	pagina
Título	1
Antecedentes	2
Material y métodos	5
Resultados	10
Discusión	28
Conclusiones	31
Bibliografía	33

ANTECEDENTES :

La relación entre aterosclerosis y trombosis coronaria en la patogenesis de el infarto agudo del miocardio (IAM) es de gran importancia. Merrick en 1910 al realizar la descripción del síndrome IAM dos años antes de publicar su descripción clásica, enfatiza esta asociación (1). Simultáneamente Gorbatsov y Strazhesko describieron cinco pacientes con IAM, tres de ellos fallecieron y en el estudio de necrosis, en todos se encontro trombosis coronaria (2). Sin embargo, algunos estudios de autopsia de pacientes con IAM y enfermedad aterosclerosa coronaria grave han revelado en distintos porcentajes que no siempre hay evidencia de trombosis (3).

El papel que juega la trombosis en la genesis del IAM fue establecida por DeWood y cols. en 1980, demostrando angiograficamente que el 87% de sus pacientes tenían trombosis coronaria (4). Otros investigadores han confirmado que en las prime ras horas del IAM existe un trombo oclusivo en la arteria coronaria que se relaciona a la zona de infarto (5). Con el paso de el tiempo, conforme el IAM evoluciona la trombosis coronaria se encuentra en menor proporción probablemente como consecuencia de trombolisis espontánea (6).

La trombosis coronaria al ser persistente culmina en isquemia miocárdica y necrosis, con el deterioro consecuente de la función ventricular izquierda (7). La gravedad de la

disfunción ventricular izquierda es proporcional al tamaño de la zona de infarto ; cuando la región de el infarto es grande la disfunción ventricular izquierda es grave y la mortalidad temprana y tardía se incrementan (6).

Desde 1960 se ha intentado reducir farmacológicamente la zona del infarto por Braunwald y otros investigadores (8,9), concluyendo en la década de los 70 : " La única intervención médica efectiva para preservar las células miocárdicas, sería la restauración del flujo sanguíneo a nivel del vaso obstruido" (10). Ellos administraron betabloqueadores y calcio antagonistas en presencia de isquemia miocárdica grave, con el objeto de retardar la muerte celular y rescatar miocardio aturdido al ocurrir reperfusión espontánea (11,12).

Una de las grandes expectativas para rescatar miocardio en presencia de un IAM ha sido el desarrollo de agentes trombolíticos. En 1933 Tillet y Garner demostraron que el plasma humano coagulado podía licuarse con el estreptococo hemolítico. Fue entonces que el sistema fibrinolítico derivado de el estreptococo fue llamado estreptoquinasa. Se purificó e infundió por vía intravenosa logrando disolución del trombo gracias a la conversión del plasminógeno circulante en plasmina, una enzima proteolítica potente capaz de llevar a cabo fibrinólisis (13).

En 1959 un año antes de que se implantara el uso de la arteriografía coronaria, Fletcher y cols. (14) reportaron el

uso de estreptocinasa intravenosa en 22 pacientes con IAM. Sin embargo la falta de un grupo control hicieron débiles sus conclusiones. Sin embargo la baja tasa de mortalidad y la relativa ausencia de complicaciones indicaron que éste trombolítico podía ser útil y seguro en pacientes con IAM.

Con el paso de el tiempo estos trabajos iniciales permitieron continuar con el estudio y desarrollo de otros agentes trombolíticos, otras vías de administración (intracoronaria) y han permitido el uso de éstos agentes en forma concomitante con la angioplastia coronaria transluminal percutánea (5,15). El tratamiento moderno del IAM tiene como objetivo la recanalización temprana de la arteria en relación al infarto, con el propósito de rescatar miocardio, si ésto no es posible limitar la zona de necrosis, preservar la función ventricular y reducir con ello la morbimortalidad temprana y a largo plazo (16,17).

La administración temprana intravenosa ó intracoronaria de los trombolíticos en pacientes con IAM ha demostrado que disminuye la mortalidad y preserva la función ventricular izquierda, cuando se han comparado con pacientes que recibieron terapéutica convencional (18,22). La reducción de la mortalidad se acompaña, sin embargo, de una alta incidencia de angora postinfarto y de reinfarto en forma temprana. Estas observaciones sugieren inestabilidad en el área de él infarto cuando el vaso ha sido recanalizado

exitosamente y tiene una estenosis significativa (16,23,24). Por ello se ha propuesto como un esfuerzo más en el tratamiento de los pacientes con IAM, la asociación de la angioplastia coronaria transluminal percutánea a la terapia trombolítica ó cirugía de revascularización miocárdica directa con puentes aortocoronarios en forma temprana, con lo que puede lograrse mayor reducción de las tasas de mortalidad con importante mejoría en la calidad de sobrevivencia de esos pacientes (25,26,27).

OBJETIVO ;

Comparar la mortalidad temprana y tardía después de el IAM en pacientes que han sido sometidos a trombolisis farmacológica.

MATERIAL Y METODOS :

Se revisaron en el archivo clínico de el Hospital de Cardiología "Luis Mendez" del Centro Médico Nacional, 114 expedientes de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares entre enero de 1987 y diciembre de 1991, con diagnóstico de IAM y que hubieran sido sometidos a trombolisis farmacológica. Realizamos un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y con una fase final prospectiva. Se incluyó a pacientes de ambos sexos, de cualquier edad, con ó sin indicadores de riesgo

cardiovascular y con diagnóstico de IAM sometidos a protocolo de trombolisis farmacológica. Se excluyeron a pacientes en quienes el diagnóstico de IAM no se confirmó.

Especificación y definición operacional de las variables:

- A) Sexo: Masculino y femenino.
- B) Edad: De cualquier edad.
- C) Tabaquismo: Considerando fumador activo al que consumía $>$ de 5 cigarrillos al día en los últimos 5 años.
- D) Hipertensión arterial sistémica: Todo paciente con historia y cifras de TAD = o $>$ 90 mmHg.
- E) Diabetes Mellitus: Por historia y dos ó mas glucemias = o $>$ a 100 mg/100 ml
- F) Hipercolesterolemia: Si el paciente tenía cifras mayores de colesterol total de 220 mg/dl.
- G) Angor previo: Definido como la presencia de dolor precordial típico o atípico antes de el infarto agudo de el miocardio con ó sin la presencia de descarga simpática.
- H) Infarto miocárdico previo: Todo paciente con antecedente y la presencia electrocardiográfica de una zona eléctricamente inactivable ó una zona de necrosis.
- I) Infarto agudo de el miocardio: Por episodio de dolor torácico de 30 o mas minutos de duración, acompañado de elevación del segmento ST $>$ de 0.1 mV y desarrollo de onda "Q" patológica en dos ó mas derivaciones relacionadas,

elevación de los niveles séricos de creatinofosfoquinasa por arriba de dos veces el valor normal.

O) Localización de la zona de infarto miocárdico: Se determinó de acuerdo a la localización electrocardiográfica y se hicieron 10 grupos: Diafragmático, Diafragmático con extensión a ventrículo derecho, posteroinferior, posteroinferior y lateral bajo, posteroinferior con extensión a ventrículo derecho, anteroseptal, anterior extenso, anterior extenso y lateral alto, anteroseptal y lateral alto, anteroseptal y posteroinferior.

N) Tipo de trombolítico administrado: se consigno si se utilizó estreptoquinasa o activador tisular del plasminógeno recombinante.

Los trombolíticos fueron administrados en forma endovenosa. La estreptoquinasa 1.5 millones de unidades en 30 a 60 minutos y el activador tisular de el plasminógeno recombinante 100 mg en dos horas. Al termino de la infusión se anticoagulo al paciente con heparina durante 48 horas. Se incluveron a pacientes no mayores de 75 años de edad. Las contraindicaciones para su administración fueron: a) historia reciente de hemorragia gastrointestinal, enfermedad cerebrovascular, cirugía mayor ó traumatismo (incluyendo reanimación cardiopulmonar prolongada); b) Historia de diátesis hemorráidica; c) Hipertensión arterial sistémica grave sin control (TA sistolica > 200

mmHg v/o TA diastólica > 110 mmHg); d) Estado de choque;
e) Retinopatía diabética hemorrágica; f) IAM previo.

L) El tiempo en que se administró el trombolítico después de iniciado IAM: Se determinó en horas y se formaron seis grupos: de 0 a 1 hora, de 1 a 2 horas, de 2 a 3 horas, de 3 a 4 horas, de 4 a 5 horas y más de 5 horas.

M) Criterios de reperfusión: Se consideraron índices de reperfusión clínicos, electrocardiográficos, enzimáticos, gammagráficos y angiográficos.

N) Complicaciones por el uso del trombolítico: Hemorragia de tubo digestivo alto y bajo, hemorragia retroperitoneal, enfermedad cerebro vascular, hematuria, hemorragia de vías respiratorias, taponamiento cardíaco, tejidos blandos, epistaxis, ríñena, hipersensibilidad y necesidad de transfusión de sangre y/o plasma.

O) Falla ventricular izquierda: se estableció de acuerdo a la clasificación clínico-radiológica de Killip y Kimball

P) Angor postinfarto: dolor precordial típico ó atípico, con ó sin cambios electrocardiográficos que se presenta de entre el primer y 60 días después del IAM.

Q) Reinfarto del miocardio intra y extrahospitalario.

R) Pericarditis.

S) Bloqueo auriculo ventricular de tercer grado.

T) Extensión hemodinámica al ventrículo derecho.

U) Fracción de expulsión: determinada por ecocardiografía ó

ventriculografía.

V) Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

W) Cirugía de revascularización miocárdica.

X) Reingresos: tiempo y causa.

Y) Tratamiento médico de egreso.

Z) Muerte por IAM: El dato fue tomado directamente de el expediente ó bien se estableció comunicación telefónica con el paciente o sus familiares.

- Se definió como mortalidad temprana cuando la defunción ocurrió por causa cardíaca dentro de los primeros 30 días después del IAM.

- Se definió como mortalidad tardía cuando la defunción ocurrió por causa cardíaca después de 30 días de ocurrido el IAM.

- Fue mortalidad global la suma de la mortalidad temprana y tardía.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

Se analizaron 150 variables en un formato especialmente diseñado. Esta información se almacenó y procesó en una computadora personal mediante los programas de estadística EPINF0 y SST. Para las comparaciones entre grupos y variables continuas se utilizó la prueba t de student. La incidencia de variables entre los grupos se hizo con la χ^2 con corrección de Yates. Se consideró p significativa < 0.05 .

RESULTADOS ,

Se analizaron 114 pacientes, 96 hombres (84 %) y 18 mujeres (16 %) con edad promedio de 56.04±9.37 años (rango de 32 a 76 años). (Fig 1). Antecedentes: tabaquismo en 85 pacientes (75 %), Hipertensión arterial sistémica 49 pacientes (43%), Diabetes Mellitus 27 pacientes (24 %), Hipercolestrolémia en 16 pacientes (14%), Angor previo 57 pacientes (50%) e Infarto del miocardio previo 20 pacientes (17 %). (Fig 2).

Localización de el infarto: diafragmático en 6/5%, diafragmático con extensión al ventrículo derecho en 3/3%, posteroinferior 24/22% , posteroinferior con extensión a ventrículo derecho 13/11%, posteroinferior y lateral bajo en 15/13%, anteroseptal en 23/20%, anterior extenso en 5/4%, anterior extenso y lateral alto en 19/17%, anteroseptal y lateral alto en 5/4% y anteroseptal además de posteroinferior en 1 paciente/1%. (Fig 3).

El tipo de trombolítico administrado fue estreptoquinasa en 111 pacientes (97%) y activador tisular del plasminógeno recombinante en 3 pacientes (3%). (Fig 4).

El trombolítico fue administrado de 0 a 1 horas en 4 (3%), de 1 a 2 horas en 10 (9%), de 2 a 3 horas en 30 (26%), de 3 a 4 horas en 29 (25%), de 4 a 5 horas en 23 (21%) y más de 5 horas en 18 (16%), (Fig 5).

Los pacientes que tuvieron criterios de reperfusión y los

que no los tuvieron se ilustran en la figura 6. En la figura 7 se muestra el porcentaje obtenido para cada uno de los grupos de acuerdo al tiempo en que fue administrado el trombolítico. Los criterios de reperusión por separado y sus porcentajes se describen en la Figura 8.

Complicaciones menores no mortales atribuidas al trombolítico se observaron en 15 pacientes (13%) (Fig 9).

tuvimos angor postinfarto en 28 pacientes (25%) y extensión hemodinámica al ventrículo derecho en 6 pacientes (5%).

De acuerdo a la clasificación de Killip y Kimball: Clase I, 62 pacientes (54%), Clase II, 50 (44%) y para las Clases III y IV un paciente respectivamente (2%) (Fig 10).

Otros eventos cardiacos intrahospitalarios mayores no fatales se enlistan en la figura 11.

La fracción de expulsión solamente se determinó en 90 pacientes con una media de 51.7 ± 12.5 .

Cincuenta y tres pacientes (46%) fueron sometidos a angiografía coronaria y 15 de ellos (13% de el total y 28% de los sometidos a cateterismo) se les considero candidatos a revascularización miocárdica; se realizo revascularización aorto-coronaria en 9 (8%) y angioplastia coronaria transluminal percutánea en 6 (5%) (Fig 12). El procedimiento se consideró un éxito en 9 que correspondió a 60% del total de intervenciones.

Reingresaron un total de 25 pacientes (24%) en un promedio

de 5.48 meses (rango de .1 a 29 meses), 19 de ellos (18%) por angina de pecho y 7 (6%) por reinfarcto miocárdico (Fig 13).

El tratamiento de egreso fue: isosorbide 93 (82%), calcioantagonistas en 73 (64%), ácido acetil salicílico en 56 (49%), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina 19 (17%), dioxina 10 (9%), anticoagulantes 26 (23%), antiarrítmicos 7 (6%), betabloqueadores 37 (33%), dihidridamol 11 (10%), diurético 15 (13%) (fig 14).

Dentro de la mortalidad temprana (intrahospitalaria) sólo un paciente falleció 5 días después de su ingreso por reinfarcto del miocardio, lo que constituyó el 1%.

Con respecto a la mortalidad tardía se contactaron por vía telefónica a 102 pacientes (89%) y a 11 (10%) no fue posible localizarlos. La mortalidad tardía ocurrió en 4 pacientes (4%); en un paciente la causa fue de origen cardíaco a los 312 días y 3 restantes tuvieron muerte súbita intradomiciliaria muy probablemente de origen cardiovascular a los 79, 285 y 365 días respectivamente.

La mortalidad global fue de 5% ocurriendo en un promedio de 209.2 días después del IAM (Fig 15).

El seguimiento de los pacientes hizo entre 2 y 48 meses.

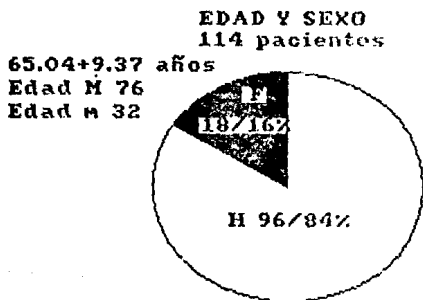
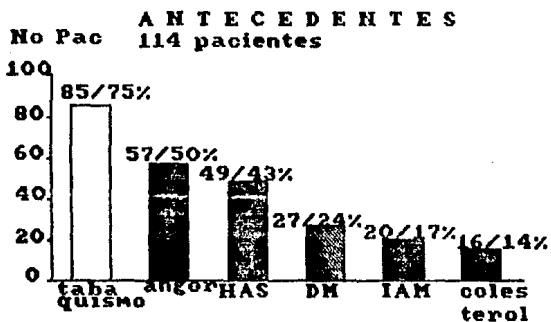
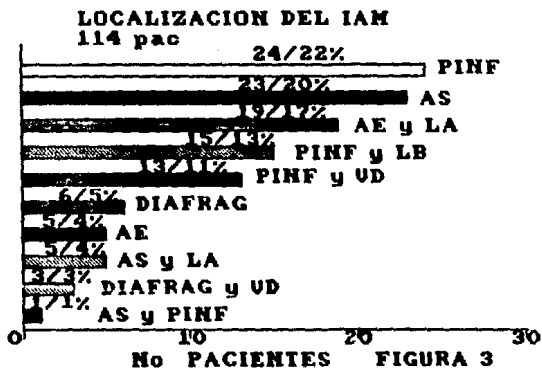


FIGURA 1

FIGURA 2





**TROMBOLITICO ADMINISTRADO
EN 114 Pacientes**

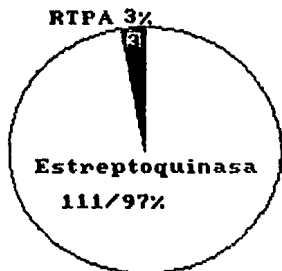


FIGURA 4

**TIEMPO DE ADMINISTRACION DEL
TROMBOLITICO EN 114 PACIENTES**

40. no pac

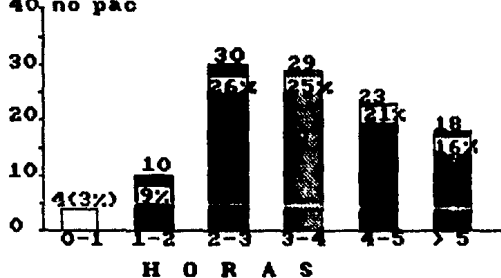


FIGURA 5

**Pacientes con o sin criterios
de reperfusion 114 pac**

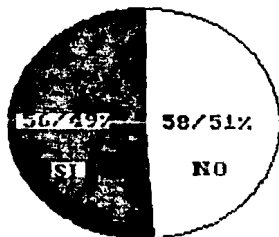
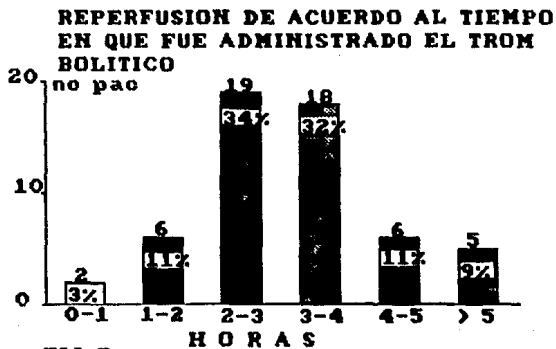


FIGURA 6



CRITERIOS DE REPERFUSION EN 114 PACIENTES

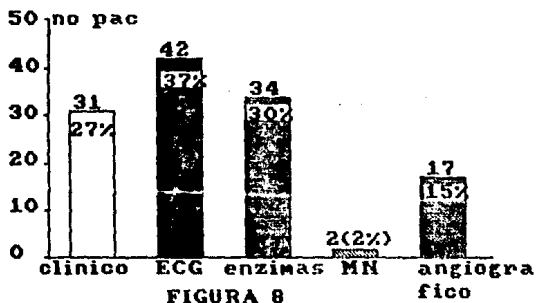
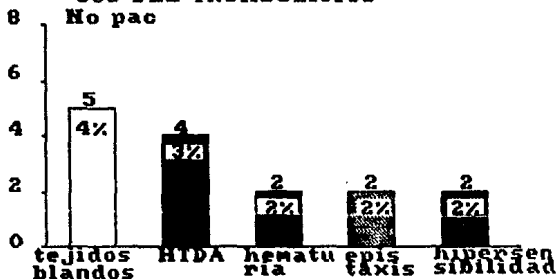


FIGURA 9
COMPLICACIONES ATRIBUIDAS AL
USO DEL TROMBOLITICO



CLASIFICACION DE KILLIP-KINBAL DE 114 PACIENTES

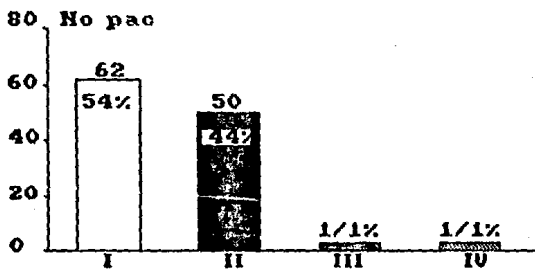


FIGURA 10

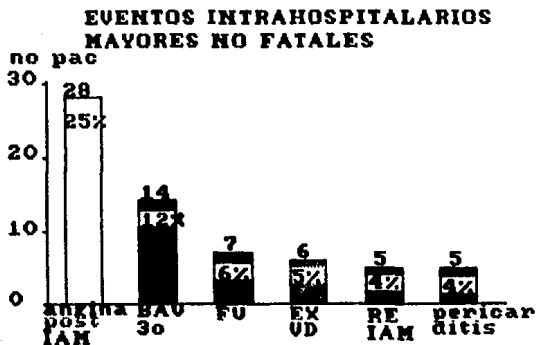


Figura 11

PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACION MIOCARDICA

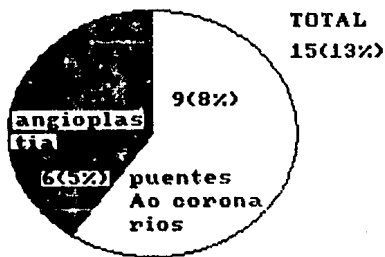


Figura 12

MOTIVO DE REINGRESO AL HOSPITAL

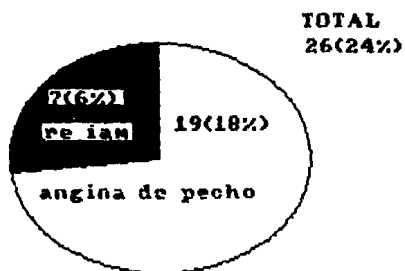


Figura 13

**TRATAMIENTO AL EGRESO DE LOS
114 PACIENTES**

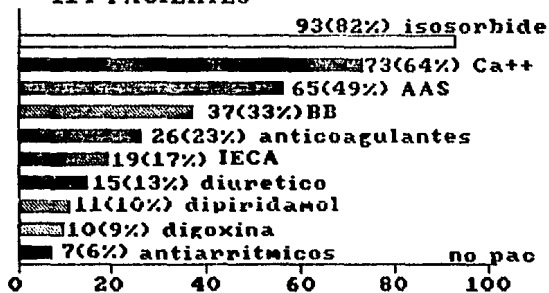


Figura 14

CAUSAS DE MORTALIDAD EN 114 PAC
MORTALIDAD GLOBAL 5%

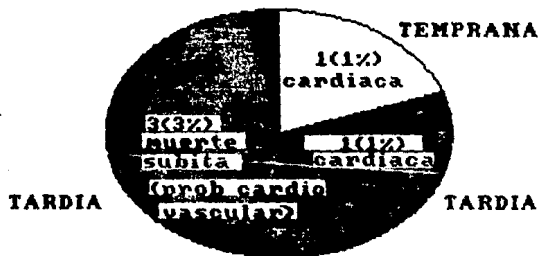


Figura 15

DISCUSION :

La cardiopatía isquémica se ha mantenido dentro de las cinco primeras causas de mortalidad en el Instituto Mexicano de Seguro Social en los últimos doce años (28). A su vez la principal causa de morbimortalidad en el Hospital de Cardiología "Luis Méndez" del Centro Médico Nacional es la cardiopatía isquémica. Dado que el IAM es precisamente la manifestación más grave de esta patología el estudio y comprensión de los efectos que sobre ella ejercen los diferentes esquemas terapéuticos es siempre de primordial interés.

Estudios previos con trombolíticos han demostrado incremento significativo en la sobrevida (20-25%) de pacientes con IAM que han recibido esta terapéutica. En estos estudios se ha demostrado que la limitación de la expansión en la zona de infarto como parte de la dilatación en el remolamiento del ventrículo izquierdo, condiciona que los volúmenes ventriculares y la fracción de expulsión se conserven, siendo estos los principales factores de valor predictivo en la sobrevida de estos pacientes (16,22,25,29,30).

El propósito de este estudio fue conocer en nuestro hospital las tasas de mortalidad temprana y tardía en los pacientes con IAM sometidos a trombolisis farmacológica, así como de determinar los factores de riesgo y eventos cardiovasculares que más frecuentemente se asocian a la muerte de origen

cardiaco en dicha población.

Al igual que en la literatura mundial (16,22) en nuestro grupo encontramos que el mayor número de pacientes es de él sexo masculino ($p < 0.05$) y que la edad promedio es similar a la de dichos reportes.

Dentro de los antecedentes de riesgo cardiovascular el tabaquismo tuvo significancia estadística al asociarse a cardiopatía isquémica ($p < 0.01$). Otros antecedentes como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus e hipercolestrolémia no tuvieron significancia estadística.

Al analizar los antecedentes de riesgo cardiovascular solo tabaquismo y angor previo tuvieron significancia estadística para IAM y mortalidad. ($p < 0.01$). El infarto del mio cardío previo no tuvo significancia estadística.

En nuestros pacientes el IAM más frecuente fue el poste riorinferior y en segundo lugar el anteroseptal, lo que pudo tener alguna relación con el bajo índice de mortalidad observado ya que sugiere que en este grupo predominó la enfermedad de un solo vaso y el IAM más grave por la extensión de miocardio que compromete quedó relegado al tercer lugar (Fig 3).

En 107 (54%) los criterios de reperfusión fueron fundamentalmente clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos que traduce un criterio conservador para la valoración de estos pacientes. solo 17 (15%) fueron llevados a angiografía y en

solo en 2 pacientes se estableció mediante medicina nuclear, en ningún paciente se realizó ecocardiografía y este método puede ser de utilidad para demostrar reperfusión en forma indirecta y no invasiva.

Destaca significativamente que la reperfusión ocurrió principalmente en los grupos de 2 a 3 horas ($p < 0.05$), 3 a 4 horas ($p < 0.05$) y 4 a 5 horas ($p < 0.05$). Al correlacionar el tiempo de administración del trombolítico, reperfusión y mortalidad no tuvimos significancia estadística.

Las complicaciones atribuidas al uso del trombolítico fueron menores, no mortales, y no se necesitó transfundir sangre y/o plasma (Fig 9). No tuvimos complicaciones mayores ni mortalidad atribuida al uso de trombolíticos lo que hizo de esta terapéutica en nuestro grupo un procedimiento seguro.

La presencia de eventos cardíacos mayores no fatales ocurrieron con una frecuencia similar a la reportada por otros autores (23-25) pero al correlacionarlos con mortalidad tuvimos una PMS.

Como se observa en la Figura 10 solo 2 pacientes (2%) estuvieron dentro de la clasificación de Killip y Kimball II y IV y la fracción de eyección solo se encontró deteriorada (menor de 40%) en 11 pacientes y en los 19 restantes fue normal, lo que podría sugerir que el trombolítico logró la preservación de la función ventricular izquierda.

Los procedimientos de revascularización quirúrgica a su

vez se realizó solo en 9 y 6 pacientes (Fig 12) a quienes se les realizó derivación aorto-coronaria y angioplastia coronaria respectivamente, lo que traduce que en nuestro grupo la necesidad de realizar estas intervenciones en la fase aguda probablemente pudo ser el resultado del uso del trombolítico (26-28).

El tratamiento con que fueron egresados no tuvo significancia estadística con respecto al reingreso o la mortalidad.

La mortalidad en la etapa temprana y tardía fue de un 5% global (fig 15) y llama la atención que a diferencia de lo reportado por otros autores en nuestros 5 pacientes la fracción de expulsión era normal y ninguno tuvo durante el IAM falla ventricular grave, ni arritmias ventriculares que han sido descritos como indicadores de mortalidad.

CONCLUSIONES :

En éste grupo de pacientes con IAM predominantemente mayores de 65 años, sometidos a trombolisis en su gran mayoría dentro de 0 a 4 horas, en quienes el trombolítico utilizado fue la estreptoquinasa (el trombolítico con más experiencia y más utilizado en el mundo), tuvimos una baja incidencia de falla ventricular izquierda, se preservó en un

87% la fracción de expulsión , con complicaciones menores por el trombolítico y con una baja mortalidad temprana y tardía. Estos resultados sugieren el potencial beneficio del uso de trombolítico en las primeras 4 hrs y exigen la necesidad de realizar en nuestro medio estudios con mayor número de pacientes, controlados, multicéntricos para conocer con exactitud la seguridad y utilidad de ésta droga como se demuestra en este estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Herrik JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA 1912;59:2015.
- 2.- Obrastsov VP, Strazhesko ND. Simptomatologii II diagnostike tromboza venechnikh arterii serdca. Works the first congress of Russian Therapists. 1910;26-43.
- 3.- Roberts WC. Coronary thrombosis and fatal myocardial ischemia. Circulation 1974;49:1.
- 4.- Dewood MA, Soares J, Notske RN, Mouser LI, Burroughs R, Golden MS, Langh HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 1980;303:897.
- 5.- Laffel GI, Braunwald E. Thrombolytic therapy: a new strategy for the treatment of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1984;311:710.
- 6.- Braunwald E. The path to myocardial salvage by thrombolytic therapy. Circulation suppl II 1987;76:II-2.
- 7.- Collen D. Coronary thrombolysis: Streptokinase or recombinant tissue-type plasminogen activator?. Annals of Internal Medicine 1990;112:529-38.
- 8.- Braunwald E. The pathogenesis and treatment of shock in myocardial infarction. John Hopkins Med J 1967;121:421.
- 9.- Maroko FR, Braunwald E, Covell JW, Ross J. Factors influencing the severity of myocardial ischemia following experimental coronary occlusion. Circulation suppl III 1969;40:III-140.
- 10.- Braunwald E, Maroko FR. Protection of the ischemic myocardium. Hosp Prac 1973;8:61.
- 11.- Lo HM, Kloner RA, Braunwald E. Effect of intracoronary verapamil on infarct size in the ischemic reperfused canine heart: clinical importance of the timing of the treatment. Am J Cardiol 1980;56:672.
- 12.- Campbell CA, Kloner RA, Aiker EJ, Braunwald E. Reduction of infarct size by verapamil in dogs subjected to coronary artery occlusion with transient reperfusion. J Am Coll Cardiol 1986;8:1169.

- 13.- Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933;50:485.
- 14.- Fletcher AP, Sherry S, Alkjaersig H, Smyrnofis PE, Jick S. The maintenance of sustained thrombolytic state in man II. Clinical observations on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J Clin Invest* 1959;38:1111.
- 15.- Warren SE, Royal HD, Harris JE, Grossman W, McRay RG. Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: Influence of infarct-related artery an success of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:12-19.
- 16.- Gruppo Italiano per lo studio del I^o Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985;ii:397-401.
- 17.- Van de Werf F, Arnold AE. European Cooperative Study Group for rt-PA. Effect of intravenous tissue plasminogen activator on infarct size, left ventricular function and survival in patients with acute myocardial infarction. *Br Med J* 1988;279:1374-79.
- 18.- Yoshinobu H, Sekiguchi H, Hirosewa K. Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1978;40:153-61.
- 19.- Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. *Circulation* 1985;79:441-44.
- 20.- Mortelmans L, et al. Evaluation of the effect of thrombolytic treatment infarct size and left ventricular function by enzymatic, scintigraphic and angiographic methods. *Am Heart J Med* 1990;119:1231.
- 21.- Belenkie J, et al. Importance of effective, early and sustained reperfusion during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63:912-16.
- 22.- Williams DD, et al. Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction: a report from the NHLBI thrombolysis in myocardial infarction trial. *Circulation* 1986;73:338-46.
- 23.- I.S.A.M. Study Group. A prospective trial of intravenous

streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;314:1465-71.

- 24.- Simoons ML, et al. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction: a randomised trial by the Inter-University Cardiology Institute in the Netherlands. *Lancet* 1985;2:578-82.
- 25.- Stack RS, et al. Survival and cardiac event rates in the first year after emergency coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:141-49.
- 26.- Simonton CA, et al. Late restenosis following emergent coronary angioplasty for acute myocardial infarction: comparison with elective coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:698-705.
- 27.- Ionoi EJ, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987;317:581-88.
- 28.- Corona MY, Escobedo de la Peña J, Escandon RC. Mortalidad por cardiopatía isquémica en el Instituto Mexicano de el Seguro Social. *Rev Mex Cardiol* 1990;1 (Supl 1):1-6.
- 29.- Van de Werf F, Arnold AER. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *BMJ* 1988;297:1374-79.
- 30.- White HD, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.