

11205/16
51



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



TROMBOLISIS INTRACORONARIA SUPRASELECTIVA

Quimpin



TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN: CARDIOLOGIA PRESENTA: DR. LUIS CARLOS REYES NAVARRO

Fecha al

REALIZADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

ASESOR DE TESIS: DR. MANUEL ROBERTO GIL MORENO
DIRECTOR DEL CURSO: DR. IGNACIO CHAVEZ RIVERA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA: DR. EDUARDO ZALAZAR

[Signature]
1997



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

DEDICATORIA:

A mi Madre: Aurora Navarro Marín de Reyes Palencia,
Por haberme dado siempre, de manera excepcional, todo su amor y comprensión.

Por brindarme en todo momento su apoyo incondicional, haciendo posible la realización de mis metas.

Por iluminar los momentos difíciles de mi vida con su alegría y optimismo, reconfortándome siempre con una palabra de aliento.

Por compartir todos mis triunfos y guiar siempre mis pasos con visión e inteligencia
y por haber sido siempre el modelo ideal de rectitud y lealtad al que se debe aspirar.

A mi Padre: Luis Reyes Palencia,

Por el cariño que me brindó.

Por los ideales y anhelos que en mí forjó.

A mis Hermanos: Armando y Aurora,

Por la amistad, el cariño y apoyo que me han brindado.

A mis Abuelos:

Domitila Marín Gómez de Navarro,
con especial cariño y gratitud, por el gran amor y la enorme ayuda que me proporcionó hasta el fin de sus días.

José de Jesús Navarro y de Alba,
quien aún después de muerto siempre fue fuente de sabiduría e inspiración.

AGRADECIMIENTOS:

Al *Dr. Manuel Roberto Gil Moreno*, por los conocimientos que me ha impartido, los cuales han ampliado notablemente el horizonte de mi formación profesional y por su valiosa asesoría, sin la cual no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A todos los profesores del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" por la enseñanza de la ciencia y el arte de la Cardiología, y en especial al *Dr. José Fernando Guedesajera Seo* por la amistad, conocimientos, orientación y sentido crítico que me brindó.

A la *Srita. Nilda Ariza*, Enfermera del Departamento de Hemodinámica por la ayuda e información proporcionada.

TROMBOLISIS INTRACORONARIA SUPRASELECTIVA.

INTRODUCCION.

INTRODUCCION:

La cardiopatía isquémica continúa siendo la principal causa de muerte en el mundo occidental, y, a pesar de los grandes progresos obtenidos, se estima que en México fallecen cada año 36,017 habitantes por esta causa, lo cual representa una tasa de 76.55 por cada 100,000 habitantes, (de acuerdo a la información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, INEGI). En la cardiopatía isquémica, la mayor parte de los síndromes coronarios agudos, (incluyendo a las diversas modalidades de angina inestable, (1) y el infarto agudo del miocardio), tienen un mismo mecanismo patogénico desencadenante, el cual consiste en la formación y ruptura de una placa ateroesclerótica en la pared vascular coronaria, lo que conduce a agregación plaquetaria, activación de la cascada de la coagulación y formación de un trombo, (2-6). El grado de oclusión producido por el trombo y el vasoespasmo, la duración de la oclusión, la extensión de la circulación colateral y la magnitud del desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno en el miocardio, determinan si se desarrolla o no un infarto. Intervenciones como la terapia trombolítica, la angioplastia coronaria transluminal percutánea o la cirugía de revascularización coronaria, tienen por objeto interrumpir esta secuencia y salvar el miocardio.

El beneficio obtenido con el tratamiento trombolítico intravenoso temprano en el infarto agudo del miocardio es incontrovertible, ya que ha logrado reducir en un 30% la mortalidad (7-11) y constituye la terapéutica primaria en muchos pacientes. Sin embargo, en enfermos con angina inestable prolongada, refractaria al tratamiento o con isquemia grave, o bien, en sujetos con infarto agudo del miocardio con isquemia extensa, con complicaciones mecánicas o simplemente con posibilidades de ser llevados al laboratorio de hemodinámica, resulta preferible la intervención mecánica directa, puesto que se obtienen tasas de reperusión coronaria aún superiores a las logradas con el tratamiento trombolítico convencional (75, 76,84,85). La presencia de trombo intracoronario continúa siendo un problema difícil para el cardiólogo intervencionista, ya que en estos casos, la angioplastia coronaria transluminal percutánea con balón muestra un incremento importante en la frecuencia de complicaciones como cierre agudo trombótico, embolización distal, y fenómeno de "no-reflow", (12-15). Por tal motivo, se han desarrollado diversas técnicas terapéuticas que utilizan aterotomos, dispositivos rotacionales, láseres, ultrasonido, etc., los cuales extraen o modifican física o mecánicamente el trombo; de igual forma se han empleado diversos esquemas de agentes antiplaquetarios, antitrombóticos y trombolíticos para lisar el coágulo e inhibir su formación. Más recientemente se ha creado un catéter de perfusión intracoronaria para la administración en forma selectiva de fármacos, (16) -incluyendo medicamentos trombolíticos- directamente sobre el sitio de la lesión y el trombo, lo cual pudiese redundar en una mayor eficacia en la capacidad lítica y una menor tasa de complicaciones y efectos sistémicos colaterales y es por ello, que en el presente estudio analizaremos la experiencia que en nuestra institución existe.

JUSTIFICACION.

JUSTIFICACION:

La incidencia de trombosis en las arterias coronarias durante los eventos isquémicos agudos es extraordinariamente alta, puesto que durante las primeras horas del infarto agudo del miocardio, se observa en el 90% de los casos en la arteria relacionada con el infarto, (17-18). En la angina inestable refractaria a tratamiento farmacológico, la trombosis intracoronaria se aprecia en el 40% de los sujetos sometidos a angiografía coronaria y hasta en el 90% cuando se realiza angioscopia, (19).

Algunos estudios que emplean técnicas de análisis multivariado han señalado que la trombosis intracoronaria es un importante predictor independiente de resultado adverso en procedimientos como la angioplastia coronaria, (20-21), incrementando en riesgo de oclusión coronaria aguda, cirugía de revascularización coronaria de emergencia, infarto agudo del miocardio y muerte, cuando se compara con procedimientos efectuados en lesiones sin trombosis. Es por ello que, la presencia de trombo intracoronario, constituye un problema serio que desafía al cardiólogo más experimentado en técnicas de intervencionismo coronario. Con el propósito de resolver este problema se han empleado diversas técnicas: desde las simples como la aspiración directa del trombo o la compresión del mismo con insuflaciones prolongadas del balón de catéteres de autoperfusión o catéteres con sistemas de hemoperfusión activa, hasta dispositivos más sofisticados, que incluyen diversos tipos de aterotomos, rotacs, sondas de energía ultrasónica, catéteres de angioplastia por radiofrecuencia y angioplastia láser, desafortunadamente, ninguna de estas modalidades terapéuticas ha proporcionado una solución universal y en muchas ocasiones, se sitúan fuera de las posibilidades técnicas y económicas de los laboratorios de hemodinámica e intervencionismo de nuestro país.

A pesar de que se han empleado numerosos esquemas de diversos medicamentos trombolíticos intravenosos, (aislados o en combinación entre ellos y otros fármacos anticoagulantes, antiagregantes o antiadhesivos plaquetarios), un número importante de pacientes no obtienen resultados óptimos en la lisis del coágulo, subgrupo que frecuentemente incluye enfermos con una alta probabilidad de desarrollar complicaciones como el choque cardiogénico e incluso de fallecer, (78-82). La trombolisis intracoronaria también ha sido exitosa para lograr la reperusión de la arteria relacionada con el infarto ocluida, así como para restaurar la actividad contráctil del tejido viable reperfundido, (22-24).

Diversas series de estudios han evaluado el empleo de trombolisis intracoronaria, (21,25,27), sugiriendo que estos agentes tienen una utilidad importante cuando existe un trombo intracoronario tanto antes de la angioplastia como en forma posterior a ella, (27-32). En base a estos resultados, la Food and Drug Administration de USA aprobó el uso de agentes trombolíticos por vía intracoronaria, (24).

Desde el informe de Hartman y cols. en 1988, (31), sobre el éxito obtenido para recanalizar hemoductos orto-coronarios de vena safena, (obstruidos crónicamente), con la infusión prolongada de urokinasa intracoronaria, la mayoría de los investigadores han empleado este medicamento. Si bien alguna experiencia con activador de plasminógeno tisular, (t-PA), (26,29) y con estreptoquinasa, (25) se ha publicado, esta es limitada, a pesar de que la estreptoquinasa ofrece la ventaja de tener un costo mucho menor y una efectividad semejante, argumentándose en ocasiones que por su naturaleza antigénica y el estado lítico pronunciado que ocasiona, se presentan más efectos colaterales. La realidad muestra que la incidencia de reacciones alérgicas es baja, del 1.7%, (33), y con el objeto de disminuir el riesgo de hemorragia, se han desarrollado nuevas estrategias para reducir las dosis requeridas, incrementándose la capacidad de penetración y de acción directa del medicamento sobre el trombo. Una de estas estrategias fue la creación de un catéter de perfusión/infusión intracoronaria, (el catéter Dispatch), el cual permite la liberación selectiva de fármacos como por ejemplo los agentes trombolíticos.

Ya que no existen ensayos que comparen la trombolisis intracoronaria supraselectiva con estreptoquinasa, administrada mediante el catéter Dispatch y la trombolisis intracoronaria subselectiva también con el mismo fármaco, resulta útil el revisar la experiencia existente en nuestra institución y describir las diferencias encontradas en cada grupo.

Sintetizando lo expuesto con anterioridad, la realización de la presente tesis se justifica porque:

- 1.- En nuestro país la población de enfermos con cardiopatía isquémica es numerosa y creciente.
- 2.- La presencia de síndromes isquémicos agudos y por ende de trombo intracoronario es muy frecuente en estos enfermos y generalmente tiene serias consecuencias que producen una mayor tasa de morbi-mortalidad.
- 3.- En el momento actual no existe una conducta ideal establecida para el tratamiento de la trombosis intracoronaria.
- 4.- No se ha descrito la experiencia existente con la trombolisis intracoronaria supraselectiva con estreptoquinasa administrada mediante el catéter Dispatch ni se han establecido las diferencias existentes con el grupo tratado con trombolisis intracoronaria subselectiva.
- 5.- Este método de reperfusión técnicamente es fácil de realizar en cualquier laboratorio de hemodinámica y no tiene un costo prohibitivo.
- 6.- Este método pudiese beneficiar a una población amplia de pacientes.
- 7.- La trombolisis intracoronaria supraselectiva pudiera incrementar el éxito de reperfusión y consecuentemente la cantidad de miocardio salvado, mejorando la clase funcional y el pronóstico del enfermo y pudiera reducir la tasa de complicaciones inherentes a la realización de angioplastia en lesiones con trombo, así como reducir las complicaciones hemorrágicas al emplear una dosis pequeña de agentes trombolíticos.

ANTECEDENTES.

ANTECEDENTES.

En el siglo XVIII, William Heberden describió el angor pectoris, pero no fue sino hasta principios de este siglo que se reconoció al infarto agudo del miocardio como un síndrome, (34), debido a: 1.- La creencia de que la obstrucción coronaria aguda siempre era fatal, 2.- La dificultad para examinar las arterias coronarias en las autopsias, 3.- La utilización de la auscultación, como método fundamental de escrutinio y detección en las enfermedades cardiovasculares, 4.- La preocupación de los médicos fundamentalmente en la bacteriología durante el siglo XIX y 5.- La falta de tecnología suficiente que identificara la presencia de obstrucción coronaria y sus consecuencias.

En 1840, John Ericksen investigó la relación existente entre el paro cardíaco y la oclusión coronaria experimental y en 1872 un patólogo alemán, Rindfleisch, atribuyó la "degeneración" grasa a degeneración ateromatosa de las arterias coronarias. Si bien algunos patólogos se convencieron de la relación entre la oclusión trombótica de las arterias coronarias y la degeneración miocárdica, los clínicos no se enteraron de estas conclusiones o si lo hicieron no mostraron impresión alguna. En 1882, Carl Huber, (83), declaró que tanto la angina de pecho como el infarto del miocardio eran manifestaciones de enfermedad arterial coronaria, pero esto no produjo ningún impacto en los clínicos de su tiempo. Un factor que hizo difícil a los médicos reconocer los diversos síndromes coronarios isquémicos, fue la relación inconstante de los síntomas y los hallazgos patológicos. El primer informe que detalla el cuadro clínico característico del infarto agudo del miocardio fue publicado en 1910 por los médicos rusos Obratzov y Straschesko. En 1912, James Herrick publicó un documento similar, que convenció a la comunidad médica que la trombosis coronaria puede reconocerse en vida, sin embargo, la realidad es que fue la electrocardiografía la responsable de dar crédito a las ideas expresadas por Herrick, ya que proporcionó a los médicos un método diagnóstico incruento, que demostraba objetivamente que los síntomas del infarto agudo del miocardio tenían inequívocamente un origen cardíaco y manifestaciones electrocardiográficas específicas.

La coronariografía le dió una dimensión fisiológica al problema de la trombosis coronaria, al demostrar Marcus De Wood y colaboradores en 1980, que el 87% de los pacientes con infarto agudo del miocardio, sometidos a angiografía coronaria dentro de las primeras 4 Hrs. de iniciados los síntomas, presentaban oclusión total por trombo en la arteria relacionada con el infarto, (17), este informe y la experiencia inicial de Peter Rentrop, (35), con la administración intracoronaria de estreptoquinasa en el infarto agudo del miocardio dieron origen a la era de la terapia trombolítica, (si bien es cierto que puede considerarse que

la terapia trombolítica nació mucho antes, desde 1933, cuando Tillet y Garner, (83), describieron la actividad fibrinolítica del estreptococo Beta-hemolítico, conduciendo el primer ensayo terapéutico Tillet y Sherry, (84), en 1948, en el cual se propusieron disolver un derrame pleural fibrinoso).

El empleo de la terapia trombolítica se ha generalizado en la actualidad, debido a que reduce la mortalidad temprana y preserva la función ventricular en el infarto agudo del miocardio, así mismo disminuye la morbi-mortalidad, traducida en una menor frecuencia de paro cardíaco, en la reducción de la necesidad de marcapaso y en una menor incidencia de insuficiencia cardíaca. Desde 1987 White y colaboradores informaron una reducción en el número de pacientes que mueren por choque cardiogénico de 8 a 2% y la disminución de 20 a 10% del porcentaje de pacientes con una fracción de expulsión menor del 40%. La frecuencia de fibrilación ventricular también se ha reducido con el empleo de trombolíticos. En el estudio GISSI, disminuyó de 3.7% a 2.8%, ($p < 0.05$), (7, 36), en tanto que en el estudio ISIS-2, la frecuencia de paro cardíaco se redujo de 9.1% a 7.9%, ($p < 0.01$), (8).

A largo plazo la preservación de la función ventricular izquierda parece ser el mejor factor de buen pronóstico, y es por ello que la mejoría en la sobrevivida a largo plazo con el tratamiento trombolítico del infarto agudo del miocardio es tan importante como la reducción en la mortalidad temprana y es del orden del 60 a 75% comparada con la mortalidad de 1965. Además de la función ventricular, existen otros factores, como la severidad de la enfermedad coronaria aterosclerosa y las arritmias ventriculares, que influyen en el pronóstico. La permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto, confiere un beneficio adicional a aquel logrado agudamente por la reducción del tamaño del infarto y la preservación de la función sistólica y, recientemente, se ha señalado como un factor independiente de pronóstico a largo plazo, (37). El mecanismo mediante el cual se obtiene este beneficio se fundamenta en la teoría que establece que si la arteria relacionada con el infarto alcanza al ser reperfundida un flujo TIMI 3, incrementa la fuerza tensil de la zona infartada y disminuye la expansión y dilatación ventricular, suprimiendo adicionalmente la aparición de potenciales tardíos responsables de arritmias ventriculares malignas.

Por todas estas razones y dado que el beneficio se presenta aún cuando la permeabilidad de la arteria se logre en forma tardía, puede comprenderse el gran interés que existe por mejorar las técnicas farmacológicas y mecánicas de reperusión.

Una vez establecida la asociación de trombo intracoronario e infarto agudo del miocardio, los investigadores dirigieron su interés a las restantes entidades que integran el espectro de la cardiopatía isquémica, interés que ha continuado hasta nuestros días y que ha permitido establecer con certeza que en los síndromes isquémicos agudos de angina inestable, existe una frecuencia muy alta, (de hasta un 90%), de trombosis intracoronaria, (19). Posteriormente los estudios se dirigieron hacia la investigación de las características angiográficas de los

trombos intracoronarios y de las repercusiones inherentes a su presencia en los síndromes isquémicos agudos, (38-40), así como su papel predictivo de desenlace adverso en estas patologías tanto si se sometían a tratamientos conservadores como si eran llevados a terapéuticas intervencionistas de reperusión coronaria, (12-15,20,21,40-42). Vetrovec y colaboradores, en 1981 enfocaron que en aquellos pacientes con angina inestable, en quienes se identificaba la existencia de trombo intracoronario, los defectos de llenado compatibles, identificados angiográficamente, se situaban en forma inmediatamente distal a una estenosis coronaria significativa, la cual variaba del 80 al 99%, (38). En 1985, Anne Williams, et al., estudiaron la relación que existía entre lesiones coronarias con morfología compleja en angina inestable y su presentación sintomática, el tiempo de realización de la angiografía coronaria y su evolución hospitalaria, encontrando que el 61% de su población de pacientes, mostraron lesiones con morfología compleja; así mismo, la necesidad de coronariografía urgente por recurrencia de los síntomas, se presentó en el 83% de estos enfermos, identificándose que la presencia de morfología compleja y trombo intracoronario se asociaba con una mayor incidencia de eventos cardíacos intrahospitalarios, incluyendo la necesidad de revascularización, el desarrollo de infarto agudo del miocardio o de muerte, en forma independiente a la incidencia de enfermedad multivascular, (39). Resultados y conclusiones similares fueron obtenidos el mismo año por Koichi Gotoh y colaboradores, (40), quienes realizaron un estudio sumamente interesante, en el que se evaluaba entre otros aspectos, el papel del tratamiento trombolítico, (con uroquinasa intracoronaria), durante los ataques de angina, valorándose además las alteraciones angiográficas y electrocardiográficas preexistentes y su respuesta a la administración de uroquinasa. Los autores apreciaron que en el 76% de los pacientes que tuvieron trombo intracoronario, así como en todos los pacientes que presentaban espasmo, se observó elevación del segmento S-T, pero en los pacientes con obstrucción orgánica estable, sin trombo, se presentó depresión del segmento S-T. El 95% de los pacientes con trombo, mejoraron con la inyección de uroquinasa intracoronaria, las arterias obstruidas fueron recanalizadas, o las estenosis fueron atenuadas con alivio de los síntomas isquémicos, lo cual resulta muy interesante ya que otros estudios como el TIMI III, no mostraron beneficio con el tratamiento trombolítico intravenoso con activador de plasminógeno tisular, en pacientes con angina inestable postulando que esto se debía a una diferente composición del trombo el cual era rico en plaquetas y pobre en fibrina, (trombo blanco), a diferencia del "trombo rojo" que se presenta en el infarto agudo del miocardio y que es rico en fibrina y pobre en plaquetas.

Otro aspecto interesante del estudio de Gotoh, fue que notó que en pacientes con obstrucciones coronarias fijas el producto de la frecuencia cardíaca por la presión arterial, era significativamente mayor durante los ataques de angina en comparación con el periodo asintomático, lo cual indicaba que un incremento en el consumo miocárdico de oxígeno en estos pacientes, podría contribuir al

desarrollo de los síntomas, apoyando por lo tanto, el empleo de agentes beta-bloqueadores, que reducan la frecuencia cardiaca, la tensión arterial y por ende, el consumo miocárdico de oxígeno.

Ya se ha señalado que la presencia de trombo intracoronario ha sido considerada, por sí misma, como un factor de pronóstico adverso en los pacientes sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea, (12-15,20,21,41-45), produciendo cierre agudo trombótico total en el 73% de los pacientes que tenían trombo intracoronario previo al procedimiento, en comparación con un 8% de aquellos pacientes que no lo tenían, ($p < 0.001$), en la serie de pacientes analizados por Thomas A. Mabin y col. en 1985. Estos resultados continúan siendo válidos 10 años después, ya que en el estudio de Reeder, et. al., efectuado en 1995, (43), la presencia de trombo intracoronario sigue constituyendo un factor de riesgo para angioplastia fallida logrando una significancia estadística de $p < 0.0001$. Los factores clínicos y angiográficos predictores de oclusión aguda después de angioplastia coronaria en vaso nativo están constituidos por los siguientes, (45):

A) Factores previos al procedimiento:

- 1) Longitud de la estenosis igual a 2 veces o más el diámetro luminal.
- 2) Sexo femenino
- 3) Estenosis en un punto de acodamiento o curvatura igual o mayor a 45 grados.
- 4) Estenosis en el sitio en donde se origina una rama del vaso con diámetro mayor o igual a 25% con respecto al vaso no enfermo.
- 5) Estenosis asociada a trombo.
- 6) Estenosis adicionales en el mismo vaso
- 7) Enfermedad multivascular.

B) Factores durante el procedimiento:

- 1) Porcentaje de etenosidad residual posterior a la angioplastia mayor o igual a 35%.
- 2) Disección intimal.
- 3) Necesidad de infusión prolongada de heparina después de la angioplastia.
- 4) Gradiente residual post-angioplastia igual o mayor a 20 mm Hg.

De acuerdo con estos criterios existe un riesgo de oclusión aguda del 14% cuando no esta presente ningún factor de riesgo, 26% cuando hay un factor de riesgo, 35% cuando estan presentes 2 factores de riesgo, 58% cuando hay 3 y 100% cuando existen 4 factores de riesgo o más.

Ensayos recientes han contemplado la utilización conjunta de trombolíticos intracoronarios y angioplastia, en base a que muchos ensayos no controlados señalan que en el cierre agudo trombótico, las dilataciones repetidas con el globo de angioplastia pueden resultar inefectivas para restaurar la permeabilidad. En esta situación, la administración de agentes trombolíticos intracoronarios, junto con redilatación ha mostrado éxito clínico y angiográfico, (47-50,52), sin

embargo, no ocurre lo mismo cuando se administra terapia trombolítica intracoronaria en forma profiláctica antes de realizar angioplastia coronaria en pacientes con angina inestable, ya que el estudio TAUSA, (46,51), publicado en 1994, mostró un incremento en la frecuencia de cierre agudo, en los pacientes que recibieron uroquinasa comparados con los que recibieron placebo, (10.2 vs 4.3% $p < 0.02$) y la diferencia se hizo más notable en el grupo que recibió el doble de la dosis uroquinasa que le fue administrada al primer grupo. La evolución intrahospitalaria también fue peor en el grupo que recibió uroquinasa comparada con el que recibió placebo, mostrando una mayor frecuencia de eventos como isquemia, infarto o cirugía de revascularización coronaria de emergencia, (12.9% vs 6.3% $p < 0.02$). Otro aspecto notable es que los parámetros clínicos y angiográficos fueron peores en el grupo con uroquinasa en aquellos pacientes con angina inestable pero sin infarto reciente, que en los pacientes con angina inestable posterior a un infarto reciente. Como explicación a esta paradoja, (en la cual cabría esperar que, con el empleo de trombolíticos en forma previa a la angioplastia desapareciera el trombo y los resultados posteriores al procedimiento fueran mejores y tuvieran menos complicaciones, cuando en realidad, ocurre todo lo contrario), se ha propuesto que los agentes trombolíticos promueven el desarrollo de un efecto procoagulante y la activación plaquetaria, así como el desarrollo de disección hemorrágica e incapacidad para que la disección intimal se selle, (46).

Por esta razón otros ensayos clínicos han empleado infusiones prolongadas (18-48 Hrs.), de diversos agentes trombolíticos, (53-56), y, aunque los resultados han sido alentadores, la administración de dosis muy grandes de trombolíticos siempre presupone un mayor riesgo hemorrágico e incomodidad para el enfermo, que debe permanecer en reposo absoluto. Para superar estos inconvenientes sin sacrificar los beneficios que ha probado tener la terapia trombolítica, existe la alternativa de utilizar un sistema de liberación de drogas en forma supraselectiva, es decir, sitio-específica, (57-59), para el tratamiento del trombo intracoronario, lo cual en forma teórica podría permitir un tratamiento óptimo, al recibir de manera directa la acción del agente el cual podría emplearse en una dosis mucho menor. Debe señalarse que, en la actualidad, no se han realizado estudios controlados que permitan establecer con seguridad, si la trombolisis intracoronaria supraselectiva con el catéter Dispatch es efectivamente superior a otros procedimientos.

OBJETIVOS.

OBJETIVOS

A) OBJETIVOS GENERALES:

1) Determinar la experiencia que existe con la utilización de la trombolisis intracoronaria supraselectiva y subselectiva en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

2) Describir las diferencias existentes en ambos grupos.

3) Investigar la eficacia que en forma independiente tiene la trombolisis intracoronaria supraselectiva y la subselectiva.

4) Establecer la frecuencia de complicaciones que se presentan con cada uno de estos procedimientos.

B) OBJETIVOS PARTICULARES:

1) Analizar en forma independiente, la magnitud del cambio que se produce en la permeabilidad vascular y el flujo intracoronario con la administración de estreptoquinasa en el grupo tratado con el catéter Dispatch y en el tratado en forma subselectiva.

2) Describir el grado de disminución del trombo intracoronario y del porcentaje de obstrucción intraluminal que se produce con la trombolisis supraselectiva así como con la trombolisis subselectiva.

3) Cuantificar el número de complicaciones: hemorragia, grave, cierre abrupto trombótico, fenómeno de "no-reflow", embolización distal y reoclusión del vaso que se producen después del empleo de estreptoquinasa en cada grupo.

4) Conocer el resultado final de la angioplastia en ambos grupos.

MARCO TEORICO.

MARCO TEORICO.

La patogénesis de los síndromes isquémicos agudos, (60,61), esta constituida por 2 aspectos: el daño vascular y la formación de trombo.

De acuerdo a la severidad, el daño vascular puede clasificarse en 3 tipos, (fig. 1).

Tipo I : Consiste en alteraciones funcionales de las células endoteliales sin cambios morfológicos substanciales.

Tipo II : Se produce denudación endotelial y daño intimal con integridad de la lámina elástica interna.

Tipo III : Existe denudación endotelial con lesión tanto de la íntima como de la media.

Una lesión mínima crónica del endotelio puede ser producida por patrones del flujo sanguíneo en determinados sitios del árbol coronario, (sitios de curvatura o escodamientos y en lugares cercanos a las ramificaciones vasculares), este daño endotelial puede ser potenciado por hipercolesterolemia, aminas vasoactivas circulantes, inmuno-complejos, infecciones e irritantes químicos como el tabaco.

Este daño endotelial tipo I conduce a la acumulación de lípidos y monocitos, (macrófagos), lo cual es la característica hisptopatológica principal en esta área.

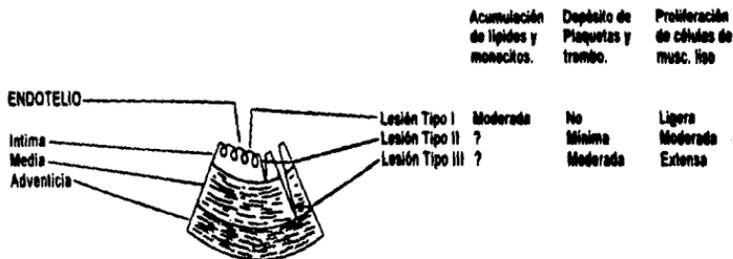
La liberación de productos tóxicos produce un daño tipo II caracterizado por la adhesión de plaquetas. Los macrófagos y las plaquetas junto con el endotelio pueden liberar varios factores de crecimiento que producen tanto la migración, como la proliferación de células musculares lisas, (fig. 2), un proceso que puede contribuir a la formación, ya sea de una lesión fibro-intimal, o bien de una cápsula externa en una lesión lipídica; la cual puede romperse fácilmente y producirse un daño vascular tipo III, con formación de trombo.

Si bien la ruptura de la vasa vasorum con hemorragia dentro de la placa puede contribuir a la disrupción de esta, los estudios patológicos, angiográficos y angioscópicos mas recientes, han establecido claramente una asociación entre la fisura ó ulceración primaria de la placa y el desarrollo de los síndromes isquémicos inestables.

En los pacientes con angina estable, la angina se produce frecuentemente por un incremento en la demanda de oxígeno, que sobrepasa la capacidad de la arteria coronaria estenótica para incrementar su aporte. En contraste, la angina inestable, el infarto no Q y el infarto Q, son entidades que representan un continúo del mismo proceso nosológico y se caracterizan generalmente por una reducción abrupta del flujo coronario. Siendo así, la presencia de factores de riesgo trombogénico local y sistémico en el momento de la disrupción puede

FIGURA 1.

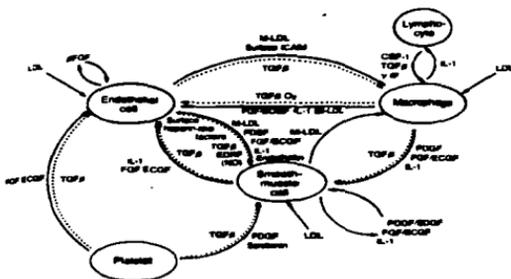
Tipos de Daño Endotelial



Tomado de Fuster V, et. al.: The pathogenesis of the coronary artery disease. N Engl J Med 326:242-50; 1992

FIGURA 2.

INTERACCIONES ENTRE FACTORES DE CRECIMIENTO Y MEDIADORES QUIMICOS SOBRE LA PARED VASCULAR EN LA PATOGENESIS DE LA ATROSCLEROSIS.



Tomado de Fuster V, et. al.: The pathogenesis of the coronary artery disease. N Engl J Med 328:242-50; 1992

modificar la extensión y duración de el depósito del trombo y explicar las diversas manifestaciones patológicas y clínicas que se producen, (fig. 3).

En la angina inestable, una fisura o disrupción, relativamente pequeña, de la placa aterosclerótica, puede llevar a cambios repentinos en la morfología de la placa y en una reducción del flujo coronario, resultando en exacerbación de la angina. Episodios recurrentes de oclusión vascular trombótica en el sitio de disrupción o la presencia de trombo residual pueden llevar a angina en reposo. El trombo generalmente es lábil y produce episodios de oclusión vascular que duran 10 ó 20 minutos, adicionalmente la liberación de sustancias vasoactivas por el trombo y la vasoconstricción debida a disfunción vasodilatadora endotelial pueden obstruir el flujo coronario. En forma global, las alteraciones en la perfusión y el aporte miocárdico de oxígeno, explican dos tercios de los episodios de angina inestable, el resto puede ser causado por incremento transitorio en la demanda miocárdica de oxígeno o por oclusión completa de una arteria con circulación colateral insuficiente, como ocurre en la angina postinfarto.

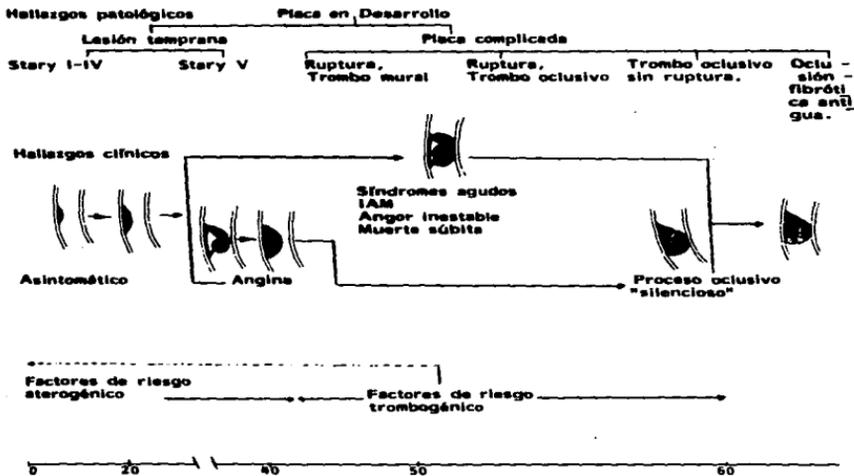
En el infarto no Q, la morfología angiográfica de la lesión responsable es similar a la de la angina inestable, sugiriendo que la disrupción de la placa es común a los dos síndromes. Una cuarta parte de los pacientes con infarto no Q, muestran obstrucción total del vaso relacionado con el infarto, cuando la angiografía coronaria se realiza poco tiempo después de iniciado el infarto; el territorio distal generalmente se encuentra irrigado por vasos colaterales. En los pacientes restantes el vaso se encuentra permeable; las alteraciones electrocardiográficas con elevación del segmento S-T, la elevación enzimática temprana de la CPK y una alta tasa de permeabilidad vascular, demostrada angiográficamente, sugieren que existe oclusión coronaria total con reperusión espontánea dentro de la primera o segunda hora, o bien resolución del espasmo, mecanismos que patogénicamente son importantes en el infarto no Q. Es de presuponer que en este síndrome los factores de riesgo trombogénico y el daño de la placa son peores que en los pacientes con angina inestable, lo cual produce una obstrucción trombótica más persistente.

La trombolisis espontánea o la resolución del espasmo arterial, limita la duración de la isquemia e impide que se desarrolle un infarto Q, en el cual la disrupción de la placa puede estar asociada con daño arterial profundo y ulceración; generalmente los factores de riesgo trombogénico son altos, esto produce la formación de un trombo fijo y persistente, que ocluye totalmente el lumen vascular y provoca una interrupción abrupta de la perfusión miocárdica y necrosis del miocardio involucrado. Como ocurre en la mayoría de los síndromes isquémicos inestables, en el infarto el vaso relacionado tiene una estenosis sólo ligera o moderada, lo cual sugiere que el determinante primario de la oclusión es la disrupción de la placa con superimposición del trombo más que la severidad de la lesión subyacente. En una cuarta parte de los pacientes con infarto Q, la trombosis coronaria resulta de un daño superficial de la íntima o de estasis sanguínea en áreas de estenosis crónicas severas, sin embargo a pesar de que

F I G U R A 3 .

EVOLUCION DE LA PLACA ATEROSCLEROSA Y SU CORRELACION CON LAS MANI-

FESTACIONES CLINICAS



Modificado de Fuster, V., et. al.: The pathogenesis of coronary artery disease. N Engl J Med, 326:242-50; 1992

tales obstrucciones son frecuentes en pacientes con enfermedad coronaria avanzada, generalmente no producen infarto debido a una red de circulación colateral bien desarrollada.

Finalmente, la muerte súbita frecuentemente involucra una lesión coronaria rápidamente progresiva, en la cual la disrupción de la placa y la trombosis resultante conducen al desarrollo de isquemia y de arritmias ventriculares fatales. Dos factores contribuyentes para el desarrollo de muerte súbita son la ausencia de circulación colateral distal al sitio de obstrucción y el microembolismo plaquetario. En la figura 4 se aprecia la evolución dinámica característica de la disrupción de la placa aterosclerótica.

La presencia de trombosis intracoronaria en ocasiones resulta difícil de establecer, aún con las técnicas angiográficas actuales, y es por ello, que no existe una definición de trombo intracoronario unánimemente aceptada. Con la ayuda de la angioscopia y su correlación con las alteraciones angiográficas documentadas se han propuesto los siguientes criterios diagnósticos de trombo intracoronario, (38-42, 45, 46, 56, 62).

1.- Presencia de un defecto de llenado intraluminal, parcialmente oclusivo, definido, no opacificado o manifestado como una nebulosidad o radiolucidez intraluminal, circunferencialmente delimitado por medio de contraste, en por lo menos 2 proyecciones bien opacificadas, de manera densa y semejante, tanto en la porción proximal como distal al defecto.

2.- Oclusión total vascular coronaria con un margen distal convexo, irregular o nebuloso.

3.- Tinción o retención del material de contraste en forma intraluminal posterior a la inyección y que persiste durante varios ciclos cardiacos en ausencia de disección.

4.- Ausencia de calcio dentro del defecto.

5.- Defecto de llenado en una estenosis coronaria significativa o adyacente a la misma, vista en por lo menos 2 proyecciones.

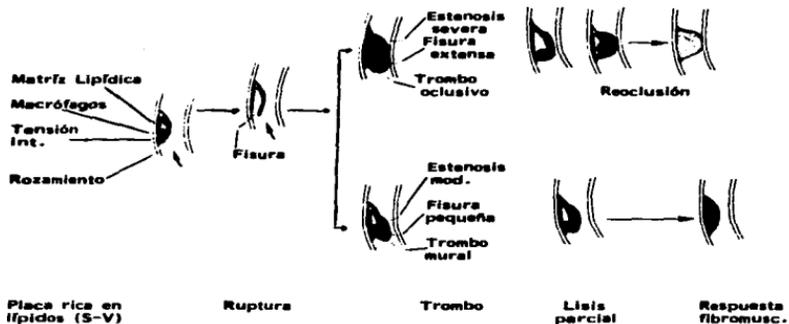
6.- Embolización visible de material intraluminal hacia las porciones distales del vaso.

La lisis farmacológica del trombo dentro de las primeras horas o la lisis espontánea dentro de las primeras semanas, son frecuentemente incompletas y el trombo mural residual incrementa la posibilidad de reoclusión.

Los avances recientes de la tecnología en el diseño de catéteres, han hecho posible el desarrollo de un dispositivo de liberación de drogas en forma local, (catéter Dispatch), que permite la administración de agentes trombolíticos directamente en el sitio de intervención coronaria. Este dispositivo difiere de los catéteres de infusión convencionales en virtud de su capacidad para interactuar con la pared arterial y de depositar agentes intramuralmente en el sitio de la liberación. De acuerdo a informes previos, el catéter Dispatch es capaz de lisar el trombo con dosis de uroquinasa que no producen efectos sistémicos y en contraste a otros procedimientos y técnicas de administración de trombolíticos, la

F I G U R A 8.

EVOLUCION DINAMICA DE LA PLACA COMPLICADA POR RUPTURA.



Adaptado de Fuster V, et. al., *The pathogenesis of coronary artery disease.*
N Engl J Med., 326:242-50: 1992.

desaparición intraluminal del trombo pudiera no asociarse a complicaciones importantes incluyendo el cierre abrupto trombótico, embolización distal o bien fenómeno de no re-flow.

Al menos tres mecanismos se han propuestos para explicar la mejoría en los resultados de trombolisis intracoronaria que se ha observado con el empleo de estos catéteres de liberación supraselectiva, (63-66):

- 1.- En primer lugar el uso de este catéter puede atrapar el trombo en un medio lítico altamente concentrado, aislado del flujo sanguíneo.
- 2.- La deformación mecánica del trombo por el catéter mismo puede promover la trombolisis por disrupción física y por exposición de una mayor área superficial del trombo a la acción lítica.
- 3.- El depósito intramural del agente trombolítico en el sitio del trombo puede proporcionar un mecanismo de trombolisis local prolongado por la creación de un reservorio local de drogas que no se someten al metabolismo hepático.

HIPOTESIS.

HIPOTESIS:

A.- H1= HIPOTESIS ALTERNA:

La administración supraselectiva de estreptoquinasa intracoronaria mediante el catéter Dispatch, es capaz de lograr una mayor tasa de permeabilidad vascular, flujo coronario y lisis del trombo, que la administración intracoronaria subselectiva de la misma droga y produce una menor frecuencia de complicaciones hemorrágicas, de cierre abrupto trombótico durante el procedimiento y de reoclusión del vaso después de realizada la angioplastia.

B.- H0= HIPOTESIS NULA:

La administración supraselectiva de estreptoquinasa intracoronaria mediante el catéter Dispatch, no es capaz de lograr una mayor tasa de permeabilidad vascular, flujo coronario y lisis del trombo, que la administración intracoronaria subselectiva de la misma droga y no produce una menor frecuencia de complicaciones hemorrágicas, de cierre abrupto trombótico durante el procedimiento y de reoclusión del vaso después de realizada la angioplastia.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS.

El presente es un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, realizado de diciembre de 1991 a enero de 1996 en el Departamento de Hemodinámica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Criterios de Selección:

La población de pacientes está constituida por todos aquellos enfermos con diagnóstico de síndrome isquémico agudo, (los cuales para propósitos del estudio incluyeron angina inestable, recurrencia del dolor durante la fase evolutiva del infarto, angina o isquemia postinfarto e infarto agudo del miocardio Q y no Q), que fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea o bien a aterectomía o colocación de Stent intracoronario, en los cuales se identificó la presencia de trombo intracoronario tanto en forma previa como durante la realización del procedimiento de intervención y que recibieron trombolisis intracoronaria con estreptoquinasa, ya sea administrada en forma subselectiva, (al través del catéter guía estándar que se emplea para la realización de la angioplastia), o bien de manera supraselectiva mediante el catéter Dispatch.

Definiciones:

La angina inestable fue definida como la presencia de dolor precordial de origen, coronario, isquémico, en reposo, in crescendo, o bien de aparición reciente en un lapso no mayor a 2 semanas, el cual permaneció por lo menos durante 20 minutos y que se asoció con cambios electrocardiográficos en el segmento S-T y/o la onda T, sin evidencia de necrosis miocárdica identificada por elevación enzimática de la enzima creatin-fosfoquinasa sérica a un nivel mayor de dos veces lo normal con más de 5% de la fracción MB o por el desarrollo de nuevas ondas Q en el electrocardiograma de superficie. La angina pectoris durante la fase evolutiva del infarto se definió como recurrencia del dolor dentro de las 72 Hrs de ocurrido un infarto del miocardio. Angor postinfarto se definió como la aparición de angina en reposo con cambios electrocardiográficos en el segmento S-T y/o la onda T, después de 72 Hrs. de ocurrido el infarto del miocardio pero no después de 2 semanas y sin presencia de una nueva elevación en los niveles de creatin-fosfoquinasa, así mismo la isquemia postinfarto se definió como la aparición de isquemia silenciosa manifestada en el mismo lapso antes señalado, también sin elevación enzimática y diagnosticada mediante electrocardiografía continua ambulatoria, (Holter), por alteraciones del segmento

S-T o de la onda T, o bien mediante la realización de un ecocardiograma con dobutamina o de un gammagrama de perfusión miocárdica comparando la fase de "stress" con la de reposo.

Tratamiento antes de la angioplastia:

Todos los pacientes recibieron aspirina, heparina intravenosa y de acuerdo al cuadro y criterio clínico, nitratos, Beta-bloqueadores, calcio-antagonistas o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Procedimiento de la angioplastia:

Todos los procedimientos fueron realizados por unos 5 operadores principales usando la vía de abordaje femoral, utilizando catéteres guía para angioplastia preformados, guías de angioplastia, catéteres balón y sistemas de insuflación convencionales. Después de la colocación del introductor arterial y de la realización de la coronariografía diagnóstica se administraron 10,000 UI de heparina por vía intravenosa, así como en forma posterior, de acuerdo a los requerimientos para mantener siempre el TCSA (tiempo de coagulación de sangre activado), por arriba de los 300 segs. La angioplastia fue realizada con la técnica estándar aprobada internacionalmente, realizándose controles angiográficos después de cada dilatación y considerándose exitosa cuando la lesión residual fue menor del 30%, en ausencia de complicaciones mayores como cirugía de revascularización coronaria de urgencia o muerte.

La selección del tipo de catéter balón de angioplastia que fue empleado en cada caso, fue efectuada por el operador principal de acuerdo a las características angiográficas de la lesión a tratar y a su experiencia previa. La realización de angioplastia con catéter balón en forma previa o posterior a la administración del trombolítico intracoronario, así como el número de dilataciones y la presión con la cual fue insuflado el catéter balón durante cada dilatación, también fueron determinados por el resultado angiográfico obtenido después de cada dilatación en cada uno de los enfermos y el criterio del operador.

Definición y evaluación de Trombo Intracoronario:

La definición de trombo intracoronario fue realizada en base a los criterios ya descritos en forma previa en el apartado de "marco teórico".

En todos los casos la presencia de trombo intracoronario se evaluó durante las siguientes etapas:

A.- Basal: durante e inmediatamente después de la coronariografía diagnóstica y en forma previa a la realización de cualquier intervención terapéutica.

B.- Pre-trombolisis: inmediatamente antes de la administración del agente trombolítico.

C.- Post-trombolisis: inmediatamente después de la administración del agente trombolítico.

D.- Final: Al término del procedimiento intervencionista.

Los parámetros valorados en cada etapa incluyeron:

1.- El grado de permeabilidad vascular mediante el grado de flujo sanguíneo de acuerdo a los criterios de flujo TIMI, (67), (Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial, Phase I) de acuerdo a lo siguiente:

Grado 0 = Ausencia de perfusión sin flujo anterógrado después del sitio de obstrucción.

Grado 1: Penetración del contraste sin perfusión, de tal manera que el contraste no pudo opacificar el lecho vascular distal a la obstrucción.

Grado 2: Perfusión parcial, con retraso del llenado o de la desaparición del contraste, pero con opacificación del lecho distal.

Grado 3: Perfusión completa mostrando un patrón de llenado y desaparición del contraste normal

2.- El tamaño del trombo también fue evaluado de acuerdo a los criterios del TIMI, (68) :

Grado 0 = Sin evidencia angiográfica de trombo.

Grado 1 = Trombo posible, con características angiográficas como reducción de la densidad, nebulosidad, lesión con contornos irregulares o la presencia de un menisco liso en el sitio de la oclusión.

Grado 2 = Trombo pequeño con dimensión longitudinal igual o menor a la mitad del diámetro del vaso.

Grado 3 = Trombo moderado: con dimensión longitudinal mayor a la mitad pero menores de 2 veces el diámetro del vaso.

Grado 4 = Trombo grande con dimensión longitudinal mayor doble del diámetro del vaso.

3.- Porcentaje de obstrucción trombótica intraluminal:

Midiendo el porcentaje del lumen vascular que es obstruido por el trombo.

Tratamiento trombolítico:

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron trombolisis intracoronaria exclusivamente con estreptoquinasa; la dosis global promedio fue de 278660.5 UI y en cada caso en particular estuvo determinada por el criterio del operador principal del procedimiento en base a las características angiográficas del trombo y la respuesta de este al trombolítico. Como ya se mencionó anteriormente, la trombolisis intracoronaria fue administrada en forma manual de 2 maneras diferentes: A)supraselectiva mediante el catéter Dispatch y B) subselectiva.

A) Trombolisis supraselectiva.

El catéter Dispatch, (fig. 5-6), (SCIMED/Boston Scientific), es un catéter "sobre la guía", (over-the-wire), sin capacidad de dilatación que consiste en una vaina de 4.4-French con una asa espiral inflexible del copolímero polyolefin, de 20 mm, adherida a una lámina o cubierta no porosa de uretano en su extremo distal, (66). Cuando el asa espiral se infla, se forma tanto un lumen interno que permite la perfusión en la coronaria distal al través de la cubierta interna, como una serie

FIGURA 5.

ESTRUCTURA Y CARACTERÍSTICAS DEL CATETER DISPATCH.

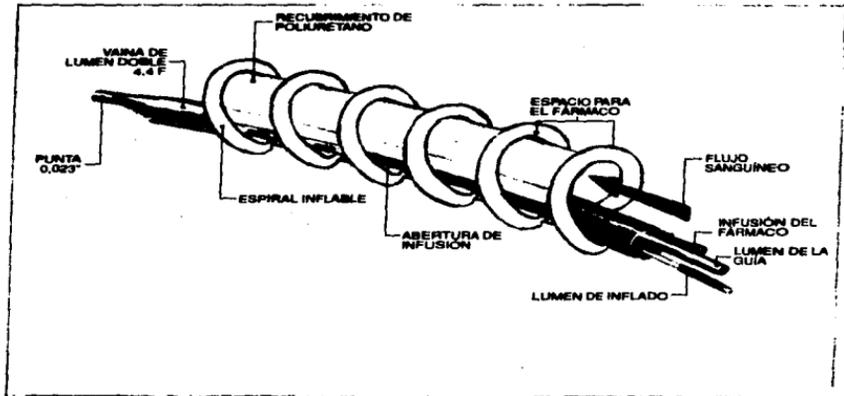
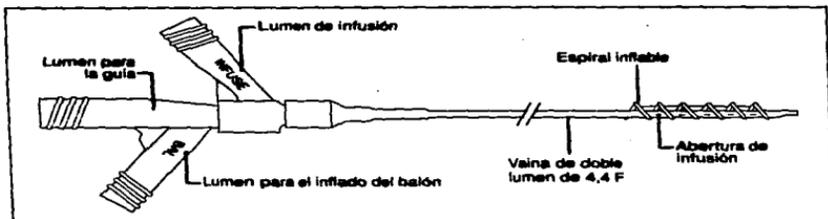


FIGURA 6.

ESQUEMA DEL CATETER DISPATCH.



de espacios aislados en su interior entre las asas espirales del catéter, la cubierta de uretano y la pared arterial.

La droga se administra por una orificio o puerto de infusión separado y se libera localmente a través de ranuras en la vaina o cubierta del catéter, hacia los espacios protegidos entre las asas del dispositivo. La pared arterial entonces es bañada con la droga, la cual está aislada del flujo sanguíneo por la cubierta interna de uretano.

El catéter Dispatch se fabrica con asas de 3.0, 3.5 y 4.0 mm de diámetro y se emplea en arterias con un radio asa:arteria de 1:1. El catéter se prepara al irrigar el lumen central con solución salina y posteriormente se efectúa una preparación convencional del asa inflable, con aspiración negativa, con el objeto de eliminar el aire del catéter.

El catéter se coloca sobre una guía de angioplastia de 0.014 pulgadas, al través de un catéter guía de 8-French, estándar y se sitúa en el sitio en donde se requiere infundir la droga. El asa se infla con una solución al 50% de medio de contraste y solución salina con un insuflador convencional. La insuflación nominal del asa se realiza a 6 atm y a esta presión el catéter ejerce una fuerza radial de 2 atm sobre la pared de la arteria. Una vez realizado lo anterior, la droga se administra a través de la vía independiente a una velocidad de 0.5 ml por min. La presión de infusión no debe de exceder de 300-400 mm Hg.

B) Trombolisis subselectiva.

La administración subselectiva de estreptoquinasa fue realizada a través de un catéter guía sin orificios laterales, estándar, empleado para la realización de la angioplastia coronaria transluminal percutánea de manera usual, el cual se situó en el ostium de la coronaria izquierda o de la coronaria derecha, según el sitio en donde se encontrase la lesión y se hubiese identificado en forma previa el trombo intracoronario. La inyección manual del trombolítico se efectuó una vez canulada la arteria coronaria correspondiente a una velocidad promedio de 0.5 ml por min., de tal forma que el fármaco llegaba al sitio de la lesión con trombo, (y también al resto del árbol coronario de la arteria canulada), por efecto tanto de la inyección como del flujo sanguíneo.

Tratamiento Postangioplastia:

Todos los pacientes continuaron recibiendo heparina y nitroglicerina por vía intravenosa durante un periodo de por lo menos 24 Hrs., de acuerdo al resultado del procedimiento y la evolución del paciente, así mismo continuaron con aspirina, administrándose otros medicamentos como B- bloqueadores, calcio-antagonistas, etc., de acuerdo al criterio clínico y los requerimientos del enfermo.

Complicaciones:

Las complicaciones evaluadas en cada paciente incluyeron hemorragia, cierre abrupto trombótico y fenómeno de "no-reflow" después de la administración del agente trombolítico, así como reoclusión del vaso y el desarrollo de infarto del miocardio en las horas o días siguientes al procedimiento.

RESULTADOS

RESULTADOS:

Durante el lapso analizado en el presente estudio, un total de 33 pacientes fueron sometidos a trombolisis intracoronaria, 12 recibieron estreptoquinasa intracoronaria mediante el catéter Dispatch, (grupo 1), mientras que a los 21 enfermos restantes se les administró estreptoquinasa intracoronaria subselectivamente, (grupo 2). Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1 y en las gráficas 2-3; los resultados obtenidos en las tablas 2 y 3.

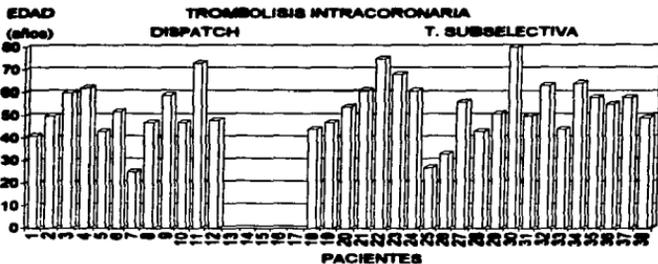
La edad promedio de los pacientes del grupo 1 fue de 50.58 años, (valor máximo de 73 y mínimo de 25 años, con un rango de 48 años), la mediana se situó en 49 años y la desviación estándar, (SD), fue de 12.18. En el grupo 2 la edad máxima fue de 80 años y la mínima de 27, (rango de 53), con una edad media de 54.33 años, una mediana de 55 años y una SD de 12.68, (gráfica 1).

El sexo masculino predominó en ambos grupos, (100% y 90.5% en los grupos 1 y 2 respectivamente). El antecedente patológico más frecuente fue el tabaquismo, encontrándose en el 91.67% de los pacientes del grupo 1 y en el 71.43% de los enfermos del segundo grupo, (gráfica 2). La proporción de los diagnósticos clínicos y el tiempo de evolución de la población de pacientes se muestra en las gráficas 3 y 5, respectivamente.

En todos los pacientes sometidos a angioplastia primaria y trombolisis intracoronaria por infarto agudo del miocardio en evolución, se apreció una elevación máxima de la CPK entre las 8-12 Hrs. siguientes a su ingreso con un descenso de las enzimas cardíacas en un lapso comprendido entre las primeras 36-48 Hrs. El trombolítico administrado en todos los casos fue estreptoquinasa, la dosis media para el primer grupo fue de 298,750 UI, (dosis máxima de 500,000 UI; mínima de 210,000 UI y un rango de 290,000 UI), la mediana se localizó en 275,000 UI, calculándose una SD de 88,526.45; el grupo 2 recibió una dosis promedio de 258,571 UI, (dosis máxima de 750,000 UI; mínima de 80,000 UI y rango de 670,000 UI), la mediana se localizó en 250,000 UI y la SD fue igual a 137732.49. Sin embargo, debe señalarse que 2 pacientes del grupo 2, al final del procedimiento, tuvieron que recibir una infusión prolongada de estreptoquinasa intracoronaria, uno de ellos durante un período de 18 horas y el otro durante 24 Hr. Así mismo, otros 3 pacientes del mismo grupo requirieron la administración de estreptoquinasa intravenosa, completando en todos estos 5 casos, una dosis total de 1'500,000 UI por paciente; la indicación en todos fue la persistencia de trombo intracoronario grande, que limitaba importantemente la perfusión vascular. Debe mencionarse que ningún paciente del grupo 1 requirió la administración adicional de trombolíticos una vez finalizado el procedimiento, (gráfica 4).

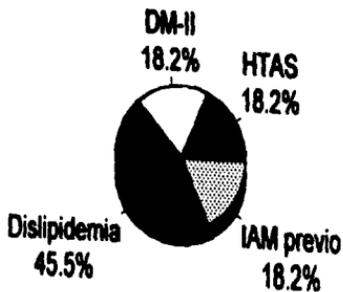
El tiempo de infusión promedio de la estreptoquinasa en el grupo 1, fue de 15.91 min., (tiempo máximo de 20 min. y mínimo de 10, con un rango de 10), la mediana se situó en 18.5 min y la SD se calculó en 4.52. El tiempo máximo de

G R A F I C A 1 .

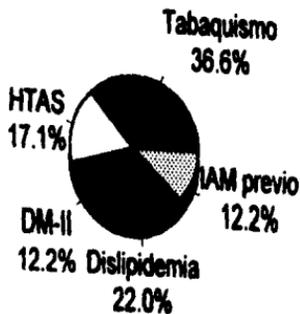


TROMBOLISIS INTRACORONARIA

ANTECEDENTES PATOLOGICOS



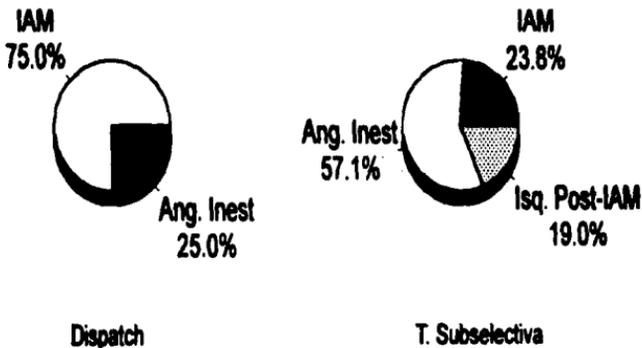
Dispatch



T. Subselectiva

TROMBOLISIS INTRACORONARIA

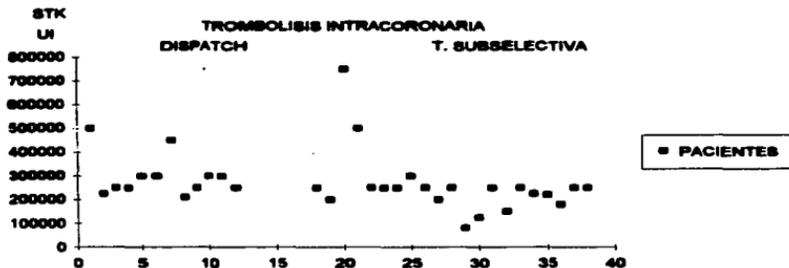
DIAGNOSTICO CLINICO



GRAFICA 3.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA 4.



infusión en el grupo 2 fue de 50 min. y el mínimo de 10, (rango de 40 min), con una media de 14.76 min., la mediana fue de 10 y la SD de 8.79.

En el primer grupo, el vaso responsable del síndrome isquémico agudo fue la arteria descendente anterior en 6 pacientes y la coronaria derecha en los restantes, (gráfica 6). En el segundo grupo, 8 pacientes tuvieron afectación de la coronaria derecha, 7 de la arteria descendente anterior, 5 de la circunfleja y se trató un paciente con lesión y trombosis de un hemoducto venoso a la arteria descendente anterior. En el primer grupo, el grado de obstrucción coronaria se redujo de un valor medio de 87.66%, (SD=18.54) en la etapa basal a sólo 12.5%, (SD=7.5) en la etapa final, lo cual representó un porcentaje de cambio (%), de -70.33%. En el grupo 2, la obstrucción coronaria se redujo de un promedio de 91.47%, (SD=13.19), en la etapa basal a un valor medio de 21.66%, (SD=19.72), en la etapa final, calculándose un porcentaje de cambio (%), de -422.29%, (Tabla 3 y gráfica 7); en ambos grupos, los tipos de lesiones que presentaron los enfermos fueron B y C en el estado basal. En los dos grupos, 6 pacientes presentaron normalización del flujo sanguíneo coronario después de la administración del trombolítico, lo cual representó el 50% de los casos para el grupo 1 y el 28.6% para el segundo grupo, (tabla 2). Por otra parte, sólo 2 pacientes (33.33%), del grupo 1, no mostraron modificación del grado TIMI del flujo sanguíneo, en tanto que el segundo grupo, 13 pacientes (61.9%), permanecieron sin mejoría, (Tabla 2, gráfica 8). En el grupo 1, sólo 2 pacientes (16.67%), no mostraron reducción del tamaño del trombo después de la administración de estreptoquinasa con el catéter Dispatch, mientras que en el segundo grupo, 11 pacientes (52.38%), no mostraron ningún cambio. Otro dato importante fue que un paciente del grupo 1 presentó lisis total de un trombo grande, grado 4 (Tabla 2).

El grupo 1 mostró además una reducción del porcentaje de obstrucción intraluminal producida por el trombo, de 80.67% a 24.75% en promedio (SD=26.73 y 17.19 respectivamente), lo cual representó un (%), igual a menos 325.9%; en el grupo 2, la reducción fue de 67% (SD=21.55) antes de la administración de estreptoquinasa a 46.86% (SD=27.61), inmediatamente después de la administración del mismo medicamento, reflejando un (%), de menos 142.97%. (gráfica 9). El número de complicaciones hemorrágicas graves fue de 1 enfermo, (8.3%), en el primer grupo de 12 pacientes, mientras que en el segundo grupo de 21 pacientes se presentó en 6 de ellos, (28.6%). Dos pacientes del grupo 1 mostraron reoclusión tardía, (16.6%), y 4 pacientes en el grupo 2, (19%). Ninguno desarrolló fenómeno de no re-flow en forma posterior a la administración de trombolítico (gráfica 10). Las fotografías 1-4 muestran imágenes de pacientes tratados con estreptoquinasa de forma supraselectiva y subselectiva.

TABLA 1.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANGIORRAFICAS DE LOS PACIENTES.

PARAMETRO	GRUPO 1 (supraselectiva)	GRUPO 2 (subselectiva)
TOTAL pacientes (n)	12	21
EDAD (años)	%	%
Media	50.58	54.33
Máxima	73	80
Minima	25	27
Rango	48	53
Mediana	49	55
SD	12.18	12.88
SEXO	%	%
Masculino	100	90.5
Femenino	0	9.5
ANTECED. PATOLOG.	%	%
Tabaquismo	91.67	71.43
HAS	18.88	33.33
DM	18.88	23.81
Dislipidemia	41.66	42.85
IAM previo	18.88	23.81
DIAGNOSTICO	%	%
IAM	75	23.81
Angor Inest.	25	57.14
Isq. Post IAM	0	19.05
VASO AFECTADO	%	%
DA	50	33.33
Cx	0	23.81
CD	50	38.10
HV	0	4.76
PROCEDIMIENTO	%	%
ACTP	91.66	85.24
ACTP+ Stent	8.33	0
Aterectomía	0	4.76
GOSS STK	UI	UI
Media	298.750	258.571
Máxima	500.000	750.000
Minima	210.000	60.000
Rango	290.000	670.000
Mediana	275.000	250.000
SD	88.928.45	137.732.9
TIEMPO INFUSION	Min.	Min.
Media	15.91	14.78
Máxima	20	50
Minima	10	10
Rango	18.5	40
Mediana	10	10
SD	4.52	8.79
COMPLICACIONES	%	%
Sin complicaciones	75.1	52.4
Hemorragia	8.3	28.6
Reoclusion tardia	18.6	19
"No -reflow"	0	0

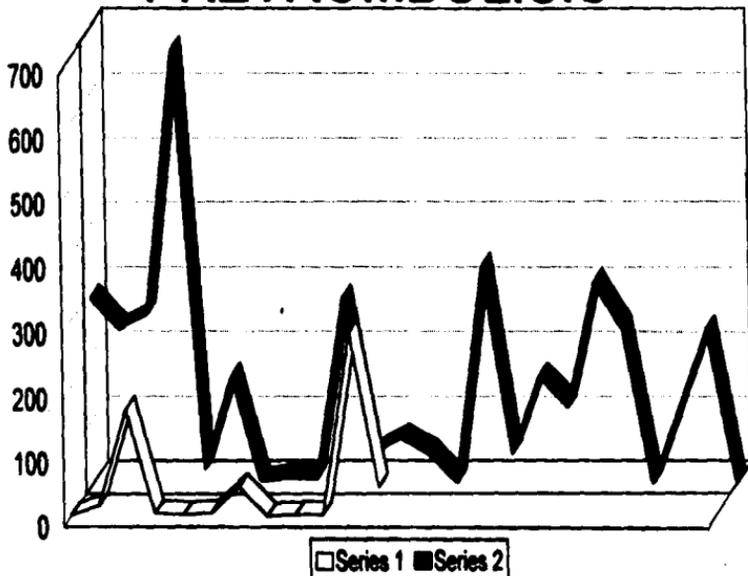
TABLA 2.- VARIACION DEL FLUJO TRONCO Y DEL TROMBO INTRACORONARIO.

TRONCO Pre-→Post	GRUPO 1 (suprselectiva)	GRUPO 2 (subselectiva)
0→0	0%	4.78%
0→2	0%	8.53%
1→2	18.67%	0%
1→3	0%	4.78%
2→2	33.33%	57.14%
2→3	50%	23.81%
TROMBO Pre-→ Post	%	%
4→4	18.87	14.29
4→3	8.33	9.53
4→2	25	4.78
4→1	8.33	8.53
4→0	8.33	0
3→3	0	28.80
3→2	8.33	19.08
3→1	25	4.78
2→2	0	9.53

TABLA 3.- GRADO DE OBSTRUCCION CORONARIA Y OCLUSION TROMBOTICA.

Parámetro	OBSTRUCCION CORONARIA			
	Gpo 1 (Basal)	Gpo 1 (Final)	Gpo 2 (Basal)	Gpo 2 (Final)
Media	87.88	12.5	91.47	21.88
Máxima	100	25	100	89
Mínima	60	0	60	5
Rango	60	25	40	84
Mediana	98.5	12.5	98	20
SD	18.54	7.5	13.19	19.72
V%	-701.33		-422.29	
Parámetro	OCLUSION TROMBOTICA			
	Gpo 1 (Pre)	Gpo1 (Post)	Gpo 2 (Pre)	Gpo 2(Post)
Media	80.88	24.75	87	48.88
Máxima	88	80	100	100
Mínima	60	0	30	10
Rango	38	60	70	90
Mediana	80	25	68	40
SD	28.73	17.19	21.55	27.61
V%	-325.9		-142.97	

TIEMPO DE EVOLUCION PRETROMBOLISIS

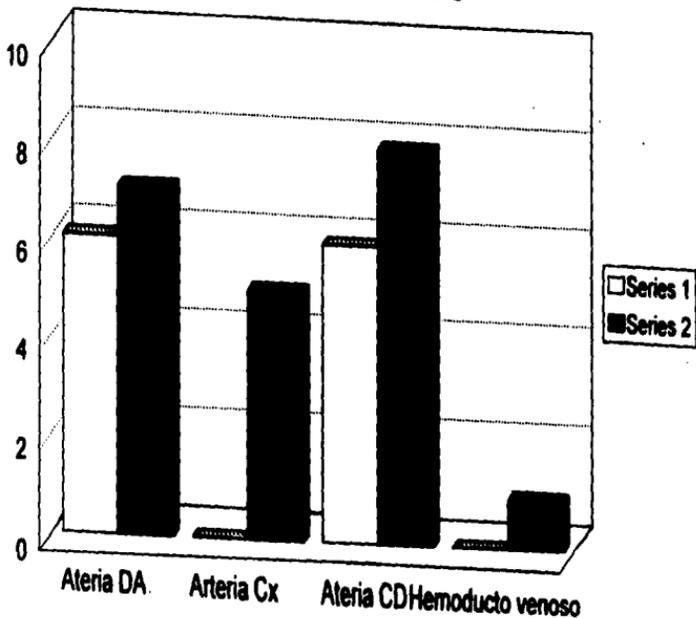


Serie 1 = Dispatch

Serie 2 = Trombolisis Subselectiva

TROMBOLISIS INTRACORONARIA

VASO AFECTADO



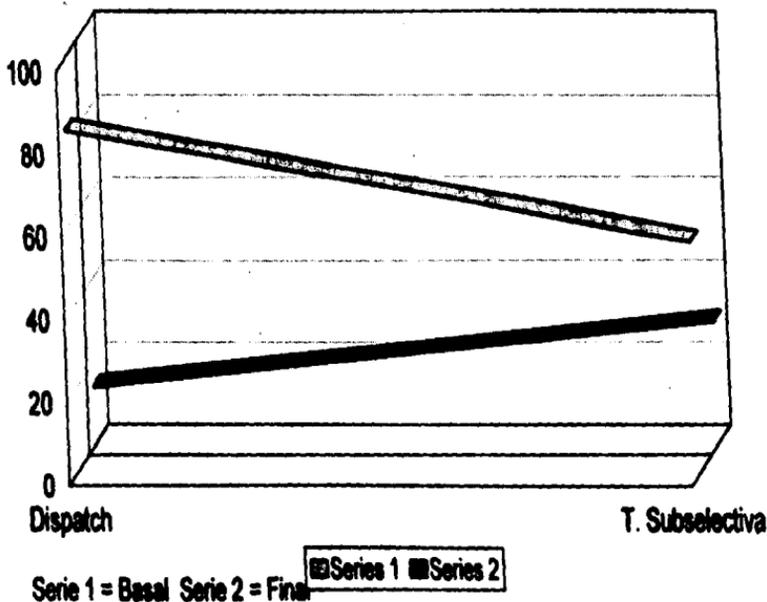
Serie 1 = Dispatch

Serie 2 = Trombolisis subselectiva

GRAFICA 6.

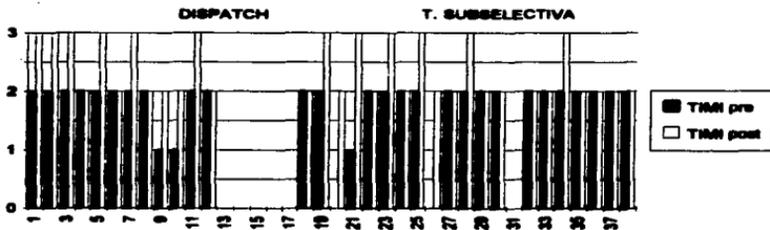
TROMBOLISIS INTRACORONARIA

PORCENTAJES DE OBSTRUCCION CORONARIA



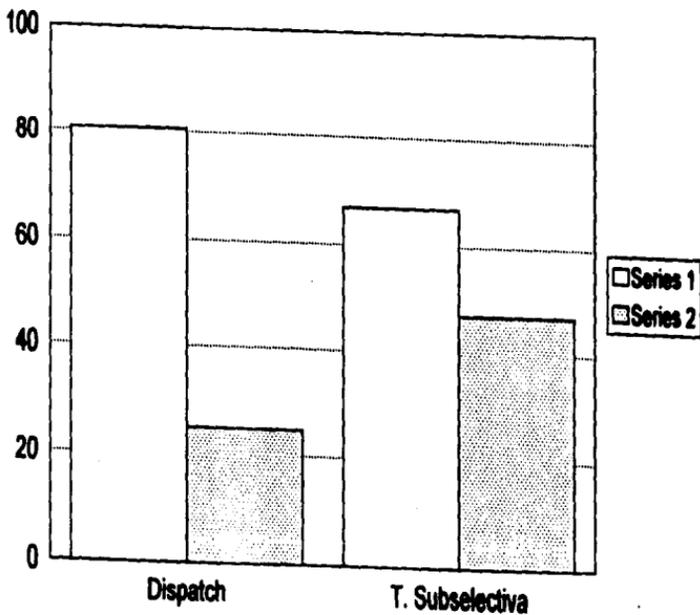
GRAFICA 7.

GRAFICA 8.



TROMBOLISIS INTRACORONARIA

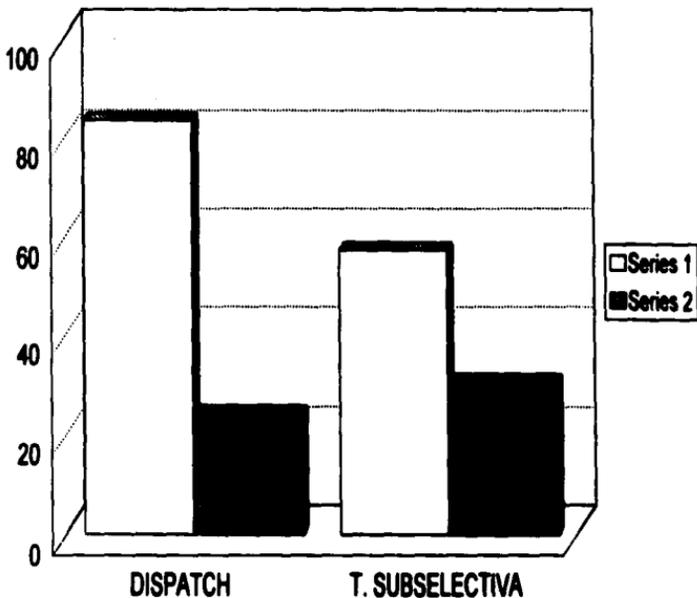
Porcentaje de Obstrucción Trombótica Intraluminal



Serie 1=pretrombolisis Serie 2=posttrombolisis

TROMBOLISIS INTRACORONARIA

Porcentaje de Obstrucción Trombótica Intraluminal

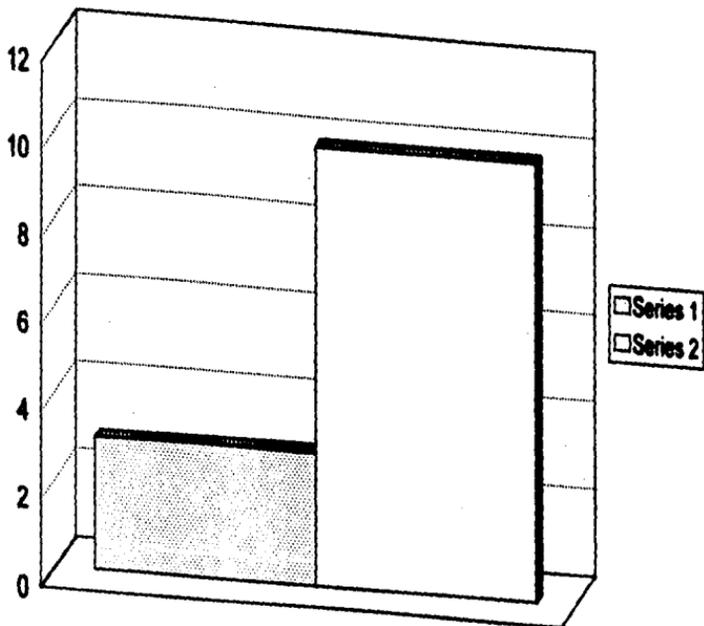


Serie 1= Basal Serie 2= Final

GRAFICA 9-B.

TROMBOLISIS INTRACORONARIA

COMPLICACIONES POSTERIORES A LA TROMBOLISIS



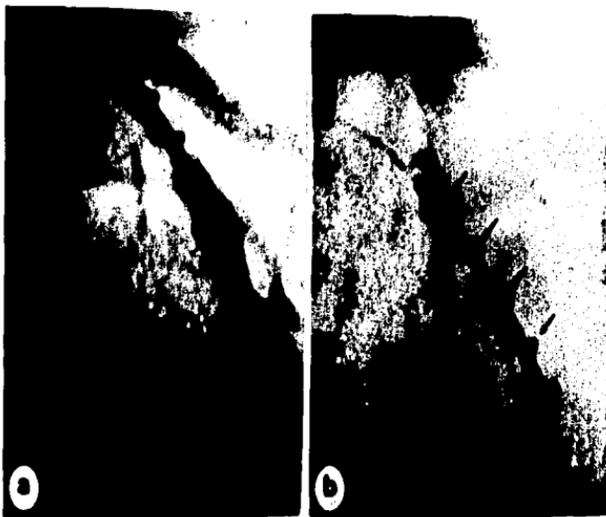
Serie 1 = Dispatch Serie 2 = Trombolisis Subselectiva

GRAFICA 10.



FOTOGRAFIA 1.

- a) Imagen de la arteria coronaria izquierda de un enfermo con un IAM anterior extenso en evolución, la cual se encuentra opacificada por medio de contraste y permite identificar un trombo grande, grado 4, en el segmento proximal de la arteria descendente anterior, apreciándose una reducción importante del lumen intracoronario.
- b) La misma imagen obtenida después de la administración de estreptoquinasa - intracoronaria en forma supraselectiva con el catéter "Dispatch", observándose la desaparición del trombo intracoronario casi de manera total.



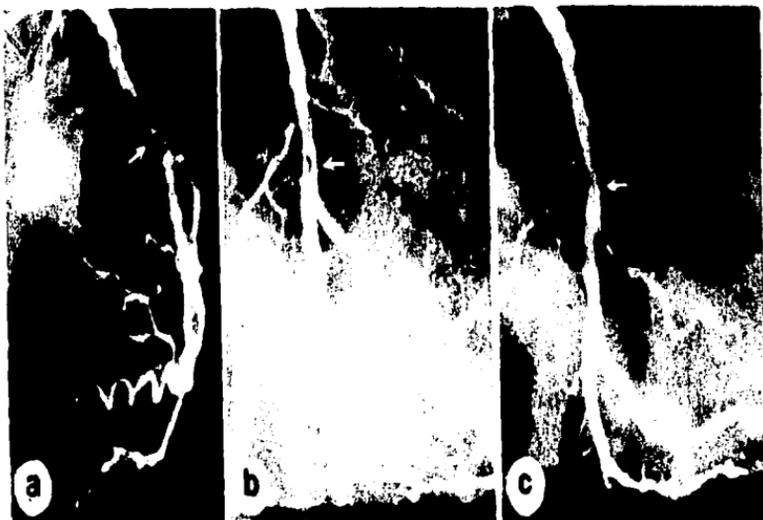
FOTOGRAFIA 2.-

- a) Imagen del catéter "Dispatch", obtenida durante la administración supraselectiva de estreptoquinasa intracoronaria, durante un período de 20 minutos, intervalo durante el cual el paciente no desarrolló angina ni alteraciones electrocardiográficas en el segmento S-T, a pesar de mantenerse inflado el catéter, lo cual se explica por su capacidad de perfusión/ infusión coronaria de manera simultánea.
- b) Fotografía del catéter "Dispatch" obtenida durante una angioplastia primaria - en la cual se aprecia claramente las asas espirales infladas (flechas), las cuales permiten la creación de un espacio aislado entre el catéter y la pared vascular, en donde el trombo queda atrapado y se expone a un medio lítico extremadamente concentrado y es lisado en la mayoría de las veces.



FOTOGRAFIA 3 .

- a) Estenosis significativa de la proci3n distal de la arteria coronaria derecha, con imagen de trombo, (flecha negra), en un paciente con un IAM posteroinferior. En el sitio de la obstrucci3n se observa una imagen nebulosa, de menor densidad que el resto de la arteria, (flecha blanca) y que corresponde tambi3n a trombo, pudi3ndose comparar el mismo fen3meno pero con dos dimensiones diferentes: grado 1, (flecha blanca) y grado 3, (flecha negra)
- b) Imagen del cat3ter Dispatch el cual ha sido insuflado y se sitúa sobre toda la extensi3n del trombo intracoronario, (flechas), apreci3ndose claramente la estructura -- característica del cat3ter.
- c) Resultado final despu3s de la lisis exitosa del trombo intracoronario, lo que permiti3 -- el empleo de un cat3ter bal3n de angioplastía para dilatar el sitio de la lesi3n ateroscler3tica sin presentarse complicaciones.



FOTOGRAFIA 4.

- a) Imagen que reúne todos los criterios de trombo intracoronario localizado en el segmento proximal de la arteria circunfleja en un proyección OIA, (flecha).
- b) Se aprecia la misma imagen de trombo intracoronario en una proyección OAD.(flecha)
- c) Después de la administración subselectiva de estreptoquinasa intracoronaria desapareció el trombo pero se hizo evidente una imagen de disección que no se había apreciado antes.

DISCUSSION

DISCUSION:

A pesar de la mejoría que se produce continuamente en la tecnología de los catéteres de angioplastia coronaria y el advenimiento de nuevas técnicas de intervencionismo, las complicaciones durante los procedimientos ocurren con frecuencia y pueden estar favorecidas por la presencia de trombo intracoronario, el cual está asociado con una menor tasa de éxito (61% en pacientes con trombo vs. 94% en pacientes sin trombo) y porcentajes significativamente mayores de cierre agudo, (28% con trombo y 7% sin trombo), así como con altas posibilidades de desarrollar complicaciones importantes, (24% en pacientes con trombo y 6% en pacientes sin trombo), (47,66).

Existen estudios que han tratado de identificar los factores clínicos y angiográficos predictores de oclusión aguda durante la realización de angioplastia coronaria transluminal percutánea, (45, 87), mostrando en todos los casos una asociación con angina inestable, infarto agudo del miocardio, lesiones complejas y trombo intracoronario, (presente antes pero sobre todo después de la angioplastia). El estudio de trombolisis y angioplastia en angina inestable, (TAUSA), (46, 51), mostró una ligera, (pero no significativa), mejoría en el número de defectos angiográficamente visualizados después de la administración de uroquinasa profiláctica, pero tuvo como consecuencia un incremento significativo de las complicaciones secundarias al procedimiento. El estudio de angioplastia primaria en el infarto agudo del miocardio, (PAMI), (58), mostró una reducción de la tasa de infarto no fatal y muerte, así como una menor tasa de hemorragia intracranial cuando se comparó la realización de angioplastia coronaria con t-PA en pacientes con infarto agudo del miocardio y por tal motivo, en la actualidad se pretende identificar métodos que permitan emplear dosis menores de agentes trombolíticos cuando estos requieran ser utilizados durante los procedimientos de intervencionismo.

El estudio preliminar que hemos realizado, ha permitido conocer las peculiaridades y diferencias que caracterizan a los pacientes que han recibido trombolisis intracoronaria, (ya sea de manera supraselectiva o subselectiva), en nuestra institución, encontrándose que el catéter Dispatch mostró una alta efectividad para lograr permeabilizar la arteria e incrementar el grado TIMI del flujo sanguíneo, así también como una alta eficacia en la capacidad lítica, lo cual produjo una importante reducción en el porcentaje de obstrucción trombótica intraluminal y el tamaño del trombo, con un número pequeño de complicaciones.

La trombolisis intracoronaria subselectiva también fue útil en el tratamiento de la trombosis intracoronaria, aunque sus resultados no fueron tan espectaculares como los obtenidos con el catéter Dispatch, fue menor el número de pacientes que presentaron una respuesta al agente trombolítico y fue mayor la tasa de complicaciones. Así mismo, por la presencia de un trombo grande que limitaba la perfusión vascular coronaria, 5 pacientes de este grupo, requirieron la

administración de una dosis adicional de estreptoquinasa que permitiera completar una dosis total de 1'500,000 UI, ya sea por vía intravenosa en el lapso de una hora o mediante infusión intracoronaria prolongada, (18-24 hrs.), a diferencia del grupo de pacientes tratados con el catéter Dispatch, en donde ninguno requirió la administración de fármacos trombolíticos en forma posterior al procedimiento. No obstante, existen limitaciones importantes en el presente estudio, que incluyen el carácter retrospectivo del mismo, la selección y distribución de pacientes no realizada al azar, el número de pacientes incluidos, la variabilidad en las características de las poblaciones, (en aspectos como la edad, antecedentes y diagnóstico), el amplio rango de las dosis del trombolítico y la falta de estandarización del protocolo de infusión, que limitan la interpretación, comparación y extrapolación de los resultados.

Por otra parte, aunque la mejoría en los resultados de la trombolisis intracoronaria con el catéter Dispatch pudiese estar relacionada con los 3 mecanismos de acción de este catéter que fueron previamente descritos en el marco teórico, (63-66), es imposible excluir que estos resultados se produzcan, al menos parcialmente, por la compresión mecánica intraluminal que catéter ejerce sobre el trombo.

Una desventaja de este dispositivo es que no permite la dilatación de la placa ateroclerosa una vez resuelta la trombolisis intracoronaria, debido a que la presión radial del catéter sobre la pared vascular es de 2 At y esto hace que frecuentemente exista necesidad de intercambiar el catéter Dispatch por otro catéter balón de angioplastia coronaria.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

La trombolisis intracoronaria supraselectiva con el catéter Dispatch es posible y parece ser eficaz en el tratamiento de la trombosis intracoronaria, ya que produce una mejoría importante en la permeabilidad vascular, valorada por el grado TIMI de flujo sanguíneo y reduce notoriamente el porcentaje de obstrucción trombótica intraluminal y el grado del trombo intracoronario, sin embargo, la limitación de la información obtenida en el presente estudio, impide establecer su superioridad sobre la trombolisis intracoronaria subselectiva y postular que produce una tasa menor de complicaciones de manera incuestionable.

La realización de un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y con potencia estadística suficiente, puede ser útil para definir la efectividad de esta técnica de forma inequívoca.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Braunwald, E: Unstable angina: a classification. *Circ* 60:410;1969.
- 2.- Davies MJ, Thomas AC: Plaque fissuring - the cascade of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 53:363-73; 1985.
- 3.- Mandelkern JB, et. al.: Intracoronary thrombus in nontransmural myocardial infarction and in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 52:1-6; 1983
- 4.- Ambrose JA, et. al.: Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 5:609-616; 1985.
- 5.- Fuster V, Chesebro JH: Mechanisms of unstable angina. *N Engl J Med* 315:1023-25; 1986.
- 6.- Sherman CT, et. al.: Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 315:913-19; 1986
- 7.- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness on intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* i: 397-402, 1986
- 8.- ISIS-2: Randomized trial of intravenous Streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction, ISIS-2. *Lancet* ii:349-60;1986
- 9.- Wilcox RG, et. al: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. *Lancet* ii:525-30, 1986
- 10.- ISAM Study group: A prospective study of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* i:842-7; 1986
- 11.- AIMS Trial Group: Effect of intravenous APSAC on mortality affecting myocardial infarction. *Lancet* ii:842-7, 1986.
- 12.- Sugrue DD, et. al.: Coronary artery thrombosis as a risk factor for acute vessel occlusion during percutaneous coronary angioplasty. *Br Heart J.* 53:62-66; 1985.
- 13.- Delignoul V et. al.: Percutaneous coronary angioplasty in patients with intracoronary thrombus. *Am J. Cardiol* 62: 474-76, 1986
- 14.- Arora RR, et. al.: Role of intracoronary thrombus in acute complications during percutaneous coronary angioplasty. *Cath Cardiovasc Diagn.* 16(4):226-29, 1989.
- 15.- Mooney MR et. al: Percutaneous coronary angioplasty in the setting of large intracoronary thrombi. *Am J Cardiol* 65:527-531, 1990.
- 16.- Mc Kay RG, et. al.: Treatment of intracoronary thrombus with local urokinase, using a new site-specific drug delivery system: the dispatch catheter. *Cath Cardiovasc Diagn.* 33:181-88; 1994
- 17.- De Wood MA, et. al.: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 303:897, 1980
- 18.- Ganz W, et. al.: Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am Heart J* 101:4;1981

- 19.- Schreiber TL, Freed MS. Intracoronary thrombus in percutaneous coronary revascularization. Royal Oak Michigan, 1992:92-104
- 20.- Ellis S. et. al. : Angiographic and clinical predictors o acute closure after native vessel coronary angioplasty. Circ 77:372-79,1988
- 21.- Reeder GS, et. al.: Intracoronary thrombus: Still a risk factor for PTCA failure?. Cath Cardio Diagn 34:191-95,1995
- 22.- Semys PW et. al.: Preservation of global an regional left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. Circulation 71:1121,1985
- 23.- Sheehan FH, et. al.: Preservation of global and regional left ventricular function after thrombolysis in acute myocardial infarction. J Am Cardiol 7:729; 1986
- 24.- Laffel, G L, Braunwald e:Thrombolysis therapy. New Engl J Med 311:710, 1984
- 25.- Kjellgren O, et. al.: Prolonged intracoronary infusion of streptokinase. Cath Cardiovc Diagn 33:80-4;1994
- 26.- Intracoronary t-PA registry investigators: Clinical experience with intracoronary tissue plasminogen activator results of a multicentric registry. Cath Cardio Diagn 34:196-201; 1995.
- 27.- Schieman G, et. al.: Intracoronary urokinase for intracoronary thrombus. Circulation 82:2052-60, 1990
- 28.- Ambrose J. et. al.: Adjunctive urokinase for PTCA in unstable angina. Circulation 84:(suppl II): 590; 1991
- 29.- Herman G. et. al.: Effects of acute r-TPA thrombolysis in unstable angina. Eur Heart J 11:23; 1990
- 30.- Kieze R, et. al.: Bolus administration of urokinase during PTCA in the presence of intracoronary thrombus. Circulation 84(suppl II):346, 1991
- 31.- Hartman J et. al.: Prolonged infusion of urokinase for canalization of chronically occluded aorto-coronary bypass grafts. Am J Cardiol 61: 189-191, 1988
- 32.- Pavlides G, et. Al.: Safety and efficacy of urokinase during elective coronary angioplasty. Am Heart J 121: 731-36
- 33.- ISIS-2 Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 2: 349; 1988
- 34.- Fye WB: The delayed diagnosis of myocardial infarction Circ 72:262-71, 1985
- 35.- Rentrop P, et. L. Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. Circ 63: 307-17, 1981
- 36.- Volpic A, et. al.: Incidence and prognosis of secondary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Evidencie for a protective effect of thrombolytic therapy. Circ 82: 1279;1990

- 37.- White HD, et al: Independent long term prognostic importance of ejection fraction and infarct artery patency after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 19:237A;1992
- 38.- Vetrotoc G W, et. al.: Intracoronary Thrombus in syndromes of unstable myocardial ischemia. *Am Heart J* 102: 1202, 1981
- 39.- Williams A E, et. Al., Angiographic Morphology en Unstable Angina Pectoris. *Am J Cardiol* 62: 1024-1027; 1988
- 40.- Gotch K, et. Al.: The role of intracoronary thrombus in unstable angina: angiographic assessment and thrombolytic therapy during ongoing anginal attacks. *Circ* 77:5426-34; 1988
- 41.- Mabin TA, et. Al.: Intracoronary thrombus: Role in coronary occlusion complicating percutaneous translumina coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 5:198-202; 1985
- 42.- Uratsky BF, et. al.: Angioscopic evaluation of incompletely obstructing coronary intraluminal filling defects: comparison to angiography. *Cath Cardiovasc Diagn* 33:323-329, 1994.
- 43.- Morre JA, Kern MJ: Assessment o serial lesion in proximal right coronary artery following intracoronary thrombolysis. *Cath Cardiovasc Diagn* 33: 349-55; 1994
- 44.- Arora RR, et. al.: Role of intracoronary thrombus in acute complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cath Cardiovasc Diagn* 34:191-95; 1995
- 45.- Ellis SG, et. al.: Angiographic and clinical predictos of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circ* 2, 3721-379, 1988
- 46.- Ambrose JA, et. al.: Adjunctive thrombolytic therapy during angioplasty for ischemic rest angina. Results of TAUSA trial. *Circ* 90:69-77; 1994
- 47.- Suryapranata H, et. al.: Coronary angioplasty in patients con unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*: 12: 69-77A; 1988
- 48.- Verma E, et. al.: Management of complicate coronary angioplasty by intracoronary urokinase and immediate re-angioplasty. *Cath Cardiovasc Diagn* 19: 116-122, 1990
- 49.- Goudreau E, et. al.: Intracoronary urokinase as adjunctive in percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with complex coronary narrowing or angioplasty induced complications. *Am J Cardiol* 69:57-62; 1992
- 50.- Nichols AB, et. al.: Quantification of relative coronary stenosis by cinevideodensitometric analysis of coronary arteriograms *Circ* 90: 278-84; 1994.
- 51.- Mehran R, et. al.: Angioplasty of complex lesions in ischemic rest angina: TAUSA trial. *J Am Coll Cardiol* 26: 961-6;1995
- 52.- Tiefenbrunn A: Tissue-type plasminogen activator: intracoronary applications. *Cath Cardiovasc Diagn* 19:108-115; 1990
- 53.- Jain A, et. al.: Intracoronary thrombus: chronic urokinase infusion and evaluation with intravascular ultrasound. *Cath Cardiovasc Diagn* 26:212-14;1992

- 54.- Ceceña F: Urokinase infusion after unsuccessful angioplasty in patients with chronic total occlusion of native coronary arteries. *Cath Cardio Diagn* 28:214-18; 1993
- 55.- Aijuni SC, et. al.: Prolonged urikinese infusion for chronic total native coronary occlusions. *Cath Cardio Diagn* 34: 108-110; 1995
- 56.- Chapeki TA, et. al.: Rapid thrombus dissolution by continuous infusion of urokinase through an intracoronary perfusion wire prior to and following PTCA. *Cath Cardio Diagn* 23/99-92; 1991
- 57.- McKay R, et. al.: The Dispatch catheter. *J Am Coll Cardiol* 33:181; 1994
- 58.- Fram DB, et. al.: Intramural delivery of heparin with a new site specific drug delivery system-The Dispatch Catheter. *J Am Coll Cardiol* 1A-454A:1994
- 59.- Bach RG, et. al.: Perfusion balloons: The next generation. *Cath Cardio Diagn* 35: 181-2; 1995
- 60.- Fuster V, et. al.: the pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 328: 242-50; 1992
- 61.- Fuster V, et. al.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 310-18, 1992
- 62.- Mitchell JF, et. al.: Enhanced intracoronary thrombolysis with urokinase using a novel, local drug delivery system. In vitro, in vivo and clinical studies. *Circ* 91: 785-93; 1995
- 63.- Lambert C, Bikkina M: Functional characteristics of new coronary perfusion balloon. *Cath Cardio Diagn* 35: 178-180; 1995
- 64.- Hhoury A, et. al.: Aspiration of coronary thrombus during angioplasty for postmyocardial infarction ischemia. *Cath Cardio Diagn* 35: 132-35, 1995.
- 65.- Etchaminoff H, et. al.: Angioscopy Guided intracoronary thrombolysis and stent deployment in a patient with postinfarction angina. *Cath Cardio Diagn* 35: 282-282, 1995.
- 66.- McKay R: Use of local drug delivery for treating intracoronary thrombus and thrombus-containing stenosis. *Semin Intervent Cardiol* 1:53-59; 1996
- 67.- Piana R, et. al.: Incidence and treatment of no reflow after percutaneous coronary intervention. *Circ* 89:2514-18; 1994
- 68.- Meham V, et. al. Use of half (disarticulated) Palmaz-Schatz Stents for thrombus-containing coronary lesions. *Cath cardio Diagn* 33:370-372; 1994
- 69.- Mitchel J, McKay RG: Treatment of acute stent thrombosis with local urokinase therapy using catheter-based, drug delivery systems: *Cath Cardio Diagn* 34:149-154, 1995
- 70.- Wolinsky H: History, and mechanisms of local drug delivery. *Semin Intervent Cardiol* 1: 3-7, 1996
- 71.- Eccleston DS, Horrigan MCG, Ellis SG: The rationale of drug delivery. *Semin Intervent Cardiol* 1: 8-16, 1996
- 72.- Bailey SR: Mechanisms of local drug delivery. *Semin Intervent Cardiol* 1: 17-26, 1996

- 73.- Lettino M, et. Al.: Wall passivation for unstable angina. *Semin Intervent Cardiol* 1: 60-6, 1996
- 74.- Crawford N, Chronos N: Electro-encapsulating drugs within blood platelets: local delivery to injured arteries during angioplasty. *Semin Intervent Cardiol* 1: 60-6, 1996
- 75.- Camenzind E, Harrison K: Coil balloon catheter. *Semin Intervent Cardiol* 1: 39-40, 1996
- 76.- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329:673-92; 1993
- 77.- The GUSTO angiographic investigators. The effects of tissue-plasminogen activator, streptokinase or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after an acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329:1615-22; 1993
- 78.- Lee L, et. al.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty improves survival in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circ* 78:1345-51; 1988
- 79.- Moosvi AR, et. al.: Early revascularization improves survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 19:907-14; 1992
- 80.- Klein LW: Optimal therapy of cardiogenic shock. *J AM Coll Cardiol* 19:654-6; 1992
- 81.- Hibberd MD, et. al.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 19:639-46; 1992
- 82.- Landau C, et. al.: Coronary angioplasty in the patient with acute myocardial infarction. *Am J Med* 96:536-43; 1994
- 83.- Fye WB: The delayed diagnosis of myocardial infarction. It took half a century! *Circ* 72: 262-71; 1985
- 84.- Habib GB. Current status of thrombolysis in acute myocardial infarction part I. *Chest* 107: 225-32; 1995
- 85.- Habib GB. Current status of thrombolysis in acute myocardial infarction part II. *Chest* 107: 528-44; 1995
- 86.- Ferguson JJ, et. al.: The relationship of dissection and thrombus after PTCA on in-hospital outcome: Results of a prospective multicentric study. *Circ* 88:217; 1993
- 87.- Goldbaum T, et. al.: Early occlusion following successful coronary angioplasty. *Cath Cardiovasc Diagn* 17:22-7; 1989
- 88.- Grines CL, et. al.: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 328:679; 1993
- 89.- Hong MK, et. al.: Localized drug delivery in atherosclerotic arteries via a new balloon angioplasty catheter with intramural channels for simultaneous drug delivery. *Cath Cardiovasc Diagn* 34: 263-70; 1995.
- 90.- Camenzind E, et. al.: Use of locally delivered conventional drug therapies. *Semin Intervent Cardiol* 1: 67-76; 1996