

11205 128

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHAVEZ”

“SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ULTRARRÁPIDA
DE rt-PA EN 60 MINUTOS”

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO
DE LA ESPECIALIDAD EN

CARDIOLOGÍA

PRESENTADO POR:
DR. JAIME ROBERTO VENTURA UMANZOR

ASESOR:
DR. GERARDO VIEYRA HERRERA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

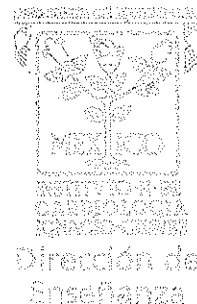


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

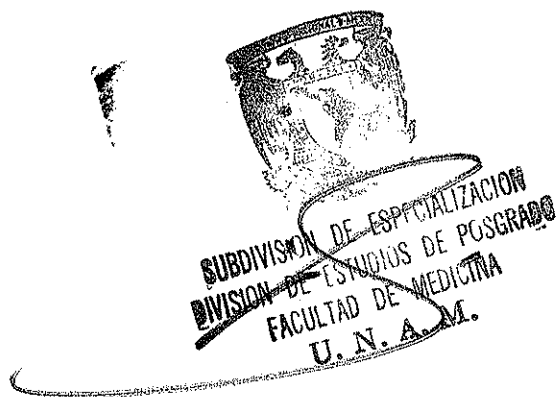
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

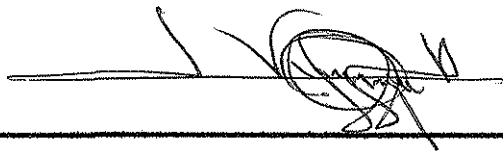
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHAVEZ"**





DR. GERARDO VIEYRA HERRERA

**ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO A LA
UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHAVEZ"**

INDICE

	Página
1. INTRODUCCION.....	3
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
3. MARCO TEORICO.....	6
4. MATERIAL Y METODOS.....	8
5. RESULTADOS.....	10
6. DISCUSIÓN.....	11
7. CONCLUSIONES.....	13
8. GRAFICAS.....	14
9. BIBLIOGRAFÍA.....	18

INTRODUCCIÓN

Desde tiempos remotos la coagulación de la sangre era una fuente de admiración. Platón y Aristóteles sostenían que la sangre se coagulaba al exponerse al aire, y no fue hasta el siglo XVII cuando se reconoció que los coágulos eran debido a la pérdida hemática por las heridas. En 1912, James Herrick^{1,2} sugirió que la oclusión trombótica repentina no era necesariamente fatal y caracterizó al síndrome clínico de la oclusión coronaria aguda. En los años cuarenta y cincuentas del siglo XX el consenso era que el infarto agudo del miocardio se debía a una obstrucción trombótica aguda. Esto motivo que en 1947 Sherry y colaboradores utilizarán por primera vez estreptocinasa en humanos con el propósito de lisar hemotórax y derrames pleurales loculados, y en 1958 por vía intravenosa en el infarto agudo al miocardio³. En la década de los sesentas los patólogos introdujeron la hipótesis de que la trombosis coronaria no era la causa primaria del infarto agudo al miocardio sino un cómplice secundario. Este concepto motivo intensas controversias hasta 1980, cuando De Wood y colaboradores⁴ demostraron que en 86% de los infartos agudos del miocardio existía en sus primeras cuatro horas una oclusión trombótica total de una de las arterias coronarias epicárdicas mayores. Este hallazgo renovó el interés por disolver dicho coágulo y nació la era moderna de la fibrinólisis. Con la terapia trombolítica se logra disminuir la mortalidad y la disfunción ventricular secundaria al infarto agudo al miocardio⁵⁻⁷. Desde hace más de una década se acepta que la terapia de reperfusión con trombolíticos en las primera horas del infarto agudo al miocardio es efectiva para disminuir el daño ventricular,⁸ ya que se logra restablecer el flujo coronario. Sus limitantes son para aquellos pacientes en los que hay contraindicación para su administración y las complicaciones derivadas del sangrado⁹. Se considera como el método de reperfusión más

accesible y se puede considerar como la piedra angular en el tratamiento del infarto agudo del miocardio en aquellos lugares en donde no se cuente con una sala de hemodinámica.

En la actualidad existen esquemas tradicionales y bien definidos para la administración de los diferentes trombolíticos ^{5,6,10-15}. Existen dos estudios multicéntricos⁵⁻⁶ que comparan los resultados de la mortalidad y mejoría de la función ventricular al utilizar rt-PA, estreptoquinasa acelerada y estreptoquinasa, sin que se observaran diferencias significativas. En busca de mejorar resultados, se han modificado los diferentes esquemas de administración, en sus dosis, en combinaciones de trombolíticos, así como modificaciones en la velocidad de infusión. En el GUSTO⁷ se comparan cuatro diferentes esquemas: uno con estreptoquinasa, otro el esquema habitual de rt-PA, un tercero en el que combinaron rt-PA con estreptoquinasa y por último en el que modifican la velocidad de infusión de rt-PA a 90 minutos (administración acelerada). Con éste último se notó mejoría en la sobrevida y en el flujo coronario, sin aumentar las complicaciones hemorrágicas por la trombolisis, hecho observado en otros estudios realizados posteriormente^{15,16}. Así a su vez el estudio COBALT¹⁷ en donde un doble esquema de infusión rápida de rt-PA fue utilizado: uno fue la dosis en bolo de 15 mg y posteriormente una infusión de 0.75 mg/kg por 30 minutos y 0.50 mg/kg por 60 minutos comparado con un bolo de 50 mg seguido de 50 mg en 30 minutos o bien 40 mg si el paciente pesaba menos de 60 kg, recibiendo ambos grupos terapia adyuvante con ácido acetil salicílico y heparina. El grupo de infusión en 30 minutos presentó mayor mortalidad a 30 días sin llegar a ser estadísticamente significativo, así como mayor incidencia de hemorragia intracraneal que el grupo con infusión en 90 minutos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la cardiopatía isquémica ocupa la primera causa de muerte y el número de casos diagnosticados y fallecidos por ésta causa se encuentra en aumento constante. Se han realizado múltiples estudios sobre el tratamiento en el infarto agudo del miocardio, en donde la terapia de reperfusión con trombolíticos en las primeras horas de evolución ha mostrado ser efectiva para reestablecer el flujo coronario y limitar así el daño miocárdico secundario. Sus limitantes se presentan en aquellos pacientes con contraindicación absoluta para su administración como son: evento cerebral hemorrágico, neoplasia intracraneal, sangrado interno activo y sospecha de disección aórtica¹⁸, las diversas contraindicaciones relativas y las complicaciones hemorrágicas que se pueden presentar.

El objetivo de éste estudio, es conocer en pacientes mexicanos, si el utilizar el esquema de administración de rt-PA en 60 minutos (administración rápida de rt-PA, 20 mg IV en bolo y 80 mg en los siguientes 60 minutos) es seguro y no se aumentan las complicaciones por sangrado, ya que el acortar el tiempo de infusión su manejo se torna más práctico y sencillo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO TEORICO

Existe mucha evidencia que confirma que la terapia trombolítica modifica la historia natural del infarto agudo del miocardio⁵⁻¹² restableciendo el flujo coronario por lo que reduce la mortalidad y el daño miocárdico. Uno de los trombolíticos más ampliamente estudiados es la rt-PA, la cual es una enzima fibrinolítica y una proteasa de la serina natural considerada activador del plasminógeno fisiológico de gran importancia en el ser humano. Su vida media es cercana a 5 minutos y es depurado por el hígado. Presenta una ventaja teórica en comparación con la estreptocinasa la cual se relaciona a la afinidad notable de la rt-PA por el complejo binario de plasminógeno y fibrina por lo cual lisa al coágulo con más rapidez que la estreptocinasa, como se demuestra tempranamente en los estudios experimentales¹⁹ y en las pruebas clínicas. Pero esta tasa superior de permeabilidad temprana se acompaña de una más elevada de reoclusión. Este último se relaciona con la falta de agotamiento de fibrinógeno. Además del problema del aumento de la tendencia a reoclusión, la potencia fibrinolítica elevada de la rt-PA parece inducir accidentes cerebrales hemorrágicos con una tasa ligeramente más alta que la estreptocinasa. Un claro beneficio sobre la mortalidad al usar rt-PA en el infarto agudo del miocardio comparado con placebo fue mostrado en el ASSET⁸. Cuando se comparo con estreptocinasa en grandes estudios controlados como el GISSI-2⁵ e ISIS-3²⁰ los rangos de mortalidad fueron similares, aunque es de mencionar que no se utilizó bolo inicial de rt-PA y se administró sin heparina. La forma actualmente más conocida de administración de rt-PA con bolo de 15 mg, posteriormente 50 mg en 30 minutos y finalmente 35 mg en 60 minutos mostró lograr un flujo TIMI 3 mejor a los 60 y 90 minutos¹⁶, siendo corroborado posteriormente con otros estudios como el TIMI-4²¹ y el GUSTO Angiography substudy²².

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el estudio GUSTO I⁷ el grupo de rt-PA y heparina intravenosa presentó mejores resultados: mortalidad a 30 días de 6.3% contra 7.2% y 7.4% en los grupos con estreptocinasa, siendo estadísticamente significativo. El mayor beneficio se observó en aquellos pacientes con infarto anterior extenso. En la actualidad ya existen esquemas de tratamiento bien establecidos de los diferentes trombolíticos, se han modificado su velocidad de infusión, su combinación con otros trombolíticos, con la finalidad de obtener mejores resultados en la sobrevida y en el flujo coronario así como la disminución de las complicaciones que se presentan con éstos fármacos. Existen estudios previos¹⁵ en donde se observó que la infusión rápida de rt-PA no produce mayores complicaciones hemorrágicas que las reportadas previamente y es igualmente efectiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó al revisar los expedientes de 525 pacientes quienes presentaron infarto agudo al miocardio entre diciembre de 1997 y diciembre del 2000 en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". De ellos se encontraron 91 paciente que cursaron con infarto agudo del miocardio que recibieron terapia trombolítica con rt-PA, se determinó la edad, el sexo, patologías asociadas, localización del infarto y terapia adyuvante.

El tipo de estudio fue retrospectivo y longitudinal, incluyendo pacientes que cumplieran con los criterios que se mencionan a continuación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Diagnóstico clínico de infarto agudo del miocardio con inicio de síntomas menos de 6 horas y duración del dolor precordial mayor de 30 minutos, con datos electrocardiográficos de elevación del segmento ST de más de 1 mv en dos o más derivaciones bipolares o mayor de 2 mv en dos o más derivaciones precordiales.
2. Terapia trombolítica con administración intravenosa de rt-PA en bolo de 20 mg y los 80 mg restantes en 60 minutos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Antecedentes eventos hemorrágicos cerebrales previos al infarto del miocardio.
2. Historia de sangrado reciente a cualquier nivel.
3. Cirugía mayor en los 30 días previos al infarto del miocardio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se utilizó terapia adyuvante como betabloqueadores, nitratos, calcioantagonistas, e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina cuando fue indicado por su médico tratante. Todos los pacientes recibieron ácido acetil salicílico y se les administró de heparina intravenosa inicial entre 3000 y 5000 UI en bolo, seguida de infusión de 1000 UI por hora para mantener el tiempo de tromboplastina activado (TTPa) 1.5 a 2 veces el valor basal por espacio de por lo menos 72 horas después de su ingreso.

Durante la infusión de rt-PA y en las siguientes 24 horas se determinó la presencia de sangrado, considerando como criterio menor el sangrado proveniente de sitios de punción, de encías, menor de 500 ml, es decir aquel sangrado que se presentó en órganos no vitales y que no provocó trastornos hemodinámicos. Criterio mayor aquel sangrado de más de 1000 ml que provocó trastornos hemodinámicos que estuvo presente en órganos vitales como el sistema nervioso central.

Sin ser el objetivo principal del estudio se observó la frecuencia de reperfusión clínica, disfunción ventricular y mortalidad. De ésta última se investigaron las causas y si influyó o no la administración "rápida" de rt-PA en su génesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se estudiarón 91 pacientes que recibieron el esquema trombolítico con rt-PA “rápido”, la edad promedio del grupo fue 54.45 años (*Figura 1*), el 85.7% fueron del sexo masculino y el 14.3% del femenino (*figura 2*). El tiempo promedio de retraso en acudir al hospital fue de 3.71 horas. La clase funcional Killip y Kimbal con la que ingresaron fue 73.7% en clase I, 18.8% en clase II, 4.3% en clase III y 3.3% en clase IV. Las enfermedades asociadas fueron: Hipertensión arterial sistémica en 42.8%, infarto al miocardio previo en 28.6%, diabetes mellitus en 29.6%, dislipidemia en 56.04% y tabaquismo en 67% (*figura 3*).

La localización del infarto al miocardio en 56 pacientes (61.5%) fue posteroinferior, en 32 (35.1%) anterior y en 2 (2.2%) lateral (*figura 4*).

En relación a la terapia adyuvante se indicó según la condición clínica del enfermo (*figura 5*).

En 69 pacientes (75.8%) se observaron por lo menos dos criterios clínicos de reperfusión, los más frecuentes fueron la reducción del dolor, lavado enzimático y reducción en la elevación del segmento ST mayor del 30%.

El sangrado que requirió por lo menos de la transfusión de un paquete globular se observó en 6 pacientes (6.5%). Cinco presentaron sangrado de tubo digestivo, en los que no tuvieron otra complicación por la presencia de sangrado. Ningún paciente tuvo sangrado a nivel del SNC. (*figura 6*). Ocho pacientes presentaron sangrados menores (gingival o por sitios de punción).

La mortalidad global a un año fue de 7 pacientes (7.6%), en cuatro por choque cardiogénico, en dos por arritmias y uno por sepsis (*figura 7*).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Los estudios multicéntricos han demostrado la utilidad del tratamiento trombolítico sistémico en el infarto agudo del miocardio al disminuir la mortalidad⁹⁻¹², permeabilizar la arteria responsable del infarto y preservar la función ventricular.⁵ Al grado que se considera una de las maniobras terapéuticas más importantes para tratar al infarto agudo del miocardio. La angioplastia primaria ha demostrado resultados superiores,¹³ lo que en manifiesto lo importante de la reperfusión temprana y efectiva del infarto agudo del miocardio, más su logística es compleja. En cambio la trombolisis sistémica es un método sencillo y efectivo para lograr esta reperfusión.²³⁻²⁶

En el desarrollo del infarto agudo del miocardio la génesis de la trombosis coronaria está bien determinada, producto de la fisura de la placa, por lo tanto el tratamiento trombolítico está justificado.

El presente estudio tuvo como objetivo principal determinar la seguridad del esquema administrando un bolo inicial de 20 mg y la infusión continua en los siguientes 60 minutos de los 80 mg restantes, en los 91 pacientes estudiados. El porcentaje de sangrado menor no fue mayor a lo reportado en la literatura y no se obtuvieron sangrados a nivel cerebral. Esto pone en manifiesto que el acortar el tiempo de administración no produce mayores complicaciones y existe la posibilidad de obtener mejores resultados. En 1993 el estudio GUSTO⁷ con un número de pacientes estadísticamente comparativo demostró que el disminuir la velocidad de infusión a 90 minutos mejoró significativamente la sobrevida. En 1994 Purvis y cols²⁷ demuestran claramente que el esquema de doble bolo produce una permeabilidad de la arteria responsable

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

del infarto al miocardio de hasta del 97%, resultados comparables a los obtenidos con la angioplastia primaria.¹³

La mortalidad global a un año de este grupo de pacientes fue de 7,6%. Por no haber sido el objetivo principal no se determinó la permeabilidad de la arteria por métodos angiográficos, sin embargo, desde el punto de vista clínico el porcentaje de reperfusión fue del 75.8% que si bien, sabemos que no son los mejores para conocer la permeabilidad, hay series que les dan valor.²⁸⁻³⁰ Se puede concluir por lo observado en este estudio y con lo asentado en la literatura^{8,27} que el modificar la velocidad de infusión no produce aumento en las complicaciones por sangrado y que existe la posibilidad de mejorar los resultados de la permeabilidad temprana de la arteria responsable del infarto agudo del miocardio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

1. El esquema de administración de terapia trombolítica que se utilizó en este estudio resultó seguro y eficaz, debido a que los requerimientos de transfusión no fueron mayores a lo consignado en la literatura.⁸
2. El sangrado del Sistema Nervioso Central no se presentó en ningún paciente.
3. La alternativa de modificar el tiempo de administración es una estrategia actual en el manejo trombolítico del Infarto Agudo del Miocardio.⁷
4. Sin ser el objetivo principal de éste estudio, la mortalidad en éstos pacientes fue del 7.6% y se relacionó principalmente con choque cardiogénico.
5. En el futuro del tratamiento trombolítico, además de modificar los esquemas actuales, se avecina la introducción de nuevos agentes antitrombótico y antiagregantes plaquetarios.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

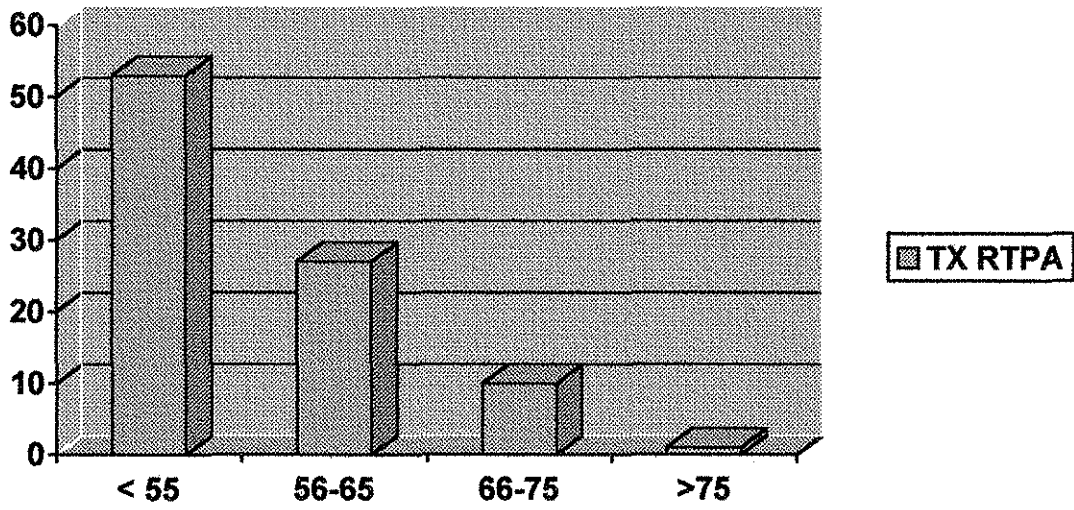


Figura 1: Grupos de edad.

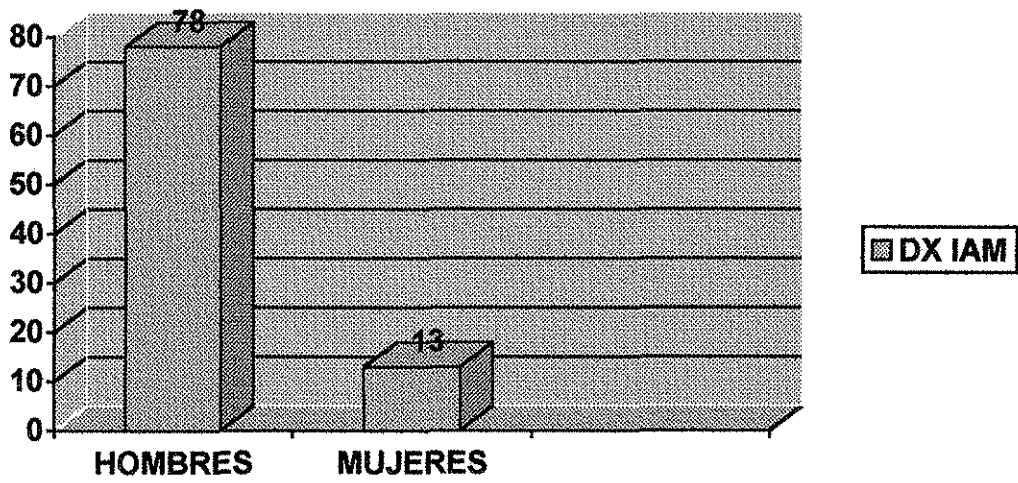


Figura 2: Grupo de pacientes por sexo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

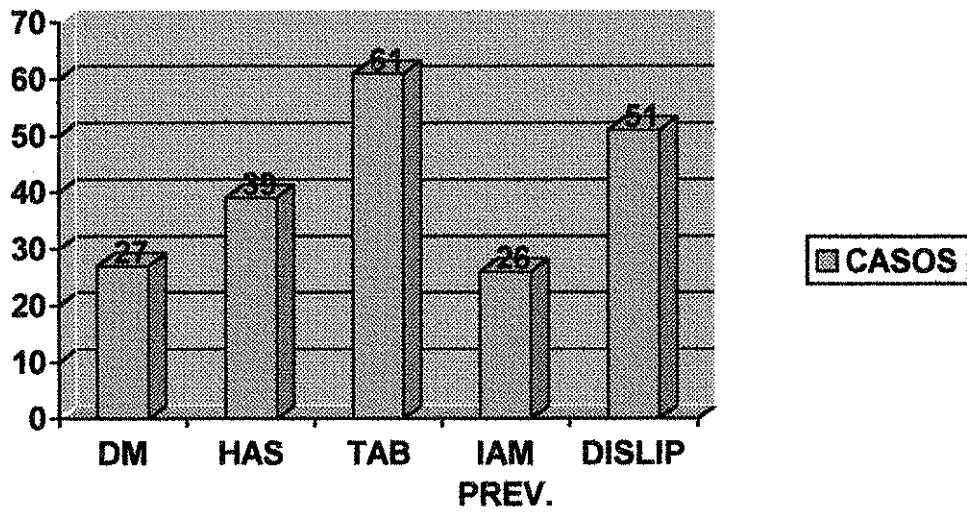


Figura 3: Enfermedades asociadas.

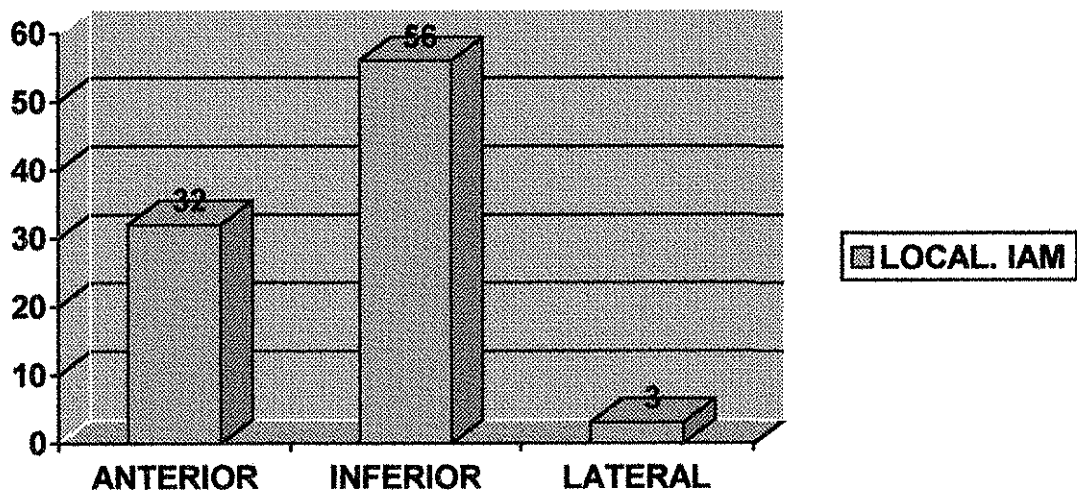


Figura 4: Localización del infarto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

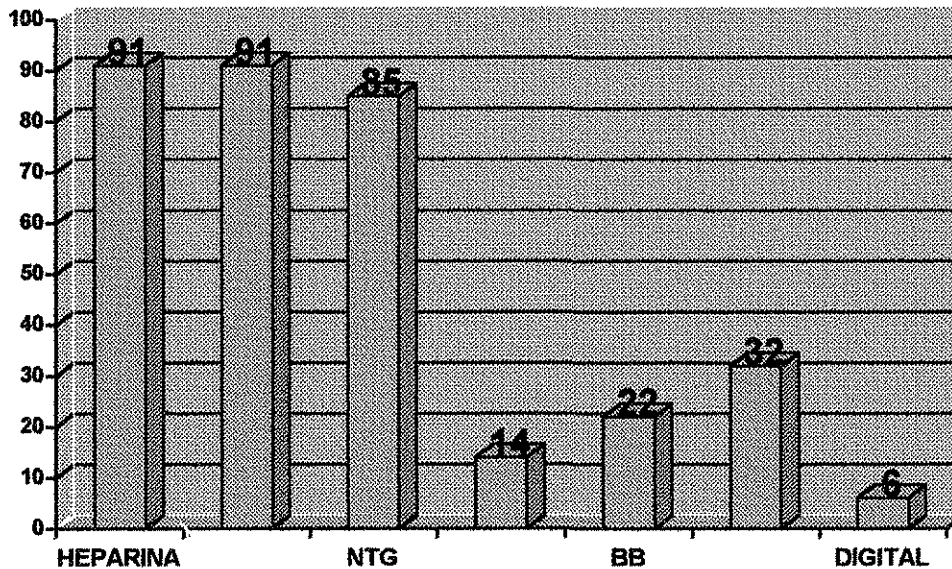


Figura 5: Terapia adyuvante post-trombolítica en el IAM.

Abreviaturas:

ASA: ácido acetil salicílico

CALCIOANT: Calcioantagonista

BB : Betabloqueador

NTG: Nitroglicerina

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

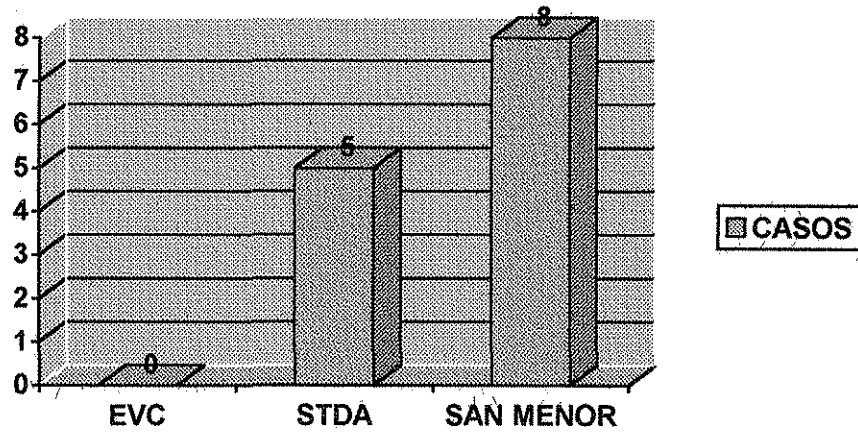


Figura 6: Complicaciones post trombolisis

Abreviaturas:

EVC: Evento vascular cerebral.

STDA: Sangrado tubo digestivo alto.

SAN MENOR: Sangrados menores.

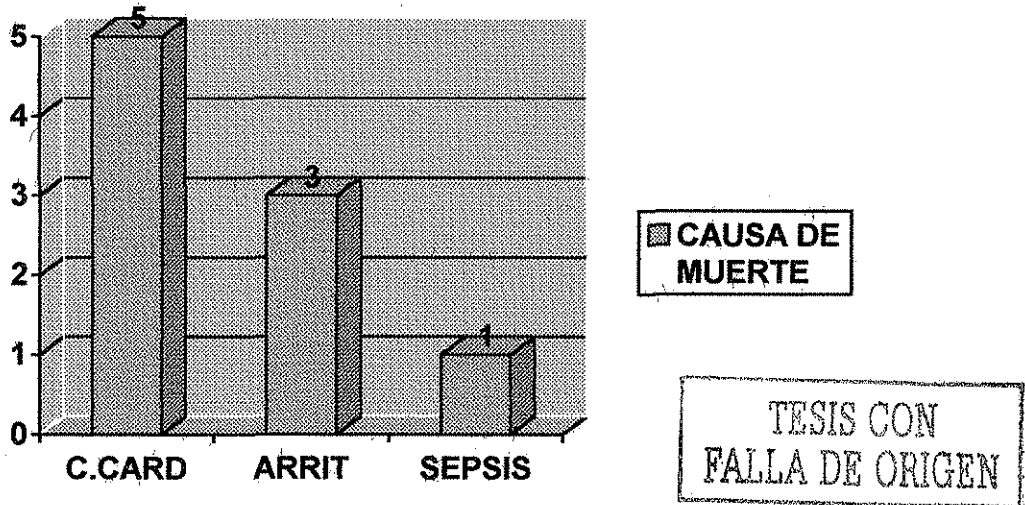


Figura 7: Causas de mortalidad. Abreviaturas: C. CARD: choque cardiogénico

ARRIT : Arritmias

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrick JB. Certain clinical features of sudden obstruction of coronary arteries. *Trans Assoc Am Phys* 1912; 27: 100-105.
2. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of coronary arteries. *JAMA* 1912; 59: 2015-20.
3. Fletcher AP. Treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians* 1958;71: 287-96.
4. DeWood MA, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
5. Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza Nell Infarto Miocardio: GISSI-2: A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *ISIS-2. Lancet* 1988; 2: 349-60.
7. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.

TESIS CON
ALLA DE ORIGEN

8. Topol ES, et al. Hemorrhagic complications associated with the use of intravenous tissue plasminogen activation in treatment acute myocardial infarction: TAMI Study Group. Am J med 1988; 85: 353-9.
9. Gruppo Italiano per Studio Della Streptochinasi Nell Infarto Miocardio (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in Acute Myocardial Infarction: Lancet 1986; 1: 397-401.
10. The ISAM Study Group: A prospective trial of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: (ISAM). N Engl J Med 1986; 314: 1465-71.
11. AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: Preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. Lancet 1988; 1: 545-9.
12. Willcox RG, et al. For the ASSET Study Group Trial of tissue plasminogen activation for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). Lancet 1988; 2: 525-30.
13. Grines LL, et al: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Eng J Med 1993; 328: 673-9.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

14. Jerjez-Sánchez C, et al. Trombolisis farmacológica en el IAM: Lecciones aprendidas después del ISIS-2 y del GUSTO I. Arch Cardiol Mex 1999; 69: 478-87 y 69:570:9.
15. Martínez C, et al. Tratamiento del IAM con rt-PA en 60 minutos. Arch Inst Cardiol Mex 1997; 67: 126-131.
16. Carney RJ, et al. Randomized angiographic trial of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1992;20: 17-23.
17. The Continuous Infusion versus Doble-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. A comparison of continuous infusion for acute myocardial infarction. N Eng J Med 1997; 337: 1124-1130.
18. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1328-1428. Update 1999: J Am Coll Cardiol 1999; 34: 890-911.
19. Topol EJ, et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in atherosclerotic thrombotic occlusion. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 85-91.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

20. ISIS-3. Collaborative Group. A randomized comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin and heparin versus aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-770.
21. Cannon CP, et al. TIMI-4. Comparison of front-loaded recombinant tissue plasminogen activator anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1602-1610.
22. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute MI. *N Eng J Med* 1993; 329: 1615-1622.
23. Vande Werf F, et al. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function and survival in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1988; 297: 1374-1379.
24. White HD, et al. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1987; 317: 850-855.
25. NATIONAL HEART FOUNDATION OF AUSTRALIA CORONARY THROMBOLYSIS GROUP: Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given to 4 hours after onset of myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 203-208.
26. O'Rourke M, et al: Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue type plasminogen activator. *Circulation* 1988; 77: 1311-1315.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

27. Purvis J, et al. Efficacy of 100 mg of Double-Bolus Alteplase in Achieving Complete Perfusion in the Treatment of Acute Myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 6-10.
28. Hohnloser SH, et al. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. J Am Coll Card 1991, 18: 44-49.
29. Clemmensen P, et al. Changes in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 66: 1407-1411.
30. Goldberg S, et al. Reperfusion arrhythmia: a marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. Am Heart J 1983; 105: 26-32.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN