

11227

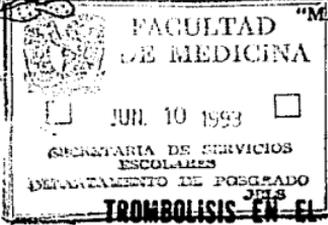
47  
20



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
"MANUEL AVILA CAMACHO"



**TROMBOLISIS EN EL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO  
CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS Y COMPLICACIONES  
DURANTE LAS PRIMERAS 48 HORAS**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DRA. LOURDES RODRIGUEZ LEON**



**IMSS PUEBLA, PUE.**

**1993**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# CONTENIDO

	PAG.
GENERALIDADES.....	1
PACIENTES Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
ANALISIS DE RESULTADOS.....	32
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFIA.....	40

## GENERALIDADES

El Infarto Agudo al Miocardio (IAM) constituye un problema de salud pública a nivel mundial por su elevada morbimortalidad en épocas tempranas de la vida, amplios estudios epidemiológicos en México revelan una incidencia entre 1.7 y 7.5 por mil habitantes con un promedio anual de 3.4 por mil varones y 0.9 por mil mujeres entre 40 y 59 años de edad, alrededor del 30% fallecen en el primer mes del evento el 80% de ellos en las primeras 24 hs. y alrededor de 10% en el primer año. Las estadísticas en otros países demuestran relaciones semejantes. (1,2)

Se han descrito varios factores de riesgo para cardiopatía isquémica como son: Edad, predominancia en el sexo masculino, hipertensión arterial sistémica, obesidad, y enfermedades contribuyentes como; diabetes mellitus, hiperlipemias, hipercolesterolemias, tendencias genéticas con historia familiar de aterosclerosis prematura, así como inactividad física y estrés emocional. (3)

El IAM ocurre predominantemente en el ventrículo izquierdo con afectación de su cara anterior, lateral y septal cuando se involucran las arterias coronarias descendente anterior izquierda y circunfleja y en su cara posterior cuando se afecta la arteria coronaria derecha en donde puede verse comprometido el ventrículo derecho y frecuentemente el sistema de conducción auriculoventricular.

La causa más común del IAM es la aterosclerosis avanzada de las arterias coronarias. Desde Herricks, desde 1912 atribuye la trombosis como factor causal en el infarto lo cual se ha evidenciado en múltiples estudios angiográficos tempranos demostrándose hasta un 87 a 90% en los infartos transmurales. Una placa de ateroma cuando esta inactiva es poco trombogénica.

ca pero al activarse puede promover intensa trombosis y desencadenar todo el complejo sistema hemostático del organismo, la activación puede darse por una diversidad de mecanismos como; aumento brusco del flujo sanguíneo que puede estar aunado a un aumento transitorio de la presión arterial, alteración en la integridad del endotelio por exposición a procoagulantes subendoteliales al protruir la placa de ateroma al flujo turbulento, hiperagregabilidad de las plaquetas sobre todo en pacientes con hipertensión e hipercolesterolemia, incrementos en gradiente de presión transplaquetaria dentro de la red enriquecida de vasa vasorum que puede promover hemorragia intraplaquetaria. Una vez activado el ateroma y expuesto a las plaquetas circulantes y a las proteínas de la coagulación sanguínea, se incrementa la interacción plaquetaria con glucoproteínas específicas, la glucoproteína Ib es el sitio específico para interacción con el factor de von Willebrand el cual permite una fuerte adhesión de las plaquetas a la red de fibras de colágena tipo 1, la cual es abundante en las placas de ateroma, las glucoproteínas Ia y IIa recientemente identificadas son también importantes en el proceso de adhesión plaquetaria y formación de trombos. La unión de sustancias agonistas como colágena adrenalina o trombina a los receptores de superficie plaquetaria activa las fosfolipasas las cuales catalizan la producción de ácido araquidónico a partir de fosfatidilcolina y fosfatidilinositol generandose tromboxano A2 con medición enzimática de la cicloxigenasa, el tromboxano A2 es un potente vasoconstrictor y promueve intensamente la agregación plaquetaria, siendo este el mecanismo de acción de aspirina y otros antiinflamatorios al inhibir la acción de la cicloxigenasa. La exposición de las proteínas coagulantes al proceso plaquetario y fibras de colágena desencadena el sistema de coagulación intrínseca que culmina en la formación de un coágulo de fibrina, con activación seriada del factor XII, IX, X y II sucesivamente e intervención del factor VIII, calcio, fosfolípidos, kininogeno, calicreína y precalicreína for

mando un verdadero tapón hemostático. El organismo inicia entonces una serie de mecanismos contrarreguladores con el fin de limitar el estado coagulable, reparar el vaso y permeabilizar el mismo, conocido como sistema fibrinolítico, interviniendo sustancias conocidas como procoagulantes o inhibidores entre ellas; proteína C que se une a la trombomodulina y es reforzada por la proteína S inactivando a los factores V y VIII y lentificando reacciones importantes de la coagulación. Una reacción básica involucrada en la fibrinólisis es la estimulación del plasminógeno, proteína de un peso molecular de 90000 daltons, sintetizada en el hígado y activada por factores tísulares para su conversión a plasmina la cual es capaz de degradar al polímero de fibrina interrumpiendo la formación del coágulo, la fibrinólisis se mantiene localizada porque el factor activador de plasmingeno solo actúa cuando éste se encuentra unido a polímeros de fibrina y no en el plasminógeno circulante y la plasmina que por si misma podría activar al plasminógeno es rapidamente inhibida por la alfa 2 antiplasmina al entrar en la circulación, lo cual impide el desencadenamiento de fibrinólisis sistémica.(4,5,6)

Durante la última década el reconocimiento del papel primario de la trombosis como factor contribuyente del IAM, centra la atención en la trombólisis como pauta en el tratamiento para lograr reperfusión temprana, la cual ha sido ensayada a través de métodos invasivos y no invasivos como las sustancias trombolíticas que han evidenciado poder restaurar el flujo sanguíneo de la arteria obstruida, permeabilizando el vaso y salvar tejido miocárdico si se aplica en fase temprana, aunque la cantidad de tejido recuperado puede ser disminuida por el daño asociado a la reperfusión el cual es multifactorial pero asociado con la acumulación radicales libres de oxígeno, sobrecarga de calcio que contribuyen a la muerte del tejido potencialmente viable así como edema miocítico, acción de neutrófilos y hemorragias.

Desde 1933 son conocidos fármacos capaces de causar fibrinólisis pero ha sido en los últimos años que se han realizado ensayos clínicos controlados, todos los fármacos trombolíticos activan de forma directa o indirecta al plasminógeno, se han utilizado 5 agentes; 3 de ellos no son específicos para la fibrina, la Estreptoquinasa (EC), Urocinasa (UC), y - - anistreplase (APSAC) y dos de ellos relativamente específicos; prourocinasa y activador de plasminógeno tisular recombinante (t-PA) o alteplase, el cual es el segundo fibrinolítico más usado, después de la EC, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) inicialmente extraído de células hipersecretoras y actualmente sintetizado por tecnología de DNA recombinante tiene capacidad de activar el plasminógeno en forma selectiva a nivel de coágulo a dosis relativamente bajas de 100 a 150 mg. su limitante es la poca disponibilidad y su costo. La EC es el agente más utilizado, se aísla del estreptococo B hemolítico grupo C de Lancefield y es ensayada en forma controlada a fines de 1960 con aplicación intracoronaria y más recientemente se aprobó su utilización intravenosa ante resultados favorables y siendo el método más rápido y accesible para su aplicación, la dosis estandar es de 1 500 000 unidades en infusión durante 60 minutos, en base a los múltiples ensayos evaluados, su vida media es alrededor de 18 minutos sin embargo una vez saturados los anticuerpos antiestreptocinasa circulantes la semidesintegración aumenta hasta alrededor de 80 minutos, la duración de sus efectos se ha calculado entre 18 a 48 horas, actúa indirectamente sobre el sistema fibrinolítico con formación de un fuerte complejo activador con el plasminógeno, no es específica para la fibrina generando fibrinólisis sistémica con consumo de factores V, VIII y fibrinógeno siendo la degradación de productos de plasminógeno una consecuencia frecuentemente asociada.(1,7,8,9)

Se han reportado complicaciones relacionadas con las sustancias trombolíticas clasificandose las de mayor riesgo -

en 5 categorías; hemorragia intracraneal, hemorragia sistémica, complicaciones inmunológicas, hipotensión y ruptura miocárdica, las cuales serán analizadas posteriormente. Se han mencionado otras menos relevantes como; tromboembolismos sistémicos asociados con microembolos probablemente por fragmentos de coágulos lisados más frecuentemente en pacientes que cursaban con arritmias cardiacas, estenosis mitral y aneurismas ventriculares y aórticos. Se han descrito casos aislados de daño de la función renal con hematuria, proteinuria, elevación de creatinina y urea generalmente reversibles y asociada por algunos autores a una reacción de tipo alérgico. Hay reportes de casos de daño de la función hepática con presencia de ictericia, elevación enzimática que ocurre durante las primeras 48 hs. y generalmente reversible en los primeros 3 meses. A nivel de la piel se han descrito casos de púrpura vascular relacionada con microtrombosis y microhemorragias a nivel endotelial reversibles en las primeras 72 hs. (10,11,12)

La aparición de arritmias cardiacas como taquicardia y fibrilación ventricular son frecuentes y algunos autores las han relacionado como índices de reperfusión, algunos pacientes han cursado con bradicardia sinusal, diferentes grados de bloqueo aurículoventricular que se manifiestan en las primeras 3 horas de aplicación del trombolítico y generalmente son reversibles. (5)

La hipotensión arterial es común y ocurre durante las primeras horas del infarto se ha asociado con, disfunción ventricular, disminución del volumen circulante, bajo gasto sistémico y producción de sustancias generadoras de plasmina que inducen hipotensión, productos de la conversión de Kininógeno a bradicinina, la experiencia clínica señala que el evento es transitorio y puede ser corregido con administración de sustancias vasopresoras. La ruptura miocárdica ha sido descrita como un evento relacionado con la reperfusión tardía F. Honan

y cols han demostrado que decrece dentro de las primeras 12 hs. y se ha relacionado con el daño asociado a la reperfusión -- siendo su incidencia muy baja. Dentro de las 5 complicaciones catalogadas de mayor riesgo tenemos; la inmunológica asociada con EC y APSAC más frecuentemente debido a que su componente activo es derivado de estreptococo y generalmente el -- plasma humano contiene anticuerpos contra el mismo ocurren -- dos respuestas, anafilaxia aguda mediada por Ig E poco frecuente reportada en un 0.2% pero que puede ser letal y la -- otra mediada por Ig G más común pero menos grave y fácilmente controlable. (9, 13)

Las complicaciones más temibles pero poco frecuentes -- son las hemorrágicas las cuales tienen relación directa con -- el mecanismo de acción de los trombolíticos, la hemorragia -- asociada a tPA puede estar en relación a la depresión de fibrinógeno y elevación de títulos de productos de degradación, estos sistemas pueden ser divididos en dos categorías hemorragias sistémicas y hemorragia intracraneal, la primera se ha -- asociado más frecuentemente a EC relacionado con su mecanismo poco específico de acción aceptándose mayor riesgo en los pacientes que son sometidos a procedimientos vasculares invasivos así como pacientes que reciben terapia coadyuvante con -- heparina habiendo controversia en las diferentes series, Femmerty y cols han reportado un porcentaje de 12 a 15% en los -- pacientes sometidos a cateterismo comparado con 1% cuando no fueron cateterizados, el estudio TAMI V (Fifty Thrombolysis -- and Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) no demostró -- incidencia de hemorragia en pacientes sometidos a cateterismo vía femoral. (14)

El reporte de GISSI-2 (Grupo Italiano pero lo estudio Della Sopravivenza Nell' Infarto Miocardio) se encontró un -- aumento no significativo en el grupo que recibió EC 0.9% contra 0.6% en el grupo que recibió t-PA, así como 1% para el --

grupo que recibió heparina contra 0.5% para el grupo que no la recibió sin ser significativo estadísticamente.(8)

La incidencia de enfermedad vascular cerebral (EVC) antes de la utilización de trombolíticos se reporta en 1.7 a 3.2% con un porcentaje de mortalidad de 54 a 61% durante la primera semana y 33% en las primeras 24 hs., sin asociación con anticoagulantes (0.05 a 0.14%). Durante la trombolisis se reporta de 0.5 a 2.5% con una incidencia en el grupo control de 0 a 1%, tres grandes estudios multicéntricos no revelan resultados significativos estadísticamente GISSI-II reporta 1.13%, ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) no revela diferencias entre los tres grupos de fibrinolíticos ni entre el grupo que recibió anticoagulante contra el que recibió únicamente ASA (1% contra 0.8%) para hemorragia sistémica y 0.4% contra 0.5% para EVC (15), TAMI II (Thrombolysis in Myocardial Infarction fase II) utilizando 100 y 150mg. de t-PA reporta incidencia de 2.5% y 1.4% respectivamente sin ser significativo estadísticamente.(14)

La hemorragia puede ocurrir durante las primeras 24 hs. relacionandose con factores que incrementan el riesgo como --son; edad mayor a 75 años, hipertensión arterial descompensada medicación coadyuvante como, AINE, nitratos, antagonistas del calcio los cuales recientemente se ha descrito inhiben la agregación plaquetaria y el metabolismo del ácido araquidónico, así como enfermedad neurológica previa; malformaciones vasculares, tumores, EVC previo, igualmente resucitación cardiopulmonar previa prolongada con desencadenamiento de encefalopatía hipoxica. Se han propuesto marcadores potenciales --del riesgo de hemorragia a través de la medición de niveles --de fibrinógeno, aumento de productos de degradación, bajos niveles de plasminógeno, tiempo de sangrado, nivel de plaquetas, que valoran la fase hemostática, así como determinación de --B-B 15-42 y B-B 1-42 que son péptidos generados durante la --

trombolisis y pueden dar información sobre la actividad de la plasmina contra el plasminógeno. (13)

Se han sugerido criterios para la selección de los pacientes candidatos a tratamiento fibrinolítico; edad menor a 75 años, aplicación durante las primeras 6 hs. del inicio de los síntomas, se han observado mejores resultados en las primeras 4 hs. sin embargo aún durante las 24 hs. pueden ser beneficiados, evidencia electrocardiográfica y clínica de IAM, se ha utilizado trombolisis en angina inestable pero los resultados no son concluyentes, el tamaño y sitio del infarto son relativos alguna series refieren mayor beneficio en el infarto anterior que en el inferior sobre todo si hay antecedentes de IAM previo en los cuales la mortalidad se eleva hasta 52.8%. (7,9,16)

Aproximadamente 10 a 20% de pacientes tienen contraindicaciones para el tratamiento, las cuales estan estrechamente relacionadas con las complicaciones. Las contraindicaciones absolutas incluyen; tumoración intracraneal, malformación o aneurisma cerebral, neurocirugía reciente, EVC menor a 6 meses, trauma craneoencefálico reciente (un mes de evolución), y otros factores relativos como; hipertensión arterial aguda, resucitación cardiopulmonar prolongada antes de 2 semanas, cirugía reciente entre otras. (13,16)

Desde el inicio de la decada de 1970 se ha demostrado que los cambios electrocardiográficos a nivel del segmento ST constituyen un reflejo del daño miocárdico agudo y un marcador de la oclusión arterial coronaria mostrando una extensión proporcional al tamaño del infarto, el desnivel, manifestado generalmente como lesión subepicárdica, aparece en las primeras 2 a 4 hs. del inicio de los síntomas y persiste desde un promedio de 24 a 48 hs. hasta 1 a 4 semanas si no se instaura ningún tipo de reperfusión. (17)

El electrocardiograma de 12 derivaciones ha sido ampliamente utilizado como método de diagnóstico del tamaño y evolución del IAM y ha sido propuesto como marcador no invasivo del grado de reperfusión, al igual que los factores enzimáticos tal como Creatincinasa en su fracción MB (CK-MB) y deshidrogenasa & hidroxibutirato (& HB-DH) las cuales aceleran su liberación durante la trombólisis con disminución en forma abrupta durante la reperfusión, se han propuesto también factores clínicos como arritmias cardiacas, taquicardia sinusal, aumento del automatismo ventricular y remisión rápida del dolor como indicadores de reperfusión. Estudios controlados y evaluados a través de coronariografía, con mediciones de fracción de eyección y ventriculografía, han utilizado los cambios a nivel del segmento ST previo y posterior al tratamiento fibrinolítico así como los cambios a nivel del complejo QRS encontrando correlación entre las modificaciones del mismo y el grado de reperfusión, observando cambios del desnivel desde  $23=11$  mm hasta  $16=9$  mm durante la infusión del trombolítico. (5,6,18).

Clemmensen et al (19) en un estudio controlado evalúa las modificaciones enzimáticas encontrando una elevación importante durante la trombólisis a diferencia de los pacientes no tratados y una potencial disminución de las mismas después de establecida la reperfusión y propone en base a control angiográfico un método cuantitativo para evaluar los cambios a nivel electrocardiográfico con mediciones previas y 72 hs. posterior a la infusión, considerando reperfusión con un índice menor o igual a 20%, HOGC K.J., y cols encontraron que los pacientes que no tenían reperfusión cursaron con persistencia del desnivel ST y solo 3 de ellos que no demostraron reperfusión angiográficamente presentaron reducción del desnivel con un cambio fraccional menor a 0.5 proponiendo esta cifra como base para la evaluación cuantitativa del índice de reperfusión, los resultados menores indican no reperfusión y las ci-

fras mayores son tomadas como sugestivas de reperfusión, sin embargo sus resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas.(17)

La utilidad del electrocardiograma ha sido aceptada como método limitado en la evaluación de la reperfusión porque no se cuenta con parámetros de valoración cuantitativa aceptados. Se ha visto poca utilidad en pacientes con defectos de conducción, portadores de marcapaso, así como con afectaciones agudas electrolíticas y datos de pericarditis lo cual modifica su interpretación y limita su utilidad.(18,19)

Es conocida la gran incidencia de pacientes con cardiopatía isquémica en las unidades de cuidados intensivos y el interés que reviste en los últimos años el empleo de fármacos trombolíticos como alternativa en el tratamiento en un intento de lograr la reperfusión, se ha evaluado ampliamente el grado de riesgo-beneficio en relación a las complicaciones asociadas a estos farmacos, así como la búsqueda de métodos no invasivos para evaluar el grado de reperfusión temprana. El presente trabajo constituye una revisión de los pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico con EC durante el IAM intentando conocer la frecuencia en las complicaciones relacionadas a este tratamiento durante la fase aguda, así como evaluar los cambios en el electrocardiograma convencional de 12 derivaciones a nivel del segmento ST y onda Q previo y posterior al manejo y valorar índices referidos como sugestivos de reperfusión en fase temprana que proporcionarán un método no invasivo de evaluación. Con el objeto de mejorar la selección, disminuir complicaciones mejorar la vigilancia y evaluación de los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento.

## PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal de los pacientes ingresados con diagnóstico de IAM en el servicio de terapia intensiva del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional "M<sup>a</sup>nuel Avila Camacho" en la ciudad de Puebla, durante el periodo de enero de 1990 a diciembre de 1991. Fueron incluidos todos los pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico con Estreptoquinasa, que contarán con expediente clínico completo incluyendo estudio electrocardiográfico previo y posterior a el tratamiento. No se incluyeron pacientes con IAM previo, alteraciones del sistema de conducción, sospecha clínica de pericarditis y alteraciones electrolíticas referidas en el expediente. Se excluyeron los pacientes que no contaban con vigilancia clínica por omisión o por defunción antes de las 48 hs. de evolución.

A todos los pacientes incluidos se les realizó ficha de captación de datos: Edad, sexo, antecedentes de interés clínico-patológico previos, tiempo de evolución de la sintomatología, lugar y dosis y vía de aplicación del fibrinolítico, medicación asociada, procedimientos invasivos realizados posterior a la infusión, así como anotación de estudios de laboratorio y gabinete realizados. La valoración electrocardiográfica se realizó en los trazos previos y en los controles a las 24 y 48 hs. el sitio del infarto fue clasificado con fines didácticos en anterior y posterior (18); anterior cuando se afectaron derivaciones V1-V4, D1-AVL, V5-V6, e inferior cuando se afectaron derivaciones DII-DIII-AVF y además DI-AVL y V5-V6 al mismo tiempo. Los cambios a nivel del segmento ST fueron tomados como significativos si eran mayores a 0.2 mv en 2 o más derivaciones, el análisis cuantitativo se realizó en base a la evaluación propuesta por Clemmensen y col (19) y el índice de reperfusión en base a la formula propuesta por HOGC KJ y cols. (17)

$(M1-M2) - M1 =$  Índice de reperfusión.

M1 = elevación o disminución ST inicial.

M2 = cambios ST en el trazo control.

Tomando una escala de 0 a 1 aceptando como posibilidad de reperfusión los resultados mayores a 0.5 mm, los valores menor a 1 significaron aumento del desnivel ST y el valor de 1 significó regresión del segmento ST a la línea basal.

El método estadístico utilizado fue análisis de varianza de evaluación cualitativa y Chi-cuadrada.

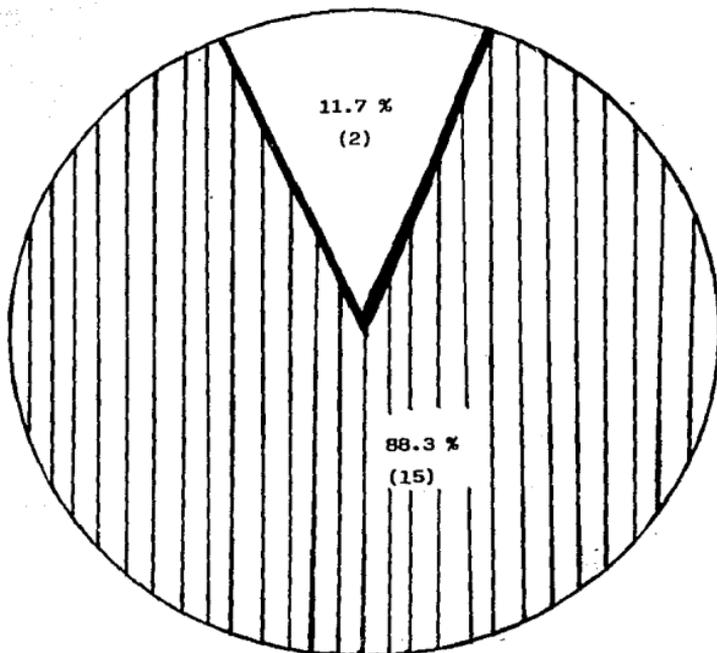
## RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio se atendieron un total de 1553 pacientes en el servicio de terapia intensiva de los cuales 155 (9.96%) ingresaron con diagnóstico de IAM, 10 pacientes (6.45%) fallecieron en las primeras horas a consecuencia de este padecimiento, se revisaron un total de 138 expedientes clínicos, 17 no fueron localizados, 24 pacientes (17.3%) fueron sometidos a tratamiento fibrinolítico con estreptoquinasa intravenosa, se excluyeron 7 pacientes 6 por no contar con expediente clínico completo ni trazo electrocardiográfico previo al tratamiento y un paciente porque falleció en las primeras 12 hs. él había cursado con IAM anterior extenso y lateral alto, complicado con alteración de conducción y fibrilación ventricular. Se incluyeron un total de 17 pacientes en un rango de edad de 73 a 33 años, media de 53.82 y una DE de 10.65, 5 mayores de 60 años y 9 entre 40 y 59 años. 15 pacientes del sexo masculino (88.3%) media 53 y DE de 11.10 y 2 pacientes del sexo femenino (11.7%) de 59 y 61 años de edad (Gráficas 1 y 2).

En relación a los factores de riesgo la gráfica 3 muestra: 13 pacientes con tabaquismo positivo, 6 de ellos intenso durante más de 10 años y fumando más de 10 cigarrillos diarios y 7 pacientes con tabaquismo leve a moderado.

Los hallazgos en relación a enfermedades asociadas como factores de riesgo fueron: 7 pacientes con hipertensión arterial sistémica, 9 sin historia de hipertensión y 1 no documentado, sin mostrar significancia estadística  $p=0.56$ . Un paciente con antecedente de obesidad, 12 sin obesidad y en 4 no se refería el dato  $p = 0.62$  NS. 2 pacientes con diabetes mellitus ambas del sexo femenino 13 pacientes masculinos no diabéticos y en 2 no fue referido, en relación a la incidencia y sexo hubo una significancia estadística con  $p=0.00020$ .

GRAFICA I



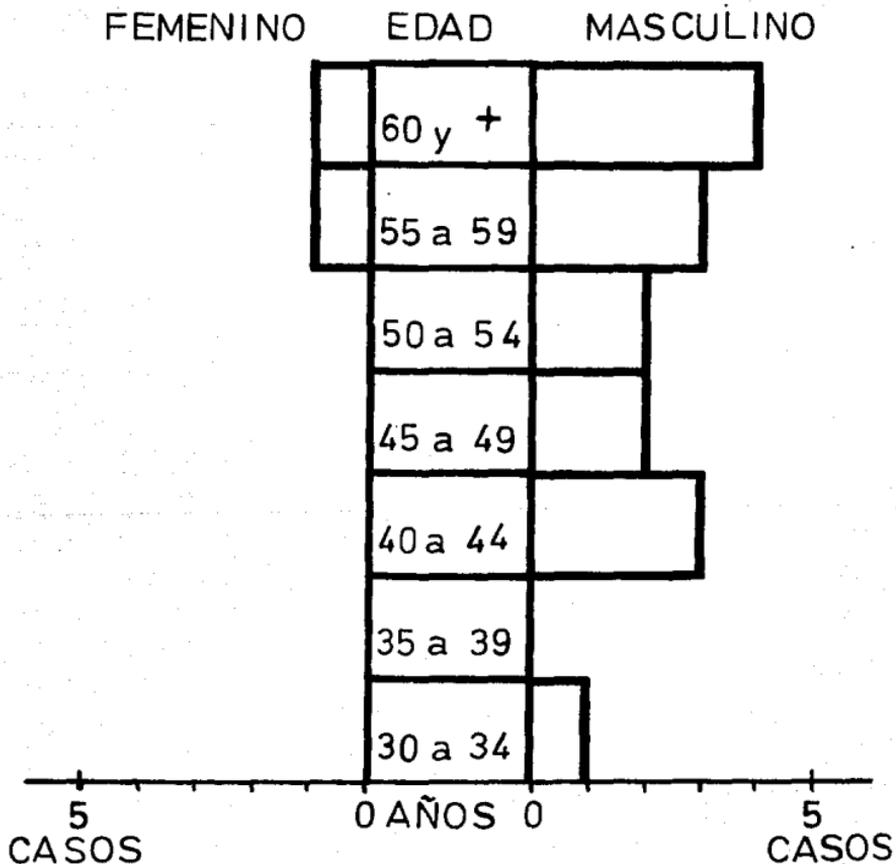
Hombres



Mujeres

SEXO DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

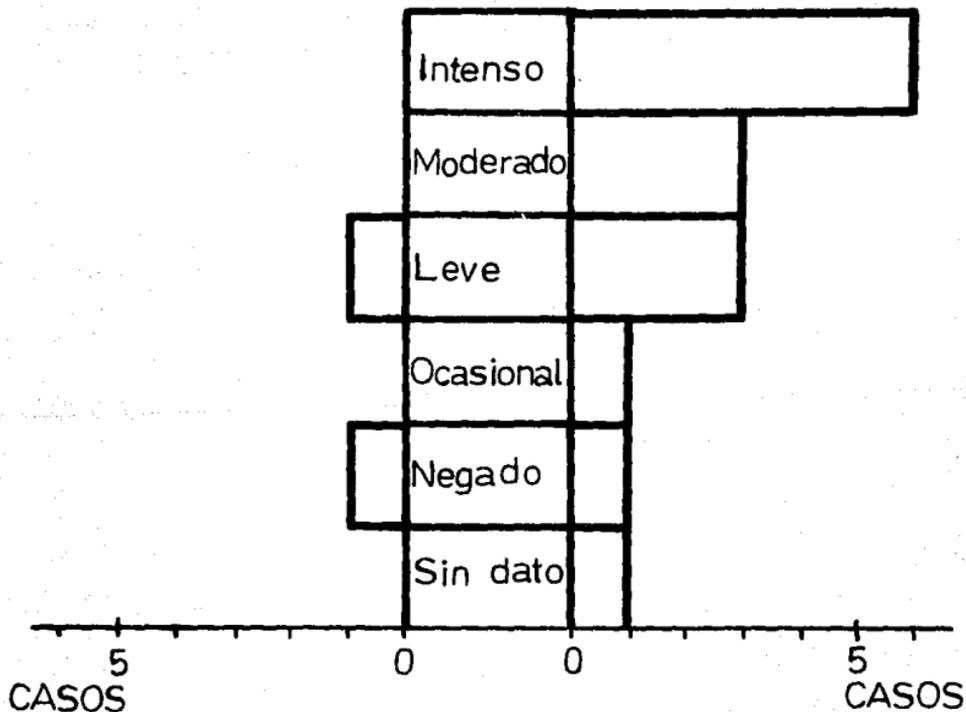
# EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES <sup>15</sup> EN EL ESTUDIO.



GRAFICA 2

# TABAQUISMO Y SEXO DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO.

FEMENINO      TABAQUISMO      MASCULINO



GRAFICA 3

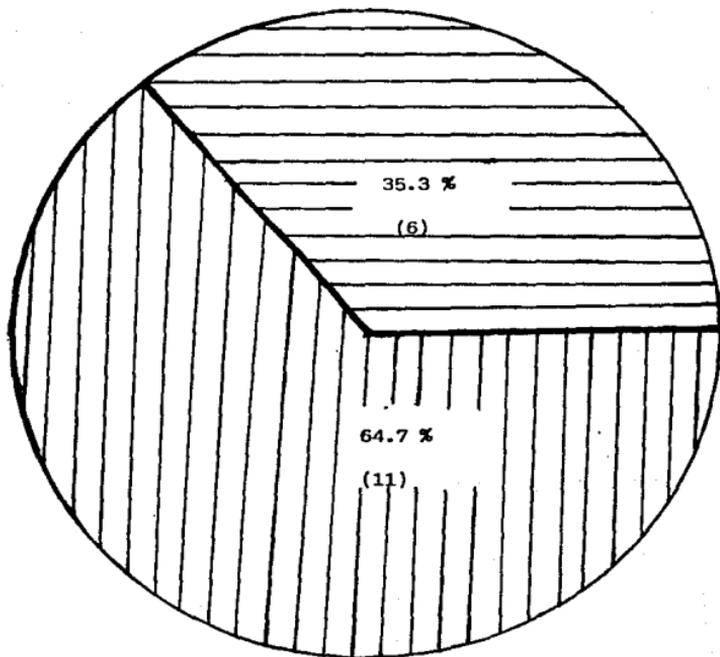
Dentro de otros antecedentes se documentó: Alcoholismo positivo en 4 pacientes, los niveles de colesterol fueron medidos solo en 6 pacientes en 3 de ellos con determinaciones mayores a 260 mg/dl, a 5 pacientes se les realizó niveles de triglicéridos 1 con determinación de 652 mg/dl.

La gráfica IV muestra la relación entre sitio del infarto; 11 pacientes (64.7%) con infarto en cara anterior y 6 pacientes con infarto en cara inferior (35.2%). La gráfica V muestra: El sitio de primer contacto para el paciente fue el Hospital General de Zona para 10 pacientes (58.8%) y el Hospital de Especialidades para 7 pacientes (41.7%). El lugar de aplicación del fibrinolítico fue; el Hospital de Especialidades para 13 pacientes (76.5%), de los cuales 8 la recibieron en el servicio de admisión continua y 5 en la unidad de cuidados intensivos, el Hospital General de Zona fue el sitio de aplicación para 4 pacientes (23.5%), lo cual se muestra en la gráfica VI.

En cuanto a la dosis administrada 14 pacientes recibieron dosis de 1 500 000 U. Intravenosa, 3 pacientes recibieron dosis de 750 000 Unidades uno de ellos dividido en dos bolos. Un paciente recibió a las 24 hs., una segunda dosis por evidencia clínica y electrocardiográfica de reinfarcto.

La gráfica VIII muestra; la relación entre el tiempo de aplicación del fibrinolítico y el inicio de los síntomas, de 1-6 ha., para 13 pacientes (76.4%) uno de ellos durante la primera hora de evolución y entre 6 a 8 horas para 4 pacientes (23.5%). El tiempo aproximado entre el inicio del fibrinolítico y la remisión del dolor fue dentro de las primeras 8 hs., para 14 pacientes (82.3%) y más de 10 horas para 3 pacientes uno de ellos mayor a 18 hs., 2 de ellos recibieron dosis de 750 000U., no se encontró significancia estadística  $p = 0.10$  (Gráfica VIII). 15 pacientes recibieron administración de heparina intravenosa a dosis terapéuticas, 5 de ellos

GRAFICA IV



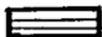
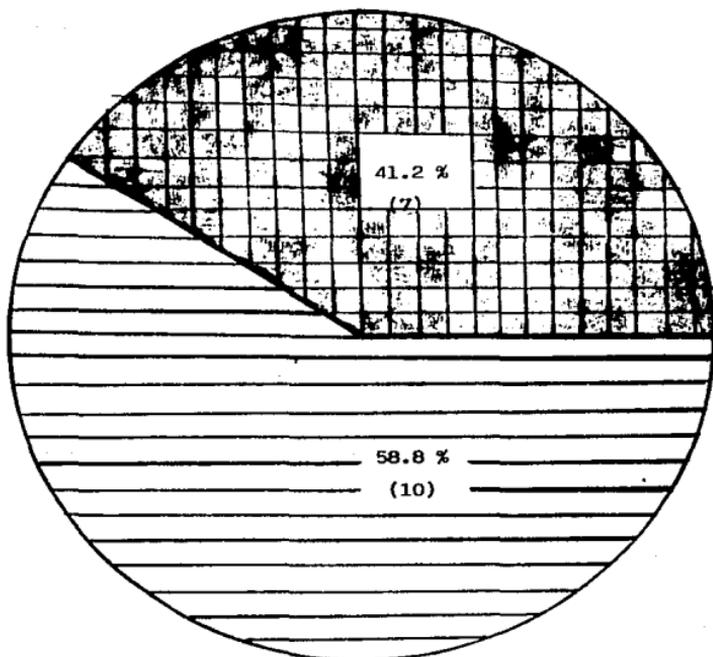
Anterior



Inferior

FRECUENCIA DE LA REGION INFARTADA

GRAFICA V



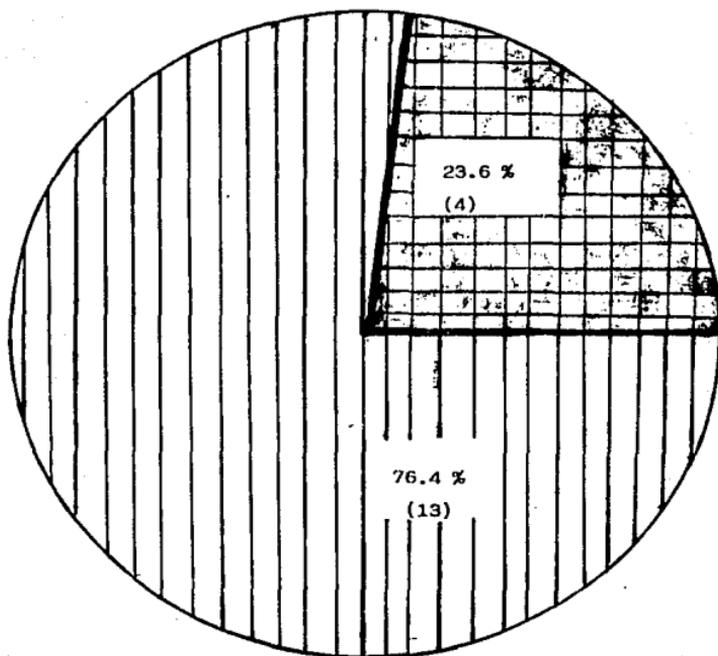
Hospital General de Zona



Hospital de Especialidades

HOSPITAL DE PRIMERA ATENCION

GRAFICA VI



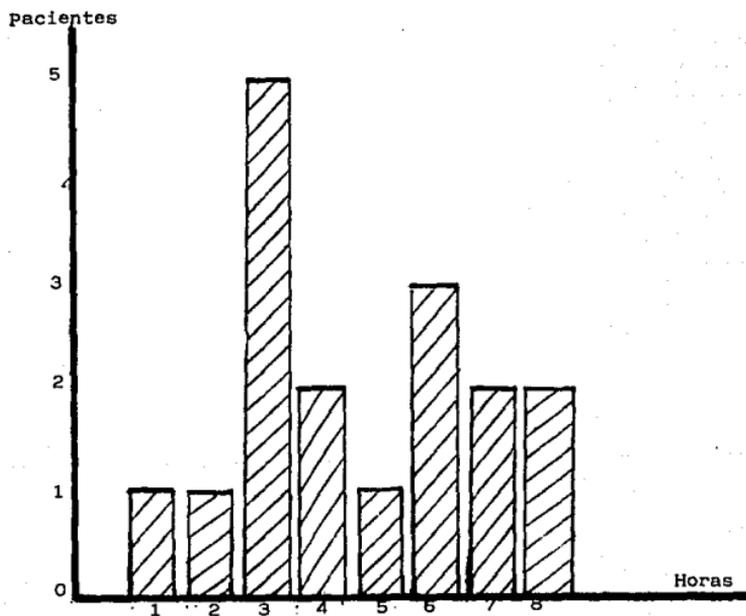
 Hospital de especialidades

 Hospital General de Zona

LUGAR DE APLICACION DEL FIBRINOLITICO

## G R A F I C A VII

RELACION ENTRE TIEMPO DE INICIO DEL DOLOR  
Y  
APLICACION DEL FIBRINOLITICO

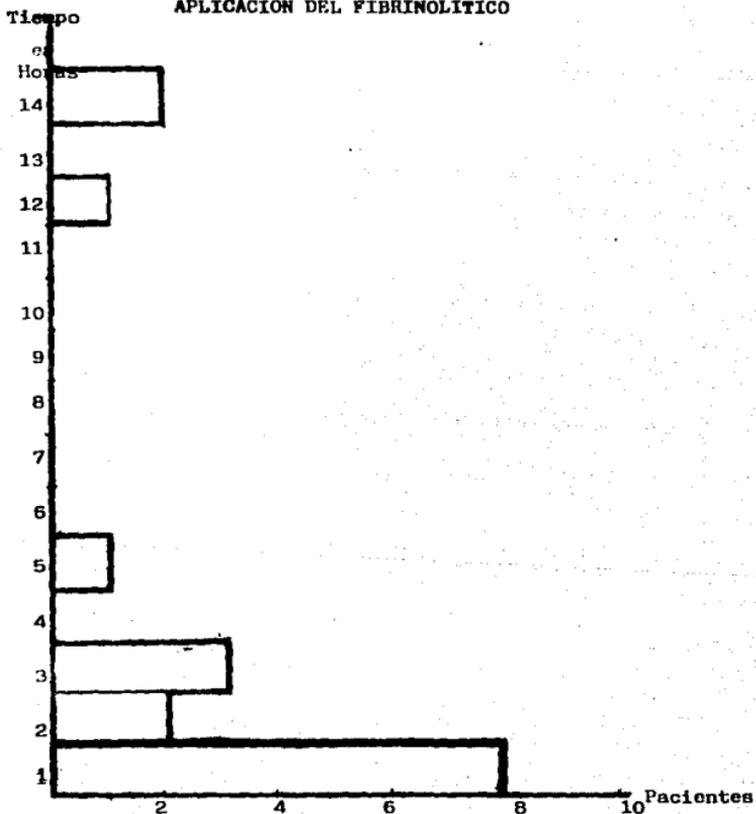


## GRAFICA VIII

RELACION ENTRE TIEMPO DE REMISION DEL DOLOR

Y

APLICACION DEL FIBRINOLITICO



en las primeras 4 hs., posterior a la aplicación del fibrinolítico, 2 antes de iniciar el mismo, 2 pacientes entre 5 a -- 8 hs., después y 8 pacientes 8 a 24 hs., después, 4 pacientes recibieron acenocumarina a las 48 hs., uno de ellos sin recibir heparina previamente, no hubo significancia estadística - entre tiempo de aplicación y tiempo de remisión del dolor con la aplicación de heparina  $p = 0.110$ .

14 pacientes fueron referidos como grado I y II dentro de la clasificación de Killip-Kimball, uno en grado III y en dos pacientes no fue referida la misma.

Dentro de los síntomas referidos: El más frecuente -- fue cefalea en 7 pacientes, un paciente presentó gingivorragia la cual cedió espontáneamente, sin encontrar significancia estadística  $p = 0.22$ . Se encontró hipotensión arterial - en 3 pacientes (17.6%) en un rango de 80/50 mmHg., 2 de ellos con infarto anterior y uno con infarto inferior el cual cursó con bloqueo auriculoventricular intermitente y requirió colocación de marcapaso transitorio, sin significancia estadística,  $p = 0.77$ .

Hubo arritmias cardiacas en 6 pacientes (35%), 3 con extrasístoles ventriculares y 2 con extrasístoles supraventriculares y uno con bloqueo auriculoventricular intermitente y requirieron administración de antiarrítmicos de fase aguda. - No se observaron reacciones alérgicas de ningún tipo. Dos pacientes presentaron hipertermia de 38 grados centígrados que remitió en las primeras 48 hs., y un paciente refirió dolor - abdominal intenso que revirtió al terminar la infusión.

La medicación administrada: 8 pacientes recibieron esteroides, 6 de ellos hidrocortizona en bolo y 2 metilprednisolona, 15 pacientes recibieron tratamiento analgésico con dipirona, 4 con nalbufina y 3 con ambos medicamentos, el 100% re-

cibieron vasodilatadores como isosorbide, nitroglicerina o ni fedipina, 3 pacientes recibieron propanolol y 5 requirieron apoyo con dopamina y dobutamina.

15 pacientes se les colocó cateter por vía subclavía - en las primeras 24 hs., uno de ellos en las primeras 4 hs., - requiriendo colocación de marcapaso transitorio y cateter de Swan Ganz.

Todos los pacientes contaban con resultados de biometría hemática, química sanguínea dentro de lo normal, excepto las 2 pacientes diabéticas con reportes de glucosa entre 200 a 300 mg/dl, solo 2 pacientes contaban con examen general de orina ambos con hemoglobinuria y eritrocituria una de ellas - con antecedentes de DM la otra sin factor predisponente, el - 60% de los pacientes no contaban con determinaciones seriadas de niveles enzimáticos al igual que medición de tiempo de pro trombina y tromboplastina parcial, no reportandose el mismo - dentro de las primeras 24 hs.

La tabla siguiente muestra la relación en los cambios electrocardiográficos a nivel del segmento ST en milímetros, se tomaron los trazos de 24 y 48 hs., dado que no todos tenían trazo inmediato posterior a la aplicación del fibrinolítico, 3 pacientes presentaron aumento del supradesnivel a las 24 hs., pero solo uno de ellos persistió a las 48 hs., 13 pacientes presentaron modificación del segmento ST a las 24 hs. 9 de ellos con valor menor a 1.5 mm y 5 de ellos con cifra su perior a 2 mm. A las 48 hs., 16 pacientes modificaron el des nivel ST, 8 pacientes persistieron con modificación menor a - 1.5 y 8 en más de 2 mm., pero solo 7 de ellos presentaron in dice mayor a 0.5 mm y solo 2 con regresión a la línea isoelectrica, 1 a las 24 hs., y el otro a las 48 hs., ambos con IAM inferior, cuyos trazos se muestran posteriormente. Los pa- - cientes que no presentaron modificación significativa del seg

mento ST, en 2 de ellos con afectación anterior extensa recuperaron la impresión de la onda R en V4 a V6 sin modificación ST, no hubo diferencia significativa en el sitio del infarto en ambos grupos los pacientes con modificación significativa 4 en región inferior y 3 anterior el otro grupo 2 inferior y 8 anterior, aunque con cierta frecuencia en la región anterior en el último grupo no fue significativo estadísticamente.

En relación a la onda Q, 6 pacientes presentaron onda Q mayor a 2 mm desde el ECG inicial, a las 24 hs., 12 pacientes con onda Q significativa y las 48 hs., 15 pacientes 88% - con onda Q establecida, solo 2 pacientes no mostraron onda Q ambos con persistencia del desnivel ST hasta las 48 hs.

DIFERENCIA EN EL TRAZO ST(en mm)  
DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

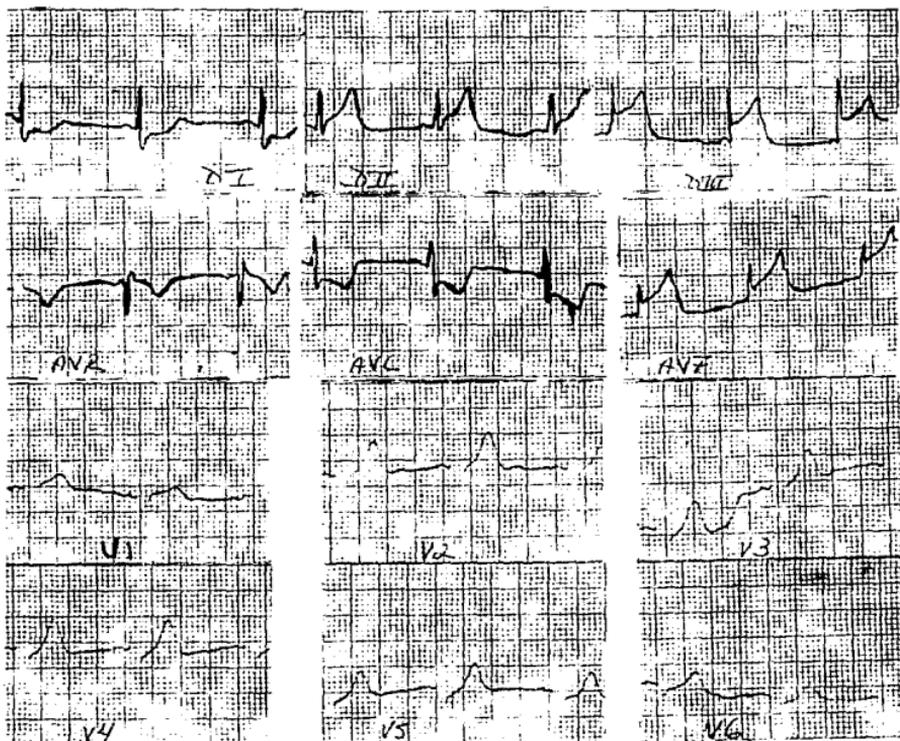
T R A Z A D O S T			Indice de
INICIAL	24 horas	48 horas	R E P E R F U S I O N
(Y)	( $X_1$ )	( $X_2$ )	
2.0	1.5	1.0	0.25
2.0	1.0	1.0	0.0
3.5	0.5	2.0	0.7
3.5	0.0	0.0	1.0
3.0	3.0	2.5	0.0
5.0	3.0	2.5	0.1
5.0	2.5	3.0	0.5
5.0	3.0	1.5	0.8
2.0	1.5	1.5	0.0
-1.0	-0.5	-0.5	0.0
4.0	1.5	1.5	0.5
3.5	2.0	2.0	0.42
1.0	2.0	1.5	-1.0
2.0	0.5	0.0	1.0
3.0	2.5	2.5	0.16
15.0	16.0	11.0	0.0
4.0	6.0	2.5	0.75

T A B L A I

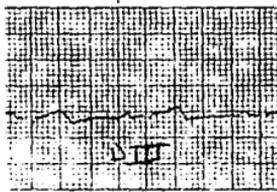
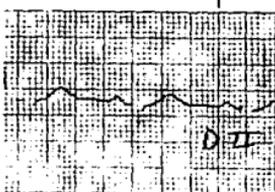
Paciente número 4

Electrocardiograma previo a estreptoquinasa: Muestra elevación del segmento ST en derivaciones DIII y AVF, sin onda Q, con imagen de infradesnivel en DI y AVL.

Posteriormente se muestran los trazos tomados a las 2 horas y a las 48 horas de mismo paciente.

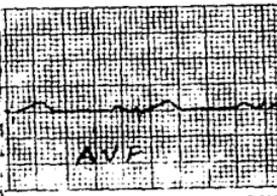
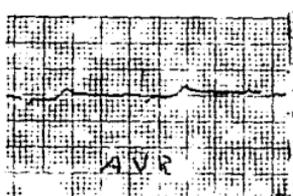


El ECG a las 2 hs muestra: regresión del desnivel ST a la línea basal con imagen de onda Q en DIII, el ECG de 24 hs persistía misma imagen, en el trazo de 48, de la parte inferior, se observa onda Q sugestiva de necrosis en DIII y AVF, DII r embrionaria e isquémia subepicárdica.



651-103

GRAFICOS, S.A. &amp; C.V. MEXICO, D.F.

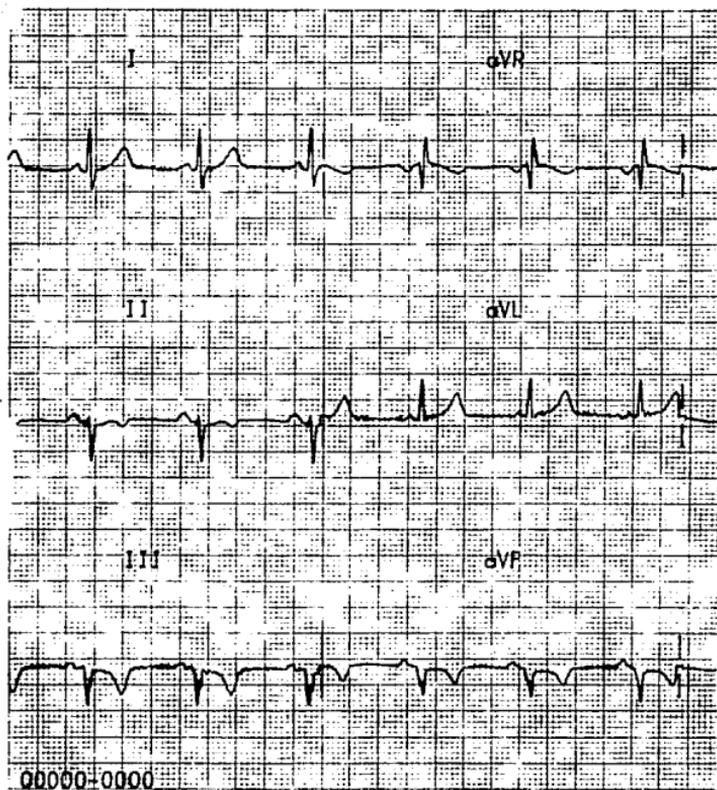


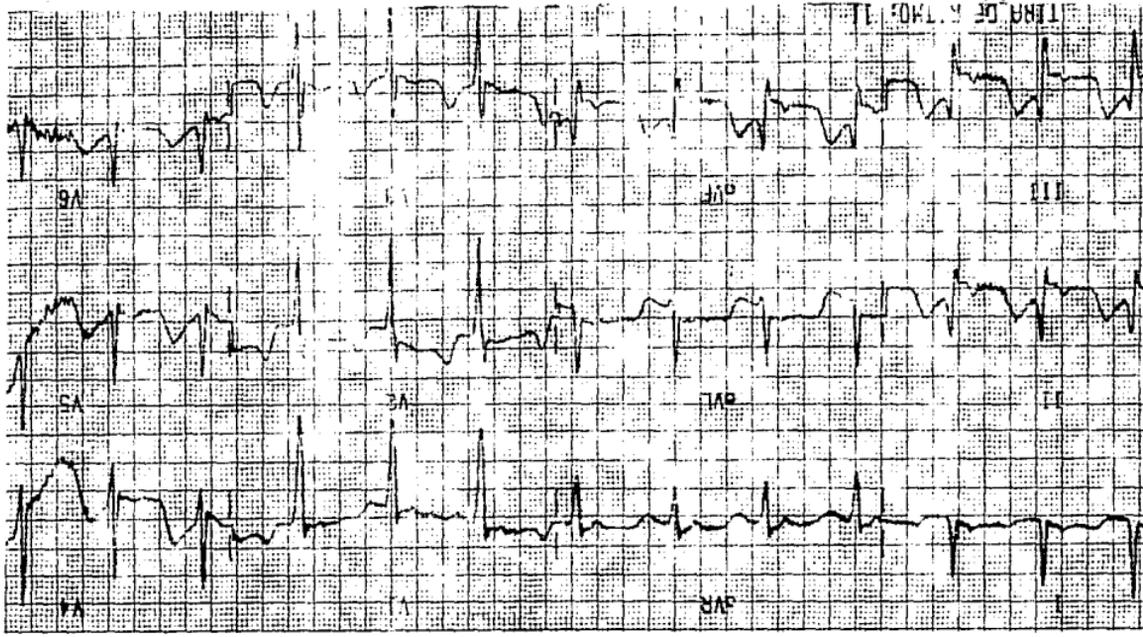
NO. 651-103

MEXICO D.F.

CONTROL GRAFI

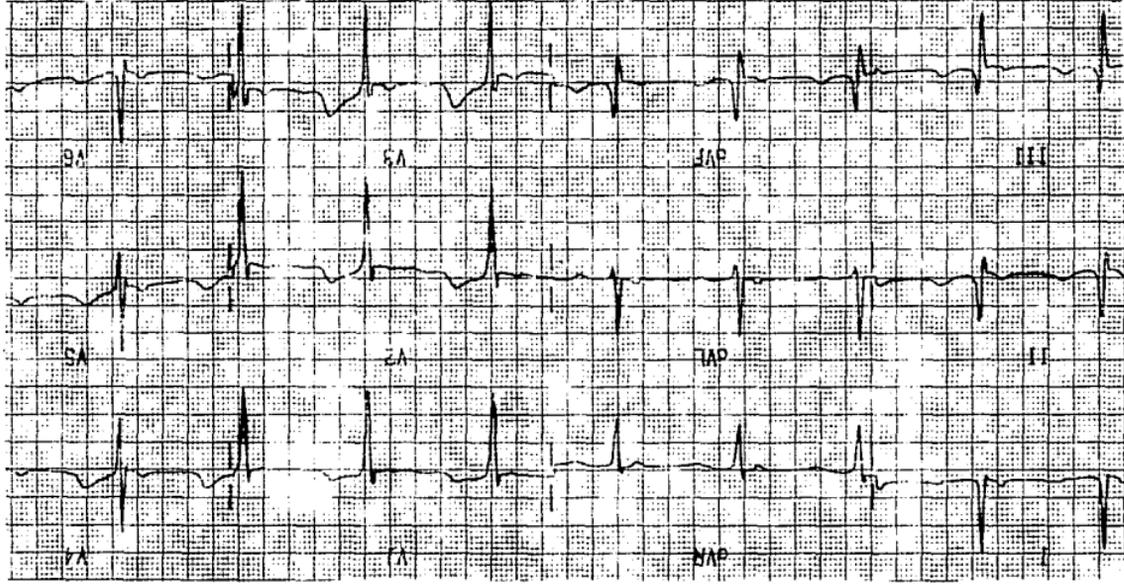
Electrocardiograma a las 48 horas.





El electrocardiograma previo a la aplicación del fibrinolítico muestra: elevación significativa del segmento ST en derivaciones II, III, DII y AVF, con imagen de onda Q en las mismas derivaciones, hay leve intradesnivel ST en derivaciones DI y AVL.

Paciente número 14:



El ECG de control a las 2 horas muestra: Regresión del segmento ST a la línea basal y acentuación de la profundidad en la onda Q en derivaciones DII, DIII y AVF. La misma imagen persistió en el ECG de 24 hs, el trazo de 48 hs mostró además isquemia subepicárdica en las mismas derivaciones.

## ANALISIS

10% de los pacientes, atendidos durante 2 años en el servicio de Terapia Intensiva, ingresaron con diagnóstico de IAM, con un porcentaje de 6.45% de mortalidad durante las primeras 48 hs. Solo un 17.3% fue sometido a tratamiento fibrinolítico, 24 de 138 casos. El sexo masculino predominó en un 88.3% y el promedio de edad fue mayor a 50 años en un 53.8%, lo cual concuerda con lo referido en la bibliografía.

76% de los pacientes tenían tabaquismo positivo, 41% con historia de hipertensión arterial sistémica siendo ambos relevantes aunque sin ser significativo estadísticamente y de acuerdo con lo reportado en estudios previos, no se encontró asociación relevante con obesidad o diabetes mellitus solo 2 pacientes cursaban con esta patología y cabe resaltar que ambas eran del sexo femenino. No fue posible concluir en relación a padecimientos de otra índole como hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia por no contar con determinaciones de los mismos, 6 pacientes que se les realizó determinación de colesterol un 50% tenían niveles superiores a 260 mg/dl., lo cual nos alerta en la importancia de la determinación de los mismos, al igual que el nivel de triglicéridos de 5 pacientes que se realizó la determinación 1 tenía niveles mayor a 652 mg/dl.

La región mas frecuentemente infartada fue la cara anterior en un 64.7% de los casos y un 35.2% en la región inferior, se ha documentado que la terapia fibrinolítica esta ampliamente recomendada en el infarto de región anterior más -- que en el de región inferior sobre todo si este tiene más de 6 hs., de evolución y condiciona compromiso hemodinámico.

Es relevante destacar que el hospital de primer contacto para los pacientes fue el General de Zona en un 58%, sien-

do el lugar de mayor aplicación del fibrinolítico el Hospital de Especialidades en un 76.5% de los cuales el 61% lo recibieron en el servicio de admisión continua. Es importante documentar las causas que condicionan esta disociación, tanto en la iniciación temprana como en la dosis del fármaco ya que el 75% de las dosis aplicadas en el sitio de primer contacto fueron menores a las recomendadas ampliamente en la literatura, lo cual limita la posibilidad de beneficio para los pacientes.

El 76.4% de pacientes recibieron aplicación del fibrinolítico en las primeras 6 horas de evolución, 5 de ellos en las primeras 3 hs., y 1 durante la primera hora, el cual presentó remisión del dolor durante la aplicación del mismo, su trazo electrocardiográfico mostró presencia de onda Q de - - 11 mm desde el trazo inicial sin modificación del supradesnivel ST, en región inferior, posterior a la aplicación del fibrinolítico. Se ha documentado en los estudios reportados -- que la aplicación durante las primeras 3 hs., reduce la mortalidad de un 47% a 17% en 6 meses, con mayor índice de reperfusión.(12)

13 pacientes (76.4%) presentaron remisión del dolor -- precordial en las primeras 3 horas posterior a la aplicación del fibrinolítico, en 3 de ellos fue posterior a las 12 hs., 2 de los cuales habían recibido dosis menores a las recomendadas, lo cual adquiere relevancia aunque sin ser estadísticamente significativo. En los estudios realizados se ha documentado la remisión del dolor como un hallazgo relacionado -- con la terapia fibrinolítica y posibilidad de reperfusión.(5, 9,13)

15 pacientes (88%) recibieron heparina a dosis terapéutica, el 53% durante las primeras 8 hs., y los demás dentro -- de las primeras 24 horas, sin encontrarse significancia estadística entre la aplicación de heparina, remisión del dolor y

los datos sugestivos de reperfusión a nivel electrocardiográfico. Ningún paciente recibió antiagregante plaquetario, la bibliografía apoya la utilidad de los mismos mejorando la sobrevivencia y el grado de reperfusión utilizandolos simultáneamente con el tratamiento fibrinolítico, se ha utilizado la heparina tanto por vía subcutánea en forma profiláctica como en aplicación intravenosa durante las primeras 24 hs., posterior al inicio del tratamiento fibrinolítico sin demostrarse beneficio significativo en el grado de reperfusión ni la sobrevivencia. (8,14,15)

No se encontraron complicaciones relacionadas con el tratamiento fibrinolítico, el síntoma más frecuente referido fue la cefalea, lo cual ha sido correlacionado como efecto co lateral en las grandes series y puede estar explicado por el tratamiento vasodilatador que recibieron el 100% de los pacientes, no hubo eventos hemorrágicos significativos, excepto gingivorragia de remisión espontánea en un paciente, a pesar que el 88.2% fue sometido a procedimientos invasivos como colocación de cateter vía subclavía, en las primeras 24 hs., y colocación de cateter de Swan Ganz y marcapaso transitorio en las primeras 4 hs., en un paciente, lo cual concuerda con la incidencia reportada en estudios multicéntricos siendo alentador ya que es el riesgo más temido si consideramos el mecanismo de acción del fibrinolítico aplicado que por si mismo y -- aún ante la baja incidencia de esta complicación hace necesario el monitoreo clínico y bioquímico mínimo con determinaciones seriadas de modificación de tiempos de protrombina y trom boplastina, sobre todo en asociación con heparina, lo cual no fue posible en los pacientes del estudio por no contar con de terminaciones de los mismos. No se encontraron complicaciones alérgicas de ningún tipo, cabe mencionar que el 47% de -- los pacientes recibió manejo con esteroides en forma "profiláctica", lo cual no ha sido aceptado como beneficioso en las -- grandes series reportadas dado que por su mecanismo de acción

no se ha demostrado que prevengan de complicaciones graves para las cuales se recomienda la aplicación de epinefrina - - 1:1000 subcutánea a dosis de 0.1 a 0.5 ml.(13)

Es importante la determinación de estudios bioquímicos básicos en este tipo de pacientes, la literatura revela complicaciones a nivel hepático, cutáneo y renal sobre la cual nos alerta el hecho que sólo 2 pacientes que tenían determinación de examen general de orina cursaban con hematuria, una de ellas era paciente con DM asociada y que podía explicar el hallazgo pero reviste interés su complementación porque aunque se reporta que las mismas han sido reversibles involucran la funcionalidad de un organo vital.(10,11,12)

Al igual que la mejoría clínica temprana, los cambios electrocardiográficos y los cambios enzimáticos se ha sugerido que las arritmias sobre todo ventriculares son sugestivas de reperfusión.(5)

6 pacientes en el estudio presentaron arritmias, 5 de ellos con aumento del automatismo ventricular el cual cedió - en las primeras 24 hs., requiriendo terapia antiarrítmica - - transitoria, solo 2 de ellos mostraron modificaciones electrocardiográficas con disminución del desnivel ST e índices de - 0.7 mm y 1 mm.

No todos los autores estan de acuerdo en aceptar que - el ECG estandar es útil para evaluar la recuperación miocárdica después de la trombólisis. Sin embargo estudios controlados con coronariografía han observado que se producía una normalización rápida de la imagen de lesión justo con la aparición temprana de onda Q, a expensas de la amplitud de la R, sin embargo al igual que otros autores observaron que la onda Q disminuía posteriormente de profundidad con reaparición parcial de la onda R y posteriormente aparición tardía de la on-

da Q, con pérdida progresiva de la onda R, así como persistencia del desnivel ST en pacientes que presentaban reoclusión, - dato que aún no es posible controlar. (18)

Se ha observado mejoría en la sobrevivencia y la función ventricular sobre todo en pacientes con IAM anterior y - asociado con modificación del segmento ST, así como onda Q -- temprana. (17,19)

En nuestros pacientes se observo modificaciones del -- segmento ST significativa en el ECG tomado inmediatamente posterior a la infusión del fibrinolítico en 12 pacientes, sin - embargo en los electrocardiogramas de 24 y 48 horas cursaron nuevamente con acentuación del mismo de tal forma que solo 7 pacientes presentaron cambios notables del mismo y solo 2 con regresión a la línea isoelectrica.

En relación a la onda Q el 70.5% de los pacientes a -- las 24 hs., presentaron onda Q significativa y a las 48 hs., el 88%, consideramos este hallazgo como relevante dado que como ha sido reportado en las grandes series estos datos pueden ser sugestivos de reperfusión con limitación temprana de la - zona dañada.

Aunque no constituye parte de los objetivos del estu-- dio por ser el mismo retrospectivo se realizó valoración de - el seguimiento hasta la fecha de revisión de los expedientes, a 12 pacientes se les realizó prueba de esfuerzo submaxima -- dentro de las primeras 2 semanas de evolución y cuatro pacientes posterior a los 25 días, la cual fue negativa en 9 pacientes (75%), 4 de los cuales se les realizó control posterior - alcanzando pruebas máximas negativas, 3 pacientes presentaron submaximas positivas a isquemia con manifestación de angor y cambios electrocardiográficos, ambos fueron sometidos a cate- terismo, dado que el protocolo de el paciente isquémico en la

unidad excluye para este procedimiento al paciente con prueba de esfuerzo negativa a isquemia, encontrándose en dos de - - ellos lesión de 3 vasos con malos lechos distales y en el - - otro lesión de 2 vasos, los 3 con cambios electrocardiográficos en región anterior y con índice de reperfusión entre - - 0.7 mm a 0.1 mm. 15 pacientes se les realizó ecocardiograma, en el 66% se reporta función ventricular conservada, una referida como levemente disminuida con FE de 63% y en 4 no reportada.

Estos hallazgos nos marcan una interrogante en cuanto a la utilidad del tratamiento fibrinolítico para mejorar la - funcionalidad ventricular y la sobrevivencia de los pacientes, siendo necesario la realización de estudios prospectivos controlados que proporcionen una evaluación de estos factores a largo plazo, ya que considerando la frecuencia y el grado de incapacidad que condiciona este padecimiento en etapas productivas de la vida, reviste especial importancia.

## CONCLUSIONES

- 1.- El IAM ocupa el 10% de los padecimientos atendidos durante el tiempo de estudio en la unidad de Ciudadanos Intensivo, encontrándose un porcentaje de mortalidad de 6.45%.
- 2.- Solo un 17.3% fueron sometidos a tratamiento con estrep-toquinasa 24 de 138 casos documentados.
- 3.- El sexo masculino ocupa el 80.3% de los casos con edad - promedio mayor a 50, los factores predisponentes asociados fueron tabaquismo en un 76% e Hipertensión Arterial Sistémica para el 41%.
- 4.- El Hospital General de Zona constituyó el sitio de primer contacto para el 58.5% de pacientes, siendo paradójico que el sitio de aplicación del fibrinolítico fue en un 76.5% el Hospital de Especialidades.
- 5.- El 76.4% de los pacientes recibieron el manejo fibrinolítico dentro de las primeras 6 horas de evolución.
- 6.- El dolor precordial remitió dentro de las primeras 3 - - horas posterior a la aplicación del fibrinolítico en el 76.4% de pacientes, en 3 pacientes (17.6%) la remisión - tardó mas de 12 hs., 2 de ellos recibieron dosis menores a las recomendadas.
- 7.- No se encontraron complicaciones dentro de las primeras 48 horas relacionadas con el tratamiento fibrinolítico.
- 8.- El 58% de los pacientes no presentaron modificaciones -- significativas del segmento ST dentro de las primeras -- 48 hs., 7 pacientes (41%) presentó modificación del mismo 2 de ellos con regresión a la línea basal e índice de 1 mm, sin ser estadísticamente significativo.

- 9.- El electrocardiograma de 12 pacientes (70.5%) mostraba -onda Q establecida en las primeras 24 hs., y a las 48 hs. el 88.2% mostraban onda Q significativa de necrosis, lo cual probablemente esta en relación a limitación temprana de la extensión del infarto.
  
- 10.- No se cuenta, hasta el momento, con un protocolo de estudio del paciente con Infarto agudo al miocárdio sometido a tratamiento fibrinolítico para una adecuada valoración previa y posterior al manejo, ni con criterios unificados para el manejo coadyuvante al mismo en la fase aguda del infarto.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sanchez JM, Mora M, Hernandez JM, Garcia Peña J, Guillen A, Malpastida F. Infarto Agudo del Miocardio. Arch Inst Cardiol Mex 1991; 62: 225-229.
- 2.- Gunnar R.M. Chairman FA, Bourdillon P.D. ACC/AHA Guidelines For The Early Management of patients whith Acute Myocardial Infarction. Circulation 1990; 82: 664-668.
- 3.- Sierna P.T.C., Posadas R.C. Conceptos actuales sobre el colesterol y su importancia en la clínica. Gaceta Médica de México 1989; 125: 165-172
- 4.- Holmberg S.R., Sussex R. Thrombolysis in acute Myocardial Infarction BJM 1992; 47: 572-580
- 5.- Kessler, Craig. Thrombolytic Therapy in Cardiopulmonary Disease. Chest 1991; 99: 97S-140S
- 6.- Loscalzo J. Overview of Thrombolytic Agents. Chest 1990; 97: 117-121S
- 7.- Lavre CJ, Gersh BJ, Cherebro JH. Reperfusion in Acute Myocardial Infarction. Mayo Clin Proc 1990; 65: 549-564
- 8.- Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravivenza Nell Infarto Miocardio GISSI-2; a Factorial Randomised Trial of Alteplase vs Streptokinasa and heparina vs no heparina among 12490 patients whith Acute Myocardial Infarction. Lancet 1990; 336: 65-71.
- 9.- Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: Current Status. N Eng J Med 1988; 9: 1512-1520

- 10.- Stafford PJ, Strachan CL, Vincent R. Multiple Microemboli after disintegration of clot during thrombolysis for acute Myocardial Infarction. *BMJ* 1989; 229: 1310-1312
- 11.- Payne ST, Hosker HRS, Allen MB, Bradbury H, Page RL. - - Transient Impairment of Renal Function After Streptokinase Therapy. *Lancet* 1989; 9: 1398-1399
- 12.- Freimarck D, Leor R, Hod Hm Kaplinsky E, Rabinowits B. - Impaired Hepatic Function Test After Thrombolysis for - Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1991; 1: - - 535-537
- 13.- Califf R, Fortin D Tenaglia A, Sane CD. Clinical Risks - of Thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 12A-20A
- 14.- Gore JM, Sloan M, Price TR, Randall A Bovill E, Collen D, Forman S, Knallerud G, Sopkog, Terrin M1 and the TIMI Investigator. Intracerebral Hemorrhage Cerebral Infarction and Subdural Hematoma After Acute Myocardial an - - Thrombolytic Therapy in the thrombolysis in Myocardial - Infarction Study. Thrombolysis Myocardial Infarction -- Phase II Pilot and clinical trial. *Circulation* 1991; -- 83: 448-459
- 15.- Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group ISIS-3: a randomised comparison of Streptokinase vs Tissue Plasminogen Activator vs Anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* -- 1992; 339: 753-770
- 16.- Mullers DW, Topol EJ. Selection of Patientes with Acute Myocardial Infarction for Thrombolytic therapy. *Ann Inter Med* 1990; 113: 949-960

- 17.- Hogg KJ, Hornung RS, Howie CA, Hockings N, Dunn FG, Hills WS. Electrocardiographic prediction of coronary artery patency after thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Use of the ST segment as a non-invasive marker. *Br Heart J* 1988; 60: 275-280.
- 18.- Willems JL, Willems RJ, Arnold A, Van de Wert F, and Verstraete M. For the European cooperative Study Group for Recombinant Tissue Type Plasminogen Activator. Significance of Initial ST Segment Elevation and Depression for the Management of Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1990; 82: 1147-1158
- 19.- Clemmensen P, Grande P, Pedersen F, Granbory C and Saunamaki ECG and After Intravenous Streptokinase for acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 1990; 120: 503-509