



11224 10
2ej

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Hospital Mocol

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

**TRABAJO DE INVESTIGACION:
C L I N I C A**

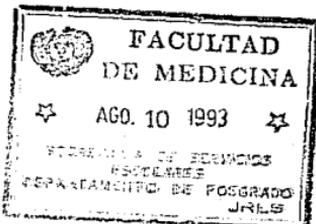
**" TERAPIA TROMBOLITICA EN INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO "**

Presenta: Dra. Lidia Gutiérrez Hernández

Director de Tesis: Dr. Ignacio Morales Camporredondo.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TERAPIA TROMBOLITICA EN INFARTO
AGUDO DEL MIOCARDIO

TEMA GENERICO: INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO.

TEMA ESPECIFICO: TERAPIA TROMBOLITICA EN EL INFARTO -
AGUDO DEL MIOCARDIO.

ESPECIFICACION DEL TEMA: REPERFUSION Y LIMITACION DEL DAÑO EN
EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON AGEN -
TES TROMBOLITICOS.
ARRITMIAS POR REPERFUSION MIOCARDICA

OBJETIVO: DETERMINAR LA REPERFUSION MIOCARDICA
CLINICA, ELECTROCARDIOGRAFICA Y DE LABORA
TORIO POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE -
AGENTES TROMBOLITICOS (ESTREPTOKINASA Y -
ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO RE -
COMBINANTE).

IDENTIFICAR LAS ARRITMIAS POR REPER-
FUSION SECUNDARIAS A TERAPIA TROMBOLITICA

JUSTIFICACION: LIMITAR EL DAÑO MIOCARDICO OCASIONA-
DO POR LA DISMINUCION U OCLUSION CORONA -
RIA.

HIPOTESIS: EL USO DE AGENTES TROMBOLITICOS EN -
EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO LIMITA EL-
DAÑO EN EL TEJIDO MIOCARDICO; ES SEGURO,-
EFICAZ, Y MEJORA LA CALIDAD DE VIDA EN EL
PACIENTE CON CARDIOPATIA ISQUEMICA.

AREA: UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA EN UN -
HOSPITAL PARTICULAR DE ENSEÑANZA: -
(HOSPITAL MOCEL).

I N D I C E

	PAGINA
EPIDEMIOLOGIA.....	1 - 3
ANATOMIA	4 - 8
FISIOPATOLOGIA	9 - 13
A).-CASCADA DE LA COAGULACION.....	14 - 15
B).-SISTEMA FIBRINOLITICO	16 - 17
AGENTES TROMBOLITICOS.....	18 - 20
A).- ESTREPTOKINASA.....	18 - 19
B).- ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO	20 - 22
C).- OTROS MEDICAMENTOS:	
HEPARINA.....	23
ASPIRINA.....	24
REPERFUSION	25 - 29
COMPLICACIONES Y PRONOSTICO.....	30 - 33
PROTOCOLO DE ESTUDIO:	
MATERIAL Y METODOS.....	34 - 39
RESULTADOS	40 - 41
GRAFICAS	42 - 47
TABLAS	48 - 51
DISCUSION	52 - 53
CONCLUSIONES	54 - 55
BIBLIOGRAFIA	56 - 63

E P I D E M I O L O G I A

La cardiopatía coronaria o isquémica es la causa de muerte mas frecuente en el mundo industrializado. Sin embargo, existen importantes variaciones geográficas en la mortalidad por coronariopatía tanto en hombres como en mujeres (1), encontrando las cifras mas altas en Finlandia, Irlanda del Norte y Escocia, y las mas bajas en Francia y Japón. Por otra parte se ha producido en los últimos 20 años un notable descenso en la mortalidad por esta afección en Estados Unidos y Australia mientras que en otros países no se han registrado cambios.

La cardiopatía isquémica es causa del 21. % de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en la República Mexicana y representa el 27.3 por 1000 de la mortalidad general, (2).

La incidencia de factores de riesgo de coronariopatía es mucho mayor en hombres que en mujeres hasta la edad de 65 años y se presenta principalmente en casos de pacientes con historia familiar de muertes prematuras por coronariopatía. Hay firmes evidencias que indican que la hiperlipidemia, el tabaquismo y la hipertensión, predisponen a la aparición de enfermedad coronaria. También son importantes otros factores de riesgo, entre los que figuran la obesidad, el estrés, cierto tipo de personalidad, la falta de actividad física e incluso la dureza del agua del grifo, aunque no se ha demostrado en forma definitiva la asociación de estos factores con la enfermedad coronaria.

La edad es un importante factor determinante de la aparición de coronariopatía. En muchas presentaciones de la enfermedad, incluidas la muerte súbita, el infarto del miocardio y la angina de pecho (estable e inestable), la incidencia tiende a incrementarse con la edad.

La elevación de colesterol, de los triglicéridos, de las proteínas de baja y de muy baja densidad (3) se asocian con un mayor índice de enfermedad coronaria. Las lipoproteínas

de alta densidad elevadas, se acompañan de un menor riesgo de enfermedad coronaria.

La hipertensión es un trastorno frecuente y un factor de riesgo de aterosclerosis coronaria. La incidencia de cardiopatía coronaria aumenta progresivamente con la presión arterial sistólica y siempre es mayor en los hombres que en las mujeres de edad similar.

El hábito de fumar, junto con otros factores de riesgo, aumenta la mortalidad por coronariopatías. Sin embargo, si se abandona el consumo de cigarrillos, las muertes por enfermedad coronaria disminuyen rápidamente.

Aunque los pacientes con diabetes suelen ser hiperlipidémicos e hipertensos, la presencia de diabetes parece constituir un factor de riesgo adicional.

La falta de actividad física parece ser un factor de riesgo para la aparición de afecciones coronarias (1).

Por lo general, la enfermedad coronaria es más frecuente a medida que aumenta la edad. Los síntomas de arteriopatía coronaria de angina de pecho, disnea, infarto del miocardio y muerte súbita se presentan a veces en pacientes menores de 30 años. En estos casos es importante buscar una causa subyacente, la más frecuente es la hiperlipidemia, que suele ser heterocigótica y que en raras ocasiones puede ser homocigótica. La hiperlipidemia homocigótica es precoz y muy grave, se acompaña de enfermedad coronaria.

La hipótesis es que la hipercolesterolemia es un importante factor de riesgo de enfermedad coronaria cardíaca, particularmente en sujetos menores de 50 años. El colesterol es transportado principalmente por lipoproteínas de alta y de baja densidad (3). Niveles plasmáticos elevados de lipoproteínas de alta densidad y apolipoproteínas son asociadas con bajo riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y el mayor riesgo es debido a concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad y apolipoproteínas 11.

La hipótesis es que la hipercolesterolemia se debe a un incremento de la concentración de las lipoproteínas de baja densidad y que éstas juegan un papel en la aterogénesis y es-

demasiado especulativo que puedan influenciar la trombogénesis mas que el proceso arterioescleroso. Hay 3 evidencias epidemiológicas de su aterogenicidad: (4).

1.- VARIACIONES GEOGRAFICAS: Los factores geográficos influyen la frecuencia de enfermedad cardíaca coronaria, que varía mucho entre las distintas poblaciones, está en relación a la ingesta dietética en cuanto a la proporción de ácidos grasos insaturados/ácidos grasos saturados:

2.- EL ESTUDIO DE CASOS CONTROL: Se refiere a aquellos individuos con evidencia de enfermedad cardíaca coronaria, pasada o presente, con demostración clínica o angiográfica de la misma, frente a lo encontrado en sujetos control libres de enfermedad. Tales estudios son inevitables y abren líneas de investigación de variables que podrían alterar los factores de riesgo después de que la enfermedad cardíaca coronaria se ha manifestado.

3.- PROSPECTIVOS DE SUPERVIVENCIA: Los estudios de sobre vida proporcionan información acerca de la relativa influencia de los factores de riesgo como predictores de enfermedad futura en individuos aparentemente sanos, así lo demuestra el estudio de Framingham, entre otros, ya que la multipatología genera peor pronóstico que la sola hiperlipidemia; tal es el caso de pacientes portadores de enfermedad coronaria con hipercolesterolemia, hipertensión, hiperglucemia o tabaquismo, previos a la aparición de la enfermedad.

La enfermedad coronaria es de origen multifactorial; comienza a temprana edad y con frecuencia es diagnosticada hasta que la persona sufre el primer infarto cardíaco (4,7); aunque los modernos métodos terapéuticos han mejorado considerablemente, el pronóstico de los pacientes que sufren enfermedad cardíaca coronaria, solo con medidas preventivas podrá lograrse verdadero progreso en la lucha contra la entidad.

Se ha demostrado que los factores de riesgo coronario en las mujeres juegan un papel importante, dentro de los cuales, el factor de riesgo pivote ha sido el tabaquismo (5):

Las guías terapéuticas de la F.D.A. (6,7) recomiendan que las cifras de colesterol para todas las personas con la edad de 20 años o mas debe ser de 200 a 239 mg/dl para considerarse los normales:

ANATOMIA

ARTERIA CORONARIA DERECHA

La arteria coronaria derecha se origina en el seno coronario derecho de Valsalva. En el 84 % de los casos, la arteria coronaria derecha a nivel de la cruz del corazón da origen a las ramas descendente posterior, auricular izquierda, del nodo auriculoventricular y ventriculares izquierdas. En el 12 % de los casos, la arteria coronaria derecha no llega a la cruz del Corazón y termina con la rama del margen agudo. En el 4 % de los casos restantes se observan dos ramas descendentes posteriores, una que proviene de la coronaria derecha y la otra de la arteria coronaria circunfleja:

Las ramas más importantes de la arteria coronaria derecha (8) en orden de nacimiento son las siguientes: La rama del cono, la del nodo sinusal, las ramas ventriculares derechas, la auricular, la del margen agudo, la del nodo auriculoventricular, la descendente posterior, las ventriculares y auriculares izquierdas.

Bianchi, Spalteholz y Schlesinger han dividido la circulación coronaria en dos tipos: circulación con "Coronaria derecha predominante", dependiendo de la arteria que llega a cruzar la cruz del corazón. Cuando ambas arterias coronarias llegan a la cruz del corazón sin cruzarlo, la circulación coronaria se considera "Equilibrada".

En el 84 % de los casos la arteria coronaria derecha debe considerarse predominante.

ARTERIA CORONARIA IZQUIERDA

La arteria coronaria izquierda, por lo general la más corta de las coronarias, se origina en el seno izquierdo de Valsalva. El tronco principal de la arteria coronaria izquierda se subdivide en sus dos ramas principales: la descen-

dente anterior y la circunfleja.

Según el Dr. Effler, desde el punto de vista angiográfico, la arteria coronaria descendente anterior puede clasificarse en tres tipos. En el tipo I, la descendente anterior es una arteria de pequeño calibre que llega sólo a las dos terceras partes de la distancia comprendida entre la base y la punta del corazón; este tipo parece ser mas frecuente en las mujeres. En el tipo II, la descendente anterior es una arteria de mayor calibre y, por definición, llega hasta la punta del ventrículo izquierdo; en el tipo III, se extiende desde la base del corazón hasta la punta y alrededor de la cara diafragmática del ventrículo izquierdo.

Las ramas septales, variables en número, se originan de la arteria descendente anterior. Estas ramas se dirigen a lo largo del tabique interventricular de adelante hacia atrás y abajo.

La primera rama septal, que originalmente es la rama septal de mayor calibre, tiene mucha importancia debido a que lleva sangre al tabique interventricular y su origen, trayecto y distribución son constantes.

En su trayecto, la arteria descendente anterior da origen a una o varias ramas ventriculares derechas; las ramas terminales de la arteria coronaria descendente anterior son ramas apicales.

La arteria circunfleja izquierda se origina en el tronco principal de la arteria coronaria izquierda cursa hacia atrás a lo largo del surco aurículoventricular.

En el 41 % de los casos en que la arteria del nodo del seno es una rama de la arteria coronaria izquierda, la arteria del nodo del seno se origina comúnmente en la porción inicial de la circunfleja.

TIPO DE ARTERIASITIO DE IRRIGACIONCORONARIA DERECHA:

ARETRIA DEL CONO:	Infundíbulo del ventrículo derecho.
NODO SINUSAL:	Aurícula derecha e izquierda, nodo-sinusal.
VENTRICULARES DERECHAS:	Ventrículo derecho.
DEL MARGEN AGUDO:	Cara inferior y diafragmática del ventrículo derecho; en ocasiones, la región posteroapical del tabique interventricular.
DEL NODO AURICULOVENTRICULAR:	Nodo auriculoventricular, porción inferior del tabique interauricular.
DESCENDENTE POSTERIOR:	Porción posterior y diafragmática del tabique interventricular.
VENTRICULARES IZQUIERDAS:	Cara diafragmática del ventrículo izquierdo.
POSTEROLATERALES:	Cara posterior y diafragmática del ventrículo izquierdo.

TRATADO DE CARDIOLOGIA
EDITORIAL INTERAMERICANA
BRAUNWALD E.

1983;337,-361

TIPO DE ARTERIA

AREA PERFUNDIDA

ARTERIA CORONARIA IZQUIERDA:

TRONCO PRINCIPAL:

Todo el ventrículo izquierdo y aurícula izquierda, con excepción de la porción posterior del tabique interventricular y áreas vecinas, cuando la descendente posterior es una rama de la coronaria derecha.

DESCENDENTE ANTERIOR:

Dos terceras partes anteriores del tabique interventricular, cara anterior del ventrículo izquierdo y toda la punta del corazón.

PRIMERA DIAGONAL:

Pared lateral alta del ventrículo izquierdo.

PRIMERA SEPTAL:

Porciones superiores y anteriores del tabique interventricular.

SEPTALES (MENORES):

Una tercera parte inferior y posterior del tabique interventricular.

PORCION APICAL (INTERVENTRICULAR): Cara anterior de la punta del corazón.

SEGUNDA DIAGONAL:

Cara lateral e inferior de la pared libre del ventrículo izquierdo.

CIRCUNFLEJA:

Margen obtuso del corazón y toda su pared posterior, tabique interventricular posterior.

DEL MARGEN OBTUSO:

Margen obtuso del corazón.

DEL NODO SINUSAL:

Nodo sinusal, aurícula derecha e izquierda.

CIRCUNFLEJA AURICULAR:

Pared de la aurícula izquierda.

POSTEROLATERALES: Pared posterior y diafragmática del ventrículo izquierdo.

DESCENDENTE POSTERIOR: Tabique interventricular posterior y cara diafragmática del ventrículo izquierdo.

DEL NODO AURICULO-VENTRICULAR: Nodo aurículoventricular, - porción inferior del tabique interauricular.

TRATADO DE GASTROLOGIA
EDITORIAL INTERAMERICANA.
BRAUNWAUD E.
1983;337-361.

ENFERMEDAD CARDIACA CORONARIA

FISIOPATOLOGIA

La oclusión de una arteria coronaria, durante unos minutos, se asocia con alteraciones de la contracción y hace que la miofibrilla cambie de un estado de acortamiento activo a uno de elongación pasiva, expresado como una expansión sistólica paradójica. El daño tisular en la isquemia no solo es condicionado por disminución del flujo sanguíneo; éste genera una cascada de reacciones que incluyen: liberación de mediadores de la inflamación, obstrucción mecánica por neutrófilos, formación y liberación de radicales libres de oxígeno, liberación de catecolaminas, deposición de potasio intracelular, catabolismo de fosfatos de alta energía, acidosis, lipoperoxidación, (9,10), lo que ocasiona que el daño sea heterogéneo.

Los neutrófilos, por diversos mecanismos, favorecen mayor daño miocárdico durante la isquemia, citamos: a).- Producción de sustancias que tienen efecto negativo, como enzimas proteolíticas y fosfolipasas, b).- Disminución del flujo sanguíneo al liberar sustancias vasoactivas (leucotrienos y factor activador de las plaquetas), c).- Liberación de factores quimiotácticos que inducen la acumulación de polimorfonucleares. Los resultados finales son aumento de resistencias locales y obstrucción de arteriolas y capilares que, asociados con el espasmo endotelial y de miocitos, constituyen el fenómeno de "No reflujo", cambios que no responden al efecto de trombolíticos (11)

Existen otros mecanismos que provocan lesión miocárdica mediados por oxígeno que se mencionarán posteriormente.

La clasificación fisiopatológica de la lesión vascular está dividida en 3 etapas de intensidad creciente, secuencia destinada a aclarar la evolución de la aterosclerosis y de los síndromes coronarios agudos; también es útil para explicar por qué el trauma vascular inducido por la angioplastia conduce a reestenosis (12).

La lesión tipo I, es un daño muy leve que se origina por causa de la alteración en el flujo sanguíneo, consiste en alteraciones funcionales de las células endoteliales sin cambios morfológicos subsecuentes; conduce a la acumulación de lípidos y macrófagos.

La lesión tipo II implica denudación endotelial y lesión en la capa íntima con una lámina elástica interna intacta; prepara el terreno para la adhesión plaquetaria y puede seguir a la liberación de productos tóxicos por los macrófagos en la lesión tipo I.

La lesión tipo III consiste en denudación endotelial con lesión en las capas íntima y media; aquí comienza la organización del trombo.

El desarrollo de la isquemia miocárdica aguda es asociada con incremento en la liberación de catecolaminas de la médula adrenal (¹³) y elevación del tono simpático neuronal en segundos a minutos de iniciada la oclusión de la arteria coronaria. Estos cambios pueden regular el control neuronal-autonómico del miocardio. Alteraciones dinámicas complejas ocurren en el sistema Adenil Ciclasa, B-receptores y proteína "G", durante y después de la isquemia miocárdica aguda, así como en la reperusión.

Durante la isquemia miocárdica aguda y el desarrollo del infarto del miocardio, el aumento a la respuesta B - adrenérgica juega un importante papel en la lesión del miocito cardíaco, arritmias ventriculares y modificación de la extensión del infarto del miocardio. Se ha observado que tanto la proteína "Gs" y el AMPc fosforilan los canales del calcio incrementando su actividad y pudiendo inducir sobrecarga del calcio intracelular, lo que predispone a las alteraciones fisiológicas mediadas por Ca^{2+} , razón principal de la predisposición a la fibrilación ventricular.

Es posible que existan 3 fases subsecuentes de la liberación de catecolaminas en la isquemia miocárdica (14):

Fase I : Isquemia menor o igual a 10 minutos; la liberación de catecolaminas ocurre por exocitosis y depende de la actividad de los nervios simpáticos cardíacos, los efectos de la actividad neuronal simpática es disminuída por efectos inhibitorios presinápticos de adenosina. Al final de la Fase I, la neurotransmisión simpática se deteriora debido a la depleción de energía de las células nerviosas.

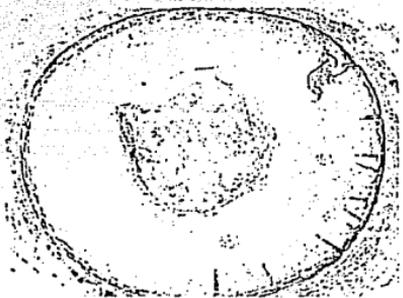
Fase II : Isquemia miocárdica de 10 a 40 minutos; una masiva acumulación de nor-adrenalina y una menor concentración de adrenalina.

Fase III : Isquemia mayor de 40 minutos; dentro del área isquémica la progresiva lesión por nor-adrenalina; la liberación ocurre en paralelo con el desarrollo de defectos estructurales en la membrana.

La endotelina es un potente péptido vasoactivo derivado de células endoteliales que actúa como un potente vasoconstrictor en el lecho coronario (15), que influye en la isquemia e infarto miocárdico.

La concentración de endotelina "1" en el plasma parece ser que se incrementa rápidamente en el inicio del infarto del miocardio y ésto puede ser un marcado trastorno en la fase inicial de la isquemia miocárdica, puede igualmente contribuir a los cambios en la perfusión miocárdica. Los pacientes que experimentan complicaciones de infarto tienen marcado incremento en la endotelina "1", lo cual refleja isquemia continua o marcada depresión de la función ventricular.

La endotelina es un producto de las células endoteliales con potente efecto vasoconstrictor. claramente se demuestra que el infarto agudo del miocardio es asociado con un rápido y dramático incremento de endotelina en el plasma.



Trombo oclisor en la coronaria circunfleja izquierda formado principalmente por plaquetas.



Corte transversal de un trombo coronario. El trombo está formado principalmente por plaquetas, algunos glóbulos rojos y fibrina.



Corte transversal a través de una coronaria descendente anterior izquierda en el lugar del trombo. La capa fibroclathral superficial de plaquetas está rota, observándose algunos eritrocitos bajo la superficie.

Atlas de las Enfermedades Arterioescleróticas coronarias.
Leonard M. Shapiro.
1992:34.



Gran placa hemorrágica en una zona de restos pulvídicos en una arteria coronaria gravemente estenosada. Esta lesión roja puede confundirse con un trombo luminal.



Sección transversal del corazón de un enfermo que murió seis días después de sufrir un extenso infarto lateral de miocardio. Se observa una gran necrosis en la pared anterior y toda la pared lateral, que se prolonga ligeramente a la pared posterior. Hay una cicatriz blanca, más antigua, en el tabique ventricular (flecha), que se extiende hacia la pared posterior. La cavidad ventricular izquierda está dilatada.



Corte histológico de un infarto agudo de miocardio. Existe necrosis de coagulación, con pérdida de núcleos celulares e infiltración de leucocitos polimorfonucleares.



Sección transversal ventricular en un infarto agudo de miocardio. La zona infartada está hemorrágica debido a que la arteria coronaria correspondiente ha sido perfundida con estreptocinas.

Atlas de enfermedades arterioescleróticas coronarias
Leonard M. Shapiro.

1992:35.

LA CASCADA DE LA COAGULACION

La cascada de la coagulación culmina en la producción de un coágulo de fibrina insoluble que evita que la sangre escape del vaso lesionado. Está equilibrada por el sistema fibrinolítico que lisa la fibrina en exceso para prevenir la oclusión vascular.

La cascada de la coagulación puede ser activada por la vía intrínseca, en la cual, los componentes que se requieren para la coagulación están presentes dentro del organismo en una forma de precursor inactivo. También puede ser activada por la vía extrínseca, en el cual, un factor que se requiere para la coagulación sanguínea entra a la circulación solamente cuando el tejido es dañado. La iniciación de la cascada de la coagulación está marcada por vasoconstricción, agregación de plaquetas y la formación de un coágulo sanguíneo (16 17).

Estos factores de la coagulación sanguínea interactúan para convertir la protrombina a trombina. La trombina actúa sobre el fibrinógeno para convertirlo en fibrina. La fibrina forma una red que contiene las plaquetas y las enzimas tales como el plasminógeno para bloquear la herida vascular y limitar la hemorragia.

Una vez que la red de fibrina es estabilizada, el sistema fibrinolítico puede ser activado cuando el plasminógeno, una proenzima que se convierte en plasmina, que es una enzima proteolítica potente capaz de degradar la fibrina. El plasminógeno se convierte en plasmina a través de la acción del activador tisular del plasminógeno, el cual es producido por las células endoteliales de la pared de los vasos sanguíneos. Debido a que el activador del plasminógeno es fibrina-específico, no activa al plasminógeno que está incluido dentro de la matriz del trombo y unido a la fibrina.

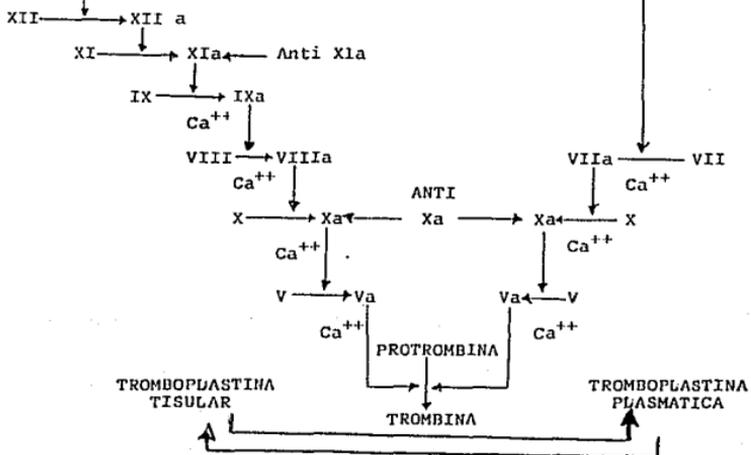
SISTEMA DE LA COAGULACION

SISTEMA INTRINSECO

SISTEMA EXTRINSECO

SUPERFICIE EXTRAÑA
FACTOR 3 PLAQUETARIO

EXTRACTOS TISULARES



MEDICINA INTENSIVA
LOVESIO
1988;379.

SISTEMA FIBRINOLITICO

El sistema fibrinolítico está compuesto por una proenzima, plasminógeno, la cual puede ser convertida a la enzima activa, plasmina, por diferentes tipos de activadores del plasminógeno.

El plasminógeno humano es una glicoproteína de cadena única formada de 790 aminoácidos. Contiene 24 puentes disulfuro y cinco estructuras homólogas curvas o lazos triples (18).

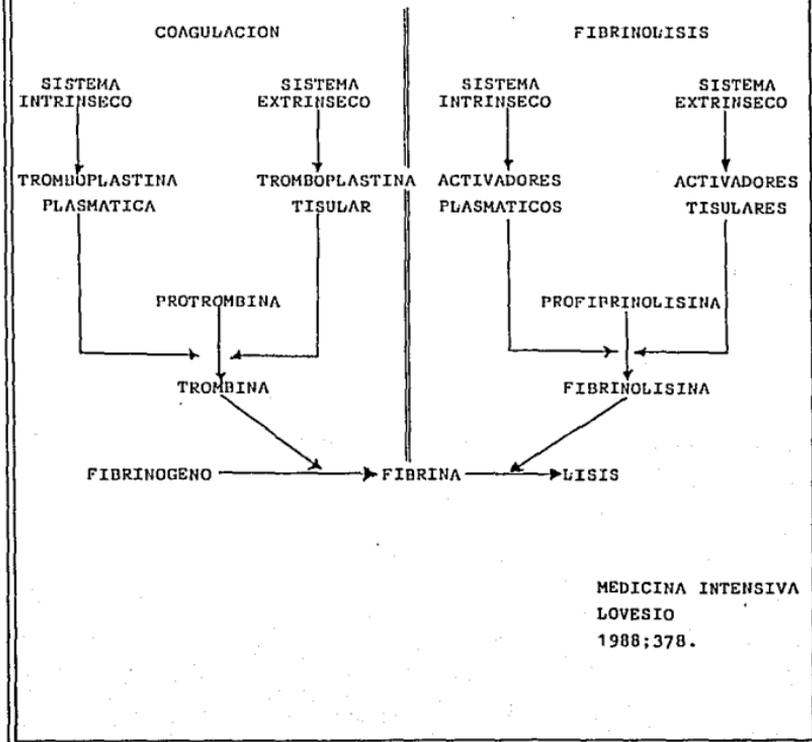
La concentración de plasminógeno en plasma es cercano a 2 mM.

Los activadores del plasminógeno son proteasas serinas con una elevada especificidad por el plasminógeno.

En la vía intrínseca o humoral de la activación del plasminógeno, todos los componentes involucrados (Factor XII, precalicreína, kininógeno de elevado peso molecular), están presentes en las formas precursoras en la sangre. Varios inhibidores de la activación del plasminógeno "Intrínseco" ocurren en el plasma humano: C₁ inactivador, un inhibidor del factor XIIa induce fibrinólisis, complejo heparina - antitrombina III y alfa 2 macroglobulina.

Existen 2 tipos de inhibidores de la fibrinólisis: aquellos que inhiben la plasmina (antiplasminas) y los que inhiben la activación del plasminógeno (antiactivadores); una de acción inmediata (alfa₂-macroglobulina) y otra de reacción lenta (alfa 1 antitripsina). Un nuevo inhibidor de la plasmina ocurre en el plasma humano (alfa 1 - antiplasmina).

MECANISMOS DE COAGULACION Y FIBRINOLISIS



AGENTES TROMBOLITICOS

ESTREPTOKINASA:

En 1933, Tillet y Garner describieron la actividad trombolítica de estreptokinasas, cuando descubrieron que un infiltrado de productos de estreptococo B-hemolítico pudo disolver un coágulo humano. La estreptokinasas es un proteína (no enzima), la cual indirectamente activa al sistema fibrinolítico para formar un complejo estequiometricamente 1:1 con plasminógeno, convierte plasminógeno no complejo a plasmina (19).

En adición a la activación de plasminógeno, la estreptokinasas tiene otros efectos, como son: gran reacción a la antigenicidad de la molécula del estreptococo, liberación de tromboxano A_2 y agregación plaquetaria. Casi todos tienen algún nivel de anticuerpos circulantes para estreptokinasas (20). Mínimas reacciones alérgicas fueron reportadas en 4.4 % de 8592 pacientes tratados con estreptokinasas en la prueba de ISIS-2 de 1988, versus 0.9 % de controles. Las investigaciones de ISIS-2 no fundamentaron disminución en las reacciones alérgicas reportadas en 22 % de los pacientes que recibieron esteroides profilácticos. La recomendación común es no usar esteroides profilácticos en un intento de prevenir reacciones alérgicas. La incidencia menor de 0.5 % de shock anafiláctico es muy baja. El desarrollo de anticuerpos después del tratamiento con estreptokinasas o anistreplasa (complejo activador estreptokinasas plasminógeno aislado "APSAC"), explica la recomendación de que el tratamiento con estreptokinasas o anistreplasa tenga un período entre una y otra administración, mínimo de 6 a 12 meses, y tal vez indefinidamente (21).

Después del tratamiento con estreptokinasas, la actividad de los anticuerpos medidos en relación a los niveles

de IgG (22) o por una neutralización en un ensayo funcional in vitro de la actividad de la estreptokinasa (21,22), permaneciendo elevado por más de un año, y en aproximadamente la mitad de los pacientes, por los siguientes 4 años (23). Por lo tanto la presencia de estos anticuerpos afecta la eficacia trombolítica.

La estreptokinasa induce la síntesis de tromboxano A_2 y la activación plaquetaria cuando se administra a pacientes con IAM; dicha activación se evidencia por un incremento en la producción de tromboxano B_2 (20,23) y, la misma hiperplasmia ha demostrado activación plaquetaria y estimulación en la activación de trombina, que es otro potente agonista de la activación plaquetaria.

Existen dos mecanismos independientes en promover la agregación plaquetaria en la presencia de estreptokinasa: el 1o. basado inmunológicamente y requiere de plasminógeno, pero no de la actividad de la plasmina y el 2o. está relacionado con defectos de la plasmina en la actividad plaquetaria.

ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO

El activador del plasminógeno tisular natural es una proteasa serina normalmente secretada por el endotelio vascular (24). En 1983, Pennica y colegas describieron la expresión genética de activador tisular del plasminógeno humano. Así, también se estudiaron preparaciones de cadena única y cadena doble in vitro sobre la fibrina (25).

Se han utilizado alteplase y duteplase (Cadena única y cadena doble respectivamente), en las que no parece existir diferencia significativa en la actividad in vitro en presencia de fibrina, aparentemente la forma de cadena única se depura más rápidamente 40 %, esto explica que se necesiten altas dosis para obtener efecto. La dosis estándar para alteplase es de 100 mg administrados en 3 horas. Elevadas dosis se han asociado con aumento en la reapertura del vaso (26) y depleción del fibrinógeno circulante con mayor riesgo de sangrado (27).

El estudio realizado en esta tesis fue efectuado con Activador tisular del plasminógeno recombinante. Es una glucoproteína fibrinolítica estéril y altamente purificada con seis lugares de glucosilación. Tiene un peso molecular de 58 000 a 75 000 Dalton y una secuencia de 527 residuos de aminoácidos. La glucosilación aumenta la solubilidad de la molécula y previene la formación de anticuerpos. Se depura rápidamente del plasma principalmente a través del hígado, a una velocidad aproximada de 500 ml/minuto. Tiene una vida media corta, de aproximadamente 5 minutos en la circulación y cerca de 80 % se retira del torrente sanguíneo a los 10 minutos de su aplicación. Esto es comparable al activador del plasminógeno natural humano (18).

El activador tisular del plasminógeno recombinante es producido por medio de ingeniería genética y biotecnología (28). Se ha encontrado que es indistinguible del activador del plasminógeno tisular natural, en cuanto a sus propiedades bioquímicas, metabolismo in vivo y al efecto trombolítico específico hacia la fibrina.

OBJETIVOS QUE SE PERSIGUEN CON EL USO DE
AGENTES TROMBOLITICOS

- 1.- Restaurar el flujo sanguíneo para recuperar tejido.
- 2.- Limitar el daño del infarto.
- 3.- Preservar la función ventricular.

Finalmente, disminuir la morbilidad y mortalidad en la enfermedad cardíaca coronaria.

Los siguientes estudios que se enumeran en la parte inferior son los efectuados para demostrar la eficacia de la terapia trombolítica. Solo nos referimos a Estreptokinasa y Activador tisular del plasminógeno humano recombinante.

ESTREPTOKINASA:.-

ECSG-2 (1985), Cribier et al (1986), White et al (1987), Bassand et al (1987), Monnier et al (1987), TIMI-1 (1987), Stack et al (1988), Lopez-Sandon et al (1988), Vøgt et al (1988), Kennedy et al (1988), FRIMI (1989), Charbonnier et al (1989), PAIMS (1989), White et al (1989), Hogg et al (1990), Six et al (1990), TEAM-2 (1991), Ribeiro et al (1991).

ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO RECOMBINANTE:.-

ECSG-1 (1985), ECGS-2 (1985), Topol (1987), timi-1 (1987) Topol & Norris (1987), Topol & Bates (1987), Guarci et al (1987), ECSG-5 (1988), TIMI-2 A (1988), Johns et al (1988), GAUS (1988), TIMI-IIA (1988), NIIFA (1988), O'Rourke et al (1988), TAMI-3 (1989), TAMI-4 (1989), TPAT (1989), TIMI-II (1989), PAIMS (1989), BASSAND et al (1989), Rapold et al (1989), White et al (1989), Smalling et al (1990), RAMI (1990) ECSG-6 (1990), TAMI-5 (1991), CRAFT (1991), THOMPSON et al (1991).

Existen otros estudios realizados con alteplase y con anistreplase que no se mencionan.

H E P A R I N A

El tratamiento de activador tisular del plasminógeno recombinante con heparina intravenosa es asociado con elevada frecuencia de reapertura coronaria (29) la ventaja de su utilización parece ser que es la prevención en la re-oclusión en las primeras 24 horas.

La actividad anticoagulante de la heparina requiere un cofactor del plasma llamado antitrombina III, la actividad centro serina de trombina y otras enzimas de la coagulación son inhibidas por un centro reactivo arginina (30).

La heparina inhibe la función plaquetaria e incrementa la permeabilidad de las paredes de los vasos, inhibe también la proliferación de las células del músculo liso vascular (efecto independiente de la actividad anticoagulante), retarda reacciones de hipersensibilidad y es involucrada en la reacción de angiogénesis. Tiene una vida media biológica en el plasma de 56 minutos después de un bolo de 100 U/kg de peso corporal, y de 152 minutos después de una dosis bolo de 400 U/kg de peso corporal.

La heparina interactúa con componentes fibrinolíticos en sistemas de plasma libre e inhibe a la plasmina, se ha detectado que no incrementa, ni inhibe la trombolisis inducida por activador del plasminógeno, previene la retrombolisis clínica y experimental después de la trombolisis.

Se ha demostrado que la heparina es efectiva a dosis de 5000 U en bolo posterior a la trombolisis y continuar con infusión de 24 000 U para 24 horas, ó bien, 12 500 U de heparina administrados subcutáneamente 2 veces al día.

La heparina no debe de ser administrada antes de la infusión de activador tisular del plasminógeno recombinante (31), a causa de que no mejora la reapertura de la arteria coronaria, no tiene efectos adversos de reinfarto, alteración en la función ventricular izquierda y puede ser remplazada por un régimen antiplaqueta.

ACIDO ACETIL SALICILICO

Existen tendencias definidas que sugieren una disminución de reinfartos y de mortalidad con el uso de aspirina.

Las recomendaciones han variado desde la oposición al tratamiento con aspirina en pacientes post-infarto hasta la recomendación de 325 mg con aspirina mas 75 mg de dipiridamol - tres veces al día para pacientes en peligro de enfermedad arterial oclusiva de la circulación cerebral, coronaria, o periférica (32). La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de una tableta de aspirina de 325 mg al día para disminuir el peligro de nuevo infarto y muerte en sobrevivientes de IAM, debido al posible beneficio y a la poca toxicidad de esta dosis de aspirina.

La aspirina es la más estudiada de las sustancias que inhiben las plaquetas, inhibe la agregación inducida por ADP, epinefrina y bajas dosis de colágena (33). Inhibe la síntesis de Tromboxano A_2 por irreversibilidad de acetilación de ciclooxigenasa, se ha encontrado que dosis de 20-35 mg al día produce inhibición de tromboxano A_2 y formación de prostacina en el endotelio. El segundo estudio internacional de sobrevivencia de infarto (ISIS-II), estudió 17,000 pacientes, demostrando que el tratamiento inicial con 160 mg diarios de aspirina fue efectivo en la prevención secundaria de infarto del miocardio y con efecto benéfico a los pacientes sometidos a trombolisis.

R E P E R F U S I O N

La reperusión trae consigo oxígeno; per se, puede dar lugar a liberación masiva de enzimas y a la activación de otras, predispone al daño estructural, contracción de miofibrillas y ruptura del sarcolema (34).

Se han propuesto y corroborado algunos mecanismos que producen radicales libres durante la reperusión como: 1.- Células endoteliales (Xantina oxidasa), 2.- Catabolismo del ATP con productos terminales como xantina oxidasa, ácido úrico generados por la vía clásica ATP asa o por cualquiera de las alternas (adenilatoquinasa), 3.- Neutrófilos, 4.- Metabolismo de la nicotinamida adeninucleótido, 5.- Escape mitocondrial por daño físico o químico (Ubiquinonas), 6.- Reducción del oxígeno, 7.- Cascada del ácido araquidónico y, 8.- Cito cromop P_{450} . Estas dos últimas probablemente sin gran trascendencia en el corazón.

En bioquímica, un radical libre es cualquier especie capaz de tener existencia independiente y que contiene uno o mas electrones impares en su órbita externa. Su importancia biológica radica en que son producidos continuamente a nivel intracelular a través de reacciones de oxidación, son reactivos e inestables, pueden actuar como agentes oxidantes o reductores, son capaces de dañar a diferentes componentes celulares y hay evidencia de que pueden contribuir en la producción de un gran número de padecimientos (35).

Los radicales libres son especies (átomos o moléculas), capaces de tener existencia independiente. Debido a la presencia de electrones impares son atraídos a campos magnéticos. Se forman fácilmente por fisión hemolítica (fuentes de calor, radiaciones), ejemplo: $H_2O \rightarrow H + OH$, o por fisión heterolítica, ejemplo: $H_2O \rightarrow H^+ + OH^-$.

El oxígeno, en forma constante, sufre reacciones de oxidación, que es la pérdida de un electrón y, de reducción, que es la ganancia de un electrón por un átomo o molécula:

El oxígeno en la atmósfera alcanza niveles de toxicidad, de ahí que la oxidación, en algunos casos es letal.

Las especies derivadas del oxígeno potencialmente tóxicas son (34, 36, 37):

- 1.- Anión superóxido (O_2^-).
- 2.- Hidroxilo (OH).
- 3.- Oxígeno univalente (O_2).
- 4.- Hidroperóxido (HO_2).
- 5.- Ion peróxido (O_2^{2-}).
- 6.- Lípidos peroxidados (ROO).

7.- Peróxido de hidrógeno (H_2O_2) * (estrictamente no es un radical libre, pero es completamente inestable y en la secuencia de reducción univalente genera H_2O y OH).

La reducción secuencial univalente de oxígeno molecular forma inicialmente el radical anión superóxido (O_2^-) que a su vez es convertido, en presencia de iones metálicos, en el radical hidroxilo (OH), altamente reactivo (37).

Cuando un radical libre reacciona con un compuesto no radical, se generan otros radicales libres, lo cual permite inducir reacciones en cadena que afectan diferentes componentes celulares como lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos. Aunque los radicales libres inicialmente producidos ocasionan solo efectos locales, los radicales secundarios y los productos de degradación pueden tener efectos biológicos distantes al sitio donde fueron originalmente generados.

En relación al corazón se ha observado, tanto a nivel experimental como clínico, que el miocardio perfundido, después de un período de isquemia prolongado, pero reversible, exhibe una evidente depresión de su función contractil (35, 38), que puede persistir por períodos prolongados, denomina-

do como "miocardio stunning", condición que se asocia, además, con diversas alteraciones bioquímicas, vasculares y ultraestructurales. En la clínica, se han corroborado estas alteraciones en pacientes con reperfusión temprana por trombolisis en infarto agudo del miocardio.

Recientemente se demostró (39) que una gran cantidad de radicales libres de oxígeno se originan en el corazón post-isquémico en el momento del reflujo, los cuales pueden ser responsables de efectos deletéreos asociados con la reperfusión, incluyendo complejos de arritmias ventriculares. Los diferentes efectos en el potencial de acción transmembrana sugieren que las formas múltiples de lesión en las células cardíacas dependen de la cantidad y el tipo de radicales libres. El oxígeno solo, pero no otras especies de radicales, pueden inhibir la salida de calcio y la activación de Ca^{2+} ATPasa del retículo sarcoplásmico en el miocito.

Existen alteraciones específicas de los metabolitos del oxígeno a través de la membrana del miocito durante la reperfusión post-isquémica (39, 40). La hipótesis de que los radicales de oxígeno son responsables de la ocurrencia de arritmias de reperfusión es sostenida por la observación de que la incidencia de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y complejos de arritmias ventriculares, aumentan en el período de reperfusión.

El potencial de membrana refleja el mantenimiento de equilibrio iónico por la célula intacta; la exposición de las células a los radicales libres causa una hiperpolarización de la membrana (41) asociada con la elevación de niveles de calcio libre intracelular, lo cual se menciona que ocurre como resultado de una estimulación de los receptores de membrana y activando la señal de la cascada del fosfato de inositol.

La reperfusión, que por definición recupera, o cuando menos disminuye notablemente, la isquemia en algunas circunstancias conlleva a una serie de eventos que suelen ser fatales: en resumen: (37, 42).

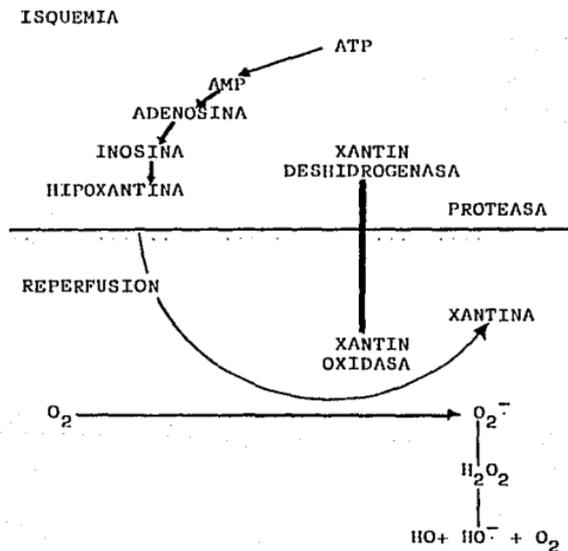
- 1.- Aceleración de la necrosis de las células dañadas irreversiblemente.
- 2.- Edema celular.
- 3.- Fenómeno de no reflujo.
- 4.- Necrosis hemorrágica.
- 5.- Entrada paradójica de oxígeno y calcio.
- 6.- Liberación de productos tóxicos del oxígeno.
- 7.- Daño endotelial.
- 8.- Depresión prolongada de la función ventricular "Stunned Myocardium", un término mas acorde sería "Miocardio-deprimido", que define el tejido miocárdico viable, cuya recuperación de su función y concentración de trifosfato de adenosina (ATP) post-reperfusión están retardadas.

En modelos animales con lesión por reperfusión se han considerado tratamientos con quelantes de radicales de oxígeno y con alopurinol (43), un inhibidor de la xantina oxidasa, observando que existe protección contra la lesión por reperfusión.

La activación plaquetaria es incrementada durante la trombólisis coronaria con activador tisular del plasminógeno en humanos. Estos datos correlacionan con estudios en modelos experimentales en los que se ha demostrado que las plaquetas limitan la respuesta al activador del plasminógeno.

Un posible mediador de activación plaquetaria durante la trombólisis coronaria es el tromboxano A_2 a causa de que la biosíntesis de este eicosanoide esta incrementada. Se ha demostrado disminución en la biosíntesis de PGI_2 en pacientes con reperfusión. (44):

POSIBLE MECANISMO DE PRODUCCION DE RADICALES LIBRES DURANTE LA REPERFUSION POSTISQUEMIA



Can J Physiol. Pharmacol.
1982;60:1346-1352.

COMPLICACIONES Y PRONOSTICO

La trombolisis coronaria exitosa con activador tisular - del plasminógeno recombinante puede ser observado en 70 - 89% de pacientes tratados con dicha droga (45). La más importante de las limitaciones de esta terapia són: la reoclusión y la hemorragia. La reoclusión coronaria ocurre en aproximadamente 25 % de pacientes.

Las complicaciones de hemorragia en el tratamiento con - activador tisular del plasminógeno recombinante ocurren en 15 a 33 % de pacientes (45).

La fibrilación ventricular ocurre en 4 a 18 % de pacientes con IAM tratados en unidades de cuidados coronarios. La - fibrilación ventricular primaria, ocurre en más del 80 %; se - presenta como un evento agudo eléctrico independiente de la - severidad del daño miocárdico. Los efectos sobre el pronósti - co, cuando ocurre fibrilación ventricular "secundaria" en aso - ciación con marcada falla ventricular o shock, tiende invaria - blemente a ser un vínculo directo de mal pronóstico a corto - tiempo. (46).

La reperfusión con terapia trombolítica, en forma oportu - na, recupera el tejido miocárdico isquémico y la subsecuente - limitación de disfunción ventricular puede disminuir el ries - go de fibrilación ventricular.

El bloqueo avanzado de rama derecha, después de infarto - del miocardio de la pared anterior (47), es asociado con un incremento de la frecuencia de mortalidad a corto plazo, pero este efecto en la sobrevida no está aclarado.

Los trastornos de la conducción intraventricular ocurren en 10 % a 20 % de infarto agudo del miocardio y tienden a ser relacionados con incremento en la frecuencia de mortalidad y -

morbilidad, lo que traduce falla ventricular izquierda. Únicamente el 15 % de pacientes con bloqueo de rama derecha progresan a bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado (47).

El ventrículo derecho es frecuentemente involucrado en infarto del miocardio inferior (48).

En pacientes con infarto del miocardio inferior, el deterioro de la función ventricular derecha parece ser un factor adverso en el pronóstico, especialmente en pacientes que tienen deterioro de la función ventricular izquierda. Varios autores fundamentaron que la depresión de la función ventricular derecha (48) por radionúclidos con fracción de expulsión menor de 40 %; la depresión de la función ventricular derecha parece ser predictivo de una capacidad deteriorada, independiente de la función ventricular izquierda.

La ruptura septal secundaria a un infarto del miocardio es una complicación mecánica asociada a elevada mortalidad. Esta complicación según diferentes reportes, en aproximadamente 1.0 a 2.0 % de los infartos del miocardio y ocurre habitualmente entre el 2o. y 7o. día de ocurrido el evento coronario.

La mortalidad natural de esta complicación es extremadamente alta, 25 % mueren en las primeras 24 horas; 50 % han fallecido después de una semana y 85 % a las ocho semanas (49).

Existe una controversia en el uso de trombolíticos, pues mientras que algunos autores lo recomiendan para evitar la ruptura, limitando el tamaño del infarto (50), otros refieren una incidencia mayor de ruptura septal en quienes reciben este tratamiento (51).

La falla ventricular izquierda puede encontrarse durante el curso del infarto agudo del miocardio, con una disminución en la proporción de llenado durante el inicio de la diástole-

y un aumento en la contribución auricular para el llenado ventricular. El concepto de disfunción diastólica reversible o "Stunning miocardio" en el infarto agudo del miocardio condiciona un retraso en la recuperación miocárdica (52).

El shock cardiogénico en IAM ocurre usualmente como resultado de una extensión de regiones de necrosis miocárdica; esta evolución ocurre en horas y en algunos pacientes en días (53).

El síndrome de shock es la expresión de falla oxidativa-severa; la liberación de oxígeno a los tejidos disminuye, existe un marcado deterioro en la oxidación de los sustratos en la mitocondria; el metabolismo miocárdico en el shock cardiogénico es de origen anaeróbico.

Los estudios de Creatinina Kinasa MB en relación al tamaño del infarto son similares a los reportados en estudios después de autopsia (53); el tamaño promedio de infarto 1,035-unidades/litro en pacientes con shock y 669 Unidades/litro en aquellos sin shock. En algunos pacientes con infarto menor a 300 Unidades/litro que desarrollaron shock fue sugestivo de un infarto previo, en los que un segundo infarto de menor tamaño desencadenó el shock.

El infarto agudo del miocardio con shock cardiogénico fue asociado a una mortalidad de 73 a 100 %.

La taquicardia sinusal, el bloqueo aurículo - ventricular (53,54), el shock, el edema pulmonar y el coma, asociados al IAM, tiene una mortalidad mayor del 90 %.

La inserción de un balón de contraulsación intra - aórtico en pacientes que desarrollaron shock cardiogénico por IAM y que hallan recibido terapia trombolítica, parece ser un adecuado procedimiento terapéutico (55), a pesar de que la subsecuente punción venosa y arterial en las siguientes 24 horas se acompaña de un incremento en el riesgo de sangrado.

La ocurrencia de sangrado, después de la terapia trombolítica, es una emergencia mayor, especialmente cuando se presentan anormalidades en el sistema nervioso central; en muchos de los casos un sangrado en el sitio de acceso vascular puede ser controlado por presión manual y al discontinuar la anticoagulación adjunta. Se debe realizar determinación de tiempo parcial de tromboplastina; puede ser necesario usar protamina para revertir los efectos de la heparina, y los niveles de fibrinógeno pueden ser usados para determinar el uso de crioprecipitados (56).

Los procedimientos invasivos son los factores de riesgos más importantes para sangrado extracraneal, independiente mente del agente trombolítico utilizado.

**TERAPIA TROMBOLITICA EN INFARTO
AGUDO DEL MIOCARDIO**

El infarto de miocardio es una de las principales causas de muerte e invalidez en los países industrializados. Lo causa la oclusión de una de las dos arterias coronarias.

MATERIAL Y METODOS:.-

Se realizó un estudio prospectivo en la unidad de Terapia Intensiva de un hospital particular del 10. de Junio de 1992 al 30 de Noviembre 1992. Se analizaron 9 pacientes con diagnóstico de Infarto Agudo del Miocardio, que fueron incluidos para recibir tratamiento con agentes trombolíticos: estreptokinasa o activador tisular del plasminógeno recombinante. A todos los pacientes se les informó del tipo de tratamiento a instituir, el cual fue aprobado por el médico tratante, el Comité de ética del Hospital y basado según los Principios básicos de la Declaración de Helsinki en 1964.

Los criterios de inclusión para la selección de pacientes y criterios de no inclusión fueron los siguientes:

A).- CRITERIOS DE INCLUSION:(57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68).

- 1.- Angina de pecho característica de 20 a 30 minutos de duración.
- 2.- Angina de pecho característica de 20 a 30 minutos de duración de no mas de 6 (seis) horas de evolución.
- 3.- Edad menor de 75 años.
- 4.- Elevación del segmento "ST" mayor o igual a 0.1 mv - en dos o más derivaciones correspondientes a la zona - del infarto agudo del miocardio.

- a.- Infarto agudo del miocardio de localización anterior.
- b.- Infarto agudo del miocardio de localización posterior y/o inferior.

- c).- Infarto agudo del miocardio de localización inferior con inestabilidad hemodinámica.
- 5.- Infarto del miocardio no transmural, pero con trombo intracoronario documentado:
- B).- CRITERIOS DE NO INCLUSION: (57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68).
- 1.- Edad mayor de 75 años.
 - 2.- Tiempo de evolución transcurrido del infarto del miocardio mayor de 6 (seis) horas, tanto para activador tisular del plasminógeno como para estreptokinasa.
 - 3.- Riesgo de sangrado:
 - A).- Hemorragia gastrointestinal en las últimas 4 - semanas previas o sangrado masivo en los últimos 6 (seis) meses.
 - B).- Diátesis hemorrágica.
 - C).- Insuficiencia Hepática aguda o crónica con hipertensión portal.
 - D).- Colocación de catéter de presión venosa central por vía yugular, subclavia o uso de línea arterial en 10 días previos.
 - E).- Punción arterial en sitio no compresible en sitio no compresible en los últimos 14 días.
 - F).- Úlcera péptica documentada o probable (dentro de los últimos tres meses).
 - G).- Menstruación activa o lactación.
 - H).- Cirugía mayor en los 2 meses previos; especialmente cirugía de cabeza o columna.
 - I).- Cirugía de cualquier tipo en los últimos 21 días
 - J).- Biopsia de algún órgano (cielo abierto o punción) en las 2 a 4 semanas previas.
 - K).- Cirugía de revascularización de miocardio.
 - L).- Sangrado interno severo en los últimos 6 meses.

- M).- Sangrado genito-urinario en las últimas 4 semanas
- N).- Terapia anticoagulante oral con warfarina, acenocumarina u otro agente trombolítico recibido 3 días previos:
- N).- Desórdenes sanguíneos secundarios a enfermedad renal.
- 4.- Embarazo de cualquier edad de gestación, parto potencial hasta 10 días post-parto.
 - 5.- Hipertensión arterial sistémica no controlada en los últimos 6 meses (180/110 mm Hg).
 - 6.- Reanimación cardiopulmonar en las últimas 2 semanas.
 - 7.- Infección estreptocócica en caso de utilizar estreptokinaasa con un lapso de enfermedad al momento en los últimos 12 meses.
 - 8.- Tratamiento previo con estreptokinaasa o anistreplasa.
 - 9.- Probable trombo ventricular izquierdo o auricular izquierdo incluyendo enfermedad de la válvula mitral y fibrilación auricular crónica.
 - 10.- Diabetes Mellitus con retinopatía diabética proliferativa.
 - 11.- Trauma reciente de cabeza o columna vertebral en las últimas 6 semanas.
 - 12.- Paro cardíaco o ataque de isquemia cerebral transitoria en los últimos 6 meses.
 - 13.- Enfermedad intracraneal (neoplasia, aneurisma, malformación arterio-venosa, accidente cerebro vascular, neurocirugía).
 - 14.- Shock cardiogénico.
 - 15.- Bloqueo de rama izquierda del Haz de His.

Para efectuar este estudio se procedió a indicar las siguientes recomendaciones:

- 1.- Identificar al paciente candidato a recibir terapia trombolítica.
- 2.- No realizar punciones arteriales.
- 3.- Colocar catéter periférico de preferencia por punción en cualquier brazo; si no es posible, realizar venodisección

a la vena basilica o cefálica (regiones facilmente compresibles).

4.- No puncionar venas centrales: subclavia o yugular interna.

5.- Evitar los procedimientos invasivos.

6.- La prescripción de antiarrítmicos, inótropicos, bloqueadores beta, nitroglicerina, vasodilatadores, se dejó a criterio médico.

7.- Se determinó la prescripción de tranquilizantes, laxantes, analgésicos y, medidas antitrombóticas de acuerdo a indicación médica.

8.- A cada paciente se le interrogó los siguientes puntos:

- . Hipertensión arterial sistémica..
- . Diabetes Mellitus.
- . Hiperlipidemia.
- . Acido úrico.
- . Anticonceptivos.
- . Sexo.
- . Edad.
- . Grado de obesidad (peso y estatura).
- . Hábito tabáquico.
- . Hábito alcohólico.
- . Tipo de personalidad.
- . Si fue posible se investigó: tipo de actividad que desarrollaba cada paciente (Trabajo, deporte competitivo).
- . Se anotó el tiempo e evolución entre el inicio de los síntomas y el inicio de la terapia trombolítica.
- . Se clasificó a su ingreso el grado de insuficiencia cardiaca segun la escala de Killip y Kimball.

Los agentes trombolíticos fueron administrados de la siguiente manera:

ACTIVADOR TISUDAR DEL PLASMINOGENO RECOMBINANTE:

1.- Dosis total del agente: 100 mg.

2.- Tiempo total de la infusión: 3 (tres) horas.

3.- Método de infusión del trombolítico:

TIEMPO	DOSIS
UN "BOLO" DIRECTO EN 1 - 2 MINUTOS	10 mg
EN LA PRIMERA HORA, INFUSION CONTINUA: (FRASCO "B")	50 mg
EN LA SEGUNDA HORA, INFUSION CONTINUA: (FRASCO "A")	20 mg
EN LA TERCERA HORA, INFUSION CONTINUA: (FRASCO "A")	20 mg

4.- Inmediatamente después de terminar la infusión del activador tisular del plasminógeno recombinante se inició con infusión de heparina 1000 U por hora en solución salina al 0.9 % realizando los ajustes necesarios a la dosis según los resultados del tiempo parcial de tromboplastina cada 6 horas (llevándolo a dos, dos veces y medio del valor de referencia basal).

5.- Se administró ácido acetil salicílico (media tableta de 325 mg) vía oral al mismo tiempo de la administración del activador tisular del plasminógeno recombinante.

ESTREPTOKINASA:

- 1.- Dosis máxima del agente: 1,500 000 UNIDADES.
- 2.- Se diluyó la estreptokinasa en 100 ml de solución salina al 0.9 %.
- 3.- Tiempo total de la infusión: 1 HORA.
- 4.- Inmediatamente después de terminar la infusión de estreptokinasa se procedió a iniciar heparina de la misma forma que al término de activador del plasminógeno. Se administró igualmente media tableta de 325 mg de ácido acetil salicílico.

EXAMENES PARACLINICOS:

- 1.- Se realizó electrocardiograma (ECG) inicial, previo a la administración de la terapia trombolítica.
 - A).- Cuando se utilizó estreptokinasa: el ECG se realizó inmediatamente después de terminar la infusión, y después cada 6 horas, durante las primeras 48 horas, posteriormente cada 24 horas los siguientes 5 días.
 - B).- Cuando se prescribió activador tisular del plasminógeno: se realizó ECG a los 10 mg, 60 mg, 100 mg, después cada 6 horas las primeras 48 horas, posteriormente cada 24 horas los siguientes 5 días.
- 2.- Se realizarón ECG adicionales cuando se observó la presencia de alguna arritmia.
- 3.- Se realizó radiografía de tórax a su ingreso y cada 24 horas los primeros 5 días.
- 4.- Los estudios de laboratorio, a su ingreso, que fueron solicitados: BH, QS, Na, K, Cl, Ca, Mg, TP, TPT, CPK, "MB", DDU, TGO, Fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina, estos estudios se repitieron inmediatamente después de terminar la infusión del agente trombolítico.
- 5.- Se realizarón estudios de laboratorio: CPK, "MB", DDU, TGO, K, TP, TPT, fórmula roja cada 6 horas las primeras 24 horas y cada 12 horas los siguientes 3 días.

* En algunos pacientes se consideró necesario la realización de otros estudios de acuerdo a criterio médico.

* Se recomendó como primera opción el uso de Activador tisular del plasminógeno por su especificidad y ventajas en el paciente con infarto agudo del miocardio en relación con estreptokinasa (ya mencionadas en párrafos previos).

RESULTADOS:

El estudio se efectuó durante un período de 6 meses (Junio de 1992 - Noviembre 1992). Se incluyeron 9 pacientes, 88.8 % (8 hombres) y 11.1 % (1 mujer), con edad comprendida entre 36 a 71 años (GRAFICA 1).

De los antecedentes de importancia registrados: tabaquismo positivo en 88.8 % (8 pacientes), y 11.1 % (1 paciente) sin dicho hábito (TABLA 1).

Ninguno de los pacientes tuvo antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, o alguna otra patología agregada.

El 77.7 % (7 pacientes) con vida sedentaria y 22.2 % (2 pacientes) deportistas.

Todos los pacientes tuvieron como antecedente haber cursado con dolor anginoso de 5 a 10 minutos de duración en 1 a 2 episodios en los últimos 30 días.

En la (TABLA No. 2) se menciona el tiempo transcurrido entre el inicio del dolor anginoso y la administración del agente trombolítico, fue más frecuente 55.5 % (5 pacientes), dentro de las primeras cuatro horas.

La sintomatología agregada al dolor anginoso fue: diaforesis, disnea, náusea, vómito y angustia.

Según la clasificación de Killip y Kimball a su ingreso, la mayor incidencia (GRAFICA 2) fue: 44.4 % (4 pacientes) en la clase I.

No existió predominio en ningún sitio de localización del infarto del miocardio (GRAFICA 3).

Se administró a 1 paciente (11.1 %) estreptokinasa y a 8 pacientes (88.8 %) activador tisular del plasminógeno recombinante (gráfica 4).

El tiempo transcurrido entre el inicio de la terapia trombolítica y las alteraciones del ritmo (TABLA No. 3);

fué mayor en los primeros 100 minutos: trastornos de la automaticidad: taquicardia o bradicardia sinusal; trastornos de conducción: bloqueo aurículo ventricular; combinaciones entre alteraciones de la automaticidad y la conducción: extrasístoles supraventriculares y ventriculares con bloqueo aurículo ventricular de primero, segundo y tercer grado. Cada una de las alteraciones antes mencionadas fueron registradas y tratadas según cada caso, algunas de ellas como los trastornos de automaticidad con mayor deterioro hemodinámico en el paciente; el tiempo de duración de dichas alteraciones fué de 20 segundos hasta 2 minutos.

Se registró el tiempo transcurrido entre el inicio de la terapia trombolítica y la evidencia electrocardiográfica de reperfusión (TABLA No. 4), la cual se evidenció en 55.5 % (5 pacientes) en la 3a. a 4a. hora; en 22.2 % (2 pacientes) en las primeras 2 horas, en 11.1 % (1 paciente) más de 4 horas y en 11.1 % (1 paciente) no se observó reperfusión (curso con angor post-infarto de reciente inicio).

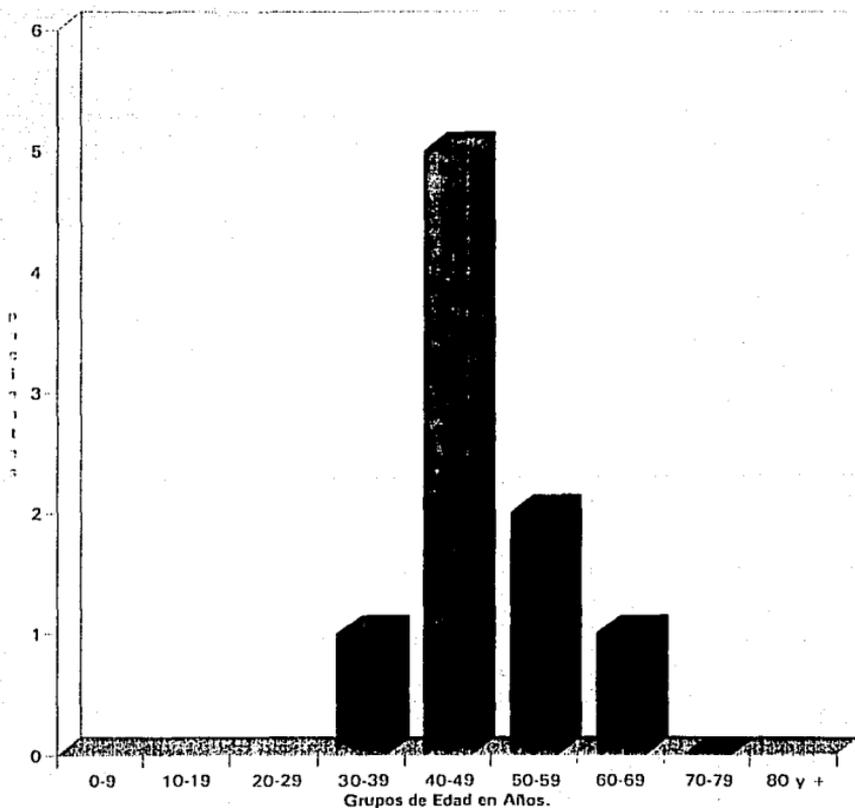
Fueron egresados 77.7 % (7 pacientes) por mejoría, 11.1 % (1 paciente) por traslado y 11.1 % (1 paciente) falleció por angor post-infarto, reinfarto y franco shock cardiogénico (GRAFICA No. 5).

El promedio de días de estancia fue de 3 a 4 días (GRAFICA 6):

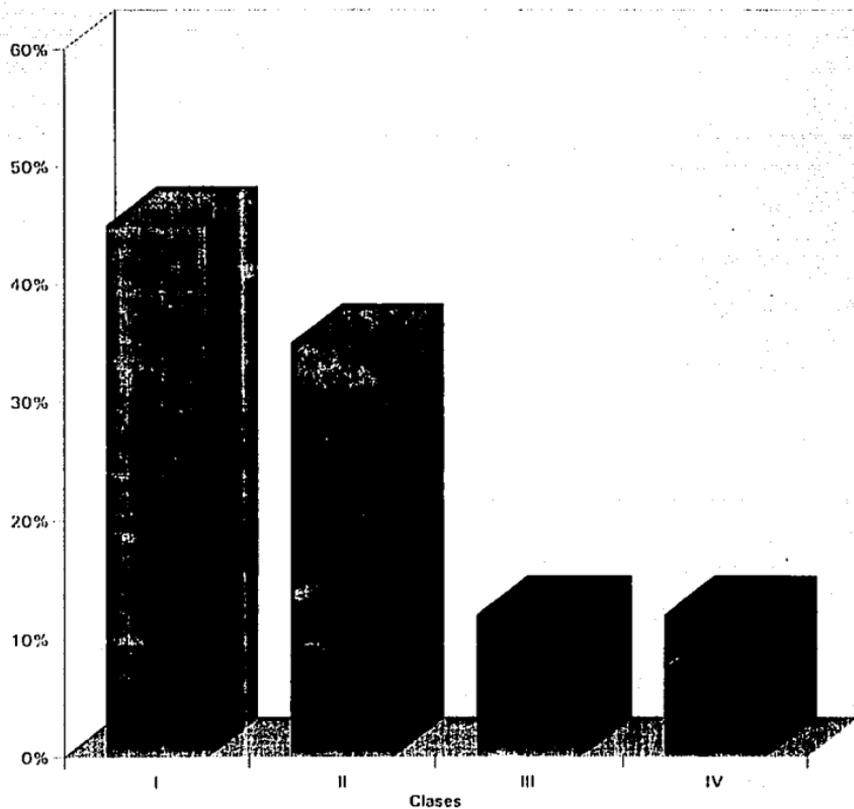
En 4 pacientes se agregó al tratamiento dopamina a dosis de 3 a 4 gamas; en 6 pacientes nitroglicerina; se infundió heparina endovenosa por 3 a 4 días de 1000 a 1200 U por hora y a todos los pacientes se les administró aspirina 162 mg vía oral.

En ningún paciente se encontró sangrado posterior a la terapia trombolítica, ni descenso mayor de 1 - 2 gramos de hemoglobina desde su ingreso hasta su egreso.

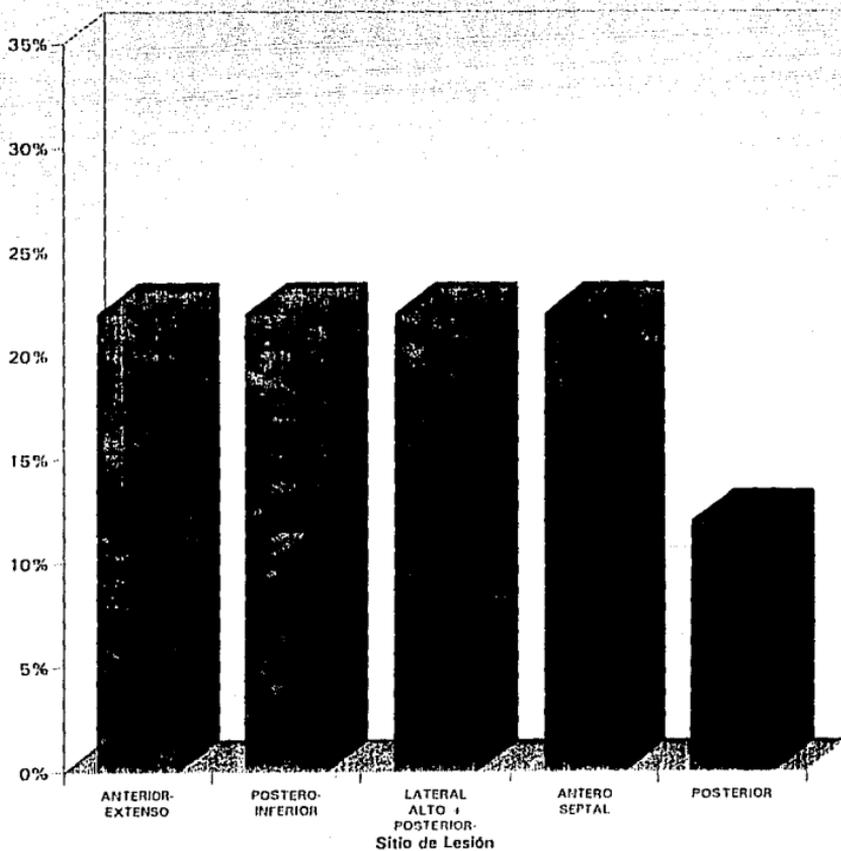
Gráfica N° 1 Frecuencia de I.A.M. por Grupos de Edad



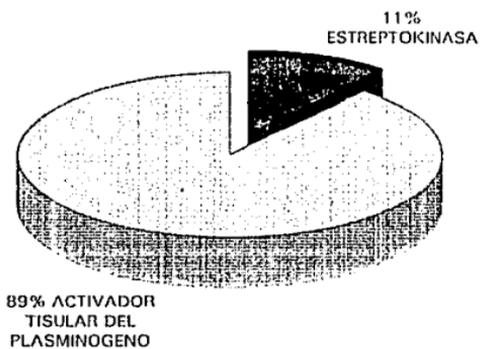
Gráfica N° 2 Clasificación (Killip y Kimball) y su Frecuencia en Porcentaje.



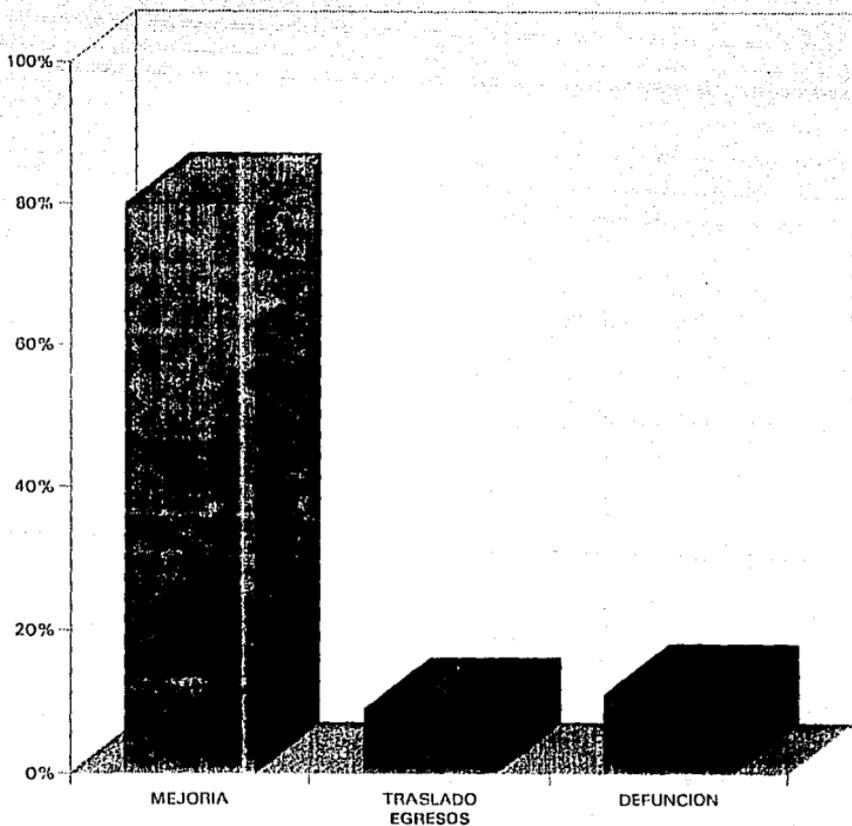
Gráfica N° 3 Sitio de Lesión del I.A.M.



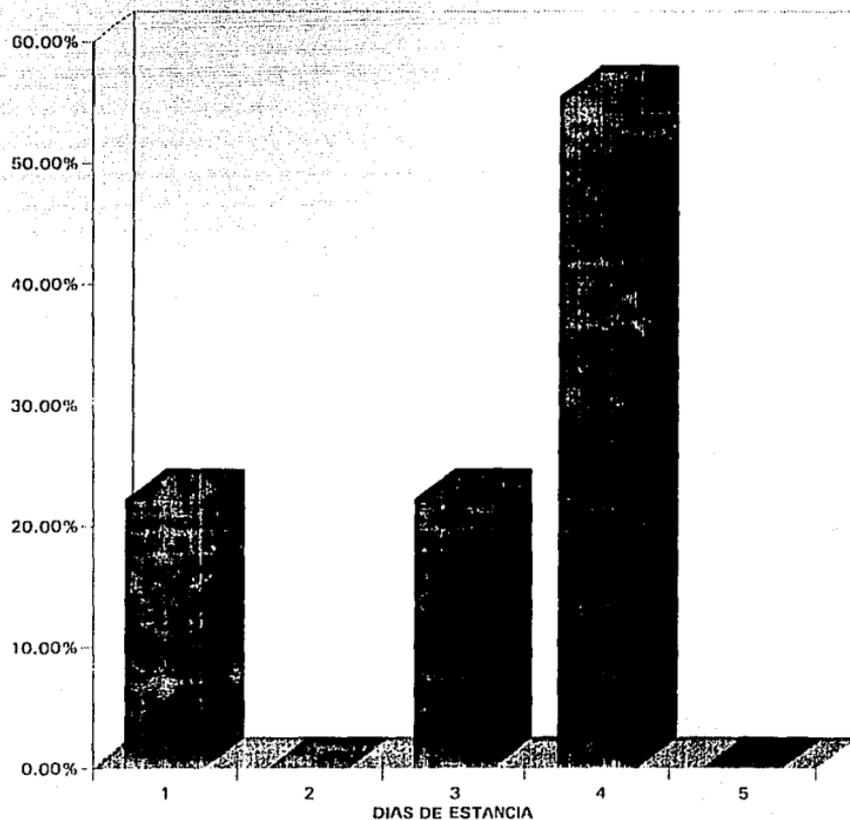
GRAFICA N° 4 TERAPIA TROMBOLITICA



GRAFICA N° 5 MOTIVOS DE EGRESO



GRAFICA N° 6 ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA



TERAPIA TROMBOLITICA EN INFARTO AGUDO
DEL MIOCARDIO

TABLA No. 1

RELACION DE NUMERO DE CIGARROS QUE SE
CONSUMEN AL DIA.

No. DE CIGARROS	No. PACIENTES	PORCENTAJE
NINGUNO	1	11.1 %
0 - 5	1	11.1 %
6 - 10	3	33.3 %
11 - 15	1	11.1 %
16 - 20	2	22.2 %
21 - 25	0	0.0
26 - 30	0	0.0
31 - 35	0	0.0
36 - 40	1	11.1 %

TERAPIA TROMBOLITICA EN INFARTO AGUDO
DEL MIOCARDIO

TABLA No. 2

TIEMPO TRANSCURRIDO DEL INICIO DEL
DOLOR AL INICIO DE LA ADMINISTRACION DEL AGENTE
TROMBOLITICO.

HORAS	No. PACIENTES	PORCENTAJE
1	0	0.0
2	1	11.1 %
3	0	0.0
4	5	55.5 %
5	2	22.2 %
6	1	11.1 %

**TERAPIA TROMBOLITICA EN INFARTO AGUDO
DEL MIOCARDIO**

TABLA No. 3

**TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL INICIO
DE LA TERAPIA TROMBOLITICA Y LAS ALTRACIONES -
DEL RITMO Y DE LA CONDUCCION.**

AGENTE TROMBOLITICO	MINUTOS	No. PACIENTES	PORCENTAJE
ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINOGENO:			
	1 - 20	2	22.2 %
	21 - 40	0	0.0
	41 - 60	2	22.2 %
	61 - 80	0	0.0
	81 - 100	2	22.2 %
	101 - 120	1	11.1 %
	NO PRESENTO	1	11.1 %
ESTREPTOKINASA:			
	NO PRESENTO	1	11.1 %

TERAPIA TROMBOLITICA EN INFARTO AGUDO
DEL MIOCARDIO

TABLA No. 4

TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL INICIO
DE LA TERAPIA TROMBOLITICA Y EVIDENCIA ELECTRO
CARDIOGRAFICA DE REPERFUSION.

TIEMPO TRANSCURRIDO	No. PACIENTES	PORCENTAJE
1 - 2 HORAS	2	22.2 %
3 - 4 HORAS	5	55.5 %
MAS 4 HORAS	1	11.1 %
NO REPERFUSION	1	11.1 %

D I S C U S I O N

Los efectos del tamaño del infarto sobre el tejido miocárdico remanente son inciertos. Algunos reportes (69) sugieren que los beneficios son mas evidentes en pacientes con infarto anterior; frente a ello, en este estudio no es posible identificar ninguna diferencia específica por el poco número de pacientes incluidos.

A pesar de las diferencias farmacológicas existentes entre activador tisular del plasminógeno recombinante y la estreptokinasa, no se observó complicaciones en ningún paciente, aunque el único tratado con estreptokinasa no presentó alteraciones del ritmo, pero si se evidenció reperfusión. El uso de un agente sobre otro no tiene como resultado una ventaja en la sobrevida; esto en correlación con el estudio GISSI-2 (29).

La adición de heparina y/o aspirina a la terapia trombolítica no altera las complicaciones o mortalidad cardiovascular. El rango de riesgo - beneficio de la terapia trombolítica es claramente favorable, pero el apoyo de pruebas clínicas son necesarias para determinar el papel de la administración de dichas drogas a los agentes trombolíticos (70).

Varios estudios han sugerido la disminución en la mortalidad en pacientes con IAM tratados con terapia trombolítica (71); en relación a éste estudio 1 de 9 falleció por complicaciones de reinfarto (11.1 %).

El ECG no parece medir exactamente el tamaño del infarto después de la terapia de reperfusión. La disposición del tamaño del infarto del miocardio es importante porque determina con mayor exactitud el pronóstico para asistir con terapia en el futuro. La ventriculografía por radionucleótidos y las imágenes de reperfusión miocárdica con tecnecio 99 son clara-

mente superiores al electrocardiograma en determinar el tamaño del infarto en los pacientes reperfundidos.

En algunos pacientes, el infarto agudo del miocardio puede ser resistente a la terapia trombolítica, como en nuestro paciente que no reperfundió, posiblemente a causa de la presencia de trombos intracoronarios ricos en plaquetas (72), los cuales son muy resistentes a la lisis con activador tisular del plasminógeno recombinante; la adición de fragmentos - F(ab)'2 de un anticuerpo monoclonal murino contra receptor de plaqueta humano GPIIb/IIIa (Estudio realizado en perros a los que se les administró activador tisular del plasminógeno recombinante y anticuerpos, tuvo una respuesta satisfactoria);-pruebas clínicas de esta hipótesis pueden ser demostradas a futuro.

Algunos autores han sugerido la infusión continua de activador del plasminógeno recombinante (73), para evitar la reoclusión coronaria aunque existe el riesgo de complicaciones de sangrado, o bien, repetir la administración de activador del plasminógeno a pacientes con isquemia miocárdica aguda recurrente (74).

Los trastornos de conducción súbitos en este estudio son similares a los observados en otros estudios (39).

La revascularización miocárdica mecánica puede ser efectuada cuando el tratamiento convencional de reinfarcto temprano con terapia trombolítica ha fracasado.

CONCLUSIONES

La terapia trombolítica es una realidad innegable que tiene influencia positiva en el pronóstico del paciente isquémico; es seguro, eficaz y mejora la calidad de vida en el paciente con cardiopatía isquémica, pero con complicaciones aún considerables que han inducido a buscar alternativas como: mejores trombolíticos, mejores drogas anticoagulantes y antitrombóticas, así como otras modalidades de trombolisis, campo en el que el ultrasonido terapéutico será fundamental; se han incluido investigaciones clínicas con híbridos del activador tisular del plasminógeno recombinante obtenidos por Ingeniería genética e investigaciones experimentales con dos anticoagulantes mayores: la proteína S y la proteína C, así como antitrombina III, solo que su uso clínico se ha visto limitado por varios factores, entre los que destaca la dificultad para su obtención y la rapidez con que pierden su efecto:

En nuestra población la mortalidad fue 11.1 % (1 paciente) en las primeras 24 horas comparada con las pruebas a grandes escalas; del grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' "Infarto Miocardico (GISSI-1 1986). Ellos estudiaron 11 806 pacientes con mortalidad de 10.7 %. Así mismo no existe relevancia en la diferencia entre la mortalidad con el uso de activador tisular del plasminógeno o estreptokinasa, en relación a la prueba GISSI-2 cuya mortalidad fue 8.9 Vs 8.5 % respectivamente.

En éste estudio se utilizó con mayor frecuencia activador tisular del plasminógeno recombinante por sus características bioquímicas indistinguibles con activador del plasminógeno natural, su efecto trombolítico específico sobre la fibrina, nulo riesgo de antigenicidad y menor riesgo de hemorragia; en comparación con estreptokinasa.

Nosotros apoyamos el uso de heparina y aspirina -
aunado al tratamiento con agentes trombolíticos por lo -
siguiente: 1.- Es asociado con mayor frecuencia de reapertura
coronaria, 2.- Previene la reoclusión en las primeras 24 ho -
ras y 3.- Disminuye el riesgo de reinfartos.

El inicio de arritmias del tipo de conducción y/o -
automatización (extrasístoles supraventriculares, extrasísto -
les ventriculares, bloqueo aurículo ventricular de primero, -
segundo y tercer grado) son marcadores electrocardiográficos -
que orientan a considerar el momento de la reperfusión. En -
éste estudio fue en las primeras 5 horas donde se evidenció -
la reperfusión, al igual que en otros estudios ya menciona -
dos (39).

Es indudable que el desarrollo de la investigación -
experimental y clínica de los últimos años, ofrece una visión
mas completa y razonada de los diferentes mecanismos que par -
ticipan en la isquemia, necrosis y reperfusión miocárdica.

El conocimiento cada vez mas claro de estos problemas, -
permitirá su abordaje adecuado con el propósito fundamental -
de disminuir la morbi-mortalidad y mejorar la calidad de vida.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Leonard M. Shapiro. Atlas de las enfermedades arteriales - cleróticas coronarias. 1992;4-10
- 2.- Luis Alcocer D, Alberto Aranda, Carrillo Jorge. Senectud y Enfermedades Cardiovasculares. 1992;91
- 3.- John M. Cruickshank, DM, FRCP. B-Blockers Plasma Lipids, and Coronary Heart Disease. Circulation. 1990;82 (Suppl - II): II-60 a II-65.
- 4.- Peña Ruiz. Hiperlipidemia como factor de riesgo de cardiopatía coronaria. Revista Mexicana de Cardiología. 1991;2 - (2):53-57
- 5.- Walter W, Charles H, Castelli W, et al: Effects of Cigarette Smoking on Fasting Triglyceride Total Cholesterol, and Cholesterol in Women. Am Heart J. 1983;105:417
- 6.- William B. Kannel, MD, and Peter W.F. Wilson, MD Framingham et al: Efficacy of Lipid Profiles in Prediction of Coronary Disease. American Heart Journal. 1992;768-774
- 7.- Herbert K. Naito, Ph. D. Reducción de la mortalidad por enfermedades cardíacas mediante fármacos hipolipemiantes. Tribuna Medica. 1991;60 (4):111-120
- 8.- William Grossman, William H Barry. Cateterismo Cardíaco. en Tratado de Cardiología de E. Braunwald. 1984;(1) p 337-361
- 9.- Braunwald E, Kloner RA. Myocardial Reperfusion: A Double-Edged. J Clin Invest. 1985;76:1713-1719
- 10.- McCord JM. Oxygen Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. N Engl J Med. 1985;312:159-163
- 11.- Engler RU. Free Radical and Granulocyte-Mediated Injury During Myocardial Ischemia and Reperfusion. Am J Cardiol - 1989;63:19 E - 23 E
- 12.- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al : The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and The Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 1992;326:242-250
- 13.- Francis T. Thandroyen, MD, Kathryn H, et al: Alterations in B-Adrenergic Receptors, Adenylate Cyclase, and Cyclic -

- AMP Concentrations During Acute Myocardial Ischemia and Reperfusion. *Circulation* 1990;82 (Suppl II): II-30 - II-37.
- 14.- Albert Schöming, MD. Catecholamines in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1990; (suppl II) 82:II-13 - II-22
 - 15.- Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, et al: Increased Plasma-Endothelin-1 in The Early Hours of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:38-43
 - 16.- Ogston, D, an Outline the Hemostatic Mechanism in The Physiology of Hemostasis. Cambridge, MA: Harvard University Press 1983.
 - 17.- The TIMI Study Group. Special Report. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I Findings. The New England Journal of Medicine 1985;312(14):932-936
 - 18.- Sobel, Tissue Plasminogen Activator: In Thrombotic Therapy 1987;pp 3-13.
 - 19.- Davies MC, Englert ME, De Renzo EC. Interaction of Streptokinase and Human Plasminogen: I. Combining of Streptokinase and Plasminogen Observed in the Ultracentrifuge Under a Variety of Experimental Conditions. *Journal of Biological Chemistry*.1964;239:2651-2656
 - 20.- Vaughan DE, Van Houtte E, Declerck PJ, et al : Streptokinase-Induced Platelet Aggregation. *Circulation* 1991;84:84-91
 - 21.- White HD. GISSI-2 and the Heparin Controversy. *Lancet* 1990 336:297-298
 - 22.- Jalihal S. Morris GK. Anistreptokinase Titres After Intravenous Streptokinase. *Lancet* 1990;335:184-185
 - 23.- Elliot JM, Cross DB, Cederholm-Williams S. et al:Streptokinase. *Circulation* 1991;84 (Suppl II):II-16
 - 24.- Loscalzo J, Braunwald E. Tissue Plasminogen Activator. *New England Journal of Medicine* 1988;319:925-931
 - 25.- Rijken DC, Hoylaerts M, Collen D. Fibrinolytic Properties of one Chain and two chain Human Extrinsic (Tissue-Type) Plasminogen Activator. *Journal of Biological Chemistry* 1982 257:2920-2925

- 26.- Topol EJ: Ultrathrombolysis. Journal of The American College of Cardiology 1990;15:922-924
- 27.- Bovill EG, Terrin MD, Stumpe DC, Berke AD, et al: Hemorrhagic Events During Therapy With Recombinant Tissue Type Plasminogen Activator, Heparin, and Aspirin For Acute Myocardial Infarction. Annals of Internal Medicine 1991;115:256-265
- 28.- Tiefenbrunn, A.J: Clinical Pharmacology in Patients With Evolving Myocardial Infarction of Tissue-Type Plasminogen Activator Produced by Recombinant DNA Technology. Circulation 1985;312(14):932
- 29.- Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, et al: A Comparison Between Heparin and Low-dose Aspirin as Adjunctive Therapy With Tissue Plasminogen Activator For Acute Myocardial Infarction. New England Journal Medicine 1990;323:1433-1437
- 30.- John A. Oates: Heparina: The New England Journal of Medicine 1991;324(22):1565-1574.
- 31.- Peter L. Thompson, MB, BS, MD, FRACP; Phillip E. Alward, BM, BCh, PhD, FRACP; et al: A Randomized Comparison of Intravenous Heparin With oral Aspirin and Dipyridamol 24 hours After Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator For Acute Myocardial Infarction. Circulation 1991;83:1534-1542
- 32.- Kenneth P. Miller, MD, William H. Frisham MD: Platelets and Antiplatelet Therapy in Ischemic Heart Disease. The Medical Clinics of North America. 1988;72(1):117-171
- 33.- Mark W.I. Webster, MB, ChB, James H. Chesebro, MD, et al: Platelet Inhibitor Therapy. Hematology/Oncology Clinics of North America 1990(4) pp 1.
- 34.- Bollo R: Oxygen Derived Free Radicals and Postischemic Myocardial Dysfunction "Stunned Myocardium". J Am Coll Cardiol 1988;12:239-249.
- 35.- Mc Cord JM, Roy RS: The Pathophysiology of Superoxide: Roles in Inflammation and Ischemia. Physiol Pharmacol. 1982;60:1346-1352

- 36.- Burthou K, MC Cord J, Ghai G: Myocardial Alteration Due to Free-Radical Generation. Am J Physiol 1984;246:783
- 37.- Mc Cord JM. Oxygen Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. New England Journal Medicine 1985;312:159-163
- 38.- Usher Opie, MD, D: Phil: Reperfusion Injury and Its Pharmacologic Modification. Circulation 1989;80:4
- 39.- Elisabetta Cerbai, PhD; Giuseppe Ambrosio, MD, PhD; Francesco Porciatti, MSC; et al: Cellular Electrophysiological Basis for Oxygen Radical-Induced Arrhythmias. Circulation 1991;84:1773-1782
- 40.- Stefan H. Hohnloser, MD, Markus Zabel, MD, Manfred Olschewski, PhD, et al: Arrhythmias During The Phase of Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction: Effects of B-Adrenergic Blockade. American Heart Journal 1992;123 1530-1535
- 41.- Didò Franceschi, MD, Debra Graham, MD, Martha Sarasua, MD, PhD et al: Mechanisms of Oxygen free radical-induced-calcium overload in endothelial cells. Surgery 1990;18: 292-297
- 42.- Braunwald E, Kloner RA. The Stunned Myocardium: Prolonged, postischemic Ventricular Dysfunction. Circulation 1982;66:1146-1149
- 43.- Werns SW, Grum CM, Ventura A, Hahn RA, et al: Xanthine Oxidase Inhibition Does Not Limit Canine Infarct Size. Circulation 1991;83:995-1005
- 44.- David M. Kerins, MD, Louis Roy, MD, Garret A. FitzGerald et al: Intracranial Hemorrhage after Use of Tissue Plasminogen Activator for Coronary Thrombolysis. Annals of Internal Medicine 1990;112:17-22
- 45.- Volpi A, Cevalli A, Santoro E, et al: Incidence and Prognosis of secondary Ventricular Fibrillation in Acute-Myocardial Infarction: Evidence for a prospective Effect of Thrombolytic Therapy. Circulation 1990;82:1279-1288

- 47.- Ricou F, Nicod P, Gilpin E, et al: Influence of right bundle branch block on short- and long-term survival after acute anterior myocardial infarction: J Am Coll Cardiol. 1991;17:858-863
- 48.- Marwick TH, Birbara TM, Allman KC, Morris JG, et al: Prognostic significance of right ventricular ejection fraction following inferior myocardial infarction: J Am Coll Cardiol 1991;31:205-212
- 49.- Hill D, Stiles R: Acute ischemic ventricular septal defect: Circulation 1989;79(suppl-1):I-112-115.
- 50.- Pohola S, Muller J, Stone P: Ventricular septal and free wall rupture complicating acute myocardial infarction: experience in the multicenter investigation of limitation of infarct size. Am Heart J 1989;117:809
- 51.- Shanthasundari G, William C: Frequency of rupture of the left ventricular free wall of ventricular septum among necropsy cases of fatal acute myocardial infarction since introduction of coronary care units: Am J Cardiol 1989;63:906-911.
- 52.- Transient left ventricular filling abnormalities (diastolic stunning) after acute myocardial infarction: Am J Cardiol 1990;63:897-903
- 53.- Stephen M, Ayres, M.D. F.C.C.P.: The prevention and treatment of shock in acute myocardial infarction: Chest 1988; (1):17-21
- 54.- Clemensen P; Bates ER; Califf RM, et al: Complete atrioventricular block complicating inferior wall acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy: Am J Cardiol 1991;67(4):225-230
- 55.- Silverman AJ, Williams AM, Wetmore RW, et al: Complications of intra-aortic balloon counterpulsation insertion in patients receiving thrombolytic therapy acute myocardial infarction: Circulation 1991;990-993

- 56.- Mark N. Levine, M.D.; Chairman, Samuel Z. Goldhaber, et al: Hemorrhagic complications of Thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. CHEST 1992;102:4
- 57.- Herman K. Gold, MD, Robert C. Leinbach, M.D.: Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. CHEST 1988;93(1):10-12.
- 58.- Robert Roberts, M.D. FCCP. Inotropic Therapy for cardiac failure associated with Acute Myocardial Infarction. CHEST 1988;93(1):22-25
- 59.- Karlsson BW, Herlitz J, Edvardsson N, et al: Intravenous Thrombolysis in suspected Acute Myocardial Infarction. Circulation 1990;82:1140-1146
- 60.- Salim Yusuf, MB, DPH, MRCP, Peter Sleight, MD, FRCP, Peter Held MD, PhD, et al: Routine Medical Management of Acute Myocardial Infarction. Circulation 1990;82 (suppl II):II-117 -II-134
- 61.- Marc Verstrate, MD, PhD. Thrombolytic Treatment in Acute Myocardial Infarction. Circulation 1990;82(suppl-II):II-96-II-109.
- 62.- David W. Mc Muller , MBBS; and Eric J. Topol, MD: Selection of patients with Acute myocardial infarction for Thrombolytic Therapy. Annals of Internal Medicine 1990; 113:949-960
- 63.- Thomas C. Wall, MD, Harry R. Phillips, MD, Richard S. Stack MD, et al: Results of High Intravenous Urokinase for Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol 1990;65:124-131.
- 64.- Califf RM, Topol EJ; Stack RS, et al: Evaluation of combination Thrombolytic Therapy and Timing of Cardiac catheterization in Acute Myocardial Infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in Myocardial Infarction-5a. Phase TAMI Circulation 1991;83(5):1543-1556
- 65.- Andre S. Midgette, MD, MPH; Gerald T. O'Connor, PhD, John A. Baron MD: Effect of Intravenous Streptokinase on Early mortality in Patients with suspected Acute Myocardial Infarction. Annals of Internal Medicine 1990;113:961-968.

- 66.- Anderson JU, Sorensen SG, Moreno FU, et al: Multicenter-
Patency Trial of intravenous anistreplase compared with -
streptokinase in Acute Myocardial Infarction. Circulation
1991;83:126-140
- 67.- R: Stephen Porter, Pharm D; Joseph R: Dipalma: Thrombo -
lysis for pulmonary embolism: AFP Clinical Pharmacology -
1991;1365-1370
- 68.- Karl H. Scholz, MD, Ulrich Tebbe, MD, Christoph Herrmann-
MD, et al: Frequency of Complications of Cardiopulmonary-
Resuscitation after Thrombolysis during Acute Myocardial -
Infarction: The American Journal of Cardiology 1992;69 -
(15):724-728
- 69.- Christian Tf, Gibbons RJ, Gersh BJ: Effect of Infarct -
Location on Myocardial Salvage Assessed By technetium-99m
isonitrite. J Am Coll Cardiol 1991;17:1303-1308
- 70.- Van de Weert for the International Study Group: In Hospi-
tal Mortality and Clinical Course of 20 891 Patients with
suspected Acute Myocardial Infarction randomised between-
alteplase and streptokinase with or without heparin: -
Lancet 1990;336:71-75
- 71.- Cristian TF, Clements IP, Behrenbeck T, et al: Limita -
tions of the electrocardiogram in estimating Infarction -
size after Acute Reperfusion therapy for Myocardial -
Infarction: Annals of Internal Medicine 1991;114:264-270
- 72.- Yasuda T, Gold HK, Weinbach RC, et al: Uysis of plasm-
inogen activator-resistant platelet-rich Coronary Artery -
Thrombus with combined bolus injection of recombinant -
Tissue-Type Plasminogen Activator and antiplatelet GPIIb/
IIIa Antibody: J Am Coll Cardiol 1990;16:1728-1735
- 73.- John Kalbfleisch, MD. Udho Thadani, MD, Judith K MD, -
et al: Evaluation of prolonged infusion of Recombinant -
Tissue-Type Plasminogen Activator (Duteplase in preven -
ting reocclusion following succesful thrombolysis in Acute
Myocardial Infarction. The American Journal of Cardiology
1992;69:1120-1127

- 74.- Barbash GI, Hod H, Roth A, et al.: Repeat Infusions of -
recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Patients -
with Acute Myocardial Infarction and Early Recurrent -
Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol 1990;16:779-783