

Conducta postrombólisis

MARIO RUSSO, NICOLAS RUSSO, ALEJANDRA ALSINA, CARLOS ALVAREZ

Coordinador: HORACIO POMES IPARRAGUIRRE

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Hospital Español, Buenos Aires

El objetivo de nuestra revisión fue realizar una actualización de las indicaciones del tratamiento postrombólítico, así como analizar las variables clínicas que pueden identificar subgrupos de alto riesgo, pasibles de necesitar una estrategia intervencionista postrombólisis. Los parámetros clínicos de reperfusión, que tienen una sensibilidad del 73% y una especificidad del 88% si usamos tres criterios, y del 95% y 55% respectivamente si usamos dos de ellos, permiten identificar a un grupo de alto riesgo sobre el cual se centraría cualquier estrategia intervencionista posterior, ya sea reinfusión de fibrinolíticos, PTCA de rescate o CRM de urgencia.

Desde la publicación del estudio de De Wood¹ en 1980 en donde se consideraba a la oclusión trombótica de una arteria coronaria como el evento fisiopatogénico primario, se comenzó a seguir una conducta terapéutica más activa frente a los pacientes que cursaban un infarto agudo de miocardio (IAM).

Este estudio demostró una alta incidencia de oclusión trombótica (> del 85%) en las primeras horas del IAM, reduciéndose posteriormente hasta un 60% a las 24 horas.

De esta forma se reconocía un mecanismo fibrinolítico intrínseco y se sentaron las bases para acelerar este proceso por medio de fibrinólisis exógena.

Después de la creación de las unidades coronarias en 1960, la utilización de la terapia fibrinolítica ha representado la mayor reducción de mortalidad en el IAM (15 al 10%),²⁻⁴ y junto al tratamiento asociado con aspirina y beta-bloqueantes se llegó a la mortalidad actual del 9%.^{5,6}

Si bien el tratamiento trombolítico ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con IAM, existe aún controversia con respecto al tratamiento farmacológico y mecánico coadyuvante posterior.

En este sentido, el objetivo de nuestra revisión es realizar una actualización de las indicaciones consensuadas y en discusión del tratamiento postrombólítico, así como analizar las variables clínicas que puedan identificar subgrupos de alto riesgo, pasibles de utilizar una estrategia intervencionista postrombólisis.

CONDUCTA POSTROMBOLISIS

1) Tratamiento antitrombótico coadyuvante

Heparina

El riesgo de reclusión luego de la trombólisis es alto porque la sangre que fluye a través de la arteria coronaria recanalizada está expuesta a la trombina fijada a la fibrina en el trombo residual. Esto podría llevar a reclusiones por interacción con el fibrinógeno plasmático.

Por lo tanto, la utilidad de asociar heparina al tratamiento trombolítico se ha analizado en época reciente en tres grandes estudios: GISSI II,⁶ Internacional⁵ e ISIS 3.⁷ En todos se administró aspirina a la totalidad de los pacientes y luego fueron randomizados para recibir rt-PA o SK (Internacional y GISSI II) o ambas, y APSAC (ISIS 3); luego cada uno de estos grupos fue asignado en forma aleatoria a recibir o no heparina (12.500 UI/subcutánea cada 12 horas).

En el GISSI II e Internacional la heparina se administró a partir de las 12 horas de la infusión de SK y en el ISIS 3 a partir de la cuarta hora.

La administración de 12.500 UI de heparina cada 12 horas por vía subcutánea ha sido útil para prevenir el desarrollo de trombo intraventricular en pacientes con IAM anterior en el estudio de Turpie⁸ y en el ESCATI,⁹ reduciendo su incidencia en forma significativa. Sin embargo, surgieron cuestionamientos acerca del modo de administración de heparina en relación con el trombolítico utilizado.

Estas dudas se basan en estudios previos en los que se demostró que dosis subcutáneas de 15.000 UI cada 12 horas resultaron inadecuadas para proveer una anticoagulación suficiente en la mayoría de los pacientes.¹⁰

Cuando se administran 5.000 UI de heparina en bolo intravenoso y se continúa con infusión continua intravenosa de 30.000 UI en 24 horas o subcutánea cada 8 horas con una dosis personalizada,¹¹ se logra una anticoagulación adecuada en el 80 % de los casos.

Se ha demostrado que los pacientes con niveles de heparina en plasma mayores que 0,1 UI/ml estarían mejor protegidos que quienes presentan niveles inferiores, lo que indica que habría que tener un nivel de heparinemia suficiente como para lograr una protección antitrombótica adecuada. A los fines prácticos, el KPTT debería estar en 1,5 a 2 veces sus valores iniciales.

Se pensó que sería útil la administración de heparina asociada con fibrinolíticos de vida media corta como el rt-PA y el Scu-PA y los primeros estudios clínicos con rt-PA fueron realizados con heparina.¹²⁻¹⁶

Los estudios GISSI II, Internacional e ISIS 3 mostraron que el t-PA puede ser administrado sin la necesidad de asociación con heparina. En pacientes tratados con aspirina, la heparina no ha modificado en forma sustancial la incidencia de reinfarto, probablemente debido a su baja incidencia.

Si bien los estudios concluyeron que no había diferencia en cuanto a mortalidad entre los trombolíticos, el examen retrospectivo de subgrupos sugiere que la asociación de SK y heparina podría tener la menor mortalidad. Esto se debería a que los pacientes que reciben rt-PA tienen mayor necesidad de que se les administre heparina más temprano luego de la administración del trombolítico.¹⁰

Los resultados de estos estudios generaron la controversia acerca de la indicación de heparina en sujetos con IAM tratados con fibrinolíticos.

Algunos autores opinan que en este momento la terapéutica con heparina asociada de manera sistemática con los trombolíticos no está indicada,^{17, 18} a la vez que el American College of Cardiology y la American Heart Association recomiendan el uso de heparina en combinación o inmediatamente después de la terapia con fibrinolíticos.¹⁹

Diversos estudios, entre ellos el TIMI II, revelaron resultados favorables en términos de reperfusión o permeabilidad coronaria con el uso de heparina.

Sin embargo, aunque todavía faltan algunos

datos, parecería que el mayor grado de reperfusión efectiva (TIMI 3) y la permeabilidad sostenida son factores principales para reducir la mortalidad o prevenir la disfunción ventricular.

Cabe recordar que la asociación de heparina al fibrinolítico tanto en el GISSI II, Internacional como en el ISIS 3, produjo un incremento de las hemorragias y el accidente cerebrovascular.

Se aguardan los resultados del estudio GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and rt-PA for Occluded Arteries), la investigación más importante con respecto al papel de la heparina intravenosa y la aspirina concomitantemente al fibrinolítico. Se espera que este estudio permita responder algunas preguntas:

- * Si un régimen rápido de infusión es beneficioso.
- * La seguridad y la eficacia de la terapia de combinación de rt-PA y SK.
- * Utilidad de las distintas vías de heparinización y de la heparinización en sí misma, en asociación con estos fibrinolíticos.

Asimismo, con este estudio se espera conocer más acerca del valor de lograr una rápida reperfusión coronaria y la permeabilidad sostenida en el tiempo así como la relación de estos parámetros con la mortalidad.

Como conclusión preliminar surge la hipótesis de que la heparina intravenosa inmediata sería de mayor beneficio en casos de usarse fibrinolíticos fibrinoespecíficos como el rt-PA.

2) Estrategia intervencionista

Parámetros clínicos de reperfusión

Si asumimos que el porcentaje de reperfusión es variable y que sólo disminuye la mortalidad y mejora la función ventricular en aquellos que reperfunden tempranamente, ¿cómo identificarlos?

En 1981, Ganz y colaboradores²⁰ estudiaron los cambios clínicos observados en 81 pacientes tratados con trombólisis coronaria. La reperfusión fue señalada por arritmias ventriculares (RIVA, EV, TV y menos a menudo FV). Otros marcadores comprendieron el alivio del dolor anginoso dentro de los 10 a 15 minutos y el retorno del segmento ST a la línea isoelectrica en un lapso de 1 a 2 horas. Se observó además un aumento de la CK y CK-MB sérica a los pocos minutos de la reperfusión, obteniéndose un pico de su actividad entre las 4 y 12 horas (\bar{X} = 6,9 horas).

Estos resultados impulsaron a los autores a realizar un segundo estudio en 1984,²¹ esta vez

con SK intravenosa, confirmando lo observado en el estudio previo; estos signos clínicos mostraron una predicibilidad de reperfusión del 95,6 %.

Desnivel del segmento ST

Durante la reperfusión por trombólisis se observó una regresión del supradesnivel del segmento ST.^{20, 21} Cuando se realizó la sumatoria del supradesnivel del segmento ST en las derivaciones DI, DII y DIII en 56 pacientes tratados con SK intracoronaria,²² se observó que 43 sujetos con reperfusión demostrada angiográficamente tuvieron una disminución mayor del 55 % del supradesnivel del segmento ST inicial dentro de la primera hora, mientras que aquellos que no reperfundieron no mostraron esta reducción. Hogg y colaboradores²³ evaluaron también los cambios en el segmento ST como predictores de reperfusión, demostrando que la permeabilidad de la arteria se asoció con una reducción igual o mayor del 50 % del supradesnivel del segmento ST, con una especificidad del 67 % y sensibilidad del 93 %.

Alivio del dolor precordial

El alivio del dolor como marcador de reperfusión en el tratamiento con trombolíticos fue descrito por Ganz y colaboradores en pacientes tratados con SK intracoronaria, la mayoría de los cuales presentaron este efecto dentro de las 2 horas posteriores al tratamiento. Esto fue corroborado por otros autores como Von Essen y colaboradores²² y en nuestro medio por Pomés Iparraguirre y colaboradores.²⁵

Cambios en los niveles séricos de CK

Lewis y colaboradores²⁴ mostraron la utilidad de determinar los niveles de CK en las 2,5 primeras horas de iniciada la trombólisis como marcadores indirectos de reperfusión.

Los niveles séricos de CK y CK-MB fueron tomados a intervalos de 30 minutos durante las primeras 3 horas y luego de 1 a 3 horas hasta las 24 horas. La angiografía se repitió cada 15 minutos hasta documentar reperfusión. Así se observó un aumento relativo (13-67 %) del pico máximo en los pacientes reperfundidos y en aquellos no reperfundidos este incremento fue del 1-6 %.

La conclusión de este estudio fue que realizando dosaje de CK o CK-MB durante las primeras 2,5 horas de iniciada la terapéutica, se puede determinar en forma indirecta la reperfusión. En este sentido, parece práctico utilizar como criterio la duplicación de la cifra basal de

CK a las 2 horas posteriores al tratamiento, si ésta se encuentra elevada o hay un incremento mayor al doble del valor máximo normal.^{25a}

Combinación de criterios

Dado que los criterios clínicos analizados previamente en forma individual demostraron grados variables de sensibilidad, especificidad y valor predictivo, se planteó la hipótesis de que su asociación podría mejorar estos índices.

En nuestro país, Pomés Iparraguirre y colaboradores^{25a} evaluaron la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de los criterios clínicos de reperfusión en 28 pacientes con tratamiento trombolítico. Se valoró la presencia aislada o combinada de los parámetros clínicos dentro de las 2 horas del procedimiento:

- Reducción mayor del 50 % de la sumatoria del supradesnivel del segmento ST.
- Desaparición o reducción significativa del dolor (disminución de por lo menos el 50 % en la escala de 1 a 10) en ausencia de administración de analgésicos intravenosos.
- Incremento significativo de CK (mayor que el doble del máximo normal o que el 100 % para un nivel basal elevado).

Se consideraron en principio la aparición de arritmias ventriculares (duplas, salvas de TV, RIVA) y disociación AV, pero en virtud de su baja prevalencia (32%) se excluyeron para el análisis combinado.

La presencia de tres criterios reveló una sensibilidad = 73 %, especificidad = 88 %, VP+ = 93 % y VP- = 61 %, mientras que la existencia de dos o más demostró una sensibilidad = 95 %, especificidad = 55 %, VP+ = 82 % y VP- = 83 %. De este modo, aunque la presencia de tres criterios es altamente específica, la existencia de por lo menos dos (síndrome clínico de reperfusión [SCR]) es la modalidad que ofrece mayor confiabilidad por su alta sensibilidad y valor predictivo.

La presencia del SCR+ definió a un grupo con menor prevalencia de falla de bomba (shock cardiogénico 0 % versus 14 %) y menor mortalidad (3 % versus 18,5 %).^{25b} La ausencia del mismo en pacientes con extensa necrosis (IAM anterior) así como también la hipotensión al ingreso, clase de Killip y Kimball > I, taquicardia sinusal, bloqueo de rama, conforman el grupo de mayor riesgo sobre el cual se debería poner mayor énfasis en el sentido de tomar una conducta terapéutica temprana más agresiva luego de la administración de trombolíticos.

Conducta posttrombólisis en ausencia de SCR

Dentro del amplio espectro de la conducta posttrombólisis debe considerarse no sólo al tratamiento farmacológico coadyuvante sino también una estrategia intervencionista en el subgrupo de pacientes de mayor riesgo que no responden de manera exitosa a la terapéutica trombolítica.

Ya hemos señalado la importancia de los parámetros clínicos de perfusión dada su sensibilidad y especificidad, es decir que su ausencia predice que el vaso persiste ocluido. En nuestra experiencia, el SCR constituye un índice pronóstico que permite identificar a un grupo de alto riesgo, sobre el cual se podría centrar cualquier estrategia intervencionista posterior.^{25,41} Esta estrategia se basa en la realización de una cinecoronariografía de urgencia y la evaluación de las siguientes posibilidades terapéuticas:

- * Reinfusión de fibrinolíticos.
- * PTCA de rescate.
- * Cirugía de revascularización miocárdica de urgencia.

Reinfusión de fibrinolíticos

En cuanto a la reinfusión de fibrinolíticos, no existen estudios sistemáticos al respecto y esta hipótesis podrá ser testada en un ensayo prospectivo en nuestro medio.²⁶

PTCA

Según los trabajos de Topol,²⁷ existen cinco indicaciones posibles de PTCA durante la fase aguda del IAM: 1) directa, 2) inmediata, 3) de rescate, 4) diferida, y 5) electiva.

Directa. Esta ha sido definida como la realizada en el tratamiento inicial de un IAM con el objeto de recanalizar el vaso responsable.^{28,29} En la angioplastia primaria se obtiene una reapertura superior al 90%, con una incidencia de reoclusión hospitalaria menor del 10%,³⁰ lo cual es claramente superior a la fibrinólisis.

La crítica hacia la angioplastia directa no se relaciona con las complicaciones que ella produce, sino con la factibilidad de realización inmediata, en comparación con la fibrinólisis sistémica.³¹

De acuerdo con los resultados conocidos hasta el presente, la PTCA directa estaría indicada en el IAM con compromiso extenso de masa miocárdica, que se acompaña de shock cardiogénico o insuficiencia mitral aguda.

Inmediata. Es aquella realizada inmediatamente después de una fibrinólisis sistémica; mediante la compresión de la placa se trata de completar la lisis del trombo.

El tratamiento fibrinolítico es capaz de recanalizar la arteria ocluida pero no actúa sobre la placa subyacente, persistiendo la estenosis por lo general grave. Esto llevó a pensar que algún método de revascularización mecánica, angioplastia o cirugía sería necesario para prevenir el reinfarto y disminuir la mortalidad causada por la estenosis remanente.

Tres estudios multicéntricos randomizados, TAMI,³² Cooperativo Europeo³³ y TIMI IIA,³⁴ compararon la PTCA inmediata con la diferida. El estudio TAMI comparó la PTCA inmediata *versus* diferida posIAM, incluyendo 197 pacientes con perfusión exitosa y estenosis residual pasible de PTCA; 99 de ellos fueron randomizados a PTCA inmediata y 98 a electiva. La incidencia de reoclusión fue similar en ambos grupos: 11% en el grupo de PTCA inmediata y 13% en el grupo con PTCA electiva. La mortalidad del grupo total fue de 2,5%.

El 14% de los pacientes diferidos redujo la estenosis a menos del 50% a los 7 días; en otros 20 casos se consideró innecesaria la PTCA y en 11 se realizó cirugía de revascularización miocárdica electiva. La conclusión de los autores sugiere que no existen ventajas en realizar PTCA precoz y que la "vigilada espera" permitió evitar una indicación inadecuada en un elevado porcentaje de pacientes sin incrementar la incidencia de reoclusión ni de mortalidad.

El TIMI IIA testó en 3.262 pacientes el valor de una estrategia inicial con cinecoronariografía y PTCA *versus* tratamiento conservador. De un total de 1.636 pacientes, en 928 (56,5%) asignados a cinecoronariografía se intentó PTCA con una tasa elevada de éxito primario. La mortalidad a 42 días fue de 5,2% y la incidencia de reinfarto fue de 6,4%. En el grupo conservador los porcentajes fueron de 4,7% y 5,8%, respectivamente.

En la rama conservadora se observó un 25,8% de angina recurrente, en 262 pacientes (16,1%) se indicó PTCA y en 170 (10,5%) cirugía de revascularización miocárdica. Coincidiendo con el TAMI I, la estrategia agresiva inicial en pacientes con PTCA exitosa no redujo las complicaciones evolutivas.

El grupo Cooperativo Europeo incluyó 367 pacientes, 183 con cinecoronariografía inmediata y 184 con tratamiento no invasivo. La angioplastia se intentó en 168 sujetos, tanto en presencia de vaso permeable como ocluido. La mortalidad de este grupo fue del 7% *versus* el 3% del grupo conservador. Los autores atribuyen la evolución desfavorable del grupo con tratamiento invasivo, en parte a una distribución

inicial mayor de pacientes con insuficiencia cardíaca en el grupo de PTCA y una alta incidencia observada de reoclusión durante el procedimiento o en forma inmediata.

Por lo mencionado con anterioridad, creemos que en aquellos pacientes clínicamente estables y con evidencias clínicas de reperfusión (SCR⁺), la angioplastia rutinaria posfibrinolíticos no estaría indicada.

De rescate. Cuando el vaso permanece cerrado después del tratamiento fibrinolítico, y dado que este grupo presenta mayor mortalidad inmediata y alejada, parecería razonable intentar su recanalización mecánica, lo cual se denomina PTCA de rescate.^{35, 36}

No se han podido realizar trabajos randomizados que comparen PTCA de rescate y tratamiento conservador debido a que muchos cardiólogos consideran no ético randomizar y otros destacan el costo excesivo de esta intervención.³⁷

Los argumentos a favor de la PTCA se basan en que una mejoría en la permeabilidad del vaso en forma precoz, y aun tardía, mejora el remodelamiento, disminuyendo la incidencia de arritmias ventriculares,³⁸ y provee la formación de circulación colateral, lo cual lleva a una mejoría en la sobrevida a corto y largo plazo.

Los argumentos en contra de la PTCA de rescate se basan en la existencia de una lisis espontánea tardía que se traduciría en una mejoría en la sobrevida. La PTCA de rescate tiene una alta incidencia de éxito primario y se acompaña también de un alto porcentaje de reoclusión.^{32, 39} Los pacientes con PTCA de rescate fallida presentan una alta mortalidad (30%) *versus* un 12% de los IAM globales sin PTCA de rescate, agregándose su alto costo y las dificultades técnicas.

Los datos disponibles son inadecuados para extender la indicación de PTCA de rescate a todos los pacientes con trombólisis no exitosa, teniendo en cuenta que no se ha aclarado por completo la relación costo/beneficio en esta conducta intervencionista.

La necesidad de estudios randomizados para determinar la utilidad de la PTCA de rescate parece incuestionable, dado que la polarización de opiniones puede aumentar el interés más que impedir la realización de este ensayo clínico.³⁷

CONCLUSION

Si bien la estrategia de tratamiento postrombólisis requiere la realización de estudios prospectivos que demuestren los beneficios de la PTCA de rescate o la reinfusión de trombolíticos, parece claro que en la actualidad contamos con

elementos clínicos no invasivos suficientemente fidedignos como para identificar a los pacientes que deberían ser incluidos en dichos estudios. Hasta el presente, la implementación de conductas como paso siguiente en esta estrategia obedece a bases empíricas y operativas relacionadas con las facilidades técnicas y el entrenamiento especializado en cada institución. Sin embargo, pensamos que el primer y fundamental paso de identificación de grupos de riesgo puede ser cumplimentado mediante la utilización de una serie de variables clínicas cuya factibilidad ha sido demostrada ampliamente en nuestro país.⁴⁰

SUMMARY

The purpose of this revision is the updating of indications for treatment after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction, and to analyse clinical variables that identify high risk patients who may benefit from more active therapeutic interventions. Clinical indicators of reperfusion, have a sensibility of 73% and a specificity of 88% when using three criteria, and of 95% and 55%, respectively, when only two items are considered. Based on these parameters, high risk patients can be identified and a more aggressive therapeutic approach such as thrombolytic reinfusion, early coronary angioplasty or emergency CABG could be indicated.

BIBLIOGRAFIA

1. De Wood MA, Spores J, Notsker R, Lang HT: Prevalence of total coronary occlusion during early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
2. Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinase nell'Infarto Miocárdico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
3. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected myocardial infarction. *Lancet* 1988; II: 349-360.
4. The ISAM Study Group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Mortality, morbidity and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 1985; 314: 1465-1471.
5. The International Study Group: In-hospital mortality and clinical course of 20.891 patients with suspected myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-76.
6. GISSI-2: A factorial randomized trial of alteplase vs streptokinase and heparin vs no heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-70.
7. ISIS 3: Third International Study of Infarct Survival. Protocol. March 1989.
8. Turpie AGG, Robison JG, Doyle DJ, Mulji AS, Mishkel GJ, Sealey BJ, Cairns JA, Skingley L, Hirsh J, Gent M: Comparison of high dose, with low dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in

- patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 320: 352-357.
9. SCATI (Studio sulla Calciparina nell'Angina e nella Trombosi Ventricolare nell'Infarto) group: Randomized controlled trial of subcutaneous calcium heparin in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989; 80: II-113.
 10. Prins MH, Hirsh J: Heparin as an adjunctive treatment after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 3A-11A.
 11. Szwarczer E: Tratamiento de las trombosis venosas profundas. En: Carli A, Giuliani R, Szwarczer E (eds): Trombosis en cardiología. Editorial Atlante, Buenos Aires, 1989, pp 211-246.
 12. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R et al: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase; clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-154.
 13. Verstraete M, Bory M, Collen D, Erbel R, Lennane RJ, Mathey D, Michels HR, Scharlt M, Uebis R, Bernard P, Brower RW, Debond DP, Huhmann W, Lubsen J, Meyer J, Rutsh W, Schmidt W, Von Essen R: Randomized trial of intravenous recombinant tissue type plasminogen activator vs IV SK in AMI. *Lancet* 1985; 13: 287-290.
 14. Wilcox RG, Von der Lippe G, Olsson CG, Jansen G, Skene AM, Hamppton JR: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; 2: 525-530.
 15. Verstraete M, Arnold AER, Brower RW et al: Acute coronary thrombolysis with recombinant human tissue type plasminogen activator: initial patency and influence of maintained infusion on reocclusion rate. *Am J Cardiol* 1987; 60: 231-237.
 16. Guerci AD, Gerstenblith G, Brinker JA et al: A randomized trial of intravenous tissue plasminogen activator for the acute myocardial infarction with subsequent randomization to selective coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 317: 1613-1618.
 17. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SL, Hennekens GH: Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction, and side effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6: 556-583.
 18. Yusuf S, Sleight P, Held P, Mc Mahon S: Routine medical management of acute myocardial infarction. Lessons from overviews of resented randomized controlled trials. *Circulation* 1990; 82: II117-II134.
 19. ACC/AHA Task Force: Guidelines for the early management of patient with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 249-292.
 20. Ganz W, Geft I, Maddahi J et al: Nonsurgical reperfusion involving myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 1 (5): 1247-1253.
 21. Ganz W, Geft I, Shah PR et al: Intravenous streptokinase involving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1209-1216.
 22. Von Essen R, Schmidt R, Uebis R et al: Myocardial infarction and thrombolysis: ECG, short-term and long-term results using precordial mapping. *Br Heart J* 1985; 54: 6-10.
 23. Hogg KJ, Hormug RS, Howie CA et al: 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.
 24. Lewis B, Ganz W, Laramée P et al: Usefulness of a rapid initial increase in plasma creatine-kinase activity as a marker of reperfusion during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 20-24.
 - 25a. Pomés Iparraguirre H, Pinzetta J, Conti C et al: Trombólisis en infarto agudo de miocardio: sensibilidad, especificidad y valor predictivo del síndrome clínico de reperfusión. *Rev Arg Cardiol* 1988; 56 (Suppl): TL 135.
 - 25b. Pomés Iparraguirre H, Pérez E, Martínez Aquino E et al: Trombólisis en el infarto de miocardio: incidencia, característica e implicancia pronóstica del síndrome clínico de reperfusión. *Rev Arg Cardiol* 1988; 56 (Suppl): TPL4.
 26. Díaz R: Estudio FIN. Comunicación personal.
 27. Topol EJ: Coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1988; 109: 970-980.
 28. Hartzler GO, Rutherford BD, McConhay DR, Johnson WL Jr, McCalister BD, Gura GM Jr, Conn RC: Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; 106: 965-973.
 29. Ellis SG, O'Neill WW, Bates ER, Walton JA, Navel EG, Topol EJ: Coronary angioplasty as primary therapy for acute myocardial infarction 6 to 48 hours after symptom onset: Report of an initial experience. *J Am Cardiol* 1989; 13: 1122-1126.
 30. Kahn JK, Rutherford BD, McConhay DR, Johnson WL Jr, Giorgi LV, Shimshak TM, Ligon RW, Hartzler GO: Catheterization laboratory events an hospital outcome with direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 1910-1915.
 31. Meier B: Balloon angioplasty for acute myocardial infarction. Was it buried alive? *Circulation* 1990; 82: 2243-2245.
 32. Topol EJ, Califf RM, George BS et al: A randomized trial of immediate vs delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581-588.
 33. Simoons ML, Arnold AER, Betriu A et al: Thrombolysis with rt-PA in acute myocardial infarction: No beneficial effects of immediate PTCA. *Lancet* 1988; 1: 197-203.
 34. TIMI Research Group: Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2849-2858.
 35. Califf RM, Topol EJ, George BS et al: Characteristics and outcome of patients in whom reperfusion with intravenous tissue plasminogen activator fails: Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) I Trial. *Circulation* 1988; 77: 1090-1099.
 36. Holmes DR, Gersh BJ, Bailey KR et al: "Rescue" percutaneous transluminal coronary angioplasty after failed thrombolytic therapy: 4 years follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 193 A.
 37. Ellis SG, Topol EJ: Present status of rescue coronary angioplasty: current polarization of opinion and randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 681-686.
 38. Sager PT, Perlmutter RA, Rosenfeld LE, Batsford WP: Electrophysiologic effects of thrombolytic therapy in patients with a transmural anterior myocardial infarction complicated by left ventricular aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 19-24.
 39. Whitlow PL: Catheterization Rescue Angioplasty Following Thrombolysis (CRAFT) study: Results of rescue angioplasty (Abstract). *Circulation* 1990; 82 (Suppl III): III-308.
 40. Pomés Iparraguirre H, Crineo C, Pollola J et al: Valor pronóstico de los índices clínicos de reperfusión luego del tratamiento trombolítico del IAM (Abstract). *Rev Arg Cardiol* 1991; 59: 367.
 41. Pomés Iparraguirre H et al: El síndrome clínico de reperfusión: Un nuevo índice pronóstico en el IAM. Análisis multivariado. XIX Congreso Argentino de Cardiología (Abstract), 1992.