

¿Predice el ventriculograma radioisotópico la permeabilidad del vaso del infarto agudo de miocardio tratado con estreptoquinasa?

A. V. GARBER, M. H. LEWKOWICZ, H. POMES IPARRAGUIRRE, R. SARMIENTO,
R. ESPER, SUSANA ZEFFIRO*

Unidad Coronaria, División Cardiología, Policlínico Bancario, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 9/88. Aceptado: 10/88

Dirección para separatas: Av. Gaona 2100, (1416) Buenos Aires, Argentina

La predicción del éxito de una trombolisis sistémica en el IAM por un método incruento no ha sido aún determinada. El motivo de este trabajo fue el de analizar si el VGR con prueba de esfuerzo a los quince días del IAM puede lograr este objetivo. Material y método: Se estudiaron 71 pacientes consecutivos: 37 de la era pre-STK y 34 con tratamiento con STK. La STK sistémica fue utilizada según sistemática ya descrita, siendo el tiempo promedio de síntomas-STK de 162 ± 80 minutos. A todos los pacientes no complicados se les efectuaron por protocolo a la segunda semana un VGR con mini PEG y una cinecoronariografía. El VGR fue considerado negativo cuando la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) y/o ventrículo derecho (VD) se incrementaba más de 70 u con respecto al basal. El VGR fue positivo cuando el incremento de la FE de VI/VD era < 7 u, cuando aparecían movimientos regionales anormales en VI/VD o la FE VI durante el ejercicio era $< 40\%$. El vaso del IAM fue identificado de acuerdo con el ECG. El vaso era considerado como repermeabilizado a partir del criterio TIMI 1. Resultados: Se establecieron dos grupos de acuerdo con la época de STK: un grupo control pre-STK (37 pacientes) y un grupo con STK (34 pacientes). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a edad, sexo, localización del IAM, nivel de carga, FE basal y con ejercicio. De acuerdo con los resultados del VGR los pacientes con VGR negativo (43 pacientes) presentaron una predicción de permeabilización con STK de un 90% (18/20 pacientes) versus el 56,5% (13/23 pacientes) del grupo pre-STK

($p < 0,01$). La oclusión del vaso fue del 10% en los pacientes con STK versus 43,5% de los pre-STK ($p < 0,02$). Las lesiones no significativas o menores del 70% para el vaso del IAM fueron del 75% (STK) versus 26,1% (pre-STK) ($p < 0,001$). En los 28 pacientes con VGR positivo no se encontraron diferencias estadísticas en la predicción de la permeabilidad u oclusión del vaso del IAM, tanto en el grupo control como en los pacientes con STK. La predicción de permeabilidad fue de 57,1% y 42,5% respectivamente. Conclusiones: a) El VGR negativo en pacientes con STK tiene excelente predicción del vaso permeable del IAM, existiendo en los mismos una gran proporción de lesiones no significativas y baja incidencia de oclusiones. b) Por el contrario, un VGR positivo no tiene predicción de permeabilidad en los pacientes con STK.

La aparición de la estreptoquinasa (STK) ha incorporado una nueva dimensión al arsenal terapéutico del infarto agudo de miocardio (IAM). Mediante la cinecoronariografía se ha observado la repermeabilización del trombo coronario, con la posterior visualización de un flujo residual de magnitud variable, pero generalmente suficiente como para constituirse en un elemento de salvataje del miocardio en riesgo. La identificación de la reperfusión continúa siendo patrimonio de las técnicas radiológicas contrastadas del cateterismo, y escasamente se ha investigado la posibilidad de que los métodos incruentos puedan diagnosticar el éxito de la repermeabilización de una trombolisis sistémica.

Los objetivos de este trabajo han sido esta-

blecer la existencia de una relación entre las respuestas obtenidas del ventriculograma radioisotópico (VGR) durante el ejercicio a los quince días del IAM con: a) los distintos tipos de permeabilidad coronaria encontrados en la cinecoronariografía y b) la posibilidad de diferenciar la repermeabilidad espontánea de la farmacológica con STK y por lo tanto la de predecir el éxito de la trombolisis sistémica.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 71 pacientes consecutivos con IAM. Todos ellos durante su evolución en la unidad coronaria se encontraban en clase KK I-II; 37 pacientes fueron de la era pre-STK, tomados como el grupo control, y 34 pacientes con tratamiento de STK. La STK fue infundida por vía endovenosa en cantidad de 750.000 unidades. El promedio del tiempo de su aplicación (síntomas STK) fue de 162 ± 80 minutos.

A todos los pacientes no complicados en su evolución (tal como: insuficiencia cardíaca, arritmias o angor) se les efectuó por protocolo (ver Gráfico 1) a la segunda semana un VGR con miniprueba de acuerdo con la sistemática previamente presentada.¹ La metodología y la confiabilidad del procesamiento y análisis de la ventriculografía isotópica de ambos ventrículos ha sido publicada previamente.²⁻⁵

Para el análisis de las respuestas del VGR, ya sean positivos o negativos, se definió como VGR negativo cuando la FE VI/VD se incrementaba más de 7 unidades con respecto a la basal. El VGR fue considerado positivo cuando el incremento de la FE VI/VD fue menor de 7 unidades o la aparición de movimientos regionales anormales (MRA) en el VI/VD o de la FE del VI durante el ejercicio fue menor del 40%.

Por protocolo se les efectuó una cinecoronariografía cuya indicación era independiente del resultado del VGR en un lapso no mayor de 48 horas. El criterio que se otorgó para permeabilidad coronaria fue el TIMI Grado 1-2.⁶ Los tipos de permeabilidad se definen en la Figura 1. Así, la permeabilidad se refiere al vaso del IAM, el cual fue identificado de acuerdo con el ECG. Se consideró ocluido (100%) a aquel vaso sin flujo residual anterógrado; permeable al que puede ser: a) con lesión significativa (70%-99%); b) sin lesión significativa (menor del 70%).

También se consideró el vaso alejado del IAM con lesión significativa (mayor de 70%). El método estadístico fue del chi cuadrado y el test de Fisher se considera significativo ($p <$

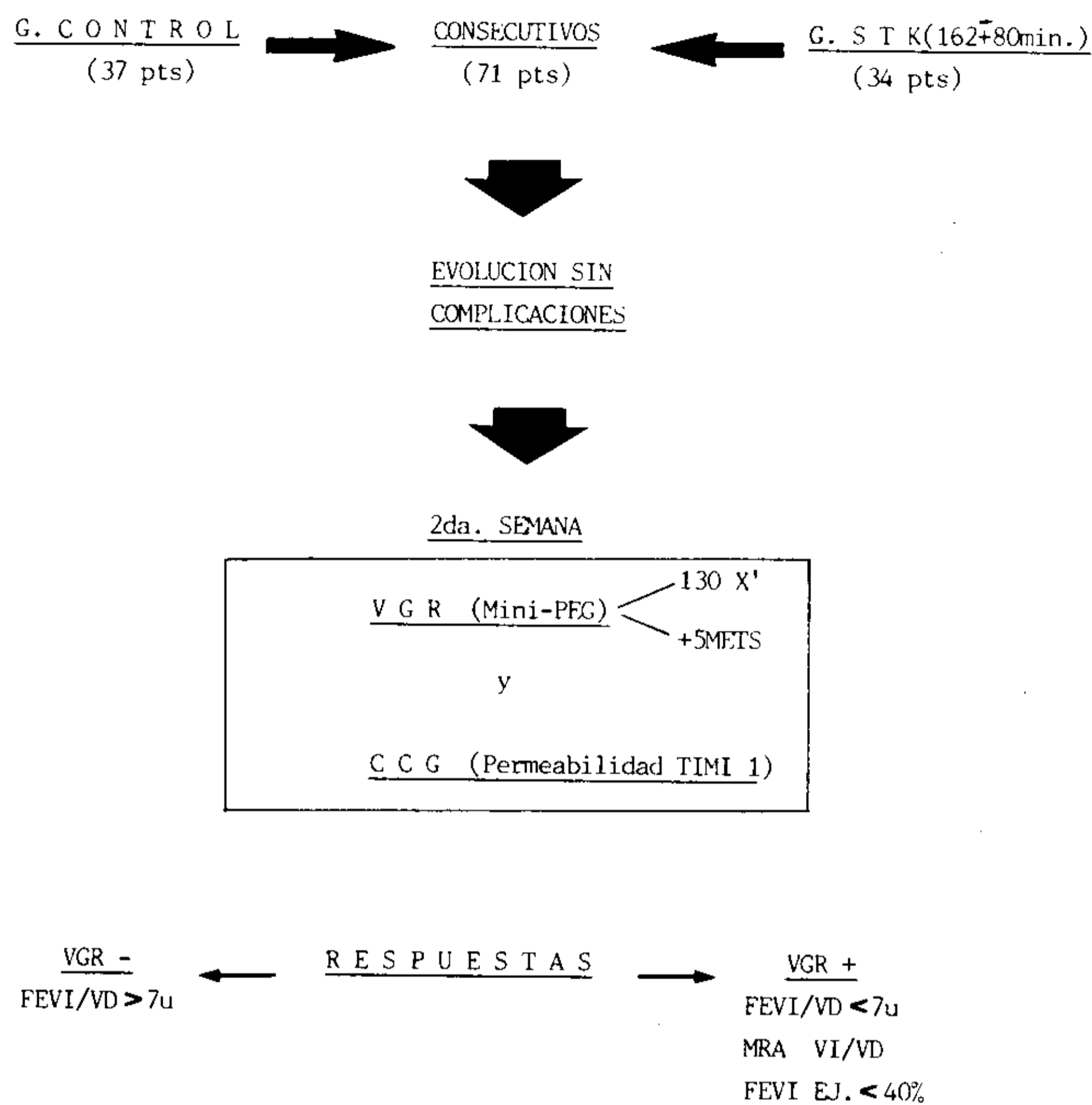


Gráfico 1. Protocolo.

0,05). La predicción del éxito del VGR, ya sea positivo o negativo, surgió de la relación: vaso permeable del IAM/vaso permeable del IAM + vaso ocluido del IAM.

RESULTADOS

A) Relación entre los tipos de permeabilidad coronaria y las respuestas del VGR

En el Gráfico 2 se analizan los 71 pacientes

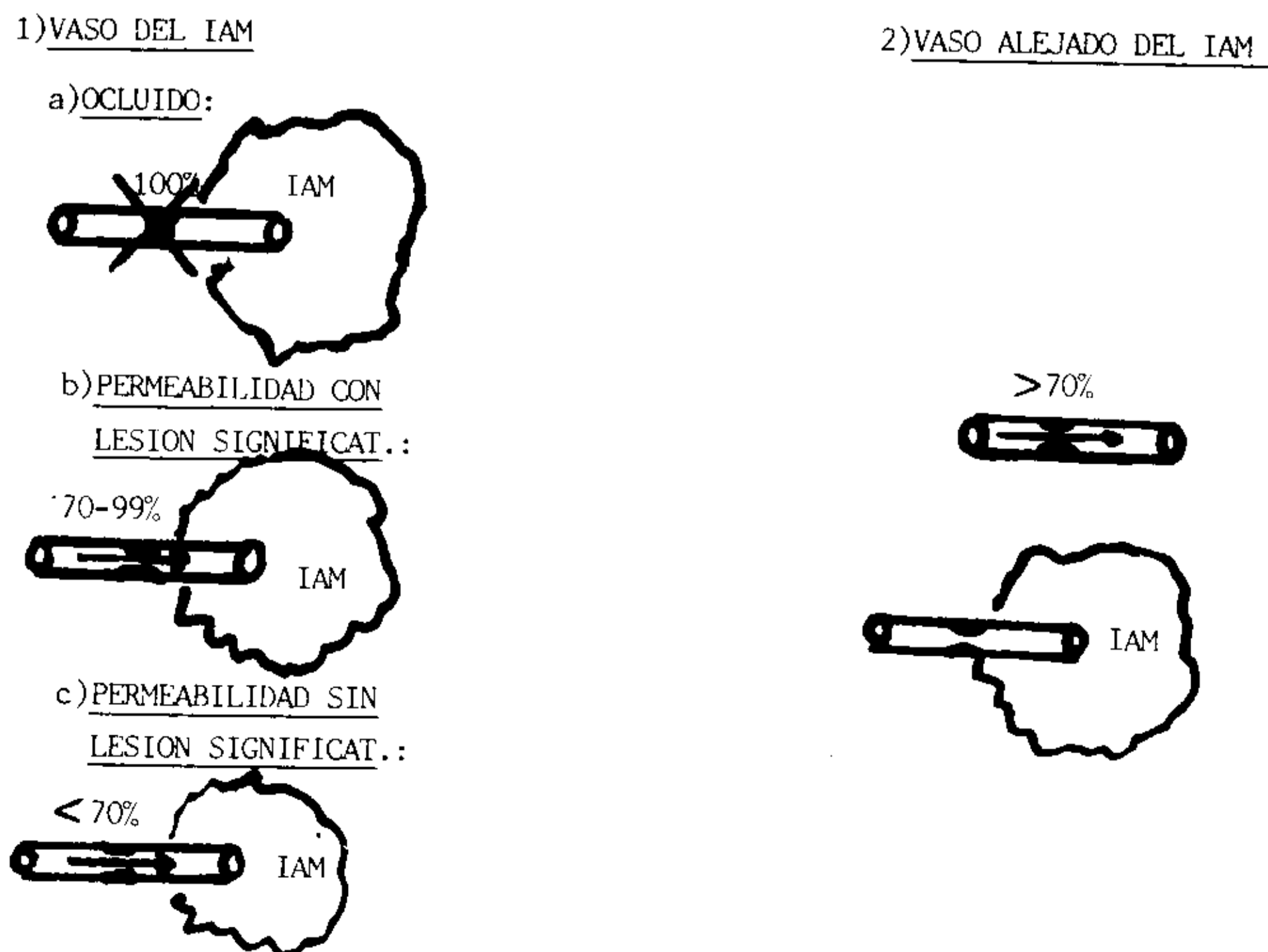


Fig. 1. Tipos de permeabilidad coronaria.

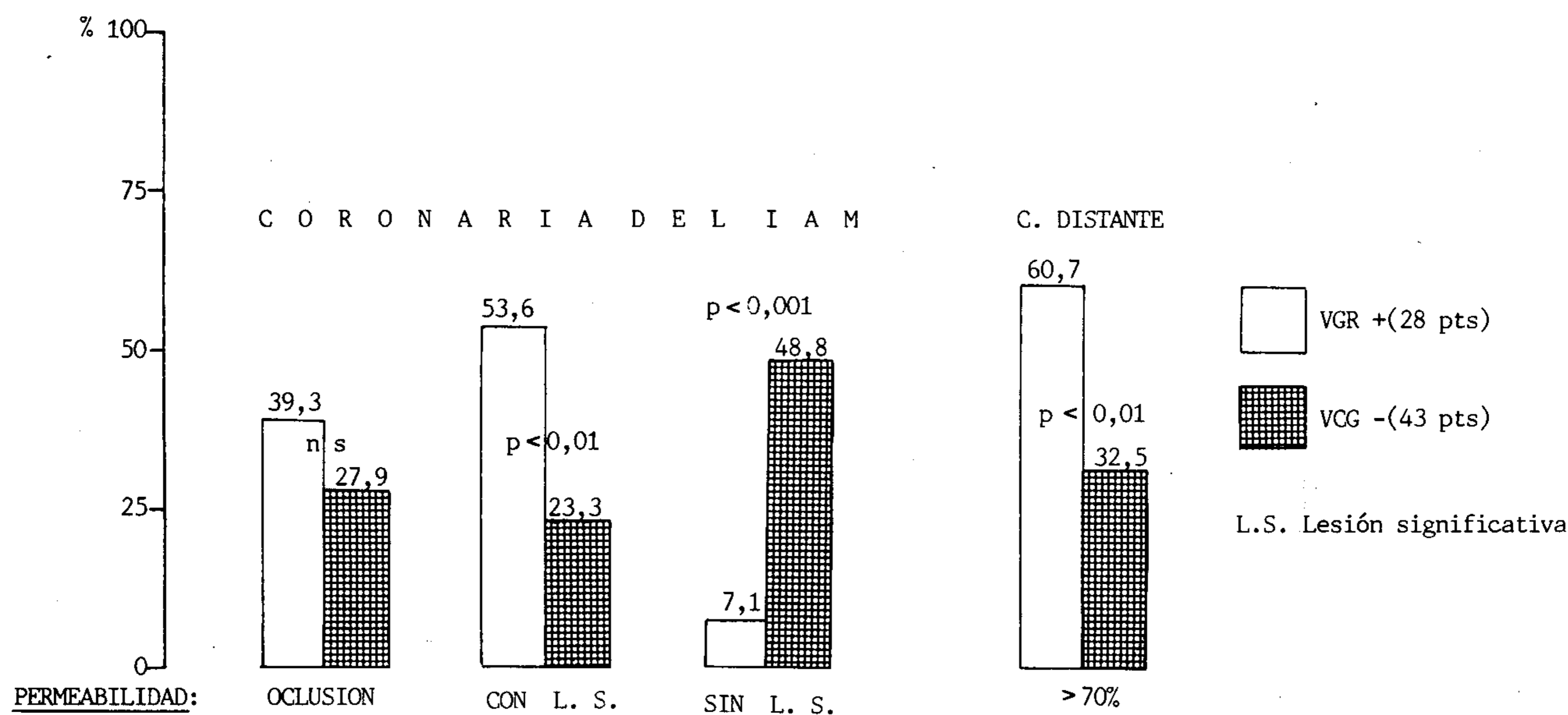


Gráfico 2. Relación entre los tipos de permeabilidad coronaria y las respuestas del VCG (71 pacientes).

con el objetivo de relacionar las respuestas durante el ejercicio del VGR, ya sean positivas o negativas en los distintos tipos de permeabilidad obtenidos del estudio cinecoronariográfico.

La permeabilidad del vaso coronario del infarto puede estar: a) ausente (el vaso está ocluido); en tal caso, el 39,3% tuvieron VGR positivo *versus* 27,9% de los VGR negativos. Esta relación no fue significativa; b) con lesión significativa (lesión del 70%-99%). En este caso los VGR positivos *versus* VGR negativos fueron del 53,6% *versus* 23,3% (p < 0,01), y c) con lesión significativa (lesión del 70%). La incidencia de VGR negativos es significativamente mayor que los VGR positivos, 48,8% *versus* 7,1% (p < 0,001).

Se consideró la relación de las respuestas del VGR con la lesión (> de 70%) de la coronaria alejada del área del IAM. Así se encuentra una mayor incidencia de VGR positivo: 60,7% *versus* 32,5% (p < 0,01).

B) Capacidad del VGR para diferenciar las repermeabilizaciones espontáneas de las farmacológicas

Para cumplir este objetivo se analizaron dos poblaciones, una de ellas de la era pre-STK (37 pacientes), tomados como grupo control, y otra con STK (34 pacientes); todos ellos fueron consecutivos, pero no "randomizados" en cuanto a terapéutica *versus* no terapéutica; por lo tanto, se realizó un diseño paralelo de grupos para analizar la comparabilidad de las poblaciones.

En la Tabla 1 se muestra que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones en cuanto a varios parámetros clínicos (edad, sexo, IAM previo, localización del IAM diafragmático), ergométricos, radioisotópicos (FE - VI basal y del ejercicio), como así también en las incidencias de pruebas positivas y resultados coronariográficos, referidos a la lesión del vaso alejado del IAM.

En la Figura 2 se analiza la predicción de permeabilidad que tienen las respuestas negativas o normales del VGR efectuado en la segunda semana del IAM en 43 pacientes con VGR normales. Existe una clara diferencia de incidencia de permeabilidad entre lo espontáneo del grupo control de 56,5% (13/23 pacientes) *versus* la

Tabla 1
Diseño paralelo de grupos

	Grupo control (37 pacientes)	p	Grupo STK (34 pacientes)
Edad (años)	55,19 ± 8,98	NS	52,43 ± 8,53
Sexo femenino (%)	10,7	NS	14,65
IAM previo (%)	5,4	NS	5,8
IAM diafragmático (%)	64,86	NS	55,88
Mets	5,86 ± 0,91	NS	5,63 ± 1,12
FEVI basal (%)	53,43 ± 17,04	NS	50,51 ± 14,95
FEVI ejercicio (%)	76,86 ± 10,25	NS	72,33 ± 12,40
Pruebas positivas (%)	37,83	NS	41,17
Vaso alejado IAM (%)	48,6	NS	38,2

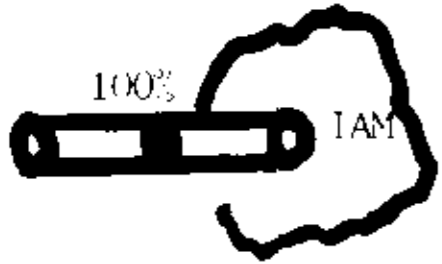
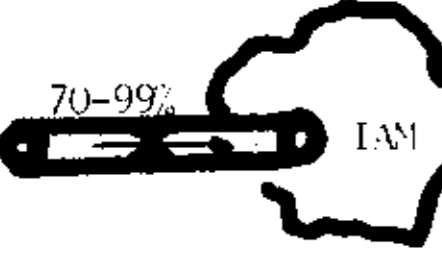
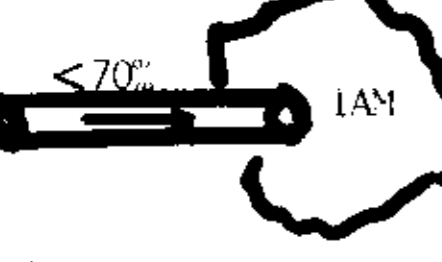
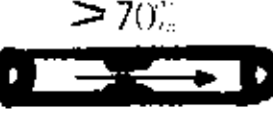
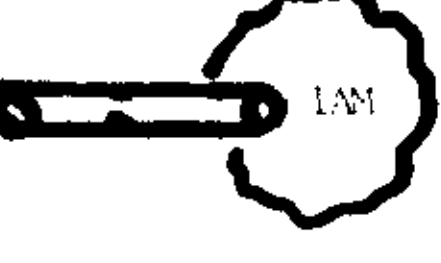
PERMEABILIDAD	G. CONTROL (23 pts.)	N.SIGNIF.	G. STK(20 pts.)
1)VASO DEL IAM	56,5% (13/23)	$p < 0,01$	90% (18/20)
	43,5%	$p < 0,01$	10%
	30,9%	ns	15%
	26,1%	$p < 0,001$	75%
2)VASO ALEJADO DEL IAM			
			
	39,0%	ns	25%

Fig. 2. Predicción de permeabilidad del VGR negativo (43 ptes.).

de STK, de 90% (18/20). Analizando en detalle los distintos tipos de permeabilidad observamos: a) una incidencia significativamente mayor de oclusiones del grupo control *versus* el de STK: 43,5% *versus* 10% ($p < 0,01$); b) una mayor incidencia de permeabilidad con lesión significativa del vaso del IAM en el grupo control *versus* STK, aunque esto no es significativo (30,9% *versus* 15% respectivamente); c) la mayor diferencia se encuentra entre los grupos referidos a la permeabilidad de la lesión del vaso del IAM sin lesión significativa (< del 70%). Los VGR con respuestas normales o negativas tienen una mayor incidencia en el grupo con STK que en el grupo control (75% *vs* 26,1%; $p < 0,001$). En cuanto a la lesión del vaso alejado del IAM, no existen diferencias entre los grupos control *vs* STK (39% *vs* 25%).

La predicción de la permeabilidad del ventriculograma radioisotópico positivo en 28 pacientes (Fig. 3) muestra que no existen diferencias entre el grupo control *vs* el de STK (57,1% *vs* 57,1%), ni en cuanto a la oclusión, lesión significativa o no del vaso del IAM y del vaso alejado del mismo.

DISCUSION

La evaluación sistemática de los pacientes que tuvieron terapia trombolítica endovenosa mediante el VGR con prueba de ejercicio ha sido escasamente mencionada en la literatura.⁷ Existen referencias del VGR usado sin la prueba de esfuerzo, en forma basal pre y postterapia trom-

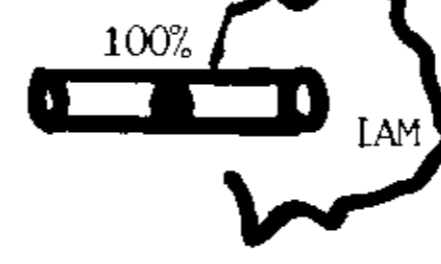
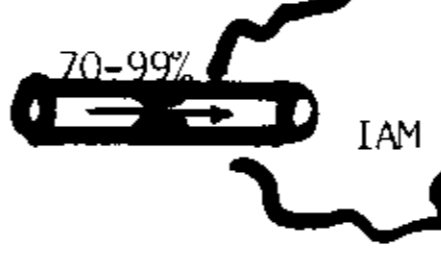

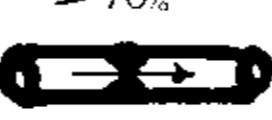

PERMEABILIDAD	G.CONTROL(14 pts.)	N.SIGNIF.	G.STK(14 pts)
1)VASO DEL IAM	57,1%	ns	57,1%
	42,8%	ns	35,7%
	50%	ns	57,2%
	7,1%	ns	7,1%
2)VASO ALEJADO DEL IAM			
			
	64,3%	ns	57,0%

Fig. 3. Predicción de permeabilidad del VCG positivo (28 ptes.).

bolítica.⁸⁻²³ Aunque se menciona la mejoría global y regional de la función de bomba del ventrículo izquierdo, se discute el valor real de la fracción de eyección del mismo como parámetro de medición del éxito inmediato de la trombólisis sistémica.²⁴

La dificultad referida se debe a dos problemas: en el primero, cuando existen infartos pequeños o de mediana magnitud, el miocardio sano por hipercontractilidad compensa o sobrecompensa la función que podría alterar el miocardio infartado. El segundo problema es el del miocardio atontado, especialmente cuando existe una reperfusión exitosa del vaso que irriga un extenso miocardio comprometido. El miocardio atontado es una alteración miocárdica reversible a lo largo de los días o semanas del episodio agudo,²⁴ y por lo tanto sería de escasa validez para poder analizar el éxito inmediato de la trombólisis con STK.

En cuanto a la valoración inmediata, existen en la literatura experiencias con otros estudios radioisotópicos como los del Tl²⁰¹.²⁵⁻³⁰ En la mayoría de los mismos se encuentra una excelente correlación entre la redistribución tardía del radiotrazador y la reperfusión coronaria.

El objetivo de nuestro trabajo fue el de constatar al interrogante de la predicción del éxito de la trombólisis sistémica en forma mediata, es decir, a la segunda semana del IAM, por considerarse que es cuando: a) el paciente puede realizar una prueba más funcional para

establecer la verdadera alteración aporte/demanda, como es la prueba ergométrica; b) cuando se estabiliza en su evolución clínica, fundamentalmente que no presentara en la unidad coronaria una de las complicaciones más frecuentes de esta terapéutica, como son los episodios isquémicos (entre el 20% al 30%);³¹⁻³⁵ c) el paciente se encuentra asintomático y es posible por medio del VGR detectar la isquemia silenciosa y planificar futuras conductas terapéuticas.

Para contestar a estos objetivos de predicción tardía del éxito de la trombólisis fue necesario relacionar las respuestas, ya fueran positivas o negativas, del VGR, con los distintos tipos de permeabilidad coronaria observados por la cinecoronariografía en el vaso del IAM y en vaso alejado del mismo.

Una vez establecida la relación entre las respuestas en la permeabilidad coronaria, fue necesario contestar si las respuestas del VGR podrían distinguir la repermeabilización espontánea (fibrinólisis intrínseca, retracción del coágulo, involución de la placa ateromatosa, etc.) de la repermeabilización farmacológica con STK. Por lo tanto se requirieron dos poblaciones, con y sin terapia trombolítica. Debido a que los pacientes en estudio no fueron "randomizados" para la aplicación del protocolo de terapia trombolítica *vs* placebo, se tomaron pacientes consecutivos de la era pre-STK como control y los pacientes de la era STK. El diseño paralelo de grupos, en definitiva, demostró que no existían poblaciones diferentes entre el grupo control y el grupo con STK.

La relación encontrada entre las respuestas del VGR y la permeabilidad coronaria se refiere a que las lesiones permeables significativas (70% a 99%) del vaso del mismo tienen más respuestas positivas del VGR, así como las lesiones del vaso alejado del IAM. Por lo contrario, las lesiones no significativas (< 70%) que corresponden a aquellas con un alto grado de repermeabilización en el área del IAM tienen mayor número de VGR con respuestas normales o negativas. La oclusión del vaso del IAM no diferencia las respuestas del VGR.

En referencia a la predicción del éxito de la trombólisis sistémica se observó que el VGR negativo o con respuesta normal diferencia claramente la repermeabilización espontánea de la farmacológica: 56,5% (13/23 pacientes) *vs* 90% (18/20 pacientes) ($p < 0,01$).

El motivo de la discusión es: ¿cuándo una trombólisis sistémica se considera exitosa? Podría decirse que lo es cuando se observa en

el estudio cinecoronariográfico una repermeabilización parcial como en el TIMI Grados I-II,⁶ con una tenue visualización del lecho distal a la obstrucción coronaria. Sin embargo, el verdadero éxito de la trombólisis sistémica se logra cuando existió una importante repermeabilización, como ser, encontrar una lesión no significativa en el vaso del IAM. Cabe destacar que la diferencia entre una repermeabilización parcial (lesión del vaso del IAM 70%-99%) y la repermeabilización importante (lesión del vaso del IAM < 70%) significa su posible detección por la respuesta del VGR. En resumen, se podría inferir que existe una definición de un éxito anatómico de la trombólisis (por coronariografía) y la definición "funcional" del éxito de la trombólisis mediante el resultado del VGR.

Si observamos la proporción de permeabilidad de los VGR con respuesta normal en el grupo de pacientes con STK, los mismos presentan las tres cuartas partes de su población con éxito funcional o lesiones no significativas del vaso del IAM frente a una cuarta parte de los pacientes sin STK ($p < 0,001$). Esto demuestra que un VGR positivo o normal tiene en los pacientes con tratamiento STK una alta probabilidad de detección "funcional" de una trombólisis exitosa, es decir, de encontrar lesiones en el vaso del IAM menores del 70%. En cuanto al fracaso de la trombólisis o a la no repermeabilización u oclusión del vaso del IAM, es mayor en los pacientes del grupo control en comparación con los del grupo STK (43,3% *vs* 10%; $p < 0,01$).

Finalmente, la respuesta positiva de un VGR no es predictiva de repermeabilización en ambos grupos. La posible explicación del mismo sería la gran incidencia de fracasos en las repermeabilizaciones u oclusiones del vaso del IAM, como así también por un alto porcentaje de repermeabilizaciones parciales (lesiones significativas del vaso del IAM). Otro dato a destacar es la gran cantidad de lesiones del vaso alejado del IAM y el escaso número de pacientes con repermeabilización exitosa del vaso del IAM.

En conclusión, un VGR con respuesta normal en la segunda semana del IAM en los pacientes a quienes se les efectuó trombólisis sistémica, nos orienta a pensar en una trombólisis funcionalmente exitosa con alta incidencia de lesiones no significativas (< 70%). Por lo contrario, un VGR positivo nos daría una idea del fracaso de la trombólisis, ya sea "funcional", por la presencia de un gran número de lesiones coronarias significativas en el vaso del IAM, o del fracaso

“real”, por la alta incidencia de oclusiones en el vaso del IAM.

CONCLUSIONES

1) Existe una estrecha relación entre la permeabilidad coronaria y las respuestas del VGR:

a) La oclusión del vaso del IAM no diferencia las respuestas del mismo.

b) La permeabilidad sin lesión del vaso del IAM tiene un mayor número de VGR negativos o normales.

c) La permeabilidad con lesión del vaso del IAM, así como las lesiones del vaso alejado del mismo, tienen mayor incidencia de VGR positivos.

2) Existe una clara diferenciación del VGR entre la repermeabilización espontánea y la farmacológica:

a) Un VGR negativo o normal tiene una excelente predicción del éxito de la trombólisis con STK, presentando en el vaso permeable del IAM una gran proporción de lesiones no significativas y baja incidencia de oclusiones. Por lo contrario, en pacientes sin STK la reperfusión espontánea se observa en la mitad de la población y la restante continúa con oclusión del vaso del IAM.

b) Un VGR positivo no tiene predicción de permeabilidad en los pacientes con o sin STK, lo cual orienta a pensar en el fracaso de la trombólisis, sea real (oclusión) o funcional (lesión significativa) del vaso del IAM.

SUMMARY

Is radionuclide angiography a predictor of vascular permeability in AMI treated with streptokinase (STK)? The prediction of systemic results in AMI by non invasive methods has not been established. We evaluated the possibility of using isotopic VGR with ergometric testing for this purpose. Methods: Seventy one consecutive patients were studied: 37 before STK was introduced and 34 treated with STK. This drugs was used as previously described with a mean-time from onset to treatment of 162 ± 80 minutes. In non complicated patients VGR with ergometric testing and angiocoronariography was performed 1 vs 2 always later. VGR was considered negative when EF of left and/or right ventricle increased above 7 u with respect to basal values VGR was considered positive when the increment of FE was below 7 u, when abnormal regional contraction was appeared or when FE of LV during exercise was under 40%. Arterial occlusion was identified through ECG. Repermeabilization was identifi-

ed according TIMI 1. Results: No differences were found between age, sex, area of AMI, Mets, basal and postexercise LI in both groups. According to VGR results, patients with negative VGR (40 patients) showed a prediction of permeabilization with STK of 90% (18/23 patients) vs 56.5% (13/23 patients) of control group ($p < 0.01$). Vascular occlusion non significant or under 70% occlusion was of a 75% (STK) vs 26.1% (pre-STK) ($p < 0.001$). In 28 patients with positive VGR no statistical difference was found in the prediction of vascular permeabilization or occlusion in any of both groups. Permeabilization prediction was respectively 57.1% (STK) and 42% (non-STK). Conclusions: a) A negative VGR in patients treated with STK has an excellent prediction value of vascular permeabilization in AMI, with a high incidence of non significant lesions and a low frequency of vascular occlusion; on the other hand, b) a positive VGR has no permeability predictor value in patients treated with STK.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos la valiosa colaboración de la Sra. Claudia B. Arce de Mancebo.

BIBLIOGRAFIA

- Lewkowicz M, Garber V, Sarmiento R, González Mora R, Esper R: Isquemia regional o a distancia en el postinfarto agudo de miocardio. 50º Aniversario de la SAC, octubre de 1987.
- Garber V, Ardid MI, Pérez R, Grinfeld L, Goldberg D, Aptekar M: Determinación anatómica de la silueta cardíaca: su valor en el estudio de la función ventricular por cámara gamma. Segunda Reunión de la SAC, 28/5/81.
- Garber V, Shinji K, Ardid MI, Aptekar M: Valor de la angiografía isotópica del ventrículo izquierdo en la detección y evaluación de la enfermedad coronaria. Quinta Reunión Científica de la SAC, agosto 1981.
- Garber V, Lewkowicz M, Grinfeld L, Goldberg L, Goldberg D, Aptekar M: Análisis centellográfico de la función ventricular derecha en pacientes normales y coronarios. Rev Arg Cardiol 51: 287, 1983.
- Garber V, Vázquez A, Aptekar F, Aptekar M: The myocardial efficiency index. Correlation with ejection fraction during exercise, I. Cardiac Rehabil 3: 857-862, 1983.
- The TIMI Study Group: The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. N Engl Med 312: 932-936, 1985.
- Sheehan FH, Mathey DG: Limitation in the interpretation of rest-exercise-ejection fraction after early thrombolytic therapy (changes) during acute myocardial infarctions-AMI. Cardiol 10: 747, 1988.
- Sheehan FH, Mathey DG: Effect of interventions in salvaging left ventricular function in acute myocardial infarction. Study of intracoronary streptokinase. Am J Cardiol, 431-438, 1983.
- Serrus PN, Simons ML, Kugenhelth et al: Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. JACC 7: 729-742, 1986.
- Anderson JL, Marshall HW, Bray BE et al: A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. N Engl J Med 308: 1312-

- 1318, 1983.
11. Khaja F, Brymer JF, Lo E et al: Intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 308: 1305-1311, 1983.
 12. Rentrop KP, Feit F, Blanke H et al: Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1311: 1457-1463, 1984.
 13. Ritchie JL, Davis KB, Williams DL, Caldwell J, Kennedy JW: Global and regional left ventricular function and tomographic radionuclide perfusion: The Western Washington Intracoronary Streptokinase in Myocardial Infarction Trial. *Circulation* 70: 867-875, 1984.
 14. Raizner AE, Tortoledo FA, Verani MS et al: Intracoronary thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Cardiol* 55: 301-308, 1985.
 15. Vermeer F, Simoons ML, Bar FW et al: Which patients benefit most from early thrombolytic therapy with intracoronary streptokinase? *Circulation* 74: 1379-1389, 1986.
 16. Schroder R, Biamino G, Leitner ER et al: Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 67: 536-548, 1983.
 17. Roger WJ, Wood WP, Mantle JA et al: Return of left ventricular function after reperfusion in patients with myocardial infarction; importance of subtotal stenoses or intact collaterals. *Circulation* 69: 338-349, 1984.
 18. Schwarz F, Hofmann M, Schuler G, Olshausen KV, Zimmerman R, Kubler W: Thrombolysis in acute myocardial infarction: effect of intravenous followed by intracoronary streptokinase application on estimates of infarct size. *Am J Cardiol* 53: 1503-1510, 1984.
 19. Spann JF, Sherry S, Carbello BA et al: Coronary thrombolysis by intravenous streptokinase in acute myocardial infarction; acute and follow-up studies. *Am J Cardiol* 53: 655-661, 1984.
 20. Mathey D, Sheehan FH, Schofer J, Dodge HT: Time from onset of symptoms to thrombolytic therapy: a major determinant of myocardial salvage in patients with acute transmural infarction. *J Am Coll Cardiol* 6: 518-525, 1985.
 21. Valentine RP, Pitts DE, Brooks-Brynn JA, Williams JG, Van Hove E, Schmidt PE: Intravenous versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 55: 309-312, 1985.
 22. The ISAM Study Group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM). *N Engl J Med* 314: 1465-1471, 1986.
 23. Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M et al: Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 7: 717-728, 1986.
 24. Verani MS, Roberts R: Preservation of cardiac function by coronary thrombolysis during acute myocardial infarction; fact or myth? *J Am Coll Cardiol* 2: 470, 1987.
 25. Granato JE, Flanagan TL, Watson DD et al: Influence of timing of Tl 201 administration in interpretation of changes in myocardial Tl 201 activity after coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 5: 452, 1985 (abstr).
 26. Reduto LA, Freund GC, Gaeta JM et al: Coronary artery reperfusion in acute myocardial infarction: Beneficial effects of intracoronary streptokinase on left ventricular salvage and performance. *Am Heart J* 102: 1168, 1981.
 27. Simoons ML, Wijns W, Balakumaran K et al: The effect of intracoronary thrombolysis with streptokinase on myocardial thallium distribution and left ventricular function assessed by blood-pool scintigraphy. *Eur Heart J* 3: 433, 1982.
 28. Markis JE, Malagold M, Parker JA et al: Myocardial salvage after intracoronary thallium-201. *N Engl J Med* 305: 777, 1981.
 29. Schofer J, Mathew DG, Montz R et al: Use of dual intracoronary scintigraphy with thallium 201 and technetium 99m pyrophosphate to predict improvement in left ventricular wall motion immediately after intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2: 737, 1983.
 30. Schwarz F, Hofmann M, Schuler G et al: Thrombolysis in acute myocardial infarction: Effect of intravenous followed by intracoronary streptokinase application on estimates of infarct size. *Am J Cardiol* 53: 1505, 1984.
 31. Leiboff RH, Katz RJ, Wasserman AG et al: A randomized-angiographically controlled trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 53: 404-407, 1984.
 32. Harrison DG, Ferguson DW, Collins SM et al: Rethrombosis after reperfusion with streptokinase: importance of geometry of residual lesions. *Circulation* 69: 991-999, 1984.
 33. Mathey DG, Rodewald G, Rentrop P et al: Intracoronary streptokinase thrombolysis recanalization and subsequent surgical bypass of remaining atherosclerotic stenosis in acute myocardial infarction, complementary combined approach effecting reduced infarct size, preventing reinfarction, and improving left ventricular function. *Am Heart J* 102: 1194-1201, 1981.
 34. Meyer J, Merx W, Schmitz H et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation* 66: 905-913, 1982.
 35. Hartzler GO, Rutherford BD, Mc Conhay DR et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 106: 965-973, 1983.