

Trombolisis y angioplastia en el infarto agudo de miocardio. Aspectos controversiales

Francisco Tortoledo R.

Laboratorio de Caterismo Cardíaco. Hospital de Clínicas Caracas.

La trombolisis coronaria efectuada en el curso de un infarto agudo del miocardio preserva la función ventricular izquierda, lo cual se traduce en una reducción de la mortalidad temprana y tardía (1).

Sin embargo, existen varios grupos de pacientes en quienes la relación riesgo beneficio de la terapia trombolítica es aún controversial, tales como aquellos con:

- 1) infarto de cara inferior;
- 2) ausencia de elevación del segmento ST;
- 3) bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma;
- 4) más de 6 horas del inicio de los síntomas al momento del tratamiento;
- 5) más de 70 años;
- 6) hipertensión arterial sistémica;
- 7) antecedente de masaje cardíaco reciente.

También se ha sometido a discusión cuál es el agente trombolítico ideal, el uso de la terapia coadyuvante, el papel de la angioplastia coronaria, y los aspectos educativos de la comunidad médica responsable del tratamiento de estos pacientes, todo esto a fin de que no se omita esta terapia a quienes puedan disfrutar de sus beneficios e identificar claramente sus contraindicaciones.

A continuación se comentan estos puntos controversiales.

Infarto de cara inferior.

Dada la baja mortalidad de los pacientes con infarto de cara inferior asignados a los grupos controles en los estudios aleatorios prospectivos, ha sido difícil demostrar mejor sobrevida con la terapia trombolítica. Sin embargo, se ha demostrado

reducción de la mortalidad cuando se analizaron 9 estudios en conjunto que abarcan más de 12 000 pacientes. Igualmente, se ha demostrado mejoría significativa o tendencia a la mejoría en la función ventricular izquierda (2). Por otra parte, no se ha demostrado un curso clínico peor como consecuencia de las complicaciones de la terapia trombolítica. Los resultados del ISIS 3 lo corroboran (3).

La presencia de bloqueo aurículoventricular completo luego de la terapia trombolítica en pacientes con infarto de cara inferior, con permeabilización del vaso causante del infarto en grados similares a quienes no presentan el bloqueo aurículoventricular, se ha asociado a disminución de la función ventricular, mayor incidencia de reoclusión, hipotensión sostenida, edema pulmonar, arritmias ventriculares malignas y mortalidad en la fase intrahospitalaria (4). Esto es distinto de las bradiarritmias frecuentemente observadas como producto de la estimulación transitoria del reflejo de Bezold-Harisch al reiniciarse el flujo anterógrado en el área de la unión aurículoventricular, lo cual se considera un marcador de reperfusión exitosa (5).

La depresión del segmento ST en derivaciones precordiales en pacientes con infarto inferior luego de la perfusión exitosa se ha asociado a disminución de la función ventricular y a mayor incidencia de complicaciones y mortalidad (6).

No se ha demostrado efecto beneficioso sobre la recuperación de la función sistólica en casos de infarto del ventrículo derecho, el cual cuando está comprometido mejora su función sistólica independientemente del tratamiento trombolítico (7).

Por lo tanto, en ausencia de contraindicaciones, los pacientes con infarto de cara inferior deben recibir terapia trombolítica, con especial cuidado en quienes desarrollen bloqueo aurículoventricular completo luego de una reperfusión exitosa.

Ausencia de elevación del segmento ST y bloqueo de la rama izquierda del haz de His en el electrocardiograma (ECG).

No se ha demostrado beneficio de la terapia trombolítica ni en los pacientes con dolor sospechoso de infarto con ECG normal, ni en aquellos con depresión del segmento ST. En este último subgrupo la mortalidad es mayor, por lo cual se prefiere tomar una conducta más agresiva (8). Los resultados del ISIS-3 (3) muestran que sólo alrededor del 15% de los pacientes con infarto sin onda Q mejoran al recibir activador del plasminógeno. Es recomendación uniforme no tratar con agentes trombolíticos a pacientes con depresión del segmento ST.

La presencia del bloqueo de la rama izquierda en el ECG hace de difícil interpretación los cambios del segmento ST; en el estudio GISSI no se demostró beneficio al usar estreptoquinasa (1), pero en el ISIS-2 (9) se observó que los pacientes con dolor torácico y bloqueo de rama izquierda tuvieron una mortalidad de 28% en el grupo control, 19,8% en el grupo tratado con estreptoquinasa y 14% en el grupo tratado sólo con aspirina oral. Este hallazgo fue nuevamente comprobado en el estudio ISIS-3 (3).

Por lo tanto, se debe considerar el uso de terapia trombolítica en aquellos pacientes con sospecha clínica de infarto del miocardio y cuyo ECG muestre bloqueo de la rama izquierda, no así en quienes presenten sólo depresión del segmento ST en el ECG de superficie ya que representan infartos incompletos con trombolisis espontánea y alta morbimortalidad. Es recomendable practicar angiografía coronaria a la brevedad en estos pacientes.

Momento de la administración (ventana terapéutica).

Desde el punto de vista metabólico en el ser humano se ha comprobado que la reperfusión precoz, antes de las 3 horas, preserva tanto el metabolismo aeróbico como la contracción de los segmentos afectados; luego de las 5 horas se ha comprobado una extracción anaeróbica continua y disminución de la función sistólica (10).

Ya desde 1984 se comenzó a demostrar mejoría de la función ventricular izquierda a los 10 días del infarto en quienes se administró estreptoquinasa por vía intracoronaria entre 4-8 horas del inicio de los síntomas, no así en quienes no recibieron el agente trombolítico (11).

Está ampliamente demostrado que, mientras más precoz se administre el agente trombolítico en el curso de un infarto, mayor será el beneficio en términos de recuperación de la función ventricular y de reducción de mortalidad (1,9). Sin embargo, existen evidencias de reducción de mortalidad cuando se administra hasta dentro de 12 horas del inicio de los síntomas (12), aunque también se ha sugerido una mayor incidencia de ruptura cardíaca y disociación electromecánica (atribuida a ruptura cardíaca) cuando se administra tardíamente (13).

Existen los siguientes elementos a favor de su administración luego de las 6 horas del inicio de los síntomas:

- a) En 386 pacientes del grupo ISAM en quienes hubo un pico tardío de enzima CK-MB como indicador de ausencia de reperfusión, se pudo demostrar una mejoría de la función ventricular al mes en aquellos pacientes tratados luego de las 6 horas del inicio de los síntomas cuando se logró recanalizar el vaso causante del infarto (14).
- b) Un estudio sueco evaluó la capacidad de ejercicio y grado de inducción de isquemia miocárdica por ejercicio a los 3 meses del infarto en 255 pacientes consecutivos evaluados entre 12 a 49 horas del inicio de los síntomas (media de 32 horas). Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir o una combinación de agente trombolítico con anticoagulante o placebo. En quienes no habían presentado infarto previo, la tolerancia al ejercicio fue significativamente mejor y los signos electrocardiográficos de isquemia, silentes o no, menores en el grupo tratado con estreptoquinasa y anticoagulantes (15).
- c) También se ha demostrado efecto beneficioso de la administración de agentes trombolíticos sobre la mortalidad en pacientes mayores de 70 años con más de seis horas del inicio de los síntomas (16).
- d) El estudio TAMI-6, en el cual se tratan con activador del plasminógeno o placebo en forma aleatoria a 197 pacientes dentro de 6 a 24 horas del inicio de los síntomas, no pudo demostrar un efecto beneficioso sobre la función sistólica al mes y a los 6 meses a pesar de haberse obtenido una reperfusión de 65% en el grupo tratado; en quienes el vaso permaneció ocluido se practicó angioplastia o no en forma aleatoria con resultados similares. Sólo se pudo demostrar un efecto favorable sobre la prevención de la dilatación de la cavidad ventricular izquierda, pero no sobre la función sistólica con ambas

intervenciones, trombolisis o angioplastia (17). Este efecto protector de la recanalización coronaria tardía sobre la remodelación ventricular izquierda ya había sido reportado en 1990 (18).

Los mecanismos por los cuales la trombolisis tardía puede ser exitosa en la reducción de la mortalidad son (19):

- 1) El inicio de los síntomas de isquemia miocárdica puede no corresponder al momento de inicio de la oclusión total, por lo cual puede haber una sobreestimación en la duración del tiempo de necrosis.
- 2) La trombosis es un proceso dinámico y en muchas ocasiones la oclusión del vaso coronario causante del infarto puede ser intermitente, lo cual ayuda a preservar músculo viable mayor tiempo.
- 3) Otro factor de gran importancia es la presencia de colaterales al vaso causante del infarto, independientemente de que pueda ser recanalizado o no. Los mejores resultados en términos de recuperación de la función ventricular se obtienen en pacientes con buen grado de colateralización y trombolisis exitosa, de lo cual se puede deducir que las colaterales mantienen al área en proceso de necrosis mientras se recanaliza al vaso causante del infarto.
- 4) La recanalización del vaso causante del infarto ayuda a remodelar al ventrículo izquierdo y a preservar la función ventricular, el cual es el determinante pronóstico más importante luego de un infarto.
- 5) Disminución en la incidencia de inducción de arritmia ventricular, de potenciales tardíos y de muerte súbita.
- 6) La permeabilidad del vaso coronario causante del infarto puede ser fuente de colaterales para otro vaso que eventualmente se ocluya en un futuro.

Por lo anteriormente expuesto, en pacientes con más de 6 horas del inicio de los síntomas de infarto, es prudente administrar agentes trombolíticos si hay evidencias de miocardio viable amenazado.

Su aplicación en pacientes ancianos

Tradicionalmente se habían excluido a los ancianos de los protocolos de terapia trombolítica. Aunque la mortalidad global es mayor en este grupo (20), los datos acumulados de 5 estudios demuestran una reducción significativa de la mortalidad en estos

pacientes cuando son tratados con agentes trombolíticos. La reducción de mortalidad en pacientes ancianos se ha estimado hasta 2 a 3 veces superior a la observada en la población global de pacientes con infarto (2), con una relación coste-beneficio favorable (21). Al utilizar la edad avanzada como criterio de exclusión se ha reportado una mayor mortalidad intrahospitalaria en estos pacientes, como se demostró en el estudio ISIS 3 (3). Su efecto beneficioso sobre la función ventricular izquierda también ha sido observado (22).

La hipertensión arterial como contraindicación

El 41% de los pacientes con sangrado intracerebral no tienen factores predisponentes tales como edad avanzada, hipertensión arterial en el momento del infarto o historia de hipertensión arterial (23). Por otra parte las dosis altas de activador de plasminógeno (150 mg) se asoció a una mayor incidencia de hemorragia intracerebral (7). En el estudio ISIS-2 (8), de 1 141 pacientes con presión arterial sistólica mayor de 175 mmHg los que recibieron estreptoquinasa endovenosa mostraron una mortalidad menor que el grupo control 5,7% versus 8,7% respectivamente. Tampoco se ha encontrado mayor incidencia de sangrado en aquellos pacientes con hipertensión en el momento de la administración (24) y la relación riesgo beneficio es favorable en pacientes con hipertensión sistólica controlada (25). La presentación de hemorragia intracerebral es un riesgo impredecible no asociado a hipertensión arterial (26).

De acuerdo a esto, como terapia coadyuvante en pacientes hipertensos, debe normalizarse la presión arterial y administrarse el agente trombolítico.

Su uso luego de resucitación cardiopulmonar

Se ha demostrado que aunque existe riesgo de hemopericardio, la relación riesgo beneficio favorece el uso de la terapia trombolítica en estos pacientes (27). En un estudio en el cual se evaluaron 43 pacientes tratados con terapia trombolítica y masaje cardíaco no hubo sangrado directamente asociado a la compresión cardiotorácica (28). De 708 pacientes involucrados en los 3 primeros estudios TAMI, 59 recibieron terapia trombolítica y requirieron resucitación cardiopulmonar de 10 minutos o menos (fueron excluidos aquellos que recibieron masaje por más de 10 minutos) sin presentar complicaciones hemorrágicas inherentes al masaje cardíaco (29).

Sin embargo se han reportado casos de hematomas subcutáneos en el área del masaje cardíaco (30).

Cuál es el agente trombolítico ideal

Luego de la publicación de los estudios GISSI (1), ISIS- 2 (8), y el Internacional Europeo (31), ha quedado claramente demostrado que la estreptoquinasa por vía endovenosa es tan eficaz como el activador del plasminógeno en cuanto a sus efectos sobre mortalidad temprana y tardía, así como también en relación a los efectos secundarios, a una dosis de 1 500 000 Uds. administradas en 45 minutos. Al comparar 3 agentes trombolíticos, estreptoquinasa, activador del plasminógeno y APSAC, en el ISIS- 3 (3), la mortalidad en 35 días osciló entre 9,6 y 10,1% lo cual demuestra nuevamente la similitud que estos agentes trombolíticos tienen sobre la mortalidad temprana.

Se ha descrito una combinación de mitad de dosis de activador de plasminógeno con dosis completa de estreptoquinasa con resultados favorables en cuanto a recanalización, recuperación de la función ventricular, incidencia de reoclusión y costes (32). Al comparar el uso combinado de activador del plasminógeno con urokinasa con el uso individual de cada uno de estos agentes, se ha demostrado una reducción en la incidencia de reoclusión por efectos sobre el sistema de coagulación y no por efectos sobre el trombo en el vaso causante del infarto, en el grupo de pacientes en el que se utilizó la combinación de trombolíticos (33).

De gran interés es la observación de que al re-administrar el mismo agente trombolítico en casos de reoclusión, ya sea estreptoquinasa o activador del plasminógeno, los índices de permeabilización son similares a los iniciales aunque con mayor incidencia de reacciones adversas (34).

Terapia coadyuvante

Además del agente trombolítico, se ha visto que la administración de beta bloqueantes, como se demostró en el estudio ISIS-1 con el uso de atenol (35) y de aspirina por vía oral, como se observó en los resultados del ISIS-2 (8) también contribuyen a la reducción de la mortalidad temprana y tardía. Así mismo, el uso de nitroglicerina endovenosa (36) a dosis suficiente para actuar sobre la circulación coronaria ha mostrado ser beneficiosa, por lo cual estos medicamentos deben emplearse junto con la

terapia trombolítica.

La administración de aspirina sin estreptoquinasa en el ISIS-2 redujo en forma importante la mortalidad vascular en las primeras 5 semanas y la adición de estreptoquinasa produjo un claro efecto aditivo (8).

Es importante tener en cuenta al tratar a un paciente con infarto del miocardio que no sólo se busca permeabilizar al vaso causante del infarto sino, simultáneamente, disminuir el consumo miocárdico de oxígeno y aumentar farmacológicamente la colateralización al área en proceso de necrosis, por estas razones es prudente administrar betabloqueantes y nitratos a estos pacientes si no hay contraindicaciones.

De gran relevancia ha sido el uso de la contrapulsación aórtica, sobre todo en pacientes de alto riesgo susceptibles de ser tratados con angioplastia coronaria (37).

Debido a conclusiones controversiales y a la duda de obtener mejores resultados con t-PA y heparina endovenosa, se decidió diseñar el estudio GUSTO, a ser publicado próximamente.

Papel de la angioplastia coronaria

Este método de revascularización mecánica tiene indicaciones muy precisas y permite reestablecer el flujo al área en proceso de necrosis con las siguientes ventajas:

- 1) Reperusión del vaso causante del infarto en más del 75% de los casos (38).
- 2) Dilatación de la lesión subyacente, presente en la mayoría de los casos, con lo cual mejora aún más la función regional y global del ventrículo izquierdo (39).
- 3) Eliminación de las complicaciones hemorrágicas y requerimientos de transfusión, incluyendo el riesgo de hemorragia cerebral (40).
- 4) Se pueden tratar aquellos pacientes en quienes la terapia trombolítica esté contraindicada, como por ejemplo cuando hay antecedentes de diátesis hemorrágicas, embarazo, retinopatía diabética avanzada, intervenciones quirúrgicas recientes, etc.

Dentro del contexto del infarto agudo hay 4 posibilidades para la aplicación de la angioplastia coronaria:

- 1) De rutina luego de trombolisis exitosa.

Se ha demostrado que su aplicación rutinaria luego de la administración de agentes trombolíticos no ofrece ventajas en cuanto a la morbilidad, mortalidad y eventos isquémicos a largo plazo.

2) Luego de trombolisis no exitosa.

También llamada de "rescate", está indicada si no hay evidencia clara de reperfusión con los agentes trombolíticos. Su aplicación es beneficiosa a juzgar por los efectos sobre función ventricular, eventos isquémicos y sobrevida, sobre todo en pacientes con infartos extensos.

3) Primaria o directa.

Se refiere a la realización de angioplastia sin haber administrado previamente agentes trombolíticos.

Es importante hacer la distinción entre tratamiento con trombolisis seguido de angioplastia y angioplastia directa sin trombolisis previa. En el primer caso, trombolisis y angioplastia, es factible que la placa aterosclerótica complicada se altere con el agente trombolítico y no se mantenga estable luego de la angioplastia (41), lo cual explicaría la mayor incidencia de complicaciones (42) en estos pacientes versus aquellos tratados con angioplastia directa.

Recientemente se han reportado 3 estudios prospectivos aleatorios, los cuales comparan a la angioplastia directa (sin agentes trombolíticos previos) con la administración de agentes trombolíticos por vía endovenosa sin angioplastia. Se pudo demostrar un efecto similar de ambas conductas sobre la función ventricular.

Sin embargo, al analizar la incidencia de reinfarcto, muerte y de hemorragia cerebral, la angioplastia primaria o directa demostró ser más beneficiosa (43-45).

La angioplastia directa o primaria también es útil cuando se efectúa tardíamente, entre 6 y 48 horas del inicio de los síntomas, cuando existe todavía músculo amenazado; cuando es exitosa se ha reportado una mortalidad intrahospitalaria de 5,5% versus 43% cuando no lo es (46), con mejoría en la función regional y global del ventrículo izquierdo sobre todo en aquellos con función deprimida al ingreso (47).

También se puede efectuar la angioplastia directa en pacientes con cirugía de revascularización coronaria previa, en quienes se ha reportado cuando es exitosa (85% en los puentes venosos y 100% en arterias nativas) una sobrevida intrahospitalaria, al

año y a los 3 años de 90%, 89% y 87% respectivamente, así como también mejoría de la función ventricular (48).

En nuestra experiencia, de 600 pacientes en quienes se realizaron 840 angioplastias, 37 presentaron oclusiones totales y 11 de ellas en el contexto de un infarto agudo del miocardio. La recanalización y dilatación del vaso causante del infarto se obtuvo en 10 con reestenosis tardía en 4 de ellos.

4) En el shock cardiogénico.

En esta entidad la angioplastia coronaria cuando es exitosa ha logrado aumentar la sobrevida intrahospitalaria de 20 a 69% y de 11 a 54% a los 12 y 24 meses, respectivamente (49) y actualmente se considera una indicación formal, superior a cualquier otra alternativa terapéutica.

Aunque esta estrategia luce muy atractiva, la mejor es la disponible para el paciente individual. En nuestro medio la trombolisis endovenosa junto con la terapia coadyuvante parece ser la mejor elección.

Trombolisis en pacientes con cirugía de revascularización miocárdica previa

El mecanismo de producción de infarto en la mayoría de estos pacientes es la formación de trombos grandes en los puentes venosos, lo cual requiere la administración de mayor dosis de agente trombolítico, su infusión selectiva en el puente o medios mecánicos como la angioplastia (50).

Papel de la educación de la comunidad médica y paramédica

Habiéndose demostrado la gran utilidad de la trombolisis coronaria y su terapia coadyuvante en el manejo del infarto del miocardio, deben tomarse las medidas que garanticen su aplicación a la mayor parte de la población susceptible de este beneficio. Aunque es factible administrar la terapia trombolítica antes de llegar al medio hospitalario, todavía no existe consenso en relación a su seguridad y a la relación coste-beneficio.

Experiencia en Venezuela

En 1986 Sanabria publicó la primera experiencia nacional sobre el uso de los agentes trombolíticos administrados por vía intracoronaria con recanalización exitosa entre 57% en mujeres y 75% en

hombres (51).

CONCLUSIONES

Trombolisis coronaria

Luego de haber descartado las contraindicaciones, actualmente estos son los criterios uniformemente aceptados para la administración de agentes trombolíticos en el curso de un infarto del miocardio junto con la terapia codyuvante:

1) Síntomas:

dolor torácico o su equivalente de más de 30 minutos de duración.

2) Cambios en el ECG de reposo:

elevación del segmento ST de por lo menos 1mm en 2 o más derivaciones contiguas.

bloqueo de la rama izquierda de haz de His con sospecha clínica de infarto.

3) Tiempo de administración:

menos de 6 horas: administrarla rutinariamente.
más de 6 horas: si hay dolor continuo y gran masa miocárdica en riesgo.

4) Situaciones especiales en las cuales el beneficio es mayor que el riesgo:

ancianos
hipertensión moderada
hipotensión
luego de resuscitación cardiopulmonar

Angioplastia coronaria

Junto con la terapia coadyuvante arriba mencionada, la revascularización con angioplastia tiene las siguientes indicaciones:

1) Angioplastia de rescate.

Está indicada en aquellos pacientes en quienes se sospecha que la trombolisis no ha sido exitosa y continúa el proceso de necrosis. Es especialmente útil en pacientes con infartos extensos.

2) Angioplastia primaria (sin agentes trombolíticos).

Se indica en las siguientes circunstancias:

- a. Es el tratamiento de elección en pacientes con shock cardiogénico.
- b. En pacientes con acceso a un laboratorio de cateterismo cardiaco, sobre todo aquellos con infartos extensos.
- c. En pacientes en quienes esté contraindicado el

uso de trombolíticos.

REFERENCIAS

1. Grupo italiano per lo studio della streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:349-360.
2. Grines CL, DeMaría A. Optimal utilization of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: concepts and controversies. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:223-231.
3. ISIS-3 (The International Study of Infarct Survival Collaborative Group). A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-3. *Lancet* 1992;339:753-770.
4. Clemmensen P, Bates ER, Califf RM, Hlatky MA, Aronson L, George BS, Lee KL, Kereiakes DJ, Gacioch G, Berrios E. Complete atrioventricular block complicating inferior wall acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am J Cardiol* 1991;67:225-230.
5. Koren G, Weiss AT, Ben Davis Y, Hasin Y, Luria MH, Gotsman MS. Bradycardia and hypotension following reperfusion with streptokinase (Bezold Jarisch reflex): a sign of coronary thrombolysis and myocardial salvage. *Am Heart J* 1986;112:468-471.
6. Bates ER, Clemmensen PM, Califf RM, Gorman LE, Aronson LG, George BS, Kereiakes DJ, Topol EJ. Precordial ST segment depression a worse prognosis in inferior infarction despite reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1538-1544.
7. Roth A, Miller HI, Kaluski E, Keren G, Shargorodski B, Krakover R, Barbash GI, Laniado S. Early thrombolytic does not enhance the recovery of the right ventricle in patients with acute myocardial infarction and predominant right ventricular involvement. *Cardiology* 1990;77:40-49
8. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial. *N Engl J Med* 1989;320:618-627.
9. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 *Lancet* 1988;2:349-360.
10. Kodama K, Komamura K, Naka M, Serial myocardial lactate metabolic changes after intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Jpn Circ J*

- 1988;52:695-701.
11. Raizner AE, Tortoledo FA, Verani MS, Van Reet RE. Intracoronary thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Cardiol* 1985;55:301-308.
 12. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, Stecy P, Hosat S, Cohen M, Rey M, Ambrose J, Nachamie M, Schwartz W. Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion: primary end point findings of the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:58-64.
 13. Honan MB, Harrell Jr FE, Reimer KA, et al. Cardiac rupture, mortality and the timing of thrombolytic therapy: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:359-367.
 14. Schoeder R, Linderer T, Bruggemann T, Neuhaus KL, Tebbe U, Wegscheider K. Controversial indications. Rationale for thrombolysis: later than 4-6 hours from symptom onset, and in patients with smaller myocardial infarctions. The ISAM Study Group. *Eur Heart J* 1990;11(Suppl F):19-22
 15. Grip L, Ryden L. Late streptokinase infusion and antithrombotic treatment in myocardial infarction reduce subsequent myocardial ischemia. *Am Heart J* 1991; 121:737-745.
 16. Sarasin C, Pfisterer M, Weiss P. Wird heute zu recht nur ein funftel aller infarktpatienten lysiert? *Schweiz Med Wochenschr* 1992;122:369-374.
 17. Topol EJ, Califf RM, Vandormel M, Grines CL, George BS, Sanz ML, Wall T, O'Brien M, Schwaiger M, Aguirre FV. A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-6 study group. *Circulation* 1992;85:2090-2099.
 18. Bonaduce D, Petretta M, Villari B, Breglio R, Conforti G, Mentemurro MV, Lanzillo T, Morgano G. Effects of late administration of tissue-type plasminogen activator on left ventricular remodeling and function after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1561-1568.
 19. White HD. Thrombolytic therapy for patients with myocardial infarction presenting after six hours. *Lancet* 1992;340:221-222
 20. Chaitman BR, Thompson B, Wittry MD, Stump D, Hamilton WP, Hillis LD, Dwyer JG, Solomon RE, Knatterud GL. The use of tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction in the elderly: results from thrombolysis in myocardial infarction phase I, open label studies and the thrombolysis in myocardial infarction phase II pilot study. The TIMI Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1159-1165.
 21. Krumholz HM, Pasternak RC, Weinstein MC, Friesinger GC, Ridker PM, Tosteson AN, Goldman L. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with streptokinase in elderly patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:7-13.
 22. White H, Cross D, Scott M, Norris R. Comparison of effects of thrombolytic therapy on left ventricular function in patients over those under 60 years of age. *Am J Cardiol* 1991;67:913-918.
 23. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986;17:1078-1083.
 24. Erlemeier HH, Zangemeister W, Burnester L, Schofer J, Mathey DG, Bleifeld W. Bleeding after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1989;10:16-23.
 25. Muller DW, Topol EJ. Selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Ann Int Med* 1990;113:949-60.
 26. O'Connor CM, Califf RM, Massey EW, Mark DB, Kereiakes DJ, Candela RJ, Abbottsmith C, George B, Stack RS, Aronson L. Stroke and acute myocardial infarction in the thrombolytic era: clinical correlates and long term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:533-540.
 27. Califf RM, Topol EJ, Kereiakes DJ. Cardiac resuscitation should not be a contraindication to thrombolytic therapy for myocardial infarction (abstr). *Circulation* 1988;78(suppl II):II-127.
 28. Scholz KH, Tebbe U, Herrmann C, Wojcik J, Lingen R, Chemnitz JM, Brune S, Kreuzer H. Frequency of complications of cardiopulmonary resuscitation after thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:724-728.
 29. Tenaglia AN, Califf RM, Candela RJ, Kereiakes DJ, Berrios E, Young SY, Stack RS, Topol EJ. Thrombolytic therapy in patients requiring cardiopulmonary resuscitation. *Am J Cardiol* 1991;68:1015-1019.
 30. Wong SS, Lazarus JH, Weston CF. Extensive subcutaneous bleeding after cardiopulmonary resuscitation and thrombolytic therapy. *Arch Emerg Med* 1991;8:140-143.
 31. In hospital mortality and clinical course of 20.891 patients with or without heparin. The International Study Group. *Lancet* 1990;336:71-75.
 32. Grines CL, Nissen SE, Booth DC, Branco MC, Gurley JC, Bennett KA, DeMaria AN. A new thrombolytic regimen for acute myocardial infarction using combination half dose tissue-type plasminogen activator with full-dose streptokinase: a pilot study. KAMIT Study group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:573-580.

33. Popma JJ, Califf RM, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Samaha JK, Worley SJ, Anderson JL, Stump D, Woodlief L, Sigmon K, Wall TC, Topol EJ. Mechanism of benefit of combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative angiographic and hematologic study. *J Am Coll Cardiol* 1992;15:1305-1312.
34. White HD, Cross DB, Williams BF, Norris RM. Safety and efficacy of repeat thrombolytic treatment after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1990;64:177-181.
35. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative group: Randomised trial of intravenous among 16 027 cases of suspected cases of acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;2:57-66.
36. Flaherty JT. Role of nitrates in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60:35H.
37. Ohman EM, Califf RM, George BS, Quigley PJ, Kereiakes DJ, Horrelson Woodlief L, Candela LJ, Flanagan C, Stack RS, Topol EJ. The use of intra-aortic balloon pumping as an adjunct to reperfusion therapy in acute myocardial infarction. The thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) study group. *Am Heart J* 1991;121:895-901.
38. Topol EJ. Coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1988;109:970-980.
39. Erbel R, Pop T, Diefenbach C, Meyer J. Long-term results of thrombolytic therapy with and without percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:276-285.
40. Cairns JA, Collins R, Fuster V, Pasamni ER. Coronary thrombolysis. *Chest* 1989;95:73S-87S.
41. Oka Y, Yoshida O, Kajiyama M, Masuoka T, Ito Y, Kawagoe T, Nagao H, Tsuchiya T. Direct percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) for treatment of acute myocardial infarction: comparison with PTCA immediately after thrombolysis. *J Cardiol* 1989;19:365-373.
42. Somoons ML, Arnold AE, Betriu A, de Bono DP, Col J, Dougherty FC, von Essen R, Lambertz H, Lubsen J, Meier B. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988;1:197-203.
43. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donahue B, Chelliah N, Timmis GC, Vliestra RE, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW. For the primary angioplasty in myocardial infarction study group: a comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-679.
44. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranta H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-684.
45. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:685-691.
46. Ellis SG, O'Neill WW, Bates ER, Walton JA, Nabel 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 Coll Cardiol* 1989;13:1122-1126.
47. Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Ligon RW, Hartzler GO. Direct coronary angioplasty in acute myocardial infarction: outcome in patients with single vessel disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:534-543.
48. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson W, Giorgi LV, Ligon R, Hartzler GO. Usefulness of angioplasty during acute myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990;65:698-702.
49. Lee L, Erbel R, Brown TM, Laufer N, Meyer J, O'Neill WW. Multicenter registry of angioplasty therapy for cardiogenic shock: Initial and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:599-603.
50. Grines CL, Booth DC, Nissen SE, Gurley JC, Bennet KA, O'Connor WN, DeMaria AN. Mechanism of acute myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass grafting and therapeutic implications. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1292-1296.
51. Sanabria TJ. Revascularización farmacológica del miocardio en el infarto agudo. Trombolisis intracoronaria. *Gac Méd Caracas* 1986;94:31-54.

Agradecimiento: se agradece al Servicio de Apoyo Científico de Laboratorios FARMA por su colaboración bibliográfica.