

FACTORES ASOCIADOS A FIBRINOLISIS FALLIDA CON ESTREPTOKINASA POST INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

DR. JULIO CÉSAR GARCÍA MATHEUS*

RESUMEN

Antecedentes.

En nuestro país como en el resto del mundo, la fibrinólisis intravenosa mas aspirina y heparina no fraccionada es el tratamiento más ampliamente utilizado en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IMA), siendo la estreptokinasa (SK) el agente fibrinolítico más frecuentemente utilizado. Sin embargo, no todos los pacientes alcanzan la deseada reperfusión tisular y en ellos se ha observado mayores efectos adversos.

Objetivo.

Identificar los factores clínico-epidemiológicos mas frecuentemente asociados al diagnóstico de Fibrinólisis Fallida (FF), que contribuya a direccionar la terapia mas adecuada en este subgrupo de pacientes de alto riesgo.

Métodos.

Estudio de tipo analítico retrospectivo que comprendió a 120 pacientes que acudieron dentro de las 6 horas de un IMA a la emergencia del Hospital Alberto Sabogal del Callao-EsSalud y recibieron terapia fibrinolítica con SK entre julio 1994 y abril 2002. Se definió FF como la ausencia de resolución del ST mayor al 50% dentro de las 2 horas de iniciada la fibrinólisis en relación a un electrocardiograma basal.

Resultados.

53% (n=64) de los pacientes resultaron en FF. Luego de analizar independientemente las variables, solo la presencia simultanea de multiples (mayor de 3) factores de riesgo se asoció al fracaso de la fibrinólisis (p=0,03). Estos pacientes tuvieron en general un menor promedio de edad (62 vs 67 años), una localización anterior del IMA (62% vs 50%) y se presentaron con signos de congestión pulmonar en la emergencia (37% vs 18%), sin embargo, estas diferencias no alcanzaron

significación estadística. Por otro lado, la FF se asoció a disfunción severa del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma control (p=0,004) y mayores efectos adversos en el primer año (p=0,01).

Conclusiones.

La presencia simultanea de múltiples factores de riesgo en los pacientes con IMA puede ser un predictor de fracaso de la terapia fibrinolítica con SK. No se ha logrado establecer en el presente estudio el rol individual de los factores de riesgo mayores para enfermedad coronaria en el resultado final de la fibrinólisis.

El fracaso de la fibrinólisis se asocia a disfunción severa del ventrículo izquierdo, mayores eventos adversos y en consecuencia peor pronóstico.

Palabras clave: Infarto de miocardio, Fibrinólisis, Estreptokinasa.

SUMMARY

In our country as in many parts of the world, intravenous fibrinolysis plus heparin and aspirin is the most commonly used treatment in patients with acute myocardial infarction (AMI), being Streptokinase (SK) the most frequently used fibrinolytic agent. But not all patients reach tisular reperfusion and they have the worse outcomes.

Objective.

To identify the clinical and epidemiological factors most frequently associated to the diagnosis of Failed Fibrinolysis (FF).

Methods.

Analytic and Retrospective study of 120 patients that arrived to the emergency room of the Alberto Sabogal Hospital- EsSalud in Peru, within the first 6 hours of an acute myocardial infarction and were trated with intravenous Streptokinase between july 1994 and april 2002. Failed fibrinolysis was defined as the absence of ST resolution greater than 50% when compared with a

(*): Médico Cardiólogo del HNERM.

basal electrocardiogram.

Results.

53% (n=64) patients resulted in FF. Only the presence of several (greater than 3) risk factors was associated with FF (p=0,03). These patients were younger (62 vs 67 years old), had mostly anterior wall myocardial infarctions (62% vs 50%), and presented with pulmonary congestion at the ER (37% vs 18%), but these differences were not statistically significant. FF also was associated to severe left ventricular dysfunction in the ultrasound exam (p=0,004) and greater adverse effects in the first year outcome (p=0,01).

Conclusion.

The simultaneous presence of several (greater than 3) major risk factors can be a predictor of FF with SK in patients with AMI.

FF was associated to severe left ventricular dysfunction, greater adverse events in the first year and consequently worse prognosis.

Key words: Acute myocardial infarction, Fibrinolysis, Streptokinase.

INTRODUCCION

Las estrategias de reperfusión en la fase temprana de un IMA permiten restablecer y mantener la perfusión tisular. La angioplastia primaria es probablemente la mejor opción actual, sin embargo la fibrinólisis sigue siendo el tratamiento más comúnmente utilizado (1). No todos los pacientes tratados con fibrinólisis alcanzan la deseada reperfusión tisular y en ellos se ha observado mayores eventos adversos. Es fundamental reconocer tempranamente la FF e identificar los factores más frecuentemente asociados con ese resultado.

En estudios recientes (1,2,5,7), los agentes fibrinolíticos actualmente utilizados no logran conseguir flujo normal TIMI 3 en aproximadamente 40 a 50% de los casos y fallan en alcanzar la deseada reperfusión tisular en 60 a 75%.

Existen algunos métodos para identificar a estos pacientes y aunque son imprecisos, un método conveniente y fácil es examinar el segmento ST en el ECG estándar de 12 derivaciones.

Se han postulado criterios clínicos y electrocardiográficos para el diagnóstico de FF. Los pacientes cuyos electrocardiogramas retornan a lo normal tempranamente van bien, con baja mortalidad y función ventricular izquierda preservada. Desafortunadamente, el alivio del dolor, junto con la normalización del ST y las arritmias de reperfusión solo ocurren juntos en el 15% de pacientes. El dolor puede estar disminuido o abolido por el uso de opiáceos en muchos pacientes, incluyendo aquellos con vasos persistentemente ocluidos. Por otro

lado, un dolor persistente puede ocurrir en aquellos con un vaso abierto posiblemente debido a falla de perfusión tisular. La edad, diabetes, umbral de dolor y pericarditis pueden también influenciar el dolor; en consecuencia la presencia o ausencia de dolor es una prueba diagnóstica limitada. (4).

Muchos criterios electrocardiográficos para identificar FF han sido examinados. El que parece ser el más establecido es la falla del segmento ST elevado (en la derivación con el máximo supradesnivel ST) en caer 50% o más, medido a los 90 a 120 minutos de iniciada la fibrinólisis. (21).

Los ensayos sobre fibrinólisis y angioplastia primaria (6, 17) han demostrado que la patencia de la arteria coronaria relacionada al infarto y las características del flujo luego de la terapia fibrinolítica son importantes e independientes predictores de resultados clínicos en el IMA. Detectar la FF ha sido el objetivo de muchos estudios. Es conocido que hay marcadores que predicen mejor la reperfusión, como la completa resolución de los cambios del ST, pero su ausencia es mucho menos predictiva de reperfusión fallida (18). El presente estudio busca identificar mediante la historia clínica y por métodos no invasivos al subgrupo de pacientes de alto riesgo para fibrinólisis fallida y que permita ofrecerles la mejor alternativa terapéutica.

METODOS

Estudio analítico retrospectivo para identificar los factores clínico-epidemiológicos más frecuentemente asociados con el diagnóstico de fibrinólisis fallida definida por el electrocardiograma dentro de las 2 horas de iniciada la terapia con SK, en los pacientes que acudieron por IMA al servicio de emergencia del Hospital Alberto Sabogal del Callao- EsSalud durante el periodo de estudio comprendido entre 1994 – 2002.

Se incluyeron pacientes que acudieron a la emergencia con elevación persistente del ST dentro de las 6 horas de inicio del dolor precordial y que recibieron SK a la dosis estándar de 1.500.000 unidades administrados en 60 minutos en infusión EV.

Se excluyeron los pacientes con alteraciones del ECG pre-tratamiento (como bloqueo de rama izquierda, marcapaso funcionando, etc), así mismo aquellos pacientes que no contaron con ECG basal y/o control de los 60 a 120 minutos de iniciada la fibrinólisis.

La muestra de estudio comprendió un total de 120 pacientes, de 126, que entre julio de 1994 y abril del 2002 recibieron terapia fibrinolítica con SK en los servicios de emergencia y UCI cardiológico del Hospital Alberto Sabogal del Callao y que cumplieron los criterios de inclusión referidos. 6 pacientes fueron

excluidos, principalmente por no contar con ECG basal y/ control.

Se definió IMA por la presencia de dolor torácico característico de duración mayor de 20 minutos y asociado con elevación típica del ST mayor de 1 mm en dos derivaciones contiguas en el ECG de doce derivaciones.

La fibrinólisis fallida por SK se definió por la persistencia de elevación del ST y/o falla del ST en caer al menos 50% en la peor derivación (es decir la derivación que muestra el mayor desnivel ST) dentro de las 2 horas de iniciada la infusión de SK.

No se incluyó al dolor torácico como criterio de fibrinólisis fallida por ser inespecífico.

Mediante una ficha de investigación se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes los datos correspondientes a los factores clínico-epidemiológicos asociados con el resultado final de fibrinólisis fallida (grupo de estudio) y fibrinólisis exitosa (grupo control).

Los siguientes factores fueron estudiados.

- Factores demográficos : edad, sexo.
- Factores de riesgo mayores : hipertensión, diabetes, tabaquismo, dislipidemia.
- Historia cardiovascular : infarto de miocardio previo, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, angina previa, previo intervencionismo coronario, previo bypass coronario.
- Medicación en la presentación : betabloqueadores, calcio antagonistas, hipolipemiantes, antiarrítmicos.
- Características clínicas: hipotensión (PAS menor de 90 mmHg), bradicardia (frecuencia cardíaca menor de 60 lpm), taquicardia (frecuencia cardíaca mayor de 100 lpm), insuficiencia cardíaca en el examen, intervalo de tiempo desde el inicio del dolor hasta el arribo a la emergencia y desde el inicio del dolor hasta el inicio de la fibrinólisis, localización del infarto.

Los datos relacionados a la secuencia de electrocardiogramas de cada paciente fueron revisados por el investigador y verificados por un médico cardiólogo del Hospital Sabogal. Los datos obtenidos mediante la ficha de investigación fueron revisados, clasificados y codificados, realizándose el recuento de los mismos manualmente y según categorías pre establecidas.

El análisis de los datos se realizó con la ayuda de pruebas de significación estadística, “chi cuadrado” para las variables discretas y análisis no paramétrico de varianza para para las variables continuas. Se utilizó OR (Odds ratio) e IC 95% (intervalos de confianza del 95%) para comparar el riesgo relativo de variables específicas entre el grupo de estudio (fibrinólisis fallida) y el grupo control (fibrinólisis exitosa). Se consideró significativo un valor de p menor a 0,05.

RESULTADOS

De 120 pacientes que recibieron terapia fibrinolítica con SK, 64 (53%) resultaron en fibrinólisis fallida (grupo de estudio) Y 56 (47%) en fibrinólisis exitosa (grupo control).

La edad promedio de los pacientes en el grupo de fibrinólisis fallida fue de 62,2 años (32 a 84), que resultó menor al grupo control que fue de 67,4 años (39 a 83). Aproximadamente el 60% de la población estudiada fueron varones.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN FACTORES DE RIESGO Y RESULTADO DE LA FIBRINOLISIS. HASS. 1994 – 2002.

Factores de Riesgo	Fibrinólisis exitosa (n=56)	Fibrinólisis Fallida (n=64)	Valor de p	OR
Edad promedio	67,4	67,2	NS	NS
Hipertensión	30 (53%)	40 (62%)	NS	NS
Diabetes	14 (25%)	20 (31%)	NS	NS
Tabaquismo	18 (32%)	22 (34%)	NS	NS
Dislipidemia	20 (36%)	28 (44%)	NS	NS
Edad > 65	32 (57%)	36 (56%)	NS	NS
Ningún FR.	4 (7%)	2 (3%)	NS	NS
Mayor de 3 FR	2 (3%)	14 (22%)	0,03	7,5

NS = No significativo

Fuente : Ficha de Investigación.

Si bien los factores de riesgo fueron mas frecuentemente encontrados en el grupo de fibrinólisis fallida, en relación al grupo control: hipertensión (62% vs 53%), dislipidemia (43% vs 36%), tabaquismo (34% vs 32%) y diabetes (31% vs 25%); ninguno de estos alcanzó en forma independiente significación estadística. Solamente la presencia simultanea de 4 o más factores de riesgo se asoció con una mayor probabilidad de fibrinólisis fallida (22% vs 3%) con un p=0,03.

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES Y RESULTADO DE LA FIBRINOLISIS. HASS. 1994 – 2002.

Antecedentes Cardiovasc.	Fibrinolisis exitosa (n=56)	Fibrinolisis Fallida (n=64)	Valor de p	OR
Infarto previo	4 (7%)	5 (9%)	NS	NS
Enf. Vasc. Perif	4 (7%)	0	NS	NS
ICP previa	2 (3%)	0	NS	NS
Angina estable	18 (32%)	8 (12%)	0,06	0,3
ECV	2 (3%)	6 (9%)	NS	NS
Insuf. cardíaca	0	0	--	--
Insuf. Renal cr.	4 (7%)	0	--	--
Ninguno	28 (50%)	46 (72%)	0,08	2,5

ICP: Intervencionismo Coronario Percutaneo

Fuente: Ficha de Investigación.

ECV: Enfermedad cerebro vascular.

No se encontró asociación estadísticamente significativa en relación a los antecedentes cardiovasculares en los pacientes estudiados, sin embargo hubo una tendencia hacia la ausencia de antecedentes cardiovasculares (72% vs 50%) y una menor frecuencia de angina estable (12% vs 32%) en los pacientes con fibrinolisis fallida (ver tabla 2).

El promedio de tiempo de arribo a la emergencia desde el inicio de los síntomas en ambos grupos fue similar, siendo en promedio de 2,6 horas. El tiempo promedio de inicio de la fibrinolisis luego del arribo a la emergencia fue igualmente similar, siendo de 1,35 horas.

TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN LOCALIZACIÓN DEL INFARTO Y PRESENCIA DE CONGESTIÓN PULMONAR Y FUNCIÓN VENTRICULAR EN RELACIÓN AL RESULTADO DE LA FIBRINOLISIS. HASS. 1994 – 2002.

	Fibrinolisis exitosa (n=56)	Fibrinolisis Fallida (n=64)	Valor de p	OR
IM Anterior	28 (50%)	40 (62%)	NS	NS
IM inferior	28 (50%)	24 (38%)	NS	NS
Clase Killip 1	46 (80%)	40 (63%)	NS	NS
Clase Killip 2	10 (20%)	24 (37%)	0,09	2,7
FE > 40	36 (90%)	30 (52%)	NS	NS
FE < 40	4 (10%)	28 (48%)	0,004	8,4

NS = No significativo

Fuente : Ficha de Investigación.

El infarto de localización anterior fué el mas frecuente en el grupo de fibrinolisis fallida (62% vs 50%), así mismo, en este grupo de pacientes hubo mayor presencia de congestión pulmonar a su ingreso a la emergencia (32% vs 18%), sin embargo estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Hubo mayor frecuencia de pacientes que evolucionaron con disfunción ventricular severa (FE<40%) en el grupo de fibrinolisis fallida (48% vs 10%), siendo esta diferencia muy significativa (p=0,004). Por otro lado, aquellos pacientes que alcanzaron una reperfusión presumiblemente mas completa (mayor del 70% de resolución del ST en el ECG control), no evolucionaron con disfunción ventricular.

Los pacientes del grupo de fibrinolisis fallida presentaron mayores eventos adversos combinados como desordenes cerebro-vasculares, re-infarto, angina recurrente, necesidad de nuevos procedimientos de revascularización y muerte en el seguimiento a un año (47% vs 18%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. (p= 0,01).

La mortalidad en el primer año de los pacientes con fibrinolisis fallida en el presente estudio fue el doble que en los pacientes en quienes la fibrinolisis fue exitosa (6,2% vs 3,1%), sin embargo esta diferencia no alcanzo significación estadística.

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

En este estudio 53 % de pacientes con IMA que recibieron adecuadamente fibrinólisis con SK, resultaron en fibrinólisis fallida. Al analizar este grupo se encontró que estos pacientes tuvieron menor edad, mayor cantidad de factores de riesgo asociados, evolucionaron con mayor frecuencia a disfunción ventricular izquierda severa y tuvieron mayor cantidad de eventos adversos mayores en el primer año post fibrinólisis; así mismo, hubo en este grupo una tendencia a tener una localización anterior del infarto y presencia de congestión pulmonar a su admisión por emergencia. Ninguno de los factores de riesgo mayores para enfermedad coronaria, ni los antecedentes de enfermedad cardiovascular se asociaron a una mayor probabilidad de fibrinólisis fallida cuando fueron analizados en forma aislada. La presencia simultánea de 4 ó mas factores de riesgo en este grupo de pacientes si fue un predictor de resultado no exitoso de la fibrinólisis. Este hecho último puede estar en relación a una enfermedad mas avanzada y/o mayor resistencia al fibrinolítico empleado en este grupo de pacientes.

La ausencia de resolución significativa del ST, así como la persistencia de ST elevado en el ECG pese al tratamiento, se asoció con disfunción sistólica ventricular izquierda y peor pronóstico en el corto y probablemente largo plazo. Este hallazgo es concordante con estudios previos (3,23). Por el contrario, aquellos pacientes que tuvieron la mayor resolución del ST en el ECG post fibrinólisis tuvieron buena evolución, por lo general sin complicaciones, probablemente en relación a una reperfusión mas completa a nivel tisular.

Muchos criterios ECG han sido examinados para el diagnóstico de fibrinólisis fallida. Entre otros, la relación de la altura de la máxima elevación del ST basal y post tratamiento, la relación de las sumatorias de las elevaciones del ST, y las alturas de la onda T. Hay pocos estudios prospectivos donde los ECGs han sido analizados en momentos predeterminados siguiendo a la fibrinólisis y comparados con los resultados de la angiografía. El criterio que parece ser el mas establecido es la falla del segmento ST elevado (en la derivación con la máxima elevación del ST) en caer 50% o más (21). Si se mide a las dos horas de iniciada la fibrinólisis, la precisión diagnóstica del ECG es casi del 80 al 85% para la falla de alcanzar flujo TIMI 3 (10). Esto significa que el 15% de pacientes serían en consecuencia erróneamente clasificados. Algunos pacientes tendrán una caída en la elevación del ST, pero el vaso permanecerá ocluido (falso negativo para fibrinólisis fallida). Se ha demostrado que aquellos pacientes que tienen caídas tempranas del ST son un grupo de buen pronóstico (9). El ECG de los 60 minutos de iniciada la fibrinólisis identifica al grupo de

pacientes de mayor riesgo con mayor precisión que los ECGs tomados a los 90 y 120 minutos (9).

Un estudio reciente en 100 pacientes consecutivos con IMA evaluó la capacidad de varios criterios ECG simples para detectar flujo inadecuado en el vaso relacionado al infarto a las dos horas de iniciada la fibrinólisis por SK. El método electrocardiográfico simple de falla de disminución de al menos 50% del ST en la peor derivación fue el mejor indicador de ausencia de reperfusión con una sensibilidad del 81%, especificidad del 88%, valor predictivo positivo del 87%, valor predictivo negativo del 83% y una precisión general del 85% (10).

El monitoreo continuo del ST usando un número variable de derivaciones ECG ha sido estudiado por varios grupos. Esta técnica ha revelado la naturaleza muy dinámica del proceso de reperfusión. El monitoreo del segmento ST es atractivo en concepto, pues proporciona un medio de evaluar la elevación pico del ST, en lugar de su nivel estático basal previo al inicio del tratamiento. Esto podría mejorar la precisión pero se requiere equipamiento adicional.

Las limitaciones del presente estudio incluyen entre otras, su carácter retrospectivo, el tamaño de muestra reducido, la falta de uniformidad en la toma del ECG a los 90 minutos de la fibrinólisis en todos los pacientes, las variaciones en la procedencia y forma de utilización del fibrinolítico, el momento en que se realizó el ecocardiograma de control y principalmente la ausencia de tecnología apropiada que permita confirmar el diagnóstico de fibrinólisis fallida como la coronariografía o el ecocardiograma de contraste.

La frecuencia de fibrinólisis exitosa con SK en el presente estudio fue del 47%, alcanzando de estos solo el 23% una resolución mas completa del ST y en consecuencia probable reperfusión tisular. Este hallazgo es concordante con los referidos en la literatura (3,11,12) y confirma el bajo rendimiento de la SK para lograr la reperfusión tisular. Esto ha motivado a los investigadores a los investigadores a desarrollar nuevos fibrinolíticos mas específicos y efectivos y aun a combinar estos con potentes antiagregantes plaquetarios como los inhibidores de los receptores 2b/3^a a fin de obtener mejores resultados.

La fibrinólisis sigue siendo el procedimiento de reperfusión mas comúnmente utilizado en el tratamiento de los pacientes que se presentan en la fase temprana de un IMA con elevación del ST. Consecuentemente es importante conocer y desarrollar alternativas no invasivas sencillas y costo-efectivas que permitan identificar precozmente a los pacientes en riesgo de resultar en fibrinólisis fallida y poder ofrecer a estos las mejores alternativas terapéuticas según la disponibilidad de recursos y que permita prevenir los resultados

adversos derivados de un FF.

El electrocardiograma de doce derivaciones es una herramienta simple, sencilla de utilizar, disponible universalmente y que nos permite, asociado a una adecuada evaluación clínica, tomar en forma oportuna la mejor decisión en cada caso particular, sin la necesidad de contar con sofisticados recursos tecnológicos.

El presente estudio, además pretende motivar a los médicos especialistas y quienes tienen a su cargo el manejo inicial del paciente con IMA, a reconocer precozmente a los pacientes con FF y tomar las acciones necesarias para prevenir o retardar la inexorable progresión de estos pacientes hacia la insuficiencia cardiaca.

En conclusión, el presente estudio demuestra la relación entre la presencia simultánea de múltiples factores de riesgo mayores para enfermedad coronaria y el resultado no exitoso de la fibrinólisis. Así mismo, los pacientes con FF evolucionan frecuentemente a disfunción ventricular izquierda, presentan mayores eventos adversos en el primer año y tienen peor pronóstico. La ausencia de resolución del ST mayor a 50% en el ECG de los 90^a 120 minutos de iniciada la fibrinólisis es un método sencillo y confiable para el diagnóstico de FF. Se requiere realizar mayores estudios prospectivos randomizados a fin de dilucidar el rol individual de los factores de riesgo en el resultado final de la fibrinólisis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Topol EJ. Acute Myocardial Infarction: Thrombolysis. *Heart* 2000; 83: 122-126.
2. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of Reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993; 88:1361-1374.
3. Califf RM, Topol EJ, George BS, et al. Characteristics and outcome of patients with intravenous t-PA reperfusion: results of the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) I Trial. *Circulation* 1988; 77: 1090-1099.
4. Steward JT, French JK, Theroux P, et al. Early noninvasive identification of failed reperfusion after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 31: 1499 – 1505.
5. Davies CH, Ormerod OJN. Failed coronary thrombolysis. *Lancet* 1998; 329: 673-82.
6. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
7. canon CP. Overcoming thrombolytic resistance. Rational and initial clinical experience combining thrombolytic therapy and glycoprotein IIb-IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction. *JACC* 1999; 34: 1395-1402.
8. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
9. Purcell IF, Newall N, Farrer N. Change in ST elevation 60 minutes after thrombolytic initiation predicts clinical outcome as accurately as later electrocardiographic changes. *Heart* 1997;78:465-471.
10. Sutton AGC, Campbell PG, Price DJA, et al. Failure of thrombolysis by streptokinase: detection with A SIMPLE ELECTROCARDIOGRAPHIC METHOD. *Heart* 2000;84:149-156.
11. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
12. The TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: Phase 1 findings. *N Engl J Med* 1985;312-6.
13. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, et al. For the GUSTO I Investigators. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomised trial of myocardial reperfusion. *Circulation* 1995;91:1923-8.
14. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, et al. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly evidence from the TEAM-2 study. Second multicenter thrombolysis trial of eminease in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1-10.
15. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, et al. and the TEAM-3 investigators. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction: ventriculographic, enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study. *Circulation* 1993;87:1829-39.
16. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:1-8.
17. Zijlstra F, De Boer MJ, Hoorntje JC et al. A comparison of immediate angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-4.
18. TIMI Research Group. Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1988;260:2849-59.
19. Kok Meng Yee, Pringle SD. Failure of reperfusion following thrombolysis in acute myocardial infarction: a survey of current views and clinical practice. *Br J Cardiol* 1998;5:35-40.
20. Ito H, Tomooka T, Sakay N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-705.
21. De Belder, Mark A. Acute myocardial infarction : Failed thrombolysis. *Heart* 2001;85:104-112.
22. Gibson et al. Relationship of the TIMI Myocardial Perfusion Grades, Flow Grades, Frame Count, and PCI to Long-Term Outcomes after Thrombolytic Administration in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2002;105:1909-13.
23. Vant 't Hof A, Liem A, De Boer M, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:615-619.