

Análisis Crítico del Intervencionismo en el Tratamiento de las Afecciones Coronarias Agudas y Crónicas

Alberto Mamán*

Mamán, Alberto. Análisis crítico del intervencionismo en el tratamiento de las afecciones coronarias agudas y crónicas. Centro Médico, 1990;36:117-125.

RESUMEN

¿Es correcto el enfoque agresivo en el cuidado de la enfermedad coronaria? Haciendo un análisis de los resultados obtenidos vs. las consecuencias dañinas, si tomar en cuenta el alto costo; el sistema, que incluye: el cateterismo, la trombolisis intracoronaria, la angioplastia y la aplicación de puentes aorto-coronarios, se aparta de los conceptos fisiopatológicos de estas enfermedades. El sistema muestra aparentes buenos resultados inmediatos, pero a largo plazo, conduce a evidencias efectos dañinos. Recientes estadísticas comparativas y abundantes argumentos, ponen en duda su efecto beneficioso, evidenciando mejores resultados en los pacientes tratados bajo el sistema convencional, no intervencionista. Se incluye amplia documentación al respecto.

ABSTRACT

Is the Aggressive Management of Myocardial Ischemia, a correct approach? An analytical review about clinical, and fisiopathologic aspect, procedure and practical results of the aggressive management of the coronary artery is done. Advantages vs. harmful consequences are reviewed, neglecting the high cost of the system. The System, including: heart catheterization, intracoronary thrombolysis, angioplasty, and bypass graft surgery, seems to have immediate and apparent good result; but it brings to a certainly harmful long term effect. The conventional management remains as a better approach. Recent comparative statistical observations and many arguments makes its benefit doubtful. A very rich reference is included.

PALABRAS CLAVES

Coronarias, Cateterismo, Trombolisis, Angioplastia, Puentes Coronarios, Fisiopatología, Medicina Crítica.

INTRODUCCION

De hace unos 28 años, se han venido investigando, en el campo del cuidado de las afecciones coronarias agudas y crónicas, maniobras intervencionistas, con resultados realmente emocionantes y espectaculares. Se intenta resolver los problemas coronarios, actuando directamente en las arterias coronarias, buscando la revascularización y reperfusión del miocardio y del área isquemiada.

El sistema ha tenido gran éxito social, hasta el punto de cambiar la concepción tanto del público en general (paciente y familiares), como de gran número de profesionales.

Parecía que la enfermedad coronaria, ya no necesitara enfoque terapéutico calculado. Mediante un examen preciso, se determinan y localizan las ramas coronarias en peligro de obstrucción; y en forma preventiva o reparadora, una sencilla e inocua intervención, la sustituye por un puente; la reperfunde: aplastando, barriendo, destruyendo el trombo o diluyéndolo con un trombolítico.

El concepto de reposo; de dirigir al paciente hacia una posible autocompensación por reperfusión espontánea; el desarrollo de red colateral, el empleo de antiagregantes y anticoagulantes, parecía haber pasado de moda. Son el recuerdo de una cardiología antigua, obsoleta. La solución moderna consiste en reperfundir artificialmente el músculo cardíaco y reducir la extensión del infarto.

La obsesión llegó al punto de que la idea de no intervenir una coronaria en peligro, resultaba inconcebible. Evitar la intervención parecía ser un error insólito. El objetivo ideal, según comentarios, consiste en condicionar todo los pueblos del interior para que el sistema pueda ser aplicado a todo paciente coronario que lo amerite.

En esta época, en que la relación costo-efectividad es de gran importancia para la evaluación de cualquier actividad,^{51,52} se impone la necesidad de un análisis crítico que determine si el enfoque intervencionista justifica el gasto⁵⁴ y esfuerzo realizados y si debe continuar, para provecho del paciente coronario.

*Cardiólogo, Centro Médico de Caracas.

DATOS HISTORICOS¹²

La coronariografía o cateterismo de las coronarias, fue ideada por Radner en 1945 (en la misma época en que Irwing Wright iniciara el empleo de los anticoagulantes, cuyo uso ha sido mantenido y defendido hasta el presente). Fue desarrollada por Ricketts y otros, desde 1962.

La cirugía coronaria y aplicación de puentes aorto-coronarios, fue ideada en Alemania, hacia 1937 por Shaughnessy; y realizada por Vineberg y otros, desde 1964.

La angioplastia coronaria, fue lanzada en Suiza, por Andreas Gruentzing desde 1978; y desarrollada progresivamente por millares de seguidores.

La trombolisis intracoronaria, fue ideada por el ruso Chazov (1962), empleando un trombolítico de preparación local. Mazur, en Alemania (1960), introdujo el uso de la estreptoquinasa por vía endovenosa. Dotter, en 1974, aplicó la estreptoquinasa por vía intra arterial y Restrop (Alemania, 1979), la aplicó por vía intra coronaria. En los Estados Unidos, fue impulsada por Ganz (1981) y Schroesder (1983). El amplio empleo endovenoso, es de desarrollo más reciente (1986), impulsado con los estudios de ISIS 2,⁴² TAMI I⁴ y TIMI⁹⁴ y otros.

Analizando las fechas: 1962, 1964, 1978, 1981 y 1986, hasta el 1990, se han acumulado 28 años de experimentación.

El sistema intervencionista ha sido espectacular y notablemente costoso.¹⁰³ Requiere de la organización y desarrollo de ambientes, pabellones, aparatos y técnicas sofisticados y costosos; y es realizado con esfuerzo titánico.

¿Se justifica, a la luz de las conclusiones, conocimientos y estadísticas actuales, todo este esfuerzo y gasto?

Después de 28 años de experimentación, los resultados han sido contradictorios y no permiten atribuir al sistema ni mayor sobrevivencia ni longevidad.^{72,83} Numerosas estadísticas serias, llegan a afirmar lo contrario. Las estadísticas positivas, han sido generalmente fragmentarias y guiadas por impulsos e intereses emocionales y comerciales.

En su desarrollo, se describen espectaculares éxitos clínicos. Miles de pacientes operados, manifiestan sentirse mucho mejor como consecuencia de la intervención. En los casos de éxito, el post-operatorio, parece mostrar resultados positivos. Esto se puede explicar, ya que la obstrucción causante del cuadro, ha sido suprimida. Si nos guiamos por el entusiasmo expresado, el éxito parece rotundo.

Un hecho menos comentado o soslayado es, que el éxito inmediato de los tres sistemas, depende del empleo conjunto de heparina,^{44,58} antiagregantes, como el dipiridamol y la aspirina,^{31,42} y del efectivo desarrollo de la red colate-

ral.^{21,71,79,86} Estos elementos están estrechamente vinculados al tratamiento convencional, no intervencionista y observado en cierta forma, podrían resultar suficientes.

Considerando el gran riesgo^{8,10,19,29,41,48,50,66,88,93,95,97,101,102} y las complicaciones inherentes, los resultados observados no han sido francamente positivos. Cabe preguntar ¿no resulta actividad, iatrogénica para el paciente coronario?; o como plantea King⁴⁵ ¿No será peor el tratamiento que la enfermedad?

Haciendo un análisis sin tomar en cuenta el elevado costo del sistema.

Si el objetivo básico es la reperfusión del músculo cardíaco, la primera pregunta debe ser: ¿Ha brindado, la reperfusión miocárdica, los resultados esperados y deseados?

Este interrogante aparece recientemente,⁵¹ en abril de 1990. Hasta el momento,^{3,5,14,15,16,18,20,22,25,30,39,57,69} no se ha podido establecer, claramente, si la reperfusión miocárdica resulta beneficiosa o en cierta forma, puede resultar dañina para el músculo y la función cardíaca. Unos lo afirman y otros lo niega. No hay aún respuesta definitiva.

La segunda pregunta sería ¿son estas intervenciones, realmente inocuas? Múltiples observaciones han mostrado que el simple cateterismo puede ser causante de 5% de obstrucción completa²¹ en coronarias ligera o medianamente estenosadas, siendo frecuente su daño en la mayoría de los casos; esto, incluyendo el tronco común de la coronaria izquierda.¹⁰⁴ Por otra parte, no permite establecer con certitud, qué coronaria puede trombosarse próximamente y cuándo.⁵⁵

En cuanto a la angioplastia, algunos artículos recientes describen sus fallas, desventajas y complicaciones^{1,6,11,18,23,24,25,28,33,34,35,37,38,40,43,47,53,70,74,75,76,88,90,91,92,99,100} hasta preguntar irónicamente, si este sistema:⁹⁸ destructor, triturador, afeitador, licuador, dilatador, taladro, quemador, etc. que ha conducido a la aparición de nuevos tipos de lesiones coronarias, puede ser el futuro tratamiento de esta enfermedad. La mera lesión del endotelio y pared arterial, por delicada que sea la maniobra,^{9,55,56,60,73,78,82,95} es suficiente para cuestionar la inocuidad y eficiencia el sistema.

Al trabajar dentro de una arteria, se la puede perforar;^{95,100} pero generalmente se producen escoriaciones, laceración y destrucción parcial del endotelio, alteraciones de la membrana elástica interna y capa media, tanto en la zona esclerosada, como en todo su recorrido. Afirmando lo contrario, resultaría falso. Hasta⁹⁸ se han descrito dos nuevas formas de enfermedad coronaria.

Estas lesiones alteran completamente la función del vaso. En lugar de segregar sustancias protectoras y vasodilatadoras, como la prostaciclina, el endotelio lesio-

nado condiciona acúmulo de plaquetas reaccionales; segrega sustancias dañinas (tromboxano, ADP, factor antiplaquetario 3, betatrombodulina, etc.) que aumentan la agregación plaquetaria y globular.^{61,62,63} Se produce alteración de la viscosidad, el tixotropismo y la coagulabilidad sanguíneos,^{64,49} aumentando la tendencia a trombosis y embolismo.^{65,80,87} Provocan, además, contracción o espasmo del vaso lesionado y reacción a distancia, por trastornos reológicos generalizados. Mientras el endotelio está en proceso de recuperación, fenómeno que puede durar años, hay aumento en la producción de complementos sanguíneos⁶⁶ que, aceleran la evolución de la arteriosclerosis.⁷

La tercera pregunta: ¿El cateterismo coronario, es realmente empleado esencialmente como método invasivo para el diagnóstico y localización de las lesiones coronarias, hecho evidente en el campo experimental, o ha llegado a practicarse, como paso preparatorio para llegar al intervencionismo? Las estenosis visualizadas, son valoradas generalmente, según impresión del observador. Se han podido comprobar variaciones importantes, según que el observador sea hemodinamista, cirujano o clínico. Algo diferente a lo que ocurre en el campo experimental. Aún siendo exactos, éstos cálculos, no guardan estricta relación⁵⁵ con el pronóstico de la enfermedad.

La cuarta pregunta: ¿Ha rendido, el sistema, los resultados prácticos esperados en su planteamiento? Han aparecido numerosas estadísticas fragmentarias, afirmando resultados excelentes, con aumento de la sobrevida y mejora en la calidad de vida. Sin embargo, Desde el estudio CASS, se ha afirmado que prácticamente no hay diferencia en sobrevida, entre los casos intervenidos y no intervenidos. Muchas afirmaciones suelen ser anecdóticas o emocionales. Así, una forma de justificar la intervención es el empleo de diagnósticos fantasiosos como: gangrena progresiva, úlcera casi perforada, coronarias a punto de taparse, estar al borde de una crisis cardíaca, estar en peligro de una severa complicación, estar en peligro de muerte inevitable y a corto plazo, angina o inutilidad incontrolables, de no ser intervenido, etc. Ante el temor, el paciente se siente impulsado a acceder, como recurriendo a su única salvación.

Estadísticas comparativas posteriores muestran las limitaciones,^{13,17,68,69,81} complicaciones y resultados desfavorables.^{18,19,26,67,89,96,102}

En reciente exposición, comentamos que el intervencionismo aplicado a las coronarias ha evolucionado en forma que podríamos llamar natural. Comenzó en 1962 con máxima agresividad. Con el correr del tiempo, ha ido desplazándose hacia menor agresividad; posiblemente, al sentir que se está trabajando de mas, buscando mas solución a un problema de evolución milenaria.

En el campo experimental, el sistema ha sido de utilidad, mostrando medidas físicas y mecánicas que, en algunos casos, pueden hasta haber salvado la vida de algún paciente o conducirlo a aparente mejora en la calidad de vida. Afirmaciones concretas y objetivas al respecto, son prácticamente imposibles, ya que difícilmente, el mismo caso puede ser sometido a los dos tipos de tratamiento al mismo tiempo. Cada uno, anula al otro. Este hecho protege el intervencionismo, que se ha defendido con el comentario de que... si no hubiera sido intervenido, hubiera sido peor.

El sistema ha infundido confianza a hemodinamistas, y les ha cultivado la sensación de tener en sus manos el secreto de la salvación ante un problemas tan delicado como es el problema coronario. Además, ha redundado en gran beneficio y rendimiento económico. Por su carácter de investigación inconclusa y controversial, esto, no autoriza su difusión apasionada, inculcando en el ambiente la idea de tratarse de solución segura y definitiva ante el problema coronario.

Es importante hacer esta aclaratoria ya que, guiados por la emoción e lo novedoso y experimental o, quizás, hasta estimulados por el gran beneficio económico, los interesados se esmeren en acumular el mayor número de casos posible. Esta situación expone a que algún médico inescrupuloso,³⁶ trate de obtener el mayor beneficio a expensas del paciente o de la sociedad. Estos argumentos no son originales. Han sido emitidos frecuentemente^{17,45,46,81} en comentarios públicos, por la prensa y en revistas médicas científicas especializadas.

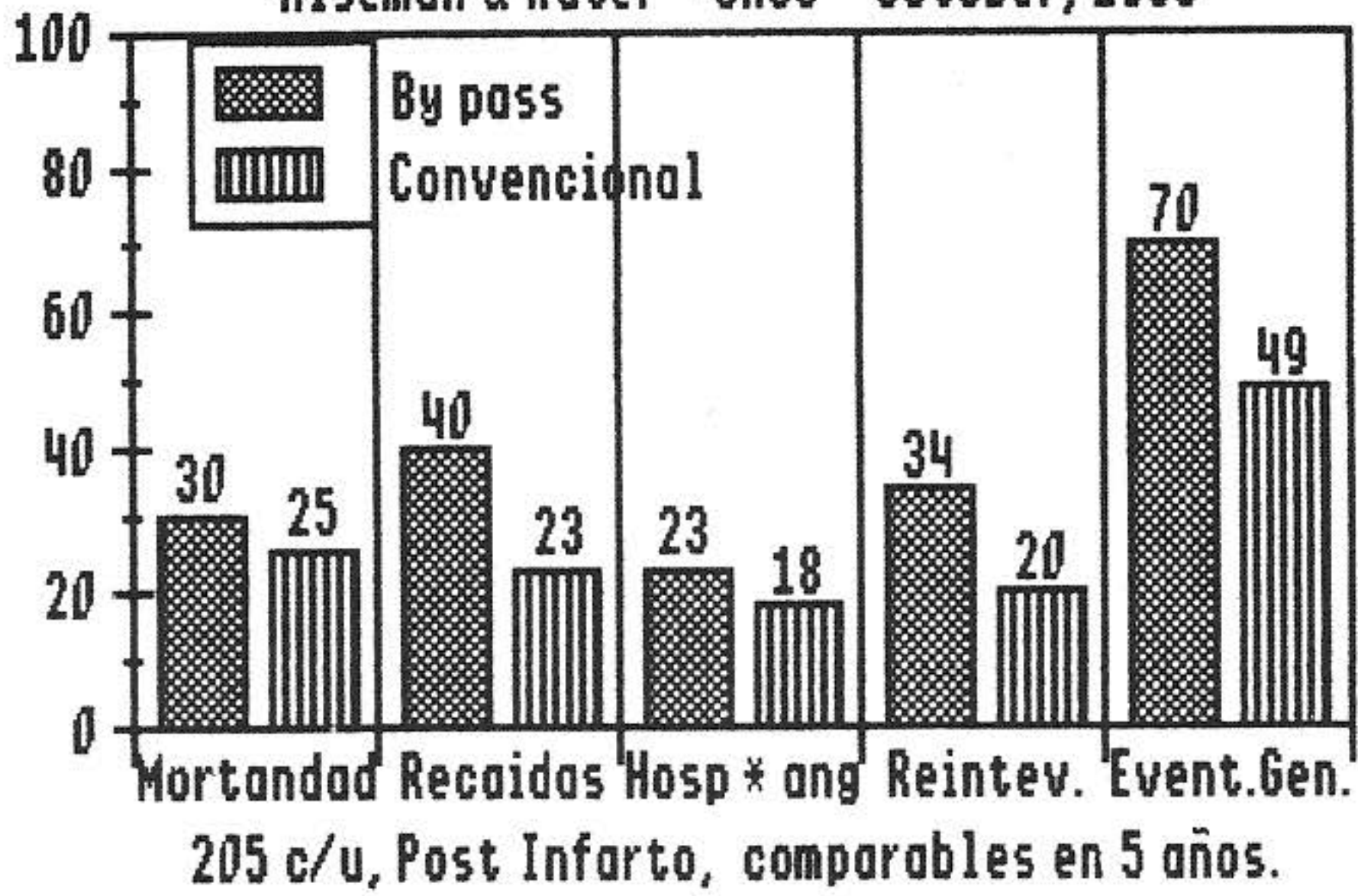
En base a las conclusiones expuestas debemos realizar un análisis de conciencia y tomar en cuenta que se está trabajando con seres humanos que han manifestado completa confianza y credulidad hacia su médico. No sería honesto aprovecharnos de eso para adquirir más beneficios y mostrar mas espectacularidad en el ejercicio profesional. Debemos recordar que es el paciente, en última instancia, el que sufre la consecuencias.

EN CONCLUSION

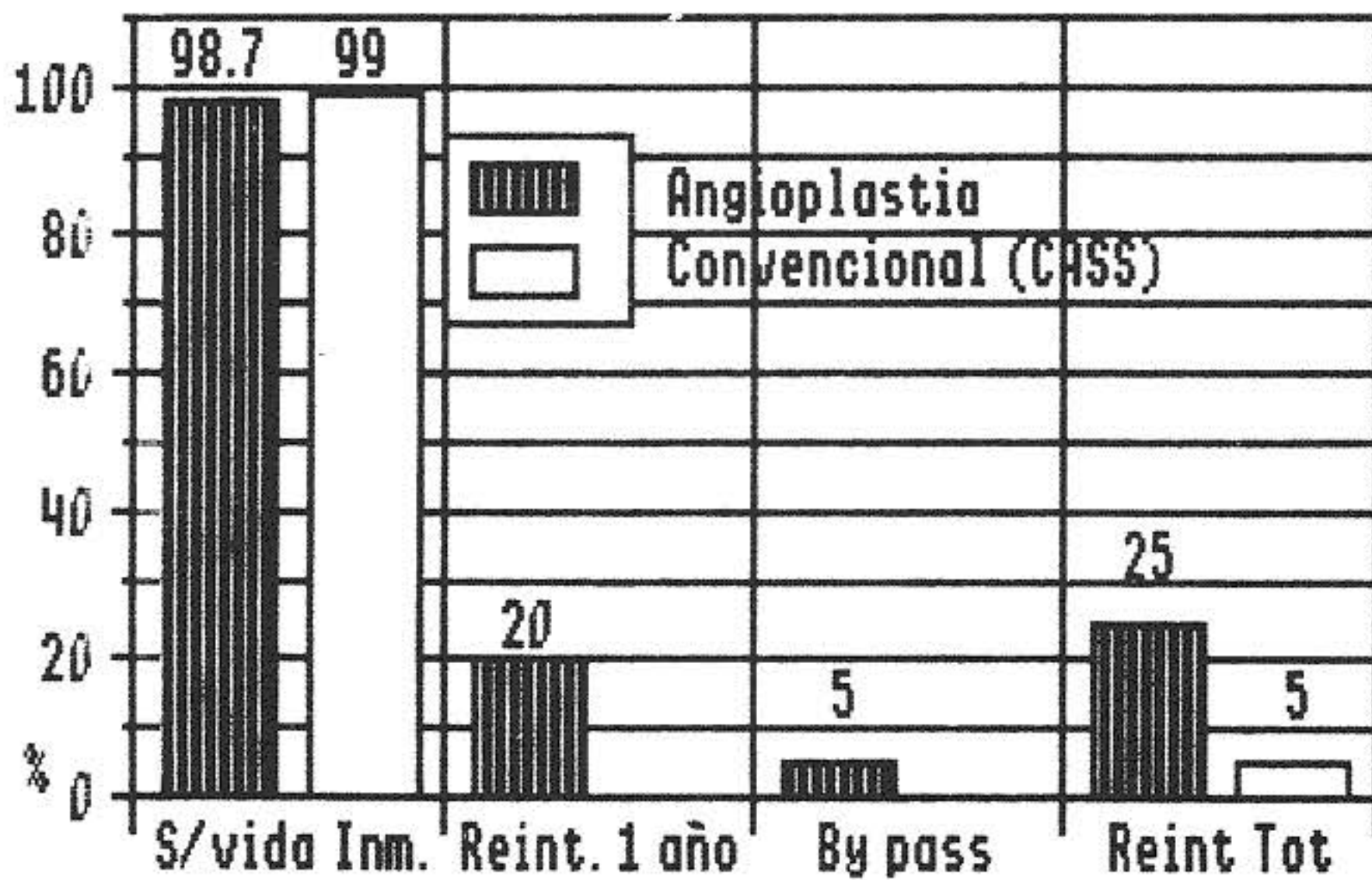
Además de la mortalidad operatoria, que es relativamente baja aunque importante, estas intervenciones: aumentan la mortandad comparativa, la frecuencia de reintervenciones y la aparición de complicaciones. En cualquier forma, es evidente que no las reduce.

La trombolisis endovenosa, tiende a acercarse a la práctica cardiológica convencional. Como afirma Braunwald^{2,14,15,32} y otros,^{3,26,27,59,77,84,85,89} en su aplicación, son aún mas numerosos, los problemas no resueltos, que los resueltos. Sigue siendo un sistema experimental.

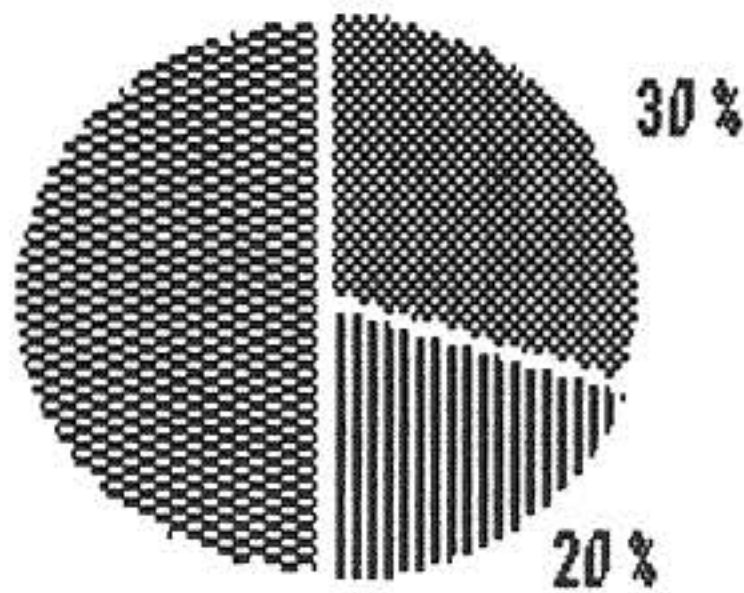
By pass vs. Convencional
Wiseman & Water - JACC - October, 1988



Angioplastia vs. Convencional
Mock - September, 1989



Trombolisis vs. Convencional
Simoon - J.ACC December, 1989

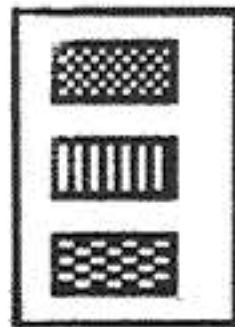


Durante 3 años

En Trombolizados:

Mas Reinfartos y

Mas By pass



Hemorragia que amerita tratamiento, 30 %

Reobstruccion con posible Reinfarto y Muerte, 20 %

Estas maniobras requieren de organización y equipos tan sumamente costosos, que obliga a las instituciones a imponer gastos elevadísimos. De haber tenido evidente éxito, su uso tendría que permanecer limitado a grupos muy reducidos y seleccionados de pacientes. Nunca pudieran servir para un programa de medicina pública o social.

Casos especiales, generalmente muy escasos, justifican la continuación de estas investigaciones, realizadas en el campo estrictamente experimental, y en instituciones bien organizadas. Su aplicación debe realizarse como recurso póstumo y no rutinario.

Si las estadísticas globales han permitido mostrar, a través de los años, evidente aumento en la expectativa de vida y mejora en las condiciones de vida, esto, definitivamente no se debe, ni a dietas demasiado rigurosas carentes de grasa y colesterol, ni a los llamados medicamentos hipolipodemizantes, ni a las intervenciones intracoronarias.

REFERENCIAS

1. Austin, G.E. Recurrent Coronary Artery Stenosis after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. J. Am. College of Cardiology. 6:369-. 1985.

2. Baim, Donald S. Braunwald, E et. al. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial Phase

II: Additional Information and Perspectives. J. Am. Coll of Cardiol. 15: 1188-92 N° 5. April, 1990.

3. Bang, Nils U. After Coronary Thrombolysis and Reperfusion, J. Am Coll. of Cardiol. 14: 839-50 N° 4. Oct. 1989.

4. Bates, Eric R. et al. California-Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI-1) Trial: Influence of Onset Location on Artery Patency, L. Ventr. F & Mortality J. Am. College of Cardiology, 13: 12-18 NO. 1. January, 1989.

5. Batist, G et al. Reponse to Ischemic-reperfusion Injury in Hypertrophic Heart: Role of Free-radical Metabolic Pathways. Circulation (Suplement) 80: III-10-18 N°. 5 Nov. 1989.

6. Beltrand, Michel E. et al. Relation of Restenosis after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Vasomotion of Dilated Coronary Artry Segment. Am J. of Cardiology. 63: 277-281. N° 5. February 1, 1989.

7. Benchimol, David et al. Risk Factors for Progression of Atherosclerosis, Six Months after Balloon Angioplasty of Coronary Stenosis. Am J. of Cardiol. 65: 980-5 N° 15, April 15, 1990.

8. Berrisbeitia, Luis D. et al. Effect of Sternotomy and Coronary Bypass Surgery on Post-operative. Pulmonary Mechanics. Chest, 96:873-6 N° 4 Oct. 1989.

9. Bierman, Edwin, L. Disorders of the Vascular System Harrisons "Principles of Internal Medicine, Mc. Graw Hill Book Company (1015-1024), 1987.

10. Breisblatt, Warren M. Acute Myocardial Dysfunction and Recovery: a Common Occurrence After Coronary Bypass Surgery. *J. Am. Coll. of Cardiol.* 15: 1261-9 N° 6 May. 1990.

11. Bottner, Randy K. et al. Recurrent Ischemia more than 1 year after Successful P.T.C.A.: An Analysis of the Extent and Anatomy Pattern of Coronary Disease. *Circulation*, 80: 1580-4 N° 6. Dec. 1989.

12. Braunwald, Eugene "Heart Disease" A Textbook of Cardiovascular Medicine. W.B. Saunders Compan. 1984.

13. Braunwald, Eugene The Aggressive Treatment of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, p. 1087-92, 1985.

14. Braunwald, Eugene Thrombotic Reperfusion of Acute Myocardial Infarction: Resolved and Unresolved Issues. *J. Am. College of Cardiology*, 12: 85A-92A. No. 6. December, 1988.

15. Braunwald, Eugene. Myocardial Reperfusion, Limitation of Infarct Size, Reduction of Left Ventricular Dysfunction and Improved Survival. Should the Paradigm be Expanded? *Circulation*, 79: 441-444. N° 2. February. 1989.

16. Carry, M.M. Mrak et al. Reperfusion Injury in Ischemic Myocardium: Protective effects of Ruthenium red and of Nitroprusside. *Am J. of Cardiovascular Pathology* 2: 335-44. N° 4, 1989.

17. Comentario- Controversy over a Common Operation- *Newsweek*, 31:46. August 1, 1988.

18. Chaitman, Bernard R. More on the Saga of Routine Emergency Coronary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *J. Am. College of Cardiol.* 13: 1260-1261. N° 6. May, 1989.

19. Chatterjee, Kanu Is There Any Long-Term Benefit From Coronary Artery Bypass Surgery? *J. Am Colleg of Cardiology*, 12:881-882. N° 4. Oct. 1988.

20. Chu, Alan Reperfusion Alters the Relation Between Blood Flow and the Remaining Myocardial Infarction. *Circulation*, 79: 884-889. N° 4. April, 1989.

21. Dauchin, Nicolas et al. Significance of Spontaneous Obstruction of High Degree Coronary Artery Stenoses Between Diagnostic Angiography and Later P.T.C.A. *Am J. of Cardiology*. 63: 660-662. N° 11. March 15, 1989.

22. Deutsch, Ezra et al. Coronary Artery Bypass Surgery in Patients on Chronic Hemodialysis *Ann. of Internal Medicine*, 110:369-372 NO. 5. 1 March, 1989.

23. Editorial Re Stenosis following Angioplasty. *Lancet* 19, No. 2: 1440, Dec. 1987.

24. Ellis, Stepen y otros. Prediction of Risk of Anterior

Myocardial Infraction by Lesion Severity and Measurement Method of Stenoses in the Left Anterior Descending Coronary Distribution: A Cass Registry Study. *J. Am. Coll of Cardiology II*, N° 5:908-916 May, 1988.

25. Ellis, Steplen G. Intracoronary Stents: Will they Fulfill their Promise as an Adjunct to Angioplasty? *J. of the Am. College of Cardiology*, 13: 1425-1430 N° 6. May. 1989.

26. Ellis, Stephen G. et al. Recurrent Ischemia without warring: Analysis of Risk Factor for In-hospital Ischemic Events Followings Succesful Thrombolysis with Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Circulation* 80:1159-59-64 N° 5 Nov. 1989.

27. Erbel, Raimund, et al. Long-term Results of Thrombolytic Therapy with and without Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *J. of the Am. Coll of Cardiology*, 14: 273-285. N° 2, August, 1989.

28. Fischell, Tim A. Coronary Artery Vasoconstriction Routinarily occurs after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Quantitativa Arteriographic Analisis. *Circulation*, 78: 1323-1334 N° 6. December, 1988.

29. Fischell, Tim A. et al. Occlusive Coronary-artery Spasm as a cause of Acute Myocardial Infarction after coronary-artery by pass grafting. *New England J. of Med.* 302:400-401. No. 6. Feb. 9, 1989.

30. Fujiwara, Hisayoshi et al. (Japon) Acceleration of Cell Necrosis Following Reperfusion after Ischemia in the Pig Heart without Collateral Circulation. *Am J. of Cardiology*, 63 N° 10. March, 1989.

31. Gershlick, A.H. Long term Clinical Outcome of Coronary Surgery and Assessment of the benefit obtained with postoperative Aspirine and Dipiridamol. *British Heart Journal*. 60 N° 2:111-116. August, 1988.

32. Gertz, S. David, Eugene Braunwald, et al. Cardiac Morphologic Finding in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Am J. of Cardiol.* 65: 953-61. N° 15, April 15, 1990.

33. Goldbaum, T.S. Acute Occlusion following Successful Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 15 N° 60:1217. Nov. 1987.

34. Gravenis, Michael B. Editorial The enigma of restenosis after percutaneous trasluminar coronary angioplasty. *The Am. Jorunal of Cardiovascular Pathology* 2. No. 1:1-5, April, 1988.

35. Hamad, N. Left Main Coronary Artery Stenosis as a late Complication of Percutaneous Trasluminal Coronary Angioplasty. *Am J. Cardiol.* 15 N° 60:1183-4 Nov. 1987.

36. Hatcher, Charles There is Life Outside the Operating

Room. *Annals of Thoracic Surgery* 45:118. April, 1988.

37. Hochberg, Mark S. Coronary Angioplasty versus Coronary Bypass: Three-year follow-up of a matched series of 250 patients. *The J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 97: 496-502. N° 4. April, 1989.

38. Holmes, David R. et al. Comparison of Complications During P.T.C.A. from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986. The National Heart, Lung & Blood Inst. P.T.C.A. Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 12: 1149-1155. N° 5. (Nov.) 1988.

39. Holmes, David R. & Topol, Eric J. Reperfusion Momentum: Lesson From the Randomized Trial of Immediate Coronary Angioplasty for Myocardial Infarction. *J. Am College of Cardiol.* 14:1572-8. N° 6. Nov. 15, 1989.

40. Honan, Michael B. et al. Exercise Treadmill Testing is a Poor Predictor of Anatomic Restenosis after Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 80: 1585-94. N° 6. Dec. 1989.

41. Hueb, Whady et al. Two-to Eight-year Survival Rate in Patients who Refused Coronary Artery Bypass Grafting. *Am. J. of Cardiology*, 63: 155-159. N° 3. January 15, 1989.

42. ISIS-2 (International Study of Infarct Survival) 2 Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither, among 17,187 cases of Suspected Acute Myocardial Infarction. *The Lancet* II: 1-12 N° 8607. Aug. 13. 1988.

43. Jaen, Rubén-Meeting Anual de la Am. Heart Ass. 1989. El Dr. Juan Colán. Llegó hace 10 días del Meeting. Se presentó estadística de la Cleveland Clinic de 1.500 casos de angioplastia, con un 75% de obstrucción, al año.

44. Karder, Nathan H. et al. A Randomized Pilot Trial of Brief versus Prolonged Heparin after Successful Reperfusion in Acute Myocardial Infarction. *Am J. of Cardiol.* 65: 139-42. Jan. 15, 1990.

45. King III, Spencer B. Vascular Stents and Atherosclerosis *Circulation*, 79: 460-462 N° 2. February, 1989.

46. King III, Spencer B. & Talley Coronary Arteriography and Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty- Changing Patterns of Use and Results. *circulation*, 79:1-19. 1-23 NO. 6. June, 1989.

47. Klein, Lloyds W. & Rosenblum. Restenosis after Successful Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Progress in Cardiovascular Disease*. 32:365-82 N° 5. March-April, 1990.

48. Langone, John. When Less May be More. A Heart Study finds drugs as effective as invasive methods - *TIME International* (New England J. of Med. una semana atras) 12:45 March 20, 1989.

49. Langsjoen, Per H. (Australia) The Value of Reducing

Blood Viscosity in Acute Myocardial Infarction. *Biblioteca Anatómica*, 11:180-4 N° 2, 1973.

50. Lauer, Michael S. Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Surgery. *progress in Cardiovascular Diseases*, 31:367-378 N° 5. March-April, 1989.

51. Lavie, C.J. & Gersh, Bernard-Acute Myocardial Infarction: Initial Manifestations, Management, and Prognosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 65:531-49. April, 1990.

52. Lavie, C.J. & Gersh, Bernard. Reperfusion in Acute Myocardial Infarction. *Mayo Clinic Proceedings*, 65: 549-64. April, 1990.

53. Lazar, H.L. Determinants of Myocardial Infarction Following Emergency Coronary Artery Bypass for Failed Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty - *Ann. Thoracic Surg.* 44:646-50. Dec. 1987.

54. Leaf, Alexander - Management of Hypercholesterolemia: Are Preventive Interventions Advisable? *N.E. J. of Med.* 32:380-383. N° 10. Sept. 1989.

55. Little, William C. et al. - Can Coronary Angiography Predict the Site of a Subsequent Myocardial Infarction in Patients with Mild - to Moderate Coronary Artery Disease? - *circulation*, 78: 157-1167. N° 5. Nov. 1988.

56. Liu, Ming Wei - Restenosis after Coronary Angioplasty - Potential Biologic Determinants and Role of Intimal Hyperplasia . *Circulation*, 79:1374-1385. No. 6. June, 1989.

57. Lozano W., Jose R. et al. Trombolisis en el Infarto Agudo del Miocardio. *Revista del Centro Médico*, 35:77-84 N° 2, Mayo, 1989.

58. Lukas Laskey, Mary Ann - Influence of Heparin Therapy on P.T.C.A. outcome in Patients with coronary Arterial Thrombus. *Am J. of Cardiol.* 65:179-82 Jan. 15, 1990.

59. Lurie, Aubrey A. et al. Coagulation and Fibrinolytic Changes in Evolving Acute Myocardial Infarction by High-dose Brief-duration Intracoronary or Intravenous Streptokinase. *Am J. Clin. Path.* 93:246-51. Feb. 1990.

60. Lusher Thomas F. et al. Endotelial control of Vascular Tone in Large and Small Coronary Arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 15: 519-27 N° 3. March 1, 1990.

61. Mamán, Alberto & Apollonia, Blanca. Microcirculación, Agregación Globular y trombosis. *Boletín (Hops. R.B.G.)*, 5:9 (Mayo-Oct.) 1970.

62. Mamán, Alberti & Apollonia, B. Microcirculación, Utilidad Clínica de su Estudio, Especialmente en Relación con Afecciones del Sistema Cardiovascular. *Boletín (Hosp. R.B.G.)* 5:12 (Mayo-Oct). 1970.

63. Mamán, Alberto. Utilidad y Planificación de un

Laboratorio para el Estudio de la Microcirculación. *Acta Méd. Ven.* 18:128 (Mar-Abr), 1971.

64. Mamán, Alberto. Conceptos Recientes sobre Coagulación Intra-vascular (Tixotropismo y Microcirculación). *El Médico de Argentina*, 10:29 (abril), 1972.

65. Mc Ewan J. et al. Intracoronary Infusion of Vaso active Peptides. *The Lancet*, 8672:1165. N° 2, Nov. 1989.

66. Miyauchi, Masayuki & Shionoya, Shigehiko and Its Role in Progression of Arteriosclerotic Lesions. *Angiology*, 39: 881-890. N° 10, October, 1988.

67. Mock, Michael B. The "Second Generation" NHLBI Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Have We Established the Role for PTCA in Treating Coronary Artery Disease? *Circulation*, 80:700-2. N° 3. Sept. 1989.

68. Monroe W., Constance. The Appropriateness of Performing Coronary Artery Bypass Surgery. *J.A.M.A.* 22-29:505-509. July. 1988.

69. Mueller, Hiltrud S. Tratamiento del Infarto Miocárdico Agudo. Shoemaker, Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. p. 527-8 Editorial Médica Panamericana., 1985.

70. Myles, Jonathan L. & Ratliff. Mechanisms of Vessel Injury during Percutaneous Transluminal Angioplasty of Sphenous Vein Bypass Grafts and Coronary Artery. *Am. J. of Cardiovascular Pathology*, 2 No. 2:133-136, 1988.

71. Norell, Michael S. Protective effect of Collateral Vessels during Coronary Angioplasty. *Br. Heart J.* 62:241-5. Oct. 1989.

72. Oberman, Albert. Does Cardiac Rehabilitation Increase Long-Term Survival After Myocardial Infarction? *Circulation*, 80:416-417. N° 2. August, 1989.

73. Obregón, Oswaldo (Políclinica Santiago de León). Nuevos conceptos sobre Factores de Riesgo en la Enfermedad Coronaria. Importancia de la HDL. Simposio sobre "Factores de Riesgos de Enfermedades Cardiovasculares". Centro Médico Docente La Trinidad. 26 May, 1990.

74. Okeefe, James H. et al. Safety and Efficacy of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Performed at time of Diagnostic Catheterization, compared with that Performed at other Time. *Am J. of Cardiology*, 63: 29-29 N° 1. January, 1989.

75. Pabón, Mariahé. El By-Pass No es tan Seguro como lo Pintan. *El Universal*. 24 de Agosto. 1988.

76. Perry, R.A. et al. Coronary Angioplasty in Unstable Angina and Stable Angina: a Comparison of Success and Complications. *British Heart J.* 60: 367-372. N° 5. Nov. 1988.

77. Richardson, S. Geoffrey et al. Pathological Changes after Intravenous Streptokinase Treatment in Eight Patients

with Acute Myocardial Infarction. *British Medical J.* 61: 309-315. N° 5. May, 1989.

78. Ron Pedrique, Miguel. Lípidos Marinos y Atherosclerosis. (Lesión del endotelio.) *Medicina Interna (Organo de la Soc. Ven. de Med. Int)* 2:221-5. N° 4, 1986.

79. Rentrop, K. Peter et al. Serial angiographic assessment of Coronary Artery Obstruction and Collateral Flow in Ac. M.I. Report from the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Tial. *Circulation*. 80:1167-75 N° 5. Nov., 1989.

80. Rosman, Howard S. et al. Cholesterol Embolization: Clinical Findings and Implications. *J. Am. Coll. of Cardiol.* 15:1296-9. N° 6. May. 1990.

81. Russell, Richard O. Jr. Return to Work after Coronary Bypass Surgery and Quality of Life. *Quality of Life and Cardiovascular Care*; 1. N° 2:55-60, 1984.

82. Samborn, Timothy A. Percutaneous Peripheral Atherectomy: Wath are its Indications? *J. Am. Coll of Cardiol.* 15:689-90. N° 3. March 1, 1990.

83. Schatz, Richard A. A View of Vascular Stents. *Circulation*, 79:445-457. N° 2 February, 1989.

84. Selzer, Arthur. Does Trombolytic Therapy Reduce Infarct Size?. *J. Am. Colleg. of Cardiol.* 13:1431-1433. N° 6. May, 1989.

85. Sethi, Gulshan K. et al. Implications of Preoperative Administration of Aspirin in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *J.A.C.C.* 15:15-20. N° 1. January, 1990.

86. Shaper, Wolfgang et al. The Collateral Circulation of the Heart. *Progress in Cardiovascular Disease*, 31:57-77. July-Aug. 1988.

87. Shapiro, Lee S. Cholesterol Embolization after Treatment with Tissue Plasminogen Activator. *The N.E.J. of Med.* 321:1270. N° 18. Nov. 2, 1989.

88. Siguart, Ulrich et al. Emergency Stenting for Acute Occlusion After Coronary Balloon Angioplasty. *circulation*, 78:1121-1127. N° 5, Nov. 1988.

89. Simoon, Maarten L. et al. Long-Term benefit of Early Thrombolytic Therapy in Patients with Ac.M.I.: 5 year follow-up of a Trial conduced by the Inter-university Cardiology Institute of Netherlands. *J. Am. Coll. of Cardiol.* 14:1609-17. N° 7. Dec. 1989.

90. Slack, John D. Pinkerton, Cass A. Subacute Left Main Coronary Stenosis: An Unusual but Serious Complication of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, *Angiology*, 36. N° 2:130-136. (February), 1985.

91. Sundram, Pannambalam et al. Benefits of the Perfusion Catheter for Emergency Coronary Artery Grafting after Failed Percutaneous Transluminal Coronary

Angioplasty. *Am J. of Cardiology*, 63:282-285. N° 5. February 1, 1989.

92. Talley, J. David & King III, et al. Coronary Artery By pass Surgery after Failed Elective Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Status report. *Circulation*, 79:1-127 - 1-131. N° 6. June, 1989.

93. Taylor, Herman A. et al. Asimptomatic left Main Coronary Artery Disease in the Coronary Artery Surgery Study (Cass) Registry. *Circulation*, 79:1171-1179. N° 6. June, 1989.

94. Timi Study Group. Comparison of Invasive and Conservative Strategies after Treatment with Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Myocardial Infarction: Results of Thrombolysis in M.I. (TIMI) Phase II Trial *N.E.J. Med.* 320:618-27 N° 10. March 9, 1989.

95. Titus, Jack L. The Heart after Surgery for Ischemic Heart Disease. *Am. J. of Cardiovascular Pathology*, 1 N° 3:339-352, 1988.

96. Topol, Eric J. Coronary Angioplasty for Acute Miocardial Infarction. *Annal of Int. Med.* 15:970-80. Dec. 1988.

97. Vogel, Robert A. A Symposium: Interventional Cardiology, at a Crossroad Diagnostic and Therapeutics. *Am. J. of Cardiol.* 62:, N° 18. (Suplemento, Dec. 6) 1988.

98. Waller, Bruce F. "Crackers, Breakes, Stretchers,

Drillers, Scrapers, Shavers, Burners, Welders and Melters" The Future treatment of Atherosclerotic Coronary Artery Diesase? A Clinical-Morphologic Assessment. *J. Am. Coll. of card.* 13:969-987. N° 5. April, 1989.

99. Weintraub, William S. et al. Changing Use of Coronary Angioplasty and Coronary Bypass Surgery in the Treatment of Chronic Coronary Artery Disease. *Am. J. of Cardiol.* 65:183-7. Jan. 15, 1990.

100. Wertheimer, J. Coronary Rupture and Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty *Am. Heart J.* 114:1528 Dec. 1987.

101. Wilson, Robert F. Effect of Coronary Bypass Surgery and Angioplasty on Coronary Blood Flow and on Flow Reserve. *Progress in Cardiovascular Disease*, 31:95-114. Sept.-Oct. 1988.

102. Wiseman, Alan, Waters, et al. Long Prognosis after Nyocardial Infarction in Patients with Previous Coronary Artery Bypass Surgery. *J. of Am. college of Cardiol.* 12:873-880. N° 12. October, 1988.

103. Wittels, Ellison H., Gotto, A.M. et al. Medical Cost of Coronary Artery Disease in the United States. *Am J. of Cardiol* 65:432-40 N° 7. Feb. 15, 1990.

104. Wyman, R. Michael et al. Courrent Complications of Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization *J. Am. College of Cardiology.* 12:1400-1406, 1988.