

Métodos no invasivos de valorar la reperfusión en el infarto agudo de miocardio: enzimas y gammagrafía cardíaca con MIBI-SPECT

Juan José Araiz Burdio, Gonzalo Rodrigo Trallero, José Luis Calderero Abad, Antonio Millastre Benito, Emilia Civeira Murillo y Miguel Ángel Suárez Pinilla

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

enzimas/ fibrinólisis/ gammagrafía/ gammagrafía de perfusión/ infarto de miocardio/ nitratos/ revascularización miocárdica

Introducción. Diversos estudios señalan la importancia de la denominada angioplastia o fibrinólisis de rescate en el caso de que la trombólisis haya sido ineficaz en el infarto agudo de miocardio. Para ello es necesario disponer de nuevos métodos no invasivos de valorar la reperfusión, que documenten de forma segura que dicho tratamiento no ha sido efectivo.

Pacientes y método. Presentamos un trabajo basado en la valoración de pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con fibrinólisis o sin fibrinólisis. Se realizaron perfiles enzimáticos cardíacos de creatinfosfocinasa y su fracción MB (tiempos, pico y la constante de elevación enzimática tiempo-actividad: K_1). Con gammagrafías cardíacas con isonitrilos pre y postratamiento se calculaban el miocardio en riesgo, el salvado y la relación entre ambos.

Resultados. En los pacientes con infarto tratados con fibrinólisis el miocardio salvado fue superior (8,3% frente a 3,0%; $p < 0,05$). Considerando que una mejoría en el defecto de perfusión (miocardio salvado/miocardio en riesgo) mayor del 30% puede considerarse como reperfusión efectiva, vemos que en el grupo de pacientes con infartos tratados con fibrinólisis se necesitó reperfusión en el 45,8%, y del grupo sometidos a tratamiento convencional únicamente en el 6,7%. Los pacientes tratados con trombólisis presentan unos tiempos elevación-pico y dolor-pico mucho más cortos, tanto para la creatinfosfocinasa ($p < 0,0001$) como para la MB ($p < 0,001$). Los pacientes sometidos a reperfusión presentan un rápido incremento de la actividad enzimática, como lo demuestran las variables tiempo dolor-pico y la constante de aparición enzimática tiempo-actividad, con diferencias muy significativas para esta última ($p < 0,0001$). Respecto de la gammagrafía, unos valores de K_1 mayores o iguales de 0,19 para la creatinfosfocinasa y 0,14 para la MB, obtuvieron una sensibilidad del 83% y del 91% y una especificidad del 85% y del 80%, respectivamente, en predecir la reperfusión.

Conclusiones. Creemos que tanto la gammagrafía cardíaca con isonitrilos como la determinación de la constante de aparición enzimática tiempo-actividad pueden ser útiles en la monitorización del tratamiento fibrinolítico en pacientes con infarto. Son necesarios nuevos estudios que valoren estos mismos aspectos, con un menor número de determinaciones enzimáticas.

NON-INVASIVE METHODS TO ASSESS REPERFUSION IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: ENZYMES AND CARDIAC IMAGING GAMMAGRAPHY WITH MIBI-SPECT

Introduction. Several studies point out the importance of what is called rescue angioplasty or fibrinolysis when thrombolysis has been ineffective in acute myocardial infarction. Therefore, it is necessary to make use of new non-invasive methods to assess reperfusion and to safely establish that such a treatment has not been effective.

Patients and method. We present a work which is based on the assessment of patients with acute myocardial infarction treated with or without fibrinolysis. After determining cardiac enzymatic profiles of creatin kinase and MB isoform (time course, peak, appearance rate constant time-activity: K_1). With cardiac imaging gammagraphies ^{99m}Tc -isonitrile-single-photon emission computed tomography pre and post treatment after to calculating myocardium at risk, salvage and relationship.

Results. In patients treated with fibrinolysis, the salvage myocardium was higher (8.3% vs 3.0%; $p < 0.05$). Considering that an improvement in perfusion defect (salvaged myocardium/myocardium at risk) higher than 30% can be viewed as an effective reperfusion, we can see that the percentage in the group treated with fibrinolysis being 45.8%, and the percentage in the group under conventional treatment being just 6.7%. Patients with acute myocardial infarction treated with fibrinolysis show much shorter start of rise-peak time and pain-peak time, all this with very significant differences for the creatin kinase ($p < 0.0001$) as well as for the MB ($p < 0.001$). Patients with reperfusion show a

Correspondencia: Dr. J.J. Araiz Burdio.
Camino Molino, 33. 50162 Zaragoza.

Recibido el 29 de enero de 1998.

Aceptado para su publicación el 25 de mayo de 1998.

rapid increase in activity enzymatic, as demostred by the pain-peak time variable and the appearance rate constant time-activity (K_1), with very significant differences in the latter ($p < 0.0001$). In relation with gammgraphy, values of K_1 higher or equal to 0.19 for the creatin kinase and 0.14 for the MB isoform, achieved a sensibility of 83% and 91%, and a specificity of 85% and 80% respectively, to asses reperfusion.

Conclusion. We think that cardiac imaging gammagraphy with isonitriles as well as as determination of the appearance rate enzymatic constant time-activity, can be useful in monitoring treatment with fibrinolysis in infarction patients. New studies are needed to assess these same aspects, with a lesser number of enzymatic determinations.

Key words: *Acute myocardial infarction. Reperfusion. Fibrinolysis. Isonitrile.*

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 740-749)

INTRODUCCIÓN

En los últimos 30 años han sido muchos los trabajos que han determinado y confirmado internacionalmente la capacidad de la fibrinólisis para reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM)¹⁻³. La coronariografía es el único método directo que permite valorar la efectividad de la fibrinólisis, pero diversos estudios comprobaron que no debe realizarse sistemáticamente después de un IAM tratado con fibrinólisis⁴⁻⁷.

Por otra parte, existe un 25-30% de casos en los que no se consigue permeabilizar la arteria responsable del infarto (ARI), presentando este grupo de pacientes un peor pronóstico, con una mortalidad y una incidencia de muerte súbita dos o tres veces superior a los pacientes con ARI permeable^{8,9}. Por este motivo, diversos estudios señalan la importancia de la denominada angioplastia de rescate¹⁰⁻¹² en el caso de que la trombólisis haya sido ineficaz, ya que mejora el pronóstico de dichos pacientes. También la trombólisis de rescate con la readministración del mismo u otro agente fibrinolítico puede desempeñar un papel importante después de que un tratamiento fibrinolítico inicial haya fracasado^{13,14}.

Estos hechos determinan la necesidad de disponer de nuevos métodos de valorar la reperfusión que documenten de forma segura que dicho tratamiento no ha sido efectivo, sin la necesidad de practicar coronariografías sistemáticas¹⁵. Hasta la fecha se han descrito diferentes métodos no invasivos para valorar la efectividad de la fibrinólisis, tanto métodos clínicos (enzimáticos^{16,17} o electrocardiográficos^{18,19}), como métodos por imagen (gammagrafía^{20,21}, resonancia²² o ecocardiografía²³). Sin embargo, la búsqueda de métodos diagnósticos no invasivos, capaces de detectar con precisión y con alta reso-

lución temporal la reperfusión miocárdica es un problema no resuelto todavía y que, por tanto, continúa siendo una labor de investigación abierta.

Los denominados criterios clínicos de reperfusión y, en concreto, las determinaciones enzimáticas cardíacas están al alcance de todos los hospitales que realizan fibrinólisis i.v. y, por tanto, su validación pondría en mano de cualquier médico práctico una herramienta para determinar la existencia o no de reperfusión. La gammagrafía cardíaca con ^{99m}Tc-MIBI-SPECT combina las ventajas de un isótopo capaz de proporcionar imágenes de perfusión miocárdica con una captación miocárdica pasiva y que no presenta redistribución²⁴, junto con las derivadas de la técnica SPECT que aumenta significativamente los índices de valor diagnóstico en lo que se refiere a sensibilidad y especificidad.

Presentamos un trabajo realizado en pacientes con IAM tratados con o sin fibrinólisis, cuyo objetivo es estudiar la posible existencia de reperfusión mediante la determinación de perfiles enzimáticos cardíacos y la realización de gammagrafías cardíacas con ^{99m}Tc-MIBI-SPECT pre y postratamiento.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Se trata de un trabajo prospectivo y protocolizado realizado en pacientes con IAM. Un diagrama del protocolo utilizado se especifica en la [figura 1](#). A los pacientes se les realizó en el momento del ingreso en la UCI una historia clínica detallada, incluyéndose en el estudio los varones y mujeres con una edad igual o inferior a 75 años que presentaban una cardiopatía isquémica aguda. Se estudiaron 63 pacientes distribuidos en 2 grupos: 48 pacientes con IAM sometidos a tratamiento fibrinolítico según las indicaciones y contraindicaciones internacionalmente aceptadas²⁵⁻²⁷ (grupo A) y 15 pacientes con IAM en los que el tratamiento fibrinolítico no estaba indicado por la ausencia de criterios de inclusión o por la existencia de diferentes criterios de exclusión (grupo B).

Tratamiento fibrinolítico

A los pacientes englobados en el grupo A se les administraba tratamiento fibrinolítico con alguna de las siguientes pautas descritas previamente^{28,29}, a criterio del médico de plantilla responsable del enfermo: 1 mg/kg de peso de activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) más 1,5 MU de urocinasa (UK) (34 pacientes), o 30 mg de complejo activador estreptocinasa-plasminógeno anisoilado (APSAC) (12 pacientes) o 100 mg de rtPA (2 pacientes).

El tratamiento coadyuvante se realizó con heparina sódica en perfusión continua 1 h después de la finalizar el tratamiento fibrinolítico para mantener el tiempo

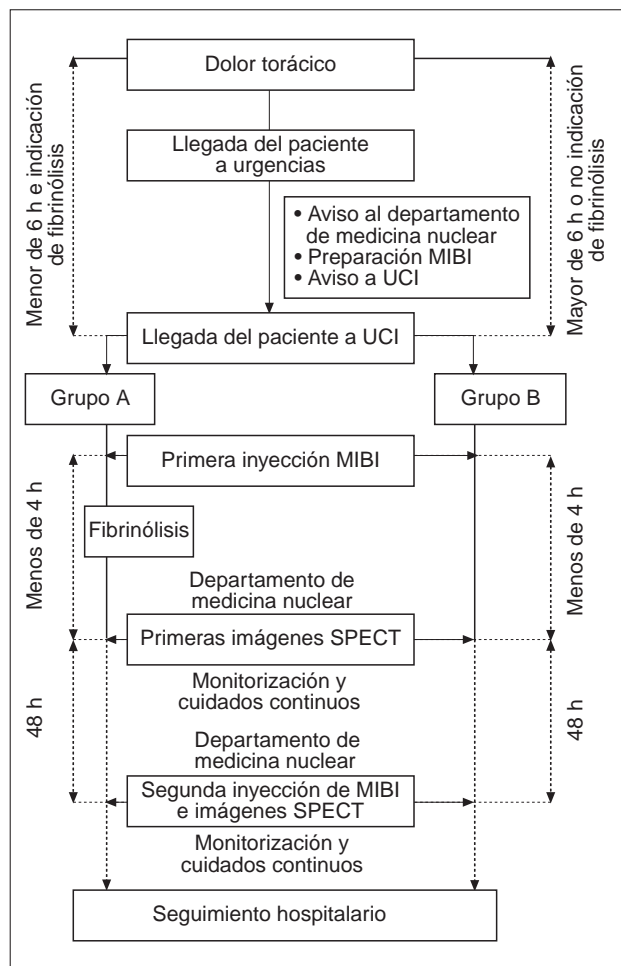


Fig. 1. Diagrama del protocolo.

de tromboplastina tisular activada (TTPa) alrededor de 1,5-2,5 veces el control. La utilización de aspirina, nitritos, betabloqueantes, antiarrítmicos y otros fármacos utilizados en la fase aguda del IAM se basó en las pautas aceptadas en la bibliografía internacional.

Perfil y cálculos enzimáticos

Se determinaron las siguientes enzimas: creatinfosfocinasa total (CPK), fracción MB de la creatinfosfocinasa (CK-MB), aspartato-amino-transferasa (AST-SGOT) y láctico deshidrogenasa (LDH). Todas estas enzimas eran determinadas al ingreso y a las 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48 y 72 h del inicio del dolor.

Con los perfiles enzimáticos de CPK y MB de cada paciente se calcularon individualmente las variables que se representan en la figura 2. Respecto de la constante de aparición enzimática tiempo-actividad (K_1) puede determinarse mediante ajuste a una función exponencial, o más sencillamente, por regresión lineal utilizando mínimos cuadrados sobre los logaritmos naturales de la actividad enzimática. El mejor tipo de ajuste se obtiene entre aquellos valores de la actividad

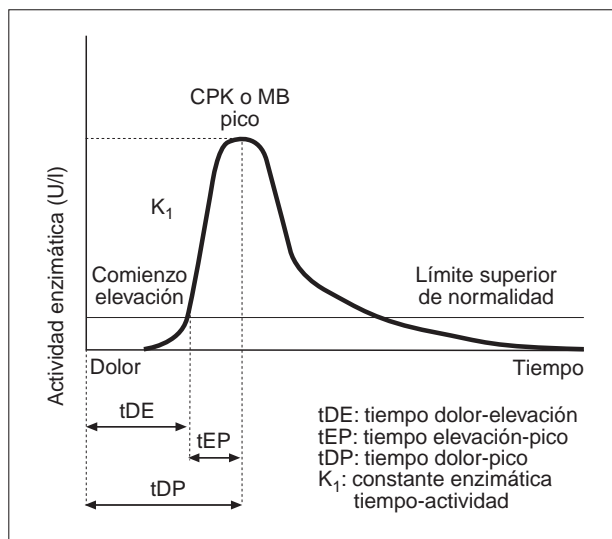


Fig. 2. Nomenclatura usada para las curvas de la actividad enzimática de CPK y MB.

comprendidos entre el doble del límite superior normal en suero y el 80% del valor máximo. El valor de la pendiente de la recta coincide con K_1 (método similar al descrito por Grande et al³⁰).

Estudios gammagráficos

Todas las exploraciones fueron obtenidas con una gammacámara rotatoria tipo Anger (Elscont Apex ZSP-G) unida en línea a un ordenador, mediante un convertidor analógico-digital de la misma firma comercial. Se utilizó $^{99m}\text{TcO}_4$ obtenido de los generadores de $^{99}\text{Mb}/^{99m}\text{Tc}$ (suministrados por las empresas Sorin, CIS y Nuclear Ibérica). El Tc-SestaMIBI fue obtenido de un equipo liofilizado comercializado por Du Pont Diagnostic Imaging División con el nombre de CardioliteTM.

Se practicaron dos exploraciones para las cuales se administró el MIBI a la cabecera de la cama en la UCI de la siguiente forma: primera inyección, inyección de 0,3 mCi/kg de peso (25-30 mCi) de ^{99m}Tc -SestaMIBI intravenoso en el momento del ingreso en bolo durante 5 min (en los pacientes del grupo A inmediatamente antes de la fibrinólisis) y segunda inyección, inyección de 0,3 mCi/kg de peso (25-30 mCi) de ^{99m}Tc -SestaMIBI intravenoso en bolo durante 5 min, en el segundo día de evolución.

El traslado de los pacientes desde la UCI hasta el servicio de medicina nuclear para la adquisición de imágenes se realizó con monitorización cardiovascular continua. Durante la adquisición de imágenes el paciente se situaba en posición supina, recostado en una camilla, sobre la cual se colocaba una cubierta que disponía de sistema de fijación. Las imágenes adquiridas por el computador fueron almacenadas en una matriz digital de $64 \times 64 \times 8$. Utilizamos una órbita circular con un arco de giro de 180° , desde 45° oblicua

anterior derecha a 45° oblicua posterior izquierda. Se registraron 60 proyecciones en un arco de 180°, lo que significa una imagen cada 3°.

Después de la adquisición de datos se procedió a la reconstrucción mediante un ordenador, obteniéndose los diferentes cortes o proyecciones del corazón que proporciona el método SPECT. También se practicó un análisis cuantitativo de las imágenes mediante la generación de la imagen en «ojo de buey». Para el análisis del estudio gammagráfico se utilizaron la imagen del eje largo vertical, la imagen del eje largo horizontal y 3 secciones del eje corto o coronal (sección apical, media y basal). De esta forma se disponía de 5 secciones o imágenes cardíacas divididas cada una de ellas en una serie de segmentos hasta un total de 29 segmentos. Sobre estos segmentos se realizó un análisis semicuantitativo que consistía en la asignación a cada segmento de una puntuación en función del grado de perfusión (perfusión normal, 5; hipoperfusión ligera, 4; hipoperfusión moderada, 3; hipoperfusión intensa, 2, y ausencia de perfusión, 1). La puntuación podía variar entre unos límites extremos desde un máximo de 145 que correspondería a un gammagrafía normal hasta un mínimo de 29.

Con la puntuación obtenida en cada una de las exploraciones gammagráficas se obtenían dos *scores* o índices de perfusión (IP) pre (IP₁) y postratamiento (IP₂), a partir de los cuales se derivaban una serie de variables según los cálculos definidos a continuación: porcentaje de perfusión pre y postratamiento (%IP_{1,2} = IP × 100 / 145); miocardio en riesgo (MR = 100 – %IP₁); miocardio salvado (MS = %IP₂ – %IP₁); miocardio salvado respecto al de riesgo (MS/MR = MS × 100 / MR); miocardio residual (MRe = 100 – %IP₂). Se consideró la existencia de reperfusión gammagráfica cuando la relación MS/MR era mayor o igual al 30%³¹.

Metodología estadística

Se ha realizado un tratamiento de datos estadístico-descriptivo, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. La comparación entre variables se realizó mediante pruebas paramétricas (ANOVA y de la t de Student) y no paramétricas. Se ha calculado el valor diagnóstico de los criterios enzimáticos de reperfusión respecto de la gammagrafía cardíaca, estableciendo los siguientes índices: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Pacientes

Las características basales de los pacientes con IAM al ingreso y la evolución clínica intrahospitalaria se exponen en las **tablas 1 y 2**, respectivamente. Las cau-

TABLA 1
Características basales de los pacientes con IAM

	Grupo A (n = 48)		Grupo B (n = 15)		P
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Sexo					
Varones	42	87,5	14	93,3	NS
Mujeres	6	12,5	1	6,6	NS
Edad (años)	60,0 ± 9,70		61,6 ± 6,70		NS
Antecedentes					
Tabaquismo	32	66,6	13	86,6	NS
HTA	17	35,4	8	53,3	NS
HLP	18	37,5	6	40,0	NS
Diabetes	12	25,0	3	20,0	NS
Angina estable	8	16,6	4	26,6	NS
Angina inestable	20	39,5	3	20,0	NS
IAM previo	5*	10,4	0		NS
Tratamientos previos					
Diuréticos	2	4,1	0		NS
IECA	1	2,0	0		NS
Betabloqueantes	2	4,1	0		NS
Antagonistas Ca ⁺⁺	4	8,3	1	6,6	NS
Nitritos	2	4,1	1	6,6	NS
Antiagregantes	7	14,5	1	6,6	NS
ACTP	1	2,0	0		NS
Localización del IAM					
Inferior	30	62,5	9	60,0	NS
Anterior	18	37,5	6	40,0	NS
NYHA previa					
I	48	100	15	100	NS
Killip al ingreso					
I	48	100	14	93,4	NS
II	0		1	6,6	NS
Datos hemodinámicos					
Presión sistólica (mmHg)	139,6 ± 20,6		127,6 ± 20,6		NS
Presión diastólica (mmHg)	80,1 ± 17,3		77,0 ± 14,1		NS
Pulso (lat/min)	80,0 ± 17,1		74,4 ± 15,6		NS

Grupo A: infartos tratados con fibrinólisis; grupo B: infartos con tratamiento convencional; *4 IAM previos sin onda Q; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; HLP: hiperlipoproteinemia; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; NS: no significativo.

sas que motivaron la no indicación y/o contraindicación para la fibrinólisis en el grupo B fueron las siguientes: tiempo de evolución mayor de 6 h (8 pacientes), inyecciones intramusculares recientes (1 paciente), úlcus en fase activa (1 paciente), cirugía reciente (2 pacientes), negativa del paciente (1 paciente) y varios motivos (2 pacientes). De las tablas se deduce que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B. Es necesario hacer la salvedad del tiempo de evolución, pues en el grupo B existen 8 pacientes a los que no se trató con fibrinólisis precisamente porque presentaban un período de evolución superior a 6 h. Por este motivo, para algunos análisis dentro del grupo B se diferencian dos sub-

TABLA 2
Evolución clínica intrahospitalaria
de los pacientes con IAM

	Grupo A (n = 48)		Grupo B (n = 15)		p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Killip máximo					NS
I	41	85,4	11	73,3	
II	4	8,3	2	13,3	
III	2	4,1	1	6,6	
IV	1	2,0	1	6,6	
Pericarditis	2	4,1	2	13,3	NS
Hemorragias					NS
No	40	83,3	15	100	
Sí	18	16,7	0		
Angina post-IAM					NS
No	42	87,5	11	73,3	
Sí	6	12,5	4	26,7	
Reinfarto					NS
No	44	91,6	12	80,0	
Sí	4	8,4	3	20,0	
ACVA					NS
No	48	100	14	93,3	
Sí			1	6,6	
Mortalidad					NS
No	46	95,8	14	93,3	
Sí	2	4,1	1	6,6	
Estancia en la UCI	4,1 ± 2,5		4,7 ± 1,9		NS

Grupo A: infartos tratados con fibrinólisis; grupo B: infartos con tratamiento convencional; ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

TABLA 3
Hallazgos gammagráficos

	Grupo A (n = 48)	Grupo B (n = 15)	p
	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	
IP 1	102,9 ± 18,41*	105,4 ± 26,77**	NS
IP 2	115,0 ± 21,35*	109,9 ± 24,89**	NS
Miocardio en riesgo (%)	28,9 ± 12,6	27,2 ± 18,4	NS
Miocardio salvado (%)	8,3 ± 8,9	3,0 ± 4,0	< 0,05
MS/MR (%)	35,1 ± 33,5	22,2 ± 32,0	< 0,05

Grupo A: infartos tratados con fibrinólisis; grupo B: infartos con tratamiento convencional; IP 1 e IP 2, índice de perfusión al ingreso y a las 48 h, respectivamente; MS/MR, porcentaje de miocardio salvado con respecto al de riesgo; $\bar{X} \pm DE$, media ± desviación estándar; NS: no significativo; test de la t apareado (IP1 frente a IP2): *p < 0,0001; **p = 0,02.

grupos: B < 6 h, constituido por los 7 pacientes que ingresaron con un período de evolución inferior a 6 h y B > 6 h, constituido por los 8 pacientes que ingresaron con un período de evolución superior a 6 h.

Hallazgos gammagráficos globales

Los resultados de las exploraciones gammagráficas se exponen en la [tabla 3](#). De dicha tabla destaca cómo

TABLA 4
Reperusión gammagráfica

	Grupo A (n = 48)		Grupo B (n = 15)	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Reperusión				
Sí	22	45,8	1	6,7
No	26	54,2	14	93,3

Valor de p (χ^2) < 0,0001; grupo A: infartos tratados con fibrinólisis; grupo B: infartos con tratamiento convencional.

los pacientes con IAM tratados con fibrinólisis presentan unas cifras de miocardio salvado superiores (8,3% frente al 3,0%) con una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05). Paralelamente, los pacientes del grupo A, partiendo de un estado de perfusión inferior, llegan a un estado de perfusión mejor (p < 0,0001) que los pacientes del grupo B.

Considerando que una mejoría en el defecto de perfusión (MS/MR) mayor del 30% puede considerarse como reperusión efectiva, podemos ver el porcentaje de reperusión gammagráfica por grupos ([tabla 4](#)).

Perfil enzimático

Para el análisis general del perfil enzimático por grupos se diferencian dos subgrupos dentro del grupo B por las razones anteriormente mencionadas. La curva enzimática de los pacientes con IAM tratados con fibrinólisis (grupo A) es mucho más rápida que la del grupo B ([tabla 5](#) y [figs. 3 y 4](#)), como lo demuestra el hecho de que los tiempos elevación-pico (tEP) y dolor-pico (tDP) son mucho más cortos, todo ello con diferencias estadísticamente significativas tanto para la CPK (p < 0,0001) como para la MB (p < 0,001). Los valores de K_1 más altos en el grupo A con diferencias estadísticamente significativas apoyan estos hallazgos.

Se analizaron las curvas enzimáticas en función de la existencia de reperusión gammagráfica ([tabla 6](#) y [figs. 5 y 6](#)). La diferencia fundamental entre las curvas enzimáticas de CPK y MB de los pacientes sometidos a reperusión y no sometidos a reperusión es que los primeros presentan una velocidad de ascenso mucho mayor, como lo demuestran las variables tiempo dolor-pico (tDP) y la constante de aparición enzimática tiempo-actividad (K_1), con diferencias muy significativas para esta última (p < 0,0001).

A la vista de las diferencias observadas respecto de los valores de la constante de aparición enzimática (K_1) en los grupos con reperusión gammagráfica o sin ella, se calcularon la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de dicha variable respecto de la gammagrafía. Para ello, el punto de corte se estable-

TABLA 5
Perfil enzimático de los pacientes con IAM

	Grupo A (n = 48) X̄ ± DE	p A frente a B < 6 h	Grupo B (n = 7) X̄ ± DE	p B < 6 h frente a > 6 h	Grupo B > 6 h (n = 8) X̄ ± DE
Tiempo DI (min)	187,6 ± 98,55	NS	190,7 ± 139,8	< 0,0001	1.008,7 ± 288,61
CK pico	1.614,1 ± 655,53	NS	1.424,5 ± 767,82	NS	1.584,3 ± 709,85
Tiempos de CPK (min)					
tDE	368,0 ± 112,2	NS	458,0 ± 169,6	NC	1.008,0 ± 288,61
tEP	508,7 ± 281,2	< 0,0001	1.005,0 ± 369,56	NC	136,2 ± 156,1
DP	877,1 ± 316,5	< 0,0001	1.463,5 ± 458,41	NS	1.145,0 ± 323,68
CPK ₁	0,262 ± 0,182	< 0,01	0,085 ± 0,053	NS	0,082 ± 0,051
MB pico	227,2 ± 131,7	NS	215,2 ± 134,4	NS	179,8 ± 84,7
Tiempos de MB (min)					
tDE	319,0 ± 115,5	NS	381,4 ± 148,9	NC	1.008,7 ± 228,61
tEP	458,1 ± 259,0	< 0,001	842,1 ± 349,4	NC	106,2 ± 156,4
tDP	777,1 ± 265,5	< 0,001	1.223,5 ± 410,04	NS	1.115,0 ± 353,06
MB K ₁	0,177 ± 0,104	< 0,05	0,089 ± 0,041	NS	0,084 ± 0,043

Grupo A: infartos tratados con fibrinólisis; grupo B < 6 h: infartos con tratamiento convencional con período de evolución inferior a 6 h; grupo B > 6 h: infartos con tratamiento convencional con período de evolución superior a 6 h; X̄ ± DE: media ± desviación estándar; tiempo DI: tiempo dolor-ingreso; tDE: tiempo dolor-elevación; tEP: tiempo elevación-pico; tDP: tiempo dolor-pico; NS: no significativo; NC: variables no comparables; min: minutos.

Fig. 3. Perfil enzimático de CPK (A frente a B < 6 h). Grupo A: infartos tratados con fibrinólisis; grupo B < 6 h: infartos con tratamiento convencional con período de evolución inferior a 6 horas, K₁: constante de aparición enzimática tiempo-actividad.

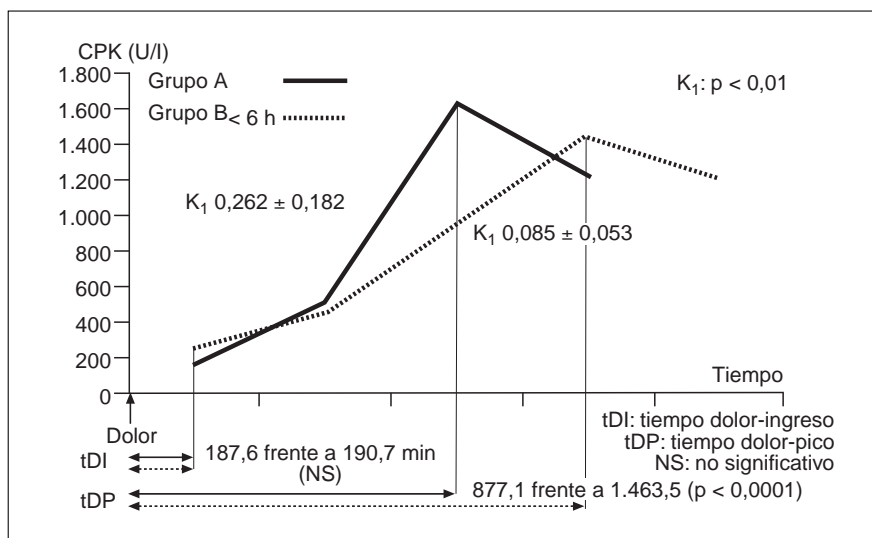


Fig. 4. Perfil enzimático de Mb (A frente a B < 6 h). Grupo A: infartos tratados con fibrinólisis; grupo B < 6 h: infartos con tratamiento convencional con período de evolución inferior a 6 h, K₁: constante de aparición enzimática tiempo-actividad.

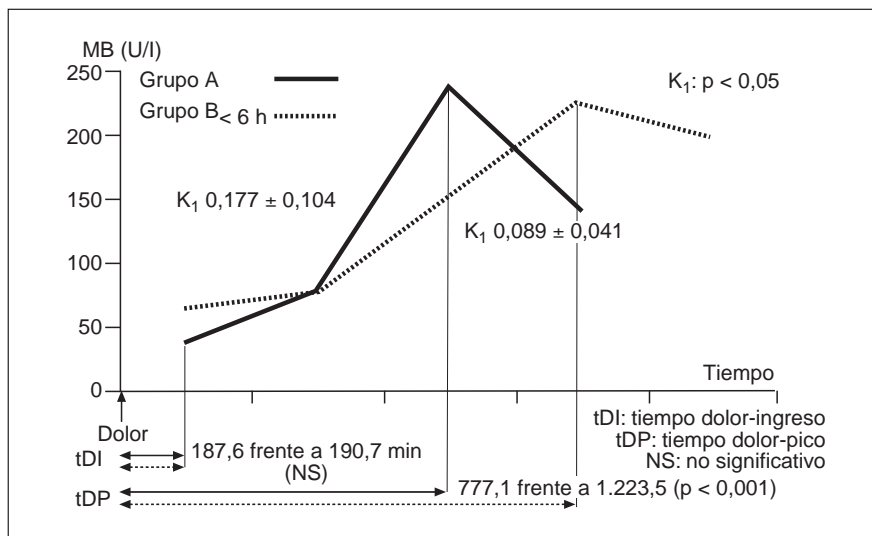


TABLA 6
Análisis de las curvas enzimáticas de CPK y MB
según la existencia de reperfusión gammagráfica

	Grupo reperfusión (n = 23) $\bar{X} \pm DE$	p	Grupo no reperfusión (n = 40) $\bar{X} \pm DE$
Tiempo DI (min)	185,2 ± 105,7	NS	190,0 ± 102,8
CPK pico	1.490,1 ± 591,2	NS	1.646,2 ± 705,9
Tiempos CPK (min)			
tDE*	369,1 ± 117,8	NS	387,6 ± 127,5
tEP*	476,0 ± 284,3	NS	640,7 ± 354,6
tDP	845,2 ± 355,6	0,038	1.051,7 ± 380,97
CPK K_1	0,367 ± 0,212	< 0,0001	0,134 ± 0,066
MB pico	182,9 ± 179,10	NS	241,1 ± 143,4
Tiempos MB (min)			
tDE*	320,2 ± 103,5	NS	331,8 ± 132,7
tEP*	431,0 ± 232,0	NS	561,5 ± 329,9
tDP	751,3 ± 267,9	0,032	937,7 ± 353,5
MB K_1	0,249 ± 0,105	< 0,0001	0,102 ± 0,042

*Cálculos realizados excluyendo a 8 pacientes del grupo no reperfusión por tiempo dolor-ingreso superior a 6 h; $\bar{X} \pm DE$: media ± desviación estándar; tiempo DI: tiempo dolor-ingreso; tDE: tiempo dolor-elevación; tEP: tiempo elevación-pico; tDP: tiempo dolor-pico; NS: no significativo; min: minutos.

ció como la media más una desviación estándar del grupo no reperfundido. Considerando un valor de K_1 mayor o igual de 0,19 para la CPK los valores diagnósticos fueron: S, 83%, E, 85%, VPP, 76% y VPN, 89%. Considerando un valor de K_1 mayor o igual de 0,14 para la MB los valores fueron: S, 91%, E, 80%, VPP, 72% y VPN, 94%.

DISCUSIÓN

Antes de profundizar en el análisis de los resultados derivados de este trabajo, creemos que es necesario se-

ñalar algunas de las limitaciones de las que puede adolecer el estudio. En primer lugar, el número de pacientes estudiados puede resultar limitado, sobre todo si lo comparamos con los estudios multicéntricos internacionales sobre tratamiento fibrinolítico que engloban series de decenas de miles de pacientes. La diversidad de los enfermos incluidos en el grupo B tiene una justificación evidente. En la actualidad, no es ético ni científico diseñar un grupo control de pacientes con IAM sin tratamiento fibrinolítico que reúna las mismas características que un grupo sometido a tratamiento fibrinolítico. Dicho grupo control sólo puede obtenerse incluyendo enfermos que ingresen con un período de evolución largo, o con diferentes contraindicaciones para la fibrinólisis.

Hallazgos gammagráficos

La gammagrafía cardíaca con ^{99m}Tc-MIBI-SPECT es válida para determinar la cantidad de miocardio hipoperfundido antes de la aplicación del tratamiento de reperfusión (miocardio en riesgo)^{32,33}, y dado que dicho isótopo no presenta redistribución, esto puede hacerse sin diferir la aplicación del tratamiento de reperfusión³⁴⁻³⁷. Posteriormente, mediante la administración de una segunda dosis de radiofármaco un tiempo después del tratamiento, se puede medir el tamaño definitivo del IAM y con ello cuantificar el miocardio salvado como consecuencia de la fibrinólisis y de esta forma predecir de una forma indirecta si se ha producido o no la reperfusión de la ARI^{33,38}. En nuestro estudio no se han encontrado diferencias muy acusadas, posiblemente debido al reducido número de pacientes recogidos en ambas series; en el grupo A existen enfermos reperfundidos y otros que no lo han sido, hecho que puede enmascarar los resultados globales y, sobre todo, como ya han referido el grupo de Wackers

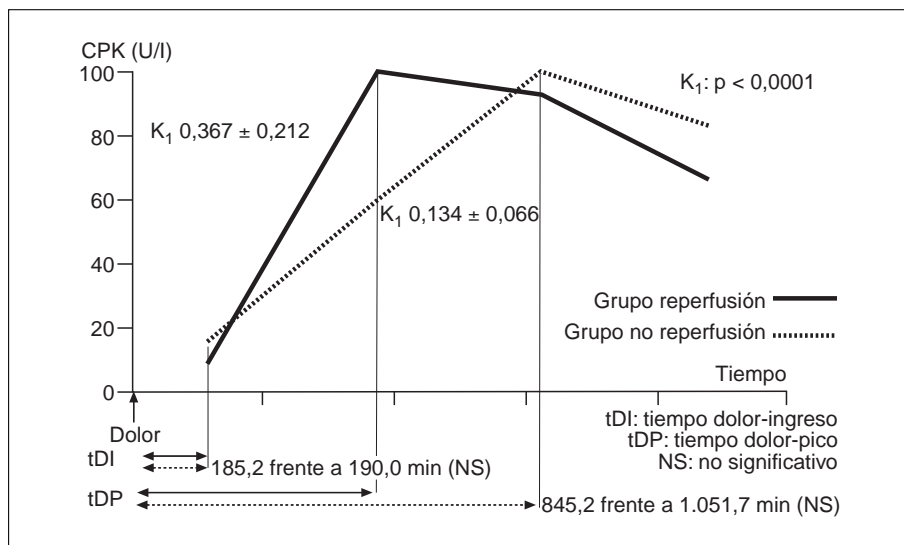


Fig. 5. Perfil enzimático de CPK (reperfusión frente a no reperfusión). Actividad de CPK como porcentaje del valor máximo. K_1 : constante de aparición enzimática tiempo-actividad.

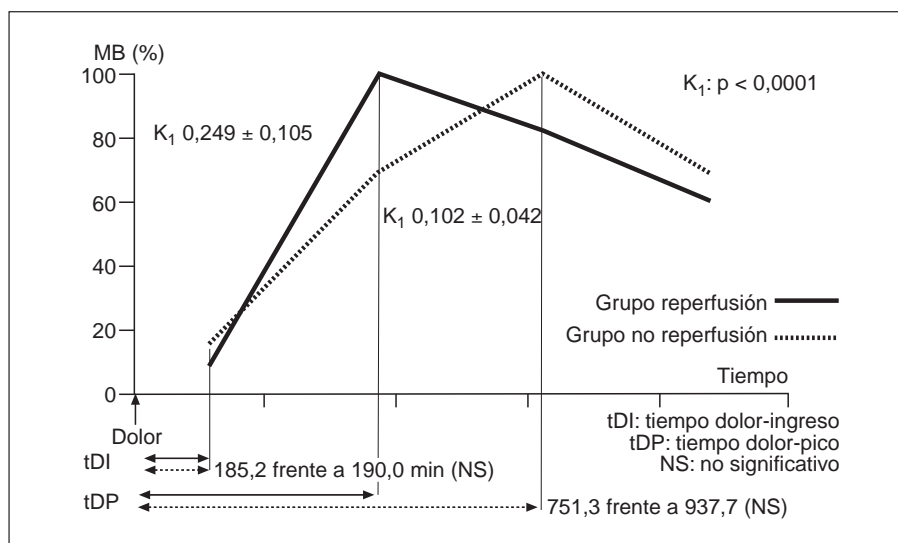


Fig. 6. Perfil enzimático de MB (reperfusión frente a no reperfusión). Actividad de MB como porcentaje del valor máximo. K_1 : constante de aparición enzimática tiempo-actividad.

y Gibbons en varios trabajos^{31,39}, existe una gran variabilidad de los valores gammagráficos encontrados del miocardio en riesgo. Este último factor resalta la importancia de practicar estudios de perfusión con ^{99m}Tc-MIBI-SPECT en pacientes con IAM, ya que pacientes con similares lesiones coronarias pueden presentar defectos de perfusión radicalmente diferentes en función de muchos factores (episodios de isquemia precedentes, circulación colateral, etc.).

Siguiendo a Wackers et al³¹, consideramos que existía reperfusión gammagráfica cuando la relación entre el miocardio salvado con respecto al de riesgo (MS/MR) era mayor al 30%. Dichos autores observaron que todos los pacientes con una mejoría en el defecto de perfusión mayor del 30% tenían la ARI permeable. Nuestro porcentaje de reperfusión gammagráfica, dada la metodología del estudio, creemos que se aproxima más al índice de reperfusión que al índice de permeabilidad determinados por coronariografías. Partiendo de esta consideración el porcentaje de reperfusión gammagráfica encontrado en nuestra casuística se encontraría en valores medios en relación a los descriptos en la bibliografía^{40,41}.

Perfil enzimático

Cuando se produce una oclusión coronaria, la isquemia miocárdica conlleva la pérdida de la integridad funcional del sarcolema, liberándose de forma lenta y progresiva las enzimas y otros marcadores contenidos en el interior de la célula (CPK, AST, LDH, etc.). Esta liberación determina la aparición en la circulación general de dichos marcadores bioquímicos siguiendo un patrón característico. Sin embargo, existen muchos factores que pueden variar este patrón típico.

La primera variación depende del tamaño del infarto, y por lo tanto de la existencia o no de un IAM con

onda Q o sin onda Q. En los IAM sin onda Q suele encontrarse un pico más precoz y unos valores enzimáticos de dichos picos menos elevados. Esto parece deberse a la pequeña zona de necrosis y a la reperfusión precoz que se asocia a este tipo de IAM sin onda Q o no transmural⁴².

Por otra parte, la reperfusión coronaria, ya sea espontánea o consecuencia del tratamiento fibrinolítico, modifica sustancialmente la liberación en sangre circulante de las macromoléculas contenidas dentro de los miocitos. Esto se debe fundamentalmente a un rápido lavado de estas enzimas del líquido intersticial una vez restablecido el flujo coronario. Por este motivo, se han desarrollado estrategias para detectar la reperfusión a partir del análisis secuencial de marcadores macromoleculares en plasma.

Respecto de la CPK, el pico enzimático tras una oclusión coronaria mantenida se alcanza entre las 20 y 24 h, pero si se induce una reperfusión se pueden observar dos alteraciones: en primer lugar, el pico enzimático es mucho más precoz, aproximadamente entre las 7 y 12 h y, en segundo lugar, las concentraciones sanguíneas alcanzadas son mucho más elevadas^{16,17,43,44}.

En nuestro estudio, el tiempo transcurrido desde el comienzo del dolor hasta el pico enzimático de CK también fue más corto en el grupo de pacientes con reperfusión gammagráfica respecto de los no sometidos a reperfusión (845,2 min frente a 1.051,7 min; $p = 0,038$). Sin embargo, al igual que otros autores, no encontramos diferencias en la concentración enzimática pico^{45,46}. Nuestros resultados con la MB son similares a los encontrados con la CPK.

A la vista de nuestros resultados, y de lo reflejado en la bibliografía, parece que el análisis simple de los datos de las curvas enzimáticas de CPK o MB, como el tiempo desde el dolor hasta el pico o la concentra-

ción pico, no son datos muy seguros para predecir la reperfusión. Buscando soluciones a este problema, se desarrollan trabajos como el de Lewis et al⁴⁷. Estos autores estudiaron a 50 pacientes con IAM tratados con SK i.c., mediante el análisis de las curvas de CK y CK-MB con determinaciones analíticas cada 30 min y la práctica de angiogramas cada 15 min. Los autores determinan una serie de valores que pueden predecir la reperfusión: valor absoluto de CK en la primera hora $> 480 \pm 345$ U/l, incremento relativo de CK en la primera hora de $34 \pm 18\%$ respecto del pico, valor absoluto de MB en la primera hora $> 48 \pm 36$ U/l o incremento relativo de MB en la primera hora de $27 \pm 13\%$ respecto del pico.

En la misma línea, Ong et al⁴⁸, mediante la aplicación del clásico modelo monocompartmental utilizado para determinar el tamaño del infarto por medio de análisis enzimáticos^{49,50}, observan en un modelo animal sometido a oclusión coronaria durante 2 h y posterior reperfusión unos valores de la constante de aparición enzimática (K_1) que traducían un aumento rápido y abrupto de la curva enzimática. En el mismo estudio, en una serie de pacientes con IAM demostraron que la constante K_1 podía diferenciar completamente a 21 pacientes reperfundidos de 5 pacientes no reperfundidos (2.15×10^{-3} frente a $1,31 \times 10^{-3}$; $p < 0,0001$). Más recientemente, Grande et al³⁰ estudian a 77 pacientes con IAM, utilizando una variación de un modelo multicompartmental previo⁵¹. Dichos pacientes se dividían en 3 grupos: 29 pacientes con IAM reperfundido tras fibrinólisis (TIMI 3); 4 pacientes con IAM que presentaban oclusión persistente tras fibrinólisis y 44 pacientes con IAM que no recibieron fibrinólisis. Se determinó en todos ellos la constante de aparición enzimática (K_1), encontrado unos valores de K_1 de 0,413 para el grupo reperfundido y de 0,07 tanto para el grupo ocluido como para el que recibió tratamiento convencional ($p < 0,00001$).

En nuestro estudio, la gammagrafía cardíaca con MIBI-SPECT permitió determinar la cantidad de miocardio hipoperfundido antes de la aplicación del tratamiento de reperfusión; con una segunda exploración se pudo medir el tamaño definitivo del infarto y con ello cuantificar el miocardio salvado como consecuencia de la fibrinólisis y de forma indirecta predecir la permeabilidad de la ARI. Paralelamente, los marcadores bioquímicos son capaces de reconocer sensible y específicamente el éxito o el fracaso del tratamiento fibrinolítico. El principal problema de este criterio es que exige determinaciones analíticas periódicas para realizar el diagnóstico de reperfusión de forma retrospectiva y relativamente tardía. Quizá nuevos protocolos con sólo dos o tres determinaciones en los primeros minutos de finalizado el tratamiento fibrinolítico (60-90 min) permitan concretar más precozmente si ha existido o no reperfusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnika W, Davies RF et al. Myocardial infarction patients in the 1990s- Their risk factors stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI study). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1.119-1.127.
2. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
3. The GUSTO Angiographic Investigators. The comparative 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: 1.615-1.622.
4. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction (TIMI) Phase II B. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-627.
5. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbottsmith CW, Candela RJ et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581-588.
6. Simoons ML, Arnold AER, Betriu A, De Bono DP, Col J, Dougherty FC. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; 1: 197-202.
7. Erbel R, Pop T, Henrichs KJ, Von Olshausen K, Schuster CJ, Rupprecht HJ et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after thrombolytic therapy: a prospective controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 485-495.
8. Califf RM, Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ, Aronson LG, Lee KL et al. One-year outcome after therapy with tissue plasminogen activator: report from the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction trial (TAMI). *Am Heart J* 1990; 119: 777-785.
9. Vogt A, Von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Apple KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion status of the infarct related artery on short term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multi-center studies. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1.391-1.395.
10. Whitlow PL, Bashore TM, for the CRAFT Study Group. Catheterization/Rescue Angioplasty Following Thrombolysis (CRAFT) study: acute myocardial infarction treated with recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 276A.
11. Califf RM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ et al. Evaluation of thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (Phase 5 randomized trial). *Circulation* 1991; 83: 1.543-1.556.
12. Ellis SG, Da Silva ER, Heyndrick G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2.280-2.284.
13. White HD, Cross DB, Williams BF, Norris RM, Woo KS, Hamer AW et al. Rescue thrombolysis with intracoronary tissue plasminogen activator for failed intravenous thrombolysis with streptokinase for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 172-174.
14. Mounsey JP, Skinner JS, Hawkins T, MacDermott AFN, Furniss SS, Adams PC et al. Rescue thrombolysis; alteplase as adjuvant treatment after streptokinase in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1995; 74: 348-353.
15. Braunwald E. The open-artery theory is alive and well-again. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.650-1.652.
16. Kwong TC, Fitzpatrick PG, Rothbard RL. Activities of some enzymes in serum after therapy with intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1984; 30: 731-734.

J.J. ARAIZ BURDIO ET AL. – MÉTODOS NO INVASIVOS DE VALORAR LA REPERFUSIÓN EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: ENZIMAS Y GAMMAGRAFÍA CARDÍACA CON MIBI-SPECT

17. Wei JY, Markis JE, Malagold M, Grossman W. Time course of serum cardiac enzymes after intracoronary thrombolytic therapy. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1.596-1.600.
18. Lasch HG. Die therapie des herzininfarktes. *Therapiewoche* 1970; 20: 107-114.
19. Cercek B, Lew AS, Laramee P, Shah PK, Peter TC, Ganz W. Time course and characteristic of ventricular arrhythmias after reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 214-218.
20. Sinusas AJ, Watson DD, Cannon JJ, Beller GA. Effect of ischemia and postischemic dysfunction on myocardial uptake of technetium-99m-labeled methoxyisobutyl isonitrile and thallium-201. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1.785-1.793.
21. Canby RC, Silber S, Pohost GM. Relations of the myocardial imaging agents ^{99m}Tc-MIBI and thallium-201 to myocardial blood flow in a canine model of myocardial ischemic insult. *Circulation* 1990; 81: 289-296.
22. Rehr RB, Tatum JL, Hirsch JI, Fuhs BE, Lee F, Quint R. Effective separation of normal, acutely ischemic, and reperfused myocardium with phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *Radiology* 1988; 168: 81-89.
23. Touchstone DA, Beller GA, Nygaard TW. Effects of successful intravenous reperfusion therapy on regional myocardial function and geometry in humans: a tomographic assessment using 2-D echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1.506-1.513.
24. Liu P, Mills L. Imaging of coronary occlusion and reperfusion with ^{99m}Tc methoxybutyl isonitrile (^{99m}Tc-MIBI): comparison with microspheres. *J Nucl Med* 1987; 28: 620-628.
25. Gunnar RM, Passamani ER, Bourdillon PDV, Pitt B, Dixon DW, Rapaport E et al. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the ACC/AHA Task Force. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 249-292.
26. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM et al. Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary. *Circulation* 1996; 94: 2.341-2.350.
27. The Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: prehospital and hospital management. *Eur Heart J* 1996; 17: 43-63.
28. Araiz JJ, Pérez JC, Homs C, López J, Civeira E, Suárez MA et al. Fibrinólisis combinada con activador tisular del plasminógeno y urocinasa en el infarto agudo de miocardio: resultados de un estudio prospectivo en 50 pacientes. *Med Intensiva* 1992; 16: 518-525.
29. Araiz JJ, Pérez JC, Pardo F, Homs C, Civeira E, Suárez MA et al. Fibrinólisis combinada en el infarto agudo de miocardio: un metaanálisis cuantitativo. *Med Intensiva* 1992; 16: 526-534.
30. Grande P, Granborg J, Clemmensen P, Sevilla DC, Wagner N, Wagner GS. Indices of reperfusion in patients with acute myocardial infarction using characteristics of the CK-MB time activity curve. *Am Heart J* 1991; 122: 400-408.
31. Wackers FJT, Gibbons RJ, Verani MS, Kayden DS, Pellikka PA, Behrenbeck T et al. Serial quantitative planar technetium-99m isonitrile imaging in acute myocardial infarction: efficacy for noninvasive assessment of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 861-873.
32. Verani MS, Jeroudi MO, Mahmarian JJ, Boyce TM, Borges-Neto S, Patel B et al. Quantification of myocardial infarction during coronary occlusion and myocardial salvage after reperfusion using cardiac imaging with technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1.573-1.581.
33. Santoro GM, Bisi G, Sciagrà R, Leoncini M, Fazzini PF, Meldolesi U. Single photon emission computed tomography with technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile in acute myocardial infarction before and after thrombolytic treatment: assessment of salvaged myocardium and prediction of late functional recovery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 301-314.
34. Behrenbeck T, Pellikka PA, Huber KC, Bresnahan JF, Gersh BJ, Gibbons RJ. Primary angioplasty in myocardial infarction: assessment of improved myocardial perfusion with technetium-99m isonitrile. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 365-372.
35. Pfisterer M, Müller-Brand J, Spring P, Bassignana V, Kiowski W. Assessment of the extent of jeopardized myocardium during acute coronary artery occlusion followed by reperfusion in man using technetium-99m isonitrile imaging. *Am Heart J* 1991; 122: 7-12.
36. Christian TF, Gibbons RJ, Gersh BJ. Effect of infarct localization on myocardial salvage assessed by technetium-99m isonitrile. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1.303-1.308.
37. O'Connor MK, Hammell T, Gibbons RJ. In vitro validation of a simple tomographic technique for estimation of percentage myocardium at risk using methoxyisobutyl isonitrile technetium 99m (sestamibi). *Eur J Nucl Med* 1990; 17: 69-76.
38. Pellikka PA, Behrenbeck T, Verani MS, Mahmarian JJ, Wackers FJT, Gibbons RJ. Serial changes in myocardial perfusion using tomographic technetium 99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile imaging following reperfusion therapy of myocardial infarction. *J Nucl Med* 1990; 31: 1.269-1.275.
39. Gibbons RJ, Verani MS, Behrenbeck T, Pellikka PA, O'Connor MK, Mahmarian JJ et al. Feasibility of tomographic 99mTc-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 1.277-1.286.
40. Mueller HS, Rao AK, Forman SA. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI): comparative studies of coronary reperfusion and systemic fibrinogenolysis with two forms of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 479-490.
41. Timmis AD, Griffin B, Crick JC, Sowton E. Anisoylated plasminogen streptokinase activator complex in acute myocardial infarction: a placebo-controlled arteriographic coronary recanalization study. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 205-210.
42. Zabel M, Hohnloser SH, Köster W, Prinz M, Kasper W, Just H. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993; 87: 1.542-1.550.
43. Wei JY, Markis JE, Malagold M, Grossman W. Time course of serum cardiac enzymes after intracoronary thrombolytic therapy. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1.596-1.600.
44. Hackworthy RA, Vogel MB, Harris PJ. Relationship between changes in ST segment elevation and patency of the infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1986; 112: 279-284.
45. Anderson JL, Marshall HW, Bray BE, Lutz JR, Frederick PR, Yanowitz FG et al. A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308: 1.312-1.318.
46. Anderson JL, Marshall HW, Askins JC, Lutz JR, Sorensen SG, Menlove RL et al. A randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1984; 70: 606-618.
47. Lewis BS, Ganz W, Laramee P, Cercek B, Hod H, Shah PK et al. Usefulness of a rapid initial increase in plasma creatine kinase activity as a marker of reperfusion during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 20-24.
48. Ong L, Coromillas J, Zimmerman JM, Green S, Padmanabhan V, Reiser P et al. A physiologically based model of creatine kinase-MB release in reperfusion of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 11-15.
49. Roberts R, Henry PD, Sobel BE. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* 1975; 52: 743-754.
50. Norris RM, Whitlock RML, Barratt-Boyes C, Small CW. Clinical measurement of myocardial infarct size. *Circulation* 1975; 51: 614-620.
51. Grande P, Hansen BF, Christiansen C, Naestoft J. Estimation of acute myocardial infarct size in man by serum CK-MB measurements. *Circulation* 1982; 65: 756-764.