

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE
MORÓN

Estudio del comportamiento de algunas variables en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con estreptoquinasa recombinante.

Rolando Torrecilla Díaz (1), Pedro Posada Fernández (2), Humberto Márquez Romero (3), Rubén Cabrera Compte (4), Ricardo Gómez Carro (5)

RESUMEN

Se realizó una investigación observacional descriptiva para conocer el comportamiento de algunas variables clínico-epidemiológicas en pacientes con Infarto Agudo del Miocardio tratados con Estreptoquinasa Recombinante en la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Provincial docente de Morón durante el periodo comprendido entre el 1ro de febrero de 1993 y el 31 de enero de 1994.

Los resultados más importantes que se obtuvieron fueron: El 71,4% de los pacientes pertenecían al sexo masculino; el 61,9 % de los casos tenían 60 años o más; el 95,2% de los pacientes tenían color de la piel blanca; el factor de riesgo más frecuente fue el hábito de fumar; en 87,5 % de los IAM de cara anterior y el 100.0 % de los de cara inferior fueron clasificados como Killip I: el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la llegada al Servicio de Urgencia fue de 6 a 12 horas en el 38,1 % de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes fueron las arritmias de nueva aparición y la hipotensión, los extrasístoles ventriculares fueron la arritmias de repercusión más frecuentes; las arritmias y el fallo de bomba fueron las complicaciones cardiovasculares no relacionadas con el tratamiento trombolítico que con mayor frecuencia presentaron los pacientes investigados; la aspirina fue usada el 100.0% de los casos y los betabloqueadores en el 85,7% la letalidad por IAM en pacientes tratados con EOR fue de 14,3%.

Palabras clave: INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO, ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE, TERAPÉUTICA TROMBOLÍTICA.

1. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.
2. Especialista de Primer Grado en Higiene y Epidemiología. Profesor Instructor.
3. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor.
4. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor. Doctor en Ciencias
5. Biológicas de la FCM Ciego de Ávila.

INTRODUCCION

La cardiopatía Isquémica y dentro de ella el Infarto Agudo del Miocardio (IAM) es sin dudas el problema de salud más difundido en nuestra sociedad, constituye la primera causa de muerte en los países desarrollados y el factor clave de la disminución del promedio de vida en el mundo (1).

En Cuba las Enfermedades del Corazón son la primera causa de muerte, entre ellas el Infarto Cardíaco es responsable de más del 20% de la mortalidad general del país. Actualmente incrementa el número de personas que presentan Ataque Coronario Agudo (2).

El origen del IAM dado en la mayoría de los casos por la trombosis zonas de estrechamiento aterosclerótico de las arterias coronarias lo cual origina isquemia durante un periodo de tiempo suficiente para producir alteraciones estructurales y necrosis del miocardio (1,2).

Con la creación de las Unidades de Cuidados Coronarios Intensivos se obtuvo una importante reducción de la mortalidad hospitalaria por IAM producto fundamentalmente, de la profilaxis, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de los trastornos del ritmo; y se modificó la frecuencia de las complicaciones en estos enfermos; las arritmias han dejado de ser la principal causa de la

muerte con un aumento relativo de las complicaciones mecánicas, estrechamente relacionadas con el tamaño del área infartada (2).

El objetivo principal de los procedimientos terapéuticos actuales es reducir el tamaño del infarto lo que se logra disminuyendo el consumo de oxígeno por el miocardio y/o aumentando el aporte de oxígeno mediante reperfusión del miocardio (1).

Para la reperfusión del tejido isquémico se han desarrollado varios procedimientos terapéuticos algunos de los cuales se combinan, dentro de estos se encuentran la revascularización quirúrgica, la angioplastia transluminal percutánea de la coronaria, la administración intracoronaria de nitroglicerina y la trombolisis con sustancias que actúan directa o indirectamente sobre el coágulo intracoronario (1).

En los últimos años se ha demostrado que los agentes trombolíticos administrados por vía intravenosa (IV) en pacientes con IAM reducen la mortalidad a corto y a largo plazo, preservan la función ventricular izquierda y mejoran de manera notable el pronóstico de los pacientes afectados (3,4). En este contexto la Estreptoquinasa (EQ) es el fármaco más antiguo y el más frecuentemente empleado.

Se han establecido ventajas que favorecen otros trombolíticos mucho más costosos en relación con la EQ (5). En los últimos cinco años se han publicado estudios comparativos que no han confirmado esos planteamientos, en estos la mortalidad y el grado de afectación miocárdica fueron similares con los tres productos empleados: EQ, Activador del plasminógeno tipo tisular (T-PA) y Complejo Activador del Plasminógeno-Estreptoquinasa acilada (APSAC)(6).

En el Centro Nacional de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba se ha logrado producir Estreptoquinasa Recombinante (EQR), la que ha demostrado su eficacia y la escasez de reacciones adversas en ensayos con animales y pequeños ensayos clínicos (7); no obstante, por constituir un producto nuevo se requieren otros estudios que demuestran su efectividad y comportamiento en general.

Motivados por estos antecedentes hemos decidido realizar una investigación para analizar el comportamiento de algunas variables en pacientes con IAM tratados con EQR en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital General Provincial Docente de Morón.

MÉTODO

Se realizó una investigación observacional descriptiva para conocer el comportamiento de algunas variables clínicas epidemiológicas en pacientes con IAM tratados con EQR en la UCI del Hospital General Provincial Docente de Morón durante el periodo comprendido entre el 1º de febrero de 1993 y el 31 de enero de 1994.

El universo de trabajo estuvo constituido por el total de pacientes de cualquier edad, sexo, color de la piel, ciudadanos cubanos o extranjeros residentes permanentes que ingresaron en la UCI del Hospital General Provincial Docente de Morón, con el diagnóstico de IAM y que fueron tratados con EQR, durante el periodo de tiempo antes referido.

La técnica de recolección de la información usada fue la encuesta y de acuerdo a los objetivos propuestos se confeccionó un cuestionario de datos primarios.

La técnica de procesamiento de la información utilizada fue computacional y se realizó la revisión y validación de la misma.

Como medida de resumen de la información obtenida se usó la proporción (%).

Los resultados se presentan en tablas y se emiten las conclusiones en correspondencia con los objetivos y propuestos en la investigación.

RESULTADOS

Cuadro no. 1. Distribución de pacientes con Infarto Agudo del Miocardio tratados con Estreptoquinasa Recombinante según sexo y grupos de edad. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Provincial Docente de Morón. 1º de febrero de 1993 – 31 de enero de 1994.

Grupo de edad	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%		
40 a 49 años	6	40,0	-	-	6	28,6
50 a 59 años	2	13,3	-	-	2	9,5
60 a 69 años	2	13,3	2	33,3	4	19,0
70 a 79 años	4	26,7	3	50,0	7	33,3
80 o más	1	6,7	1	16,7	2	9,6
Total	15	71,4	6	28,6	21	100,0

Fuente: Encuesta para la investigación

En el cuadro No.1 se observa que la mayor proporción de pacientes pertenecían al sexo masculino (71,4%) y que los mismos estaban representados en todos los grupos de edad. Sin embargo, en el sexo femenino todas las pacientes tenían 60 años o más.

La mayor frecuencia de pacientes del sexo masculino pertenecía al grupo de 40 a 49 años (40.0 %) y la mayor proporción de casos del sexo femenino tenían edades entre 70 y 79 años (50,0%); el 6,9 % de los casos estudiados tenían 60 años o más

Cuadro No. 2 Distribución de pacientes con IAM tratados con EQR según color de la piel y grupos de edad.

Grupo de edad	Color de la Piel						Total	
	Blanca		Mestiza		Negra		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
40 a 49 años	5	25,0	-	-	1	100,0	6	28,6
50 a 59 años	2	10,0	-	-	-	-	2	9,5
60 a 69 años	4	20,0	-	-	-	-	4	19,0
70 a 79 años	7	35,0	-	-	-	-	7	33,3
80 o más	2	10,0	-	-	-	-	2	9,6
Total	20	95,2	-	-	1	4,8	2	100,0

El 95,2% de los pacientes con IAM tratados con EQR tenían color de la piel blanca, hallazgo que puede deberse al tamaño y representatividad de la muestra investigada o a las características de la población en nuestra provincia.

Cuadro no. 3. Distribución de pacientes con IAM tratados con EQR según antecedentes patológicos personales y factores de riesgo.

Antecedentes Patológicos personales y factores de riesgo	n=21	
	No.	%
Habito de Fuma	8	85,7
Hipertensión Arterial	8	38,1
Diabetes Mellitus	-	-
Dislipedemia	-	-
Obesidad	5	23,8
Angina de Pecho	5	23,8
Infarto del Miocardio	1	4,8
Otras	2	

En el cuadro No.3 se muestran los antecedentes patológicos personales y factores de riesgo coronario encontrados en los pacientes con IAM tratados con EQR, pudiéndose apreciar que el hábito de fumar fue el más frecuente (85,7 %). El 38,1% de los pacientes eran hipertensos.

La obesidad y la angina de pecho se presentaron en el 23,8 % de los pacientes respectivamente.

Ninguno de los casos estudiados padecía de diabetes mellitus lo que puede deberse a la exclusión del tratamiento con EQR de pacientes diabéticos con retinopatía de esta etiología. No se recogen pacientes con dislipidemias pese a ser este uno de los factores de riesgo más frecuentemente relacionados con la aterosclerosis coronaria.

Cuadro No. 4. Distribución de pacientes con IAM tratados con EQR según Clase Clínica funcional (Killip) y topografía del IAM

Topografía del IAM	Clase clínica funcional (KILLIP)									
	I		II		III		IV		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Anterior	14	87,5	2	12,5	-	-	-	-	16	76,2
Inferior	5	100,0	-	-	-	-	-	-	5	23,8
Múltiple	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	19	90,5	-	9,5	-	-	-	-	21	100,0

En este cuadro se observa que en el 76,2% de los pacientes tratados con EQR, el IAM se localizó en la cara anterior y en el 23,8% en la cara inferior.

En el 90,5% de los IAM se clasificaron como Killip I y el 9,5% como Killip II.

El 87,5% de los IAM de cara anterior y el 100,0 % de los de cara inferior fueron clasificados como Killip I.

Cuadro No.5 Distribución de pacientes con IAM tratados con EQR según Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la llegada al Servicio de Urgencias (SU).

Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la llegada al SU	No.	%
Menos de 1 hora	1	4,8
Entre 1 ho. Y 1 h. 59´	-	-
Entre 2 h. y 2 h. 59´	3	14,3
Entre 3 h. y 3 h. 59´	5	23,8
Entre 4 h. y 4 h. 59´	2	9,5
Entre 5 h. y 5 h. 59´	2	9,5
Entre 6 h. y 12 h.	8	38,1
Total	21	100,0

En el cuadro No.5 se observa que hubo una demora notable en la llegada de los pacientes al Servicio de Urgencias ocurriendo en el 38,1 % de los pacientes entre 6 y 12 horas de iniciados los síntomas.

Cuadro No.6. Distribución de pacientes con IAM tratados con EQR según tiempo transcurrido entre la llegada al SU y el traslado a la UCI.

Tiempo transcurrido (minutos) entre la llegada al SU y el traslado a la UCI	No.	%
Menos de 15´	4	19,0
De 15´ a 29´	5	23,0
De 30´ a 44´	6	28,6
De 45´ a 59´	3	14,3
60´ o más	3	14,3
Total	21	100,0

En el cuadro N.6 se aprecia que el tiempo transcurrido entre la llegada de los pacientes al Servicio de Urgencias y su traslado a la UCI fue breve si tenemos en cuenta, la recepción, la demora diagnóstica y el ingreso, siendo menor de una hora en el 85,7% de los casos.

Cuadro No.7. Distribución de pacientes con IAM tratados con EQR según tiempo transcurrido entre la llegada a la UCI y el inicio de la infusión de EQR.

Tiempo transcurrido (minutos) entre la llegada a la UCI y el inicio de la infusión de EQR	No.	%
Menos de 5´	5	23,8
De 5´ a 9´	10	47,6
De 10´ a 14´	3	14,3
De 15´ a 20´	3	14,3
Total	21	100,0

Luego del traslado a la UCI (cuadro no.7) se inició la infusión de EQR en un tiempo menor de 10 minutos en el 71,4 % de los pacientes y en todos los casos fue menor de 20 minutos.

Cuadro No. 8. Distribución de pacientes con IAM tratados con EQR según reacciones adversas y complicaciones atribuibles al tratamiento trombolítico.

Reacciones adversas y complicaciones atribuibles al tratamiento trombolítico	N=21	
	No.	%
Fiebre	-	-
Alergia	1	4,8
Dolor	-	-
Hemorragia	1	4,8
Temblores y escalofríos	10	47,6
Hipotensión	13	61,9
Arritmias*	16	76,2

- Arritmias de nueva aparición (Hasta dos horas después de terminada la infusión).

En este cuadro se observa que las reacciones adversas más frecuentes fueron las arritmias de nueva aparición (hasta dos horas después de terminada la infusión) con un 76,2%.

La hipotensión se presentó en el 61,9 % de los casos, aunque en ninguno de nuestros pacientes fue tan severa como para suspender la infusión.

En el 47,6% de los pacientes aparecieron temblores y escalofríos, efecto este no observado al usar otros trombolíticos.

Cuadro No.9. Distribución de pacientes con IAM tratados con EQR según tipo de arritmias de reperusión.

Tipo de arritmia de reperusión	n=16	
	No.	%
Extrasístoles ventriculares	13	81,3
Taquicardia ventricular	3	18,8
Fibrilación ventricular	2	12,5
Ritmo idioventricular acelerado	-	-
Bradicardia sinusal	3	18,8
Otras	-	-

En el cuadro No.9 se observa que, de los trastornos del ritmo, las extrasístoles ventriculares fueron las más frecuentes (81,3 %).

Cuadro No. 10. Distribución de pacientes con IAM tratados con EQR según complicaciones cardiovasculares no relacionadas con el tratamiento trombolítico,

Complicaciones Cardiovasculares	n=21	
	No.	%
Angina de Pecho	1	4,8
Insuficiencia Cardíaca	2	9,5
Shock Cardiogénico	2	9,5
Muerte Súbita	1	4,6
Arritmias	5	23,8
Otras	-	-

En este cuadro se puede apreciar que las complicaciones no atribuibles al tratamiento trombolítico más frecuentes en los pacientes con IAM tratados con EQR fueron las arritmias (23,8 %).

La insuficiencia cardíaca se presentó en el 9,5% de los pacientes, los que evolucionaron rápidamente al shock cardiogénico como manifestación más grave del Fallo de Bomba.

Cuadro no.11. Distribución de pacientes con IAM tratados con EQR según uso de otros medicamentos durante la hospitalización.

Otros medicamentos usados durante la hospitalización	n= 21	
	No.	%
Nitroglicerina	13	61,9
Aspirina	21	100,0
Betabloqueadores	18	85,7
Lidocaina	6	28,6
Aminas presoras	2	9,5
Opiáceos	2	9,5
Anticálcicos	-	-

En el cuadro No.11 se aprecia que al 100,0% de los pacientes se le administró aspirina como antiagregante plaquetarios el 85,7% recibió tratamiento con betabloqueadores.

La nitroglicerina fue usada en el 61,9 % de los pacientes siempre sublingual y antes de llegar a la UCI.

Cuadro No. 12. Letalidad del IAM en pacientes tratados con EQR

Pacientes tratados con EQR	Fallecidos	Letalidad (%)
21	3	14,3

En el cuadro anterior se observa que la letalidad por IAM en pacientes tratados con EQR fue de 14,3%.

DISCUSIÓN

El infarto Cardíaco es una enfermedad que predomina en el hombre, siendo raro durante la vida reproductiva de la mujer a no ser que padezca o tenga predisposición a factores de riesgo. Esto se ha tratado de explicar por efectos hormonales pues se conoce que los estrógenos aumentan las lipoproteínas de alta densidad que tienen un efecto protector contra la arterosclerosis (8).

El IAM es más frecuente en pacientes de edades avanzadas, coincidiendo con los hallazgos de otros investigadores (8,9).

El hábito de fumar constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, existiendo una relación positiva entre éste factor de riesgo y la cardiopatía isquémica pues es conocido el efecto vasoconstrictor y taquicardizante de la nicotina que hace se liberen catecolaminas endógenas. Por otra parte, la hipoxia y el monóxido de carbono son capaces de dañar el endotelio vascular y favorecer la penetración de las macromoléculas de lipoproteínas (10).

Los estudios de Framighan demostraron que mientras más elevada sea la presión arterial mayor será el peligro de coronariopatía (8).

La asociación de cualquiera de los factores de riesgo con la Hipertensión Arterial y el hábito de fumar hace que estos se potencialicen (8)

El colesterol sérico y el IAM guardan una relación directa sobre todo en pacientes masculinos menores de 55 años y fumadores (11).

Los factores de riesgo: Hipertensión Arterial. Hábito de Fumar. Diabetes Mellitus, hipercolesteronemia interactúan multiplicándose (11).

La demora en la llegada al Servicio de Urgencias actúa negativamente en la reperfusión coronaria, aunque es conocido que la terapéutica aún tardía tiene beneficios sustanciales respecto a la población en la que no se usa tratamiento trombolítico (3,4,6). En un estudio realizado en el Instituto Cardiológico Interuniversitario de los países bajos (ICIN), todos los casos tratados tenían menos de 4 horas de evolución (12).

Investigaciones que miden el tiempo que media entre la llegada al Servicio de Urgencias y el inicio de la terapéutica trombolítica muestran resultados semejantes a nuestro estudio (13).

Es evidente que el intervalo existente entre el comienzo del Infarto del Miocardio y el inicio de la terapéutica trombolítica es lo que determina en mayor medida la eficacia de la reperfusión con respecto al tamaño del infarto, función ventricular izquierda y la mortalidad (12).

Cualquier estrategia destinada a limitar el tamaño del infarto, si se pretende que sea útil a una gran proporción de enfermos, se debe aplicar inmediatamente del desarrollo de síntomas (1).

A pesar de ser incluidas las arritmias como reacciones adversas, en la encuesta del Ensayo Terapéutico que se realiza en Cuba para medir eficacia de la EQR en el IAM, estas constituyen uno de los criterios de reperfusión antes de realizar coronariografía (1)

De Rono y Col. Plantean que el ritmo idioventricular acelerado fue la arritmia de reperfusión más frecuente en los pacientes que se le realizó tratamiento trombolítico (14).

La terapéutica combinada con betabloqueadores y aspirina, no solo beneficia la reperfusión sino también disminuye el consumo miocárdico de oxígeno y las posibilidades de reoclusión (4,15).

En la literatura revisada, la letalidad por IAM es menor con el uso de otros trombolíticos (6,16).

CONCLUSIONES

1. El 40,0% de los pacientes del sexo masculino con IAM tratados con EQR pertenecían al grupo de edad de 40 a 49 años.
2. El 50% de los casos del sexo femenino tenían edades comprendidas entre 70 y 79 años.
3. El 71,4% de los pacientes pertenecían al sexo masculino.
4. El 61,9% de los casos estudiados tenían 60 años o más.
5. El 35,9% de los pacientes de color de la piel blanca tenían edades comprendidas entre 70 y 79 años.
6. El 95,2 % de los pacientes tenían color de la piel blanca.
7. El Factor de Riesgo más frecuente fue el hábito de fumar.
8. El 87,5 % de los IAM de cara anterior y el 100.0 % de los de cara inferior fueron clasificados como Killip I.
9. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la llegada al Servicio de Urgencia fue de 6 a 12 horas en el 38,1 % de los pacientes.
10. El tiempo transcurrido entre la llegada al Servicio de Urgencias y el traslado a la UCI fue menor de una hora en el 85,7 % de los casos.
11. El tiempo transcurrido entre la llegada a la UCI y el inicio de la infusión de EQR fue menor de 10' en el 71,4 % de los pacientes.
12. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las Arritmias de nueva aparición y la Hipotensión.
13. Las Extrasístoles Ventriculares fueron las Arritmias de Reperfusión que con mayor frecuencia presentaron los pacientes investigados.
14. Las Arritmias y el Fallo de Bomba fueron las complicaciones cardiovasculares no relacionadas con el tratamiento trombolítico más frecuente.
15. La Aspirina fue usada en el 100,0 % de los casos y los betabloqueadores en el 85,7 %.
16. La Letalidad por IAM en pacientes tratados con EQR fue de 14,3 %.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zarco P. miocardio en riesgo salvado por el tratamiento fibrinolítico. *Rev Clin Españ* 1988; 182: 399-402.
2. Braunwald E. The path to myocardial salvage by thrombolytic Therapy. *Circulation* 1987; 76: 211.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
4. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous Streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected Acute Myocardial Infarction. *ISIS-2. Lancet* 1988; 2: 349-60.
5. Bates E. Tissue plasminogen activator is the best thrombolytic agent. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 57-8.
6. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: A randomised comparison of Streptokinase vs. Tissue Plasminogen Activator vs. Anistreplase and of aspirin plus heparin vs. aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
7. Toruncha A, Torres W, Mora E, León L, Padrón M, Castañeda M, et al. Comparative clinical trial in patients with acute myocardial infarction using recombinant and natural Streptokinase. *Bioteología Aplicada* 1992; 9: 289-92.
8. Sellen J, Toruncha A, Aguirregabiria L. Factores de riesgo coronario en Infarto Miocárdico Agudo fatal. *Rev Cubana Med* 1980 ene-feb; 19(1): 47-53.
9. Ornato JP, Peberdy MA, González ER. Can thrombolytics be used safely in older patients with acute M? *J Grit III ness* 1993; 8: 865-74.
10. Licea M, Alejo M, Quesada X. Hábito de fumar. Su influencia sobre los niveles de HDL y LDL-C en diabéticos y obesos. *Rev Cubana Med* 1986; 25: 171-8.
11. Mobili A, D'Avanzo B, Santoro L, Ventura G, Todesco P, Lavechia C. Serum cholesterol and acute myocardial infarction: A case – control study from the GISSI-2 trial. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell' Infarto-Epidemiología dei fattori di rischio dell' Infarto miocárdico Investigators. *Br Heart J* 1994; 71: 468-73.
12. Hugenholtr PG, Simoons ML, Suryaprantata H, Vermeer F. El uso de agentes trombolíticos en el Infarto de Miocardio precoz. Una revisión en 1987. *Rev Clin Españ* 1988; 182: 435-42.
13. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous Streptokinase. *Clinical Findings Through Hospital Discharge. Circulation* 1987; 76: 142-54.
14. De Bono DP. For de European cooperative study group. *Circulation* 1992; 85: 928-34.
15. Trends in the use of drug therapies in patients with acute myocardial infarction: 1988 to 1992. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1025-30.
16. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.