

Hospital Provincial "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos. Servicio de Cuidados Intensivos

## TROMBÓLISIS TARDÍA

Dr. Francisco de Jesús Valladares Carvajal,<sup>1</sup> Dr. Marcos Diosdado Iraola Ferrer<sup>2</sup> y Dr. Pedro Ramón Nieto Prendes<sup>3</sup>

### RESUMEN

Se realizó un estudio en los pacientes con Infarto Agudo del Miocardio (IMA) con un tiempo de evolución entre 12 y 14 h en la Unidad de Cuidados Intensivos, durante los meses de febrero a mayo de 1997, con el objetivo de ampliar la ventana de tiempo para la terapia lítica con estreptoquinasa recombinante (ER) cuando esta se administra entre 12 y 24 h de evolución del IMA. Para la medición del desenlace se tomó: el tamaño final del infarto, las complicaciones no fatales durante la hospitalización y el reingreso por causa cardíaca en los 3 meses siguientes al alta. El tamaño del IMA fue algo menor entre los pacientes trombolizados, la diferencia fue más evidente entre los hombres, los que aún referían dolor torácico, supradesnivel importante del segmento ST y para los de localización anterior. El uso de ER en pacientes con IMA que se presentan entre las 12 y 24 h de iniciados los síntomas puede ser beneficioso.

*Descriptores DeCS:* INFARTO DE MIOCARDIO; AGENTES FIBRINOLITICOS/uso terapéutico; ELECTROCARDIOGRAFIA; TERAPIA TROMBOLITICA/métodos.

La experiencia clínica con fármacos trombolíticos es ya amplia. La trombólisis ha modificado la historia natural de los pacientes con infarto de miocardio agudo (IMA) y dicha intervención es de elección para muchos de ellos, sobre todo aquellos que se presentan en las primeras 6 horas de

iniciados los síntomas.<sup>1</sup> Sin dudas, el tiempo de isquemia es la variable más crítica en la prevención de la necrosis miocárdica<sup>1-4</sup> y una larga experiencia clínica ha mostrado convincentemente que los mayores beneficios se logran con el tratamiento precoz,<sup>5-7</sup> pero también hay evidencias de

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Cardiología y Medicina General Integral. Verticalizado en Cuidados Intensivos. Servicio de Cuidados Intensivos.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna. Verticalizado en Cuidados Intensivos. Servicio de Cuidados Intensivos.

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Medicina Interna. Verticalizado en Cuidados Intensivos. Profesor Asistente de Medicina Interna. Servicio de Cuidados Intensivos.

que la trombólisis luego de las 6 horas puede ser ventajosa.<sup>1,8-11</sup>

La evidencia de que la trombólisis tardía (entre 6 y 24 h), es decir más allá del tiempo aceptado para salvamento miocárdico, puede aportar beneficios, proviene de estudios clínicos,<sup>1,8,9,12</sup> sin embargo, el mecanismo o los mecanismos responsables de este efecto favorable no están bien definidos: un número de hipótesis han sido generadas, muchas de las cuales están actualmente en investigación. En este sentido, se especula sobre reducción de la expansión y remodelamiento ventricular, mejoría de la cicatrización y disminución de la irritabilidad ventricular.<sup>1,10,11</sup> En cuanto a reducciones de la mortalidad para pacientes tratados entre 12 y 24 h los estudios randomizados internacionales ofrecen resultados no concordantes.<sup>8,9,12-14</sup> Otro aspecto interesante se refiere al posible perjuicio ocasionado por la reperfusión tardía y se ha pensado en la posibilidad de aumento de la mortalidad en relación con fenómenos tromboembólicos y rotura cardíaca.<sup>1,10</sup>

Los resultados recientes del estudio *Late Assessment of Thrombolysis Efficacy* (LATE), han demostrado que el tratamiento trombolítico demorado no está asociado con aumento del riesgo de rotura cardíaca.<sup>12,15</sup>

En nuestro servicio, disponemos de estreptoquinasa recombinante (ER) de producción nacional desde noviembre de 1992 y la hemos utilizado en pacientes con IMA de menos de 12 h de iniciados los síntomas. Motivados por ampliar la ventana de tiempo y buscar efectos favorables en pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) entre 12 y 24 h, todo lo cual propicie una mejor asistencia a pacientes infartados, realizamos el presente trabajo.

## MÉTODO

*Escenario:* UCI, Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos.

*Pacientes:* entre el 1 de febrero y el 31 de mayo de 1997 fueron admitidos en la UCI un total de 225 pacientes, de los cuales 71 (31,5 %) tenían diagnóstico de IMA. Entre los pacientes infartados, en el momento de la admisión, 7 (24,1 %) contaban con un tiempo de evolución clínica entre 12 y 24 h, a juzgar por el inicio de los síntomas atribuibles al infarto actual; pero además, en el primer electrocardiograma (ECG) realizado reunían los criterios eléctricos exigidos en el Protocolo Multicentro Nacional para el uso de ER en el IMA y no tenían contraindicaciones para su uso. [Ministerio de Salud Pública de Cuba. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Aplicación de Estreptoquinasa Recombinante en el tratamiento de Infarto Miocárdico Agudo: protocolo multicentro Nacional. Ciudad de La Habana, 1992.]

A estos 7 pacientes que constituyeron el grupo de estudio se les aplicó el siguiente esquema de tratamiento:

- Aspirina ½ tableta de 500 mg, vía oral, al ingreso y diariamente, durante el período de seguimiento.
- Heberquinasa (ER) 1 500 000 unidades en 100 mL de Dextrosa 5 % Solución Salina Fisiológica al 0,9 % en infusión continua en una hora.
- El resto de las intervenciones a juicio médico.

El grupo control se obtuvo a partir del libro de registro de ingresos de la UCI y quedó integrado por 12 pacientes, los cuales ingresaron en la UCI con diagnóstico de IMA durante el bienio 1995-1996 y en el momento de la admisión tenían un tiempo de evolución clínica entre 12 y 24 h; pero además, en el primer ECG realizado contaban con los criterios eléctricos para el uso de ER y no

tenían contraindicaciones, por lo tanto, el único motivo para no realizar la trombólisis fue el hecho de considerarse un tiempo de oclusión coronaria superior a las 12 h.

*Diseño de estudio:* se realizó un estudio de casos y controles. En ambos grupos de pacientes se tuvo en cuenta su evolución clínica durante toda la estadía hospitalaria y por un período 3 meses posterior al alta.

Para evaluar los posibles beneficios de la ER administrada tardíamente se tomó como punto final:

- El tamaño del infarto estimado a partir del ECG del cuarto día, utilizando el Sistema de Puntuación del QRS de Selvester y otros (S-QRS-S).<sup>16</sup> La cuantificación electrocardiográfica se realizó manualmente por 2 observadores independientes y se llegó a consenso.

- Las complicaciones no fatales documentadas durante la evolución intrahospitalaria.
- La necesidad de reingreso por causa cardíaca en los 3 meses siguientes del alta.

*Obtención de la información:* se confeccionó un modelo de recolección de datos los cuales fueron tomados de las historias clínicas de los pacientes.

*Análisis estadístico:* se creó una base de datos donde fueron introducidas todas las variables estudiadas y posteriormente procesadas en el programa Epi Info versión 5. Los resultados se expresaron en números absolutos, porcentajes, razón, media, desviación estándar (DE) y comparación entre medias.

## RESULTADOS

*Características de ambos grupos de pacientes (tabla 1).*

TABLA 1. Características generales de ambos grupos

Características	Trombolizados (n=7)	No trombolizados (n=12)
Edad, media ± DE	59,4 ± 11,4	65,1 ± 9,7
Sexo		
Hombres	4 (57,1 %)	9 (75,0 %)
Mujeres	3 (42,8 %)	3 (25,0 %)
Localización del infarto		
Anterior	4 (57,1 %)	5 (41,6 %)
Inferior	3 (42,8 %)	7 (58,3 %)
APP		
HTA	2 (28,5 %)	4 (33,3 %)
Tabaquismo	4 (57,1 %)	8 (66,6 %)
DM	1 (14,2 %)	-
Angina nueva	3 (42,8 %)	5 (41,6 %)
Estado al ingreso		
Con dolor	3 (42,8 %)	7 (58,3 %)
Killip I	5 (71,4 %)	10 (83,3 %)
Tiempo de isquemia (h), media ± DE	15 ± 3,1	-
Tiempo inicio- UAG (h), media ± DE	13,1 ± 3,3	-
Tiempo UAG-UCI (min), media ± DE	39 ± 18	-
Tiempo UCI-infusión de ER (min), media ± DE	51 ± 71	-
Otras intervenciones farmacológicas		
ASA	7 (100 %)	12 (100 %)
NTG-EV	-	2 (16,6 %)
Otros nitratos	4 (57,1 %)	10 (83,3 %)
Betabloqueadores	-	2 (16,6 %)
Diuréticos	2 (28,5 %)	3 (25,0 %)
Dopamina	1 (14,2 %)	-
Sulfato de Magnesio	-	3 (25,0 %)

Existieron diferencias entre los pacientes trombolizados y no trombolizados en cuanto a edad, sexo y localización del infarto: los primeros eran más jóvenes ( $59,4 \pm 11,4$  vs  $65,1 \pm 9,7$ ), la razón hombre/mujer fue menor ( $1,3$  vs  $3$ ), mientras que el porcentaje de infartos de localización anterior resultó mayor ( $57,1$  vs  $41,6$ ). El porcentaje de hipertensos y de fumadores es algo mayor entre los pacientes no trombolizados ( $33,3$  vs  $28,5$  y  $66,6$  vs  $57,1$  respectivamente), mientras que ambos grupos presentaron angina de comienzo reciente en forma similar ( $42,8$  y  $41,6$  % respectivamente). Un solo paciente era diabético (trombolizado) y ninguno refirió antecedentes de infarto miocárdico. En la evaluación clínica inicial en la UCI entre los pacientes que recibieron terapia lítica, 3 ( $42,8$  %) referían aún dolor torácico y 7 ( $58,3$  %) entre los no tratados. La mayoría de los enfermos de ambos grupos fueron catalogados al ingreso con grado I de Killip ( $71,4$  y  $83,3$  % respectivamente). Los pacientes del grupo de estudio recibieron la trombólisis con un valor medio de tiempo de isquemia de 15 h. La media de dicho tiempo a su arribo a la Unidad de Atención al Grave (UAG) fue de 13,4 h y los valores medios del retardo posterior fueron de 38,5 min (UAG-UCI) y 51 min (UAG) fue de 13,4 h y los valores

(UCI-inicio de la infusión). De otro lado, el resto de las intervenciones farmacológicas durante la hospitalización fueron las siguientes: en ambos grupos todos los pacientes recibieron aspirina y la mayor parte, sobre todo los no trombolizados, necesitaron nitratos (ningún paciente de los trombolizados necesitó nitroglicerina endovenosa). La necesidad del uso de diuréticos fue similar, mientras un paciente trombolizado desarrolló clínicamente *shock* no fatal y se le administró apoyo con dopamina. Entre los pacientes del grupo control, 3 recibieron tratamiento con sulfato de magnesio.

*Tamaño del infarto estimado a partir del ECG (tabla 2).*

El valor medio de tamaño estimado fue ligeramente mayor entre los pacientes que no recibieron ER ( $21,9$  vs  $17,1$  %).

Esta diferencia se hace más notable entre: los hombres ( $23,5$  % los no trombolizados vs  $16,5$  % los trombolizados); los pacientes con dolor en el momento de arribar a la UCI ( $23,8$  vs  $14$  %); los pacientes con supradesnivel de ST promedio mayor de 2 mm ( $24,2$  vs  $14$  %) y entre los pacientes con infarto de localización anterior frente a los inferiores ( $23,0$  vs  $16,5$  %). No obstante, los valores de p no son significativos en ninguno de los casos.

TABLA 2. Cuantificación electrocardiográfica del tamaño del infarto (S-QRS-S)

Tamaño (%)	Trombolizados (n=7)	No trombolizados (n=12)	Valor de P
Total de pacientes, media $\pm$ DE	17,1 $\pm$ 5,3	21,9 $\pm$ 10,1	0,26
Según sexo, media $\pm$ DE			
Hombres	16,5 $\pm$ 7,5	23,5 $\pm$ 11,1	0,27
Mujeres	18,0 $\pm$ 0	17,0 $\pm$ 4,5	
Estado al ingreso, media $\pm$ DE			
Con dolor	14,0 $\pm$ 6,9	23,8 $\pm$ 12,6	0,23
Sin dolor	19,5 $\pm$ 3,0	19,2 $\pm$ 5,4	
Supradesnivel promedio de ST >2 mm	14,0 $\pm$ 6,9	24,2 $\pm$ 12,1	0,22
Supradesnivel promedio de ST $\leq$ 2 mm	19,5 $\pm$ 3,0	20,7 $\pm$ 9,6	
Localización anterior	16,5 $\pm$ 7,5	23,0 $\pm$ 10,9	0,13
Localización inferior	18,0 $\pm$ 0	21,1 $\pm$ 10,3	

*Complicaciones no fatales durante la hospitalización (tabla 3).*

TABLA 3. *Complicaciones no fatales durante la hospitalización*

	Trombolizados (n=7)	No trombolizados (n=12)
Killip <sup>3</sup> II	1 (14,2 %)	2 (16,6 %)
Isquemia residual espontánea	1 (14,2 %)	4 (33,3 %)
Flutter auricular	-	1 (8,3 %)
Trastornos de conducción AV	-	1 (8,3 %)

Posterior a la trombólisis un solo paciente (4,2 %) desarrolló insuficiencia cardiaca grado de Killip igual o mayor a II (que no tenía previamente) y entre los controles, 2 pacientes (16,6 %) aumentaron el grado de Killip *vs* el que tenían en la evaluación inicial. El porcentaje de pacientes no trombolizados que presentaron angina posinfarto es algo más del doble (33,3 *vs* 14,2). En un paciente se documentó *flutter* auricular y en otro bloqueo AV de alto grado (ambos del grupo control).

*Reingreso por causa cardiaca en los 3 meses siguientes al alta*

Dos pacientes (16,6 %) no trombolizados reingresaron por disfunción ventricular clínica durante el tiempo de seguimiento.

## DISCUSIÓN

Los resultados de estudios clínicos y experimentales<sup>5-7</sup> han conformado una opinión casi generalizada de que la terapia trombolítica solo aporta beneficios si se realiza precozmente (menos de 6 h). Sin embargo, ya desde un metaanálisis de *Yusuf* y otros,<sup>9</sup> donde se mostraba reducción de la mortalidad en pacientes tratados entre 6 y 24 h, se esgrimió la posibilidad de que

la trombólisis tardía podría traer beneficios. Dos estudios clínicos randomizados posteriores, han arrojado los siguientes resultados: *EMERAS*<sup>13</sup> usando estreptoquinasa no encontró reducción significativa de la mortalidad hospitalaria entre 7 y 12 h de demora, incluso con incremento de la mortalidad (aunque no significativa) entre 13 y 24 h; mientras que *LATE*<sup>12</sup> usando factor activador de plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) obtuvo reducciones relativas de la mortalidad de 25,6 % (p=0,02) y de 5,4 % (p=0,14) en los grupos tratados con menos de 12 h y de 12 a 24 h respectivamente. Un metaanálisis,<sup>14</sup> basado en todos los estudios de terapia trombolítica *vs* controles que randomizaron más de 1 000 pacientes, calculó las reducciones relativas de mortalidad en relación con el tiempo de tratamiento, y estas fueron de 14 % (2p<0,005) en el grupo tratado entre 7 y 12 h de iniciados los síntomas y de 5 % (2p=NS) para pacientes entre 13 y 24 h.

Desde el punto de vista teórico es necesario comentar los siguientes aspectos. La necrosis miocárdica que resulta de la oclusión coronaria depende, además del tiempo de oclusión, de otros factores como: tamaño del lecho vascular involucrado, severidad de la oclusión (completa o incompleta), rapidez con que esta se instala, participación de la circulación colateral y de la demanda metabólica del miocardio.<sup>1,2</sup> Si bien el IMA puede conceptualizarse como un evento distinto y particular, es reconocido que la necrosis miocárdica se desarrolla en horas más que en minutos, siendo la consecuencia de un fenómeno fisio-patológico que difiere de los modelos animales experimentales.<sup>1</sup> Esta diferencia constituye un importante principio en la armazón conceptual de la trombólisis, dejando espacio para extender la ventana de tiempo de salvamento

miocárdico. De manera que en la práctica clínica diaria, al enfrentarnos por primera vez a un paciente con sospecha de IMA, el enjuiciamiento de la posibilidad de salvamento miocárdico es crucial; y si bien es cierto que el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas es el determinante mayor para aproximarnos a dicha valoración, debe tenerse en cuenta que, por un lado, existe actualmente una polémica respecto a la estimación exacta de hasta qué tiempo de isquemia es posible salvar músculo en humanos, y por otra parte; muchos pacientes presentan episodios de angina en los días previos (muchas veces acelerada), siendo difícil a pesar de un interrogatorio minucioso, establecer el tiempo de evolución del IMA.

Los pacientes de nuestro grupo de estudio fueron trombolizados con un tiempo medio de isquemia de  $15 \pm 3$  h. La media del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y arribo a la UAG fue de  $13 \pm 3$ h, lo que indica que la mayoría de los enfermos se presentaron en el hospital relativamente tarde, y de ningún modo el valor medio de demora del inicio de la infusión de ER luego de llegar el paciente a la UCI (51 min) impactó sobre el tiempo de isquemia total, pues está dado únicamente porque un paciente se trombolizó pasadas las 3 h de la recepción en nuestro servicio por decisiones estrictamente médicas. El retraso del tratamiento a causa de la demora UAG-UCI (media 39 min) no se justifica y debe disminuirse para todos los pacientes con sospecha de IMA.

Nuestros resultados apuntan a que existe posibilidad de salvamento miocárdico aún después de las 12 h de iniciados los síntomas, sobre todo en hombres con dolor torácico, pacientes con elevación importante del ST y con infartos de localización anterior. Estudios recientes con radionúclidos y tomografía por emisión de

positrones, muestran que puede persistir miocardio viable dentro de la región infartada a pesar de existir ondas Q anormales en el ECG de superficie y la viabilidad es más llamativa después de la trombólisis.<sup>17</sup> Otro estudio que también utilizó el S-QRS-S sugirió que puede lograrse salvamento miocárdico significativo con reperfusión exitosa hasta 9 h después de la oclusión coronaria.<sup>3</sup> En relación con los grados de insuficiencia cardiaca según la clasificación de *Killip y Kimball*; debemos tener presente que algunos pacientes de ambos grupos ya tenían signos clínicos-radiológicos de insuficiencia cardiaca al llegar a la UCI. Sin embargo, observamos que entre los enfermos tratados solo una mujer (14,2 %) desarrolló algún grado de *Killip* mayor o igual a II posttrombólisis, y entre los no trombolizados, 2 pacientes (16,6 %) se le diagnosticó un grado mayor de *Killip* en relación con el que tenían en la evaluación inicial.

Por último, 2 pacientes (16,6 %) no trombolizados reingresaron durante los 3 meses siguientes al alta por disfunción ventricular izquierda clínica. Ello debe considerarse muy relevante, si tenemos en cuenta que las hipótesis que sustentan los beneficios teóricos de la trombólisis tardía, no se refieren a salvamento miocárdico, sino a la prevención de la expansión en relación con la permeabilidad del vaso. La permeabilidad coronaria (hipótesis del vaso abierto) indudablemente ejerce un número de efectos beneficiosos, algunos independientes y otros interrelacionados, pero todo se centra en la prevención de la expansión, existiendo hoy día un soporte para argumentar que ella está más relacionada con la permeabilidad coronaria que con el tamaño inicial del infarto. Los pacientes con vasos persistentemente ocluidos están más propensos a desarrollar dilatación progresiva y disfunción del ventrículo izquierdo.<sup>1</sup>

### *Limitaciones del estudio.*

Escaso número de pacientes que conformaron el grupo de estudio y el hecho de que el grupo control se seleccionó a partir de un registro histórico de nuestro servicio y se admitió como real lo reflejado en dichas historias clínicas. Otras limitaciones están dadas por la imposibilidad

de comparar datos ofrecidos por la ecocardiografía, pues esta no se realizó a la mayoría de los controles, y a ningún paciente de los trombolizados se le realizó angiografía coronaria, admitiendo incluso que todos los tratamientos significaron una reperfusión exitosa. Por último, el tiempo de seguimiento fue corto.

## SUMMARY

---

A study of patients with Acute Myocardial Infarction (AMI) with a time of evolution between 12 and 14 hours at the Intensive Care Unit was conducted from February to May, 1997, in order to extend the time window for lytic therapy with recombinant streptokinase (RS) when this is administered between 12 and 24 hours of evolution of the AMI. To measure the outcome it was necessary to take into consideration the final size of the infarction, the nonfatal complications during hospitalization and the readmission due to cardiac cause during the 3 months following discharge. The AMI size was a little smaller among the thrombolized patients. The difference was more evident among men, who still complained of chest pain and had an important supradepression of the ST segment, and in those with infarction of anterior localization. The use of recombinant streptokinase in patients with AMI who arrive at the hospital between 12 and 14 hours after the onset of the symptoms may be beneficial.

*Subject headings:* MYOCARDIAL INFARCTION; FIBRINOLYTIC AGENTS/therapeutic use; ELECROCARDIOGRAPY; THROMBOLYTIC THERAPY/methods.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Becker RC. Late thrombolytic therapy: mechanism of benefit and potential risk among patients treated beyond 6 hours. *Coron Art Dis* 1993;4:293-304.
2. Pierpont L. Treatment of acute ischemic heart disease. En: Chesler E, ed. *Clinical Cardiology in the elderly*. New York: Futura Publishing, 1994:123-59.
3. Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jerimy RW. Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function in humans. *Circulation* 1995;92:710-719.
4. Rozenman Y, Gotsman MS, Weiss AT, Lotan C, Mosseri M, Sapoznikof D, et al. Early intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: the Jerusalem experience. *Int J Cardiol* 1995;49:21-8.
5. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell Infarto Miocárdico (GISSI-1). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-401.
6. AIMS trials Study Group. Long-term effects of intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: Final report of the AIMS study. *Lancet* 1990;335:427-31.
7. Wilcox RG, Olsson CG, Skene AM, Lippe G von der, Jensen G, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:525-30.
8. ISIS-1 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.

9. Yusuf S, Collins R, Peto R. Intravenous and intracoronary thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985;6:556-85.
10. López-Sendon J. Relación riesgo/beneficio del tratamiento trombolítico en el infarto agudo del miocardio. *Rev Chil Cardiol* 1991;10:31-44.
11. Cairns JA. Coronary thrombolysis-persisting uncertain ties about optimal regimens and patient selection. *Can J Cardiol* 1992;8:25-8.
12. LATE Study Group. Late assessment of thrombolysis efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759-766.
13. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:767-72.
14. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1 000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
15. Becker RC, Charlesworth A, Wilcox RG, Hampton J, Skene A, Gore JM, et al. Cardiac rupture associated with thrombolytic therapy: impact of time to treatment in the Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1063-8.
16. Wagner GS. Clinical usefulness of quantitative ECG methods for evaluating ischemic and infarcted myocardium. *Cardiol Clin* 1987;5:447-54.
17. Juergens CP, Fernandes C, Hasche ET, Meikle S, Bautovich G, Currie CA, et al. Electrocardiographic measurement of infarct size after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:617-23.

Recibido: 16 de junio del 2000. Aprobado: 28 de junio del 2000.

Dr. Francisco de Jesús Valladares Carvajal. Calle 89 e/ 8 y 10, Tulipán, Cienfuegos 2, Cuba.