

Revista de la Asociación Mexicana de  
**Medicina Crítica y Terapia Intensiva**

Volumen 17  
Volume

Número 6  
Number

Noviembre-Diciembre 2003  
November-December

*Artículo:*

Estudio comparativo de TNK-tPA vs.  
estreptoquinasa para el tratamiento del  
infarto agudo al miocardio en una unidad  
de cuidados intensivos

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Hedigraphic.com**

# Estudio comparativo de TNK-tPA vs estreptoquinasa para el tratamiento del infarto agudo del miocardio en una unidad de cuidados intensivos general

Dr. Martín Mendoza Rodríguez,\* Dr. José Luis Acevedo Tacuba,† Dr. Alfonso López González,† Dr. Adán Nicolás Fu‡

## RESUMEN

**Objetivo:** Demostrar que el TNK-tPA aplicado en bolo, mejora la sobrevida a 30 días en pacientes con infarto agudo del miocardio, en comparación con la estreptokinasa en infusión.

**Diseño:** Estudio prospectivo aleatorizado, controlado y de grupos paralelos.

**Sitio:** Hospital General "la Villa", SSDF.

**Pacientes:** Se estudiaron 26 pacientes con Infarto Agudo del Miocardio en dos grupos, 13 pacientes tratados con TNK-tPA en bolo, y 13 pacientes tratados con estreptokinasa en infusión (30 minutos). En un periodo de tiempo comprendido entre el 1 de julio y el 31 de diciembre de 1998.

**Resultados:** Pacientes tratados con TNK-tPA: 9 fueron hombres (69.2%) y 4 mujeres (30.8%). En relación con la edad 12 (92.3%) menores de 75 años y sólo 1 (7.7%) mayor de 75 años. Las complicaciones fueron diabetes, obesidad e hiperlipidemias. La hipertensión arterial no constituyó un factor de riesgo decisivo. La localización del infarto predominante fue: anterior (53.8%), postero-inferior (42.6%) y anteroseptal (38.5%). Eventos adversos asociados al uso del medicamento: arritmias (30.8%). Pacientes tratados con estreptoquinasa: 9 (69.2%) fueron hombres y 4 (30.8%) mujeres de las cuales murió una. Con relación a la edad 11 (84.6%) fueron menores de 75 años, y 2 (15.4%) mayores de 75 años. Las complicaciones más frecuentes fueron obesidad 46.2%, diabetes 38.5%, hiperlipidemias 30.8%. La hipertensión arterial sistémica no constituyó un factor decisivo. La localización del infarto fue predominante anterior 53.8%, lateral alto 42.6%, y anterior ex-

## SUMMARY

**Objective:** To demonstrate that TNK-tPA bolus applied to patients with acute myocardial infarction improve survival rate to 30 days in comparison with the use of streptokinase (SK) infusion.

**Design:** Prospective study.

**Setting:** ICU of a community hospital of Mexico, City.

**Patients:** Twenty-six patients were studied during a 6-month period: 13 of them received TNK-tPA in bolus and 13 streptokinase infusion (in 30 minutes).

**Results:** Thirty patients (nine men, four women, 12 <75 yrs old), received TNK-tPA; they had history of diabetes mellitus and obesity. Myocardial infarction site was anterior 53.8%, posteroinferior 42.6% and anteroseptal 38.5%. Arrhythmias were the main adverse effect related with the drug. The other 13 patients (nine men, four women, 11 <75 yrs old) were treated with SK; they had history of diabetes mellitus and obesity also. Myocardial infarction site was anterior (53.8%, upper-lateral 42.6% and large anterior 23.1%). Main complications were arrhythmias. One patient died.

**Conclusion:** Both TNK-tPA and SK were effective in the treatment of patients with acute myocardial infarction. No patient died due to the use of these drugs.

**Key words:** Myocardial infarction, treatment, TNK-tPA, streptokinase.

\* Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.

† Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos.

‡ Médico residente del quinto año.

tenso 23.1%. Las arritmias fueron el evento adverso asociado al uso del medicamento.

**Conclusiones:** ambos medicamentos trombolíticos aplicados en pacientes con infarto agudo del miocardio muestran eficacia en cuanto a la sobrevida a 30 días. En relación a la mortalidad registrada, ningún paciente fallecido se relacionó estadísticamente con el uso de uno de los dos trombolíticos.

**Palabras clave:** Infarto agudo del miocardio, trombolítico, TNK-tPA, estreptoquinasa.

En México<sup>1</sup> el infarto agudo del miocardio se ha convertido en un problema de salud pública. Su incidencia es cada vez mayor, afecta principalmente a la población en edad productiva, es decir, entre los 40 y 60 años. Y la mortalidad es alarmante, 50% se encuentra entre quienes padecen cardiopatía isquémica.<sup>2</sup> Sin embargo, el advenimiento de los medicamentos trombolíticos ha permitido disminuir la mortalidad, ya que, en los servicios de urgencias se da tratamiento a base de medicamentos trombolíticos a quienes ingresan con menos de 6 horas de iniciado el cuadro clínico característico de infarto agudo del miocardio.<sup>13</sup> Cuarenta por ciento aproximadamente de los pacientes se retrasan por 4 horas después de iniciados los síntomas entre 10 y 15% ingresan posterior a las 12 horas de iniciado el cuadro clínico.<sup>14</sup> En 1999 las enfermedades del corazón ocuparon el primer lugar entre las primeras 10 causas de muerte en la población, con una tasa de mortalidad del 71.8 por cada 100,000 habitantes.<sup>2</sup> Los estudios de detección muestran cifras alarmantes en cuanto al incremento en las dislipidemias, con un porcentaje de entre el 25 y 30%.<sup>1</sup> La cardiopatía isquémica, o más concretamente el síndrome coronario agudo que comprende a la angina inestable, el infarto agudo del miocardio y la muerte súbita, siguen siendo una causa de muerte importante en los servicios de primer contacto.<sup>4</sup>

El uso de medicamentos trombolíticos ha representado un avance en el tratamiento del infarto agudo del miocardio. Entendiendo como medicamento trombolítico aquella sustancia capaz de lisisar trombos que ocluyen la luz del vaso y permite el libre flujo sanguíneo coronario. Desde el punto de vista genérico existen dos grupos de fármacos fibrinolíticos:

- a. Los no selectivos, como la estreptoquinasa, urocinasa y el APSAC (Anistreplase)
- b. Los selectivos, como el TNK-tPA (Tenecteplase), rtPA natural (Alteplase).

El mecanismo de acción es promoviendo la lisis interna y activando al plasminógeno atrapado dentro del trombo.<sup>5</sup> En dosis suficientes también activan el plasminógeno del plasma y provocan un estado de hiperplasminemia generalmente bien tolerado por los pacientes, cuya severidad y duración dependen de la velocidad de infusión y ACTIVACIÓN del plasminógeno, la concentración de los inhibidores de plasmina (alfa-2-antiplasmina y alfa-2-macroglobulina) y de la velocidad de depuración de la plasmina vía sistema reticulendoendotelial.<sup>6</sup>

El beneficio se ha reflejado en la reperfusión temprana de las arterias ocluidas, menor tamaño del infarto, mejoría de la función ventricular izquierda, y mejoría de la sobrevida a largo plazo. A pesar de los años de investigación,<sup>7</sup> los regímenes actuales de tratamiento trombolítico-antitrombótico continúan siendo limitados por falla en la recanalización inicial y reoclusión en un número significativo de pacientes. Los regímenes agresivos de carga frontal de agentes trombolíticos tales como el activador del plasminógeno tisular (t-PA)<sup>20,21</sup> aún demuestran fallas para la recanalización temprana en 15-20% de pacientes con perfusión completa (GUSTO).<sup>10</sup>

ASSENT II9 cuyo significado es la valoración de la seguridad y eficacia de un nuevo agente trombolítico denominado TNK-tPA,<sup>22</sup> en la búsqueda intencionada mediante múltiples experimentos y reacciones bioquímicas para poder obtener la molécula ideal y que tenga más tiempo de acción para lograr el efecto deseado.<sup>17</sup> El objetivo del estudio ASSENT II fue demostrar la equivalencia de mortalidad a treinta días, comparando la administración de TNK-tPA en bolo y rt-PA en la forma habitual, y estreptoquinasa también a dosis habitual.<sup>10</sup>

Paul W. Armstrong en 1999 describió que en el último cuarto del siglo XX tuvo un gran impacto la multiplicidad de formas para realizar el diagnóstico de la cardiopatía isquémica cuyo efecto ha tenido gran importancia en la elevación del segmento ST.<sup>11</sup> Etcheverry, T. en 1999 describió que usando el acti-

Cuadro I. Antecedentes clínicos.

Aspectos	Pacientes	
	TNK-tPA (n = 13)	Estreptoquinasa (n = 13)
Edad (media, ds)	57.9 ± 12.8	55.6 ± 12.2
< 75 años (n/%)	12 (92.3)††	11 (84.6)
> 75 años	1 (7.7)	2 (15.4)†
Sexo <sup>1</sup>		
Hombres	9 (69.2)	9 (69.2)
Mujeres	4 (30.8)††	4 (30.8)†
Diabetes	3 (23.1)†	5 (38.5)†
Obesidad <sup>2</sup>	8 (61.6)	6 (46.2)
I	4 (30.8)	1 (7.7)
II	4 (30.8)†	3 (23.1)
III	0 (0.0)	2 (15.4)†
Hiperlipidemia	8 (61.5)††	4 (30.8)†
Historia de infarto de miocardio	0 (0.0)	2 (15.4)

<sup>1</sup> Diferencia significativa ( $p < .05$ ), diferencia de proporciones hombres vs mujeres.

<sup>2</sup> Sin diferencia significativa, prueba exacta de Fisher entre grave vs menos grave.

† Muerte.

vador del plasminógeno tisular (t-PA) en experimentación, pudo, a través de la ingeniería molecular encontrar más de mil variantes, descubriendo uno con atributos particularmente promisorios, el TNK-tPA.<sup>12</sup> Como resultado de su investigación descubrió que es similar al tPA natural, únicamente varía por la sustitución de aminoácidos en tres sitios de la molécula: una treonina es reemplazada por una aspargina, que añade un sitio de glucosilación en la posición 103; una aspargina es reemplazada por una glutamina, removiendo un sitio de glucosilación del sitio 117, y cuatro aminoácidos, lisina, histidina, arginina y arginina son reemplazados por cuatro alaninas en el tercer sitio.<sup>13</sup>

Más de 10 años duró el proyecto de bioingeniería para lograr el éxito obtenido con una segunda generación de tPA. Todas las sustituciones de aminoácidos prolongan la vida media de la molécula, incrementan su especificidad por la fibrina y aumentan la resistencia a la acción del inhibidor del activador del plasminógeno tisular.<sup>12</sup>

La estreptoquinasa es una enzima no proteica extraída de cultivos de estreptococo betahemolítico, formando un complejo plasminógeno, activador de las plasminas. Su vida media es de aproximadamente 25 minutos, su efecto fibrinolítico dura aproximadamente 6 horas.<sup>18</sup> Diversos estudios han sido realizados con diferentes agentes trombolíticos, demostrando que disminuyen el área del infarto del miocardio, mejorando la función ventricular izquierda y reduciendo la mortalidad hasta en un 50%.<sup>14</sup>

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia del nuevo trombolítico, denominado TNK-tPA aplicado en bolo contra la estreptoquinasa aplicada en infusión en el infarto agudo del miocardio y la disminución de la mortalidad a 30 días.<sup>15</sup>

Asimismo describir los efectos secundarios asociados a la aplicación del nuevo medicamento: evento vascular cerebral agudo, hemorragia intracraneal, hemorragia grave, eventos cardíacos graves no fatales tales como infartos recurrentes, insuficiencia cardíaca, arritmias graves.<sup>16</sup>

Cuadro II. Tensión arterial.

Tiempo	Pacientes	
	TNK-tPA (n = 13)	Estreptoquinasa (n = 13)
Basal (media, ds)	112 ± 22/72 ± 117	123 ± 25/178 ± 118
Intermedio	117 ± 28/72 ± 17	113 ± 29/69 ± 24
Final	121 ± 17/69 ± 12	122 ± 21/72 ± 12

**Cuadro III. Aspectos generales del infarto y del tratamiento.**

Aspectos	Pacientes	
	TNK-tPA (n = 13)	Estreptoquinasa (n = 13)
Localización		
Anterior (n/%)	7 (53.8)	7 (53.8) <sup>1</sup>
Posteroinferior <sup>1</sup>	6 (42.6) <sup>++</sup>	1 (7.7) <sup>†</sup>
Anteroseptal	5 (38.5)	3 (23.1)
Lateral alto <sup>2</sup>	0 (0.0)	6 (42.6)
Anterior extenso	4 (30.8)	3 (23.1)
Ventriculo derecho <sup>3</sup>	3 (23.1) <sup>++</sup>	0 (0.0)
Marcapasos <sup>3</sup>	3 (23.1) <sup>++</sup>	0 (0.0)
Catéter Swan-Ganz <sup>3</sup>	3 (23.1) <sup>++</sup>	0 (0.0)
Pronóstico Killip-Kimball		
I	9 (69.2) <sup>2</sup>	9 (69.2) <sup>2</sup>
II	2 (15.4)	2 (15.4)
III	0 (0.0)	1 (7.7)
IV	2 (15.4) <sup>++</sup>	1 (7.7) <sup>†</sup>
Tiempo de tratamiento (media, ds)	108 ± 84	80 ± 60
Dopamina	4 (30.8) <sup>++</sup>	3 (23.1) <sup>†</sup>
Dobutamina	5 (38.5) <sup>++</sup>	3 (23.1) <sup>†</sup>

<sup>1</sup> Diferencia significativa (p < .05), diferencia de proporciones. <sup>2</sup> Diferencia significativa (p > .01), diferencia de proporciones. <sup>3</sup> Diferencia significativa (p < .10), diferencia de proporciones. <sup>†</sup> Muerte.

**Cuadro IV. Eventos adversos.**

Eventos <sup>1</sup>	Pacientes	
	TNK-tPA (n = 13)	Estreptoquinasa (n = 13)
Gingivorragias (n/%)	2 (15.4)	0 (0.0)
Hematuria	2 (15.4)	0 (0.0)
Sangrado en sitios de punción	2 (15.4)	0 (0.0)
Arritmias graves	4 (30.8) <sup>++</sup>	5 (38.5) <sup>†</sup>
Insuficiencia valvular	1 (7.7) <sup>†</sup>	0 (0.0)
Insuficiencia cardiaca	3 (23.1) <sup>++</sup>	1 (7.7) <sup>†</sup>
Choque cardiogénico	3 (23.1) <sup>++</sup>	1 (7.7) <sup>†</sup>
Reinfarto	1 (7.7)	1 (7.7)
Eventos. Puntaje (media, ds) <sup>2</sup>	1.23 - 1.54	.62 - .96
Con presencia de eventos <sup>3</sup>	6 (42.6)	5 (38.5)

<sup>1</sup> EVC, ruptura cardiaca, pericarditis, embolia pulmonar y tamponade, sin casos para ambos grupos.

<sup>2</sup> Puntaje del total de eventos cardíacos. No significativa, t-Student y Mann-Whitney.

<sup>3</sup> No significativa, prueba exacta de Fisher.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Es un estudio realizado en el Hospital General La Villa dependiente de la Secretaría de Salud del Dis-

trito Federal. Estudio aleatorizado, controlado, de grupos paralelos, prospectivo. Se estudiaron 26 pacientes con infarto agudo del miocardio, que ingresaron al servicio de urgencias con tiempo máximo de

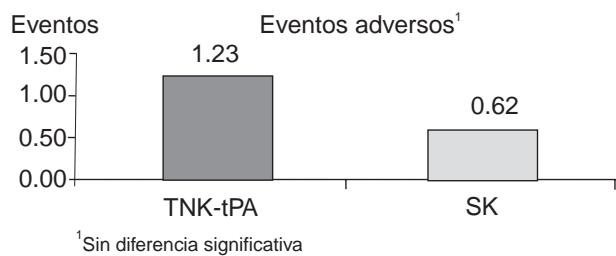
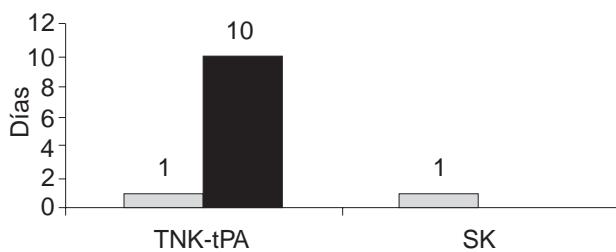
Figura 1. Eventos adversos.<sup>1</sup>

Figura 2. Días al fallecimiento (casos).

seis horas de iniciado el cuadro clínico, distribuidos al azar en dos grupos utilizando en el primero TNK-tPA de acuerdo al peso, en bolo y en el segundo grupo estreptoquinasa a dosis de 1,500,000 UI en infusión durante 30 minutos. El periodo de estudio fue del primero de julio al 31 de diciembre de 1998.

Se utilizaron como instrumentos estadísticos, la fórmula de Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher, t de Student y prueba de Mann-Whitney.

Los recursos financieros corrieron a cargo de la SSDF y del laboratorio farmacéutico Boehringer Ingelheim quien proporcionó el medicamento.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: inicio de síntomas dentro de las primeras seis horas, electrocardiograma de 12 derivaciones, elevación del segmento ST ( $>$  de 1 mv) en dos o más derivaciones bipolares, bloqueo de rama izquierda y mayores de 18 años de edad. Los criterios de exclusión fueron: hipertensión arterial definida como una presión arterial de 180/110 mmHg (sistólica mayor de 180 mmHg, diastólica mayor de 110 mmHg) en mediciones repetidas durante la admisión actual previo a la aleatorización; uso de Abciximab (reo-pro) u otro antagonista de GP IIb/IIIa comercializado dentro de las 12 horas previas al evento; cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo importante en los dos meses previos al evento; cualquier traumatismo menor de cráneo y cualquier otro traumatismo que ocurra después del inicio del evento isquémico; cualquier historia conocida de daño estructural del sistema nervioso central; cualquier historia conocida de evento vascular cerebral o ataque cerebral transitorio o demencia; uso terapéutico actual de anticoagulantes orales con INR  $>$  de 2; reanimación cardiopulmonar prolongada ( $>$  de 10 minutos) dentro de las dos semanas previas; embarazo o lactancia, parto dentro de los treinta días previos; a las mujeres en edad fértil se les debió realizar prueba de embarazo la cual debió ser negativa. Se solicitó consentimiento informado ya sea al paciente si se encontraba en condiciones de darlo o al familiar responsable, con dos testigos.

La aplicación del trombolítico TNK-tPA se administró de acuerdo a la siguiente tabla:

Peso (kg)	Dosis (mg)
< 60	30
> 60 y < 70	35
> 70 y < 80	40
> 80 y < 90	45
> 90	50

Se aplica en bolo en un tiempo de 5 a 10 segundos, lavando inmediatamente la línea a fin de asegurar la administración completa del medicamento. La ampolla viene provista de un polvo liofilizado que contiene 50 mg del trombolítico y una ampolla de 20 mL de agua inyectable, la cual se dosifica de acuerdo al cuadro anterior. La estreptoquinasa se administra en forma convencional, una dosis de 1,500,000 UI diluida en solución salina al 0.9% o glucosada al 5% 100 ó 250 mL para pasar en 30 minutos.

Se dio seguimiento a los pacientes egresados por mejoría a través de la consulta externa con monitoreo electrocardiográfico e interrogatorio sobre sintomatología relacionada con dolor torácico característico de cardiopatía isquémica.

## RESULTADOS

En el cuadro 1 se registran las diferencias observadas en los dos grupos de pacientes a quienes se aplicaron los dos trombolíticos. La edad promedio fue semejante en ambos grupos. De los tres pacientes que murieron dos fueron menores de 75 años, y correspondieron a quienes se aplicó el nuevo trombolítico (TNK-tPA). Aunque, la mayoría de pacientes fueron del sexo masculino, la mortalidad se observó más en mujeres ( $p < .05$ ).

La proporción de pacientes diabéticos fue menor en los tratados con TNK-tPA que en los tratados con estreptoquinasa, con un fallecido por cada grupo de

tratamiento. La obesidad predominó en ambos grupos, con el 50%. En cuanto a los grados de obesidad fue ligeramente menor en los tratados con TNK-tPA. En este mismo grupo predominaron los pacientes con dislipidemias y fueron los de mortalidad mayor.

En el cuadro II se observa la tendencia de la presión arterial que se registró al ingreso del paciente, encontrándose dentro de parámetros normales y sin que contraindicara la aplicación de los medicamentos.

En la localización del infarto, predominaron las regiones anteriores en los pacientes a quienes se administró estreptoquinasa. Siendo predominio de las posteriores para quienes se aplicó TNK-tPA, y en quienes se registra la mortalidad más alta, de localización anteroseptal para los pacientes con TNK-tPA, lateral alto en pacientes a quienes se administró estreptoquinasa (cuadro III). Se utilizó marcapaso y catéter de flotación en pacientes a quienes se aplicó TNK-tPA los mismos que presentaron mortalidad alta.

En cuanto a los eventos adversos (cuadro IV), los pacientes con tratamiento con TNK-tPA presentaron gingivorragia, hematuria y sangrado de sitios de punción. Ningún caso en pacientes tratados con estreptoquinasa.

Arritmias graves se presentaron en la tercera parte de pacientes de ambos grupos las cuales pueden asociarse a la mortalidad.

## CONCLUSIONES

Se concluye que ambos tratamientos con trombólíticos (TNK-tPA y estreptoquinasa) representan beneficio significativo para la reperfusión coronaria y mortalidad cero a treinta días. Se pueden identificar algunas asociaciones con la mortalidad: edad avanzada, promedio de 75 años, mortalidad incrementada en el sexo femenino, factores de riesgo con diabetes mellitus y dislipidemias y obesidad. La mortalidad también se asoció con infarto de localización posteroinferior. Los eventos adversos como las arritmias pueden asociarse al incremento de la mortalidad.

Con relación a la mortalidad a treinta días, de acuerdo al protocolo establecido, con seguimiento, por consulta externa, de los pacientes que fueron egresados por mejoría clínica a su domicilio no se registró mortalidad en ese periodo de tiempo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Meaney E, Rivera JM, Shuchieib R, Gómez-Álvarez E. *Programa de actualización continua para cardiólogos (PAC-Cardio-I)*. No B4 México, DF; 1998.
2. Braundwald E. *Tratado de Cardiología Médica*. Medicina cardiovascular. 4<sup>a</sup> Ed. 1993;II:1299-1510.
3. Sackett DL, Rosemberg WC, Gray JAM et al. Evidence based medicine. What it is and what it isn't? *Br J Med J* 1996;3112:17-72.
4. *Archivo del Hospital General la Villa*. 1999.
5. Lacy MC. Cardiopatía isquémica en México: *Fisiopatología, comportamiento clínico*. México, 1996:83-84.
6. Braunwald E. The open artery theory is alive and well again. *N Engl J Med* 1993;329:1650-2.
7. The GUSTO investigator and international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
8. Jones PH, Gotto AM. Prevention of coronary in 1994. *Heart Dis Stroke* 1994;3:290.
9. Neuhaus KL, Von essen R, Tebbe U et al. Improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front loaded administration of alteplase; results of the rt-PA-APSAC patency study (TAPS). *J Am Coll Cardiol* 1994;19: 885-91.
10. The GUSTO angiographic investigator. The comparative effect of tissue plasminogen activator streptokinase, or both on coronary artery patency ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J* 1993;229:1615-22.
11. Cannon C, McCabe CH, Diver DJ et al. Comparison of front loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: result of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI 4). *J Am Coll Cardiol* 1994;24:11602-110.
12. Cannon CP, Braundwal E. Time the reperfusion: the critical modulator in thrombolysis and primary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis* 1996;3:109-117.
13. Cannon CP, Braundwal E. GUSTO, TIMI and case for rapid reperfusion. *Act Cardiol* 1994;49:1-8.
14. Grupo Italiano para el estudio de la estreptoquinasa en el infarto al miocardio (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *The Lancet* 1986;1:397-401.
15. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom A et al. prehospital-initiated vs hospital initiated thrombolytic therapy. Myocardial infarction triage and intervention trial. *JAMA* 1993;270: 1211-6.
16. The European Myocardial Infarction Project Group, pre-hospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329: 383-9.
17. Rawles J. On behalf of the great group having of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the grammpran region early anistreplase trial (Great). *J Am Coll* 1994;23:1-5.
18. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ et al. Faster-acting and more potent from of tissue plasminogen activator procati. *Acad Sci USA* 1994;91:3670-4.
19. National Heart Lung and Blood Institute Morbidity and mortality: 1992.
20. Benedict CR, Refino CJ, Keyt BA et al. New variant of human tissue plasminogen activator (tPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human tPA. *Circulation* 1995;92:3032-3040.
21. American Heart Association 1992. Dallas Texas.
22. Colient T. Improved thrombolytic therapy. *The Lancet* 1994;342:34.