

# Fibrinólisis Farmacológica en el Ictus Isquémico Agudo. Experiencia en un Hospital Terciario del Ecuador.

## *Pharmacological Thrombolysis In Ischemic Stroke. Experience In A Tertiary Hospital From Ecuador.*

Claudio Scherle Matamoras,<sup>1</sup> Dannys Rivero Rodríguez,<sup>1</sup> Daniella Di Capua Sacoto,<sup>1</sup> Elena de los Ángeles Mullo Almache,<sup>2</sup> María José Santacruz Villalba,<sup>2</sup> Verónica Nuñez Cabezas,<sup>2</sup> Felipe Tohme Sussmann,<sup>2</sup> Nelson Maldonado Samaniego<sup>1</sup>

### Resumen

**Introducción.** La trombolisis farmacológica en el ictus isquémico se asocia a una mejor recuperación. **Objetivo.** Describir los resultados del tratamiento con r-Tpa regido por un protocolo y código ictus intrahospitalario durante un año de trabajo. **Métodos.** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal en pacientes con infarto cerebral ingresados en la Unidad de Ictus, con seguimiento clínico hasta 3 meses después del alta hospitalaria. Las variables evaluadas se compararon entre dos grupos de pacientes, tratados o no. **Resultados.** Se estudiaron 107 pacientes: 16 (14,9 %) fueron trombolizados, 29 (27,1%) arribaron en periodo de ventana terapéutica y 76 (71%) llegaron después de las 4.5 horas. La edad promedio fue de 68,8 años y predominaron las mujeres. El mayor impacto de la trombolisis fue sobre la diferencia de puntaje entre la evaluación inicial y al alta en la escala del NIHSS. A los tres meses de evolución, el porcentaje de pacientes con discapacidad leve (Rankin 0-2) casi se igualó en los dos grupos. La mortalidad se incrementó a expensas de los pacientes con discapacidad más severa (Rankin 3-5). **Conclusiones.** El tratamiento con r-Tpa demuestra beneficios al alta hospitalaria. Se requiere de análisis posterior con mayor número de casos.

**Palabras clave:** Accidente cerebrovascular. Infarto cerebral. Terapia trombolítica. Fibrinólisis. Ecuador.

### Abstract

**Introduction.** Pharmacological thrombolysis in ischemic stroke is associated with a better recovery. **Objective.** Describe the thrombolysis results after using r-Tpa applying an intrahospital stroke code, during one year. **Methods.** A prospective, longitudinal study was performed in patients with cerebral infarction admitted to the stroke unit, with clinical follow-up up to 3 months after hospital discharge. The variables evaluated were compared in two groups of patients (only one group received the treatment). **Results.** 107 patients were studied: 16 (14.9%) were thrombolized, 29 (27.1%) arrived in the therapeutic window period and 76 (71%) arrived after 4.5 hours. The average age was 68, 8 years and women predominated. The greatest impact of thrombolysis was on the difference in score between the initial assessment and the discharge on the NIHSS scale. At three months of evolution, the percentage of patients with mild disability (Rankin 0-2) was almost equal in the two groups. Mortality increased in patients with more severe disability (Rankin 3-5). **Conclusions.** Treatment with r-Tpa shows benefits at hospital discharge. Further analysis is required with a greater number of cases.

**Keywords:** Stroke. Cerebral infarction. Thrombolytic therapy, fibrinolysis. Ecuador.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

### Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países.<sup>1</sup> Específicamente en el Ecuador, el ictus es una de las primeras causas de mortalidad desde 1975 y mantiene una tendencia en ascenso.<sup>2</sup> Según los resultados de la encuesta realizada por el INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo) en el 2011,

constituye la tercera causa de muerte precedida de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, afecciones que suelen tener complicaciones vasculares.

Para conseguir disminuir el impacto del ictus isquémico, sobre la población y el sistema de salud, no solo es necesario realizar labores de prevención, sino que es imprescindible contar con opciones de tratamiento para

<sup>1</sup>Universidad San Francisco de Quito USFQ

<sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Correspondencia

Dr. Claudio Enrique Scherle Matamoras.

Hospital de especialidades Eugenio Espejo. Servicio de Neurología.

Av. Gran Colombia. Quito 170136. Ecuador.

E-mail: cscherle62@gmail.com

la fase aguda. En este sentido, la aprobación del activador tisular del plasminógeno (r-Tpa), el desarrollo de las Unidades de Ictus (UI), los avances en los dispositivos para trombectomía, así como la posibilidad de beneficiar pacientes en un periodo de ventana mayor,<sup>3-6</sup> han conseguido cambiar la actitud pasiva tradicional por una actitud activa ante el paciente cerebrovascular.

Para los profesionales de la medicina la implementación de la trombolisis supone un reto. De un lado, es imprescindible asegurar el acceso en el menor tiempo posible a los centros hospitalarios que disponen de los recursos y la organización necesaria; del otro, garantizar la equidad en la disponibilidad del fármaco, de manera que se oferte tanto en centros públicos como privados. Todo ello requiere del desarrollo de un programa de atención al ictus que implique los diferentes niveles de la atención médica y la elaboración de una guía y protocolos de tratamiento locales.

En Latinoamérica son escasas las publicaciones referentes a la experiencia y beneficio de la implementación de la fibrinólisis con r-Tpa.<sup>7-10</sup> En particular, en el Ecuador solo tenemos referencia del estudio realizado por García-Santibañez R y cols, en el hospital Teodoro Maldonado, con el fin de conocer la proporción de pacientes con ictus isquémico agudo que podrían ser candidatos para fibrinólisis.<sup>11</sup>

El objetivo de este estudio es describir los resultados y la evolución de los pacientes tratados con r-Tpa durante un año de trabajo, regidos por un protocolo y código ictus intrahospitalario.

### **Pacientes y métodos**

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, en los pacientes con diagnóstico de ictus isquémico que ingresaron en la UI, en el periodo comprendido entre noviembre de 2016 a noviembre de 2017, con seguimiento clínico hasta 3 meses posterior al alta hospitalaria. Esta unidad recibe pacientes con diagnóstico de ictus, principalmente no afiliados a seguro privado o social, que llegan a emergencias o son remitidos desde otros centros hospitalarios de nivel secundario, subcentros de salud o cascas de salud privada, de la provincia de Pichincha u otra.

La selección de pacientes para la trombolisis endovenosa se realizó siguiendo los criterios del estudio del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS),<sup>3</sup> considerando las conclusiones del estudio ECASS III que demostró la utilidad del r-Tpa dentro de las 4,5 h del inicio de las manifestaciones neurológicas.<sup>12</sup> Se incluyen en el análisis de este trabajo los pacientes mayores de 16 años de ambos sexos, con diagnóstico clínico-radiológico de ictus isquémico en fase aguda que fueron internados en la UI. Fueron excluidos los enfermos con diagnóstico de ataque transitorio de isquemia, hemorragia intracraneal, trombosis venosa cerebral y otras condiciones que pudieran simular un ictus.

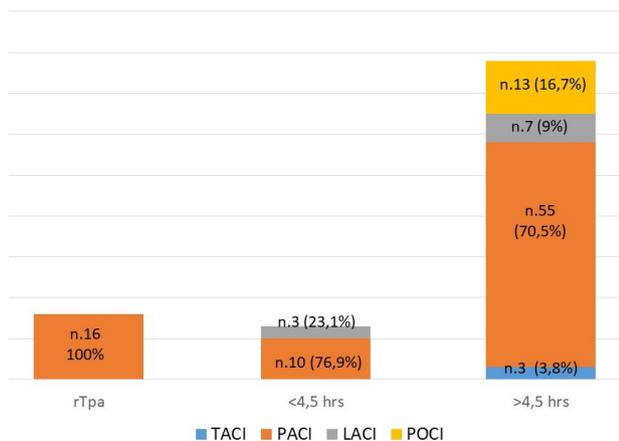
La estimación del grado de compromiso neurológico en el momento del ingreso se estableció aplicando la escala del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, "National Institutes of Health Stroke Scale" (NIHSS).<sup>13</sup> En todos los pacientes se realizó una tomografía axial computada de cráneo (TC) sin la administración de contraste intravenoso, al arribar al departamento de emergencias y a las 24 horas, para excluir complicaciones hemorrágicas. En los casos en que fue necesario (ictus del despertar o no se conocía con exactitud la hora de inicio de las manifestaciones) se realizó un estudio de imagen por resonancia magnética con técnicas de Flair y difusión para determinar si aún existía área de penumbra.<sup>14</sup>

El tiempo síntoma puerta se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada del paciente al departamento de emergencias del hospital. Tomando en cuenta que el límite aprobado para la trombolisis es de 4,5 horas,<sup>12,15</sup> los pacientes se estratificaron en tres grupos:

- **Grupo 1:** pacientes que llegan con menos de 4,5 horas del inicio de los síntomas y son trombolizados.
- **Grupo 2:** pacientes que llegan con menos de 4,5 horas del inicio de los síntomas y no son trombolizados.
- **Grupo 3:** pacientes que se reciben en emergencias con más de 4,5 horas de iniciadas las manifestaciones.

Todos los enfermos luego de la recepción en emergencias fueron recibidos en la UI; en el caso de los pacientes trombolizados si su estado clínico lo requería fueron trasladados a la unidad de cuidados intensivos. El r-Tpa fue administrado a una dosis de 0,9 mg/kg, siguiendo las pautas de la Asociación Americana del Corazón "American Heart Association."<sup>3,12</sup>

Los grupos diseñados se compararon en relación con las siguientes variables: edad, sexo, lugar de procedencia, antecedentes patológicos, resultado de la escala del NIHSS al llegar y al alta médica, tensión arterial sistólica (TAS) y media (TAM) en el momento del ingreso, etiología de acuerdo con la clasificación del TOAST,<sup>16</sup> topografía del infarto según la clasificación de Oxfordshire,<sup>17</sup> permanencia en la UI y estancia hospitalaria total. El análisis de la mortalidad y el grado de discapacidad al alta y a los 3 meses de evolución se realizó agrupando los enfermos en dos grupos, si fueron tratados o no con el r-Tpa y considerando el resultado de la escala de Rankin<sup>18</sup>; valores entre 0 y 2 puntos como afectados de forma leve, con afectación intensa a los que tenían entre 3-5 y fallecido si el Rankin era 6. La estimación del grado de discapacidad a los tres meses de evolución, se determinó en la consulta externa o a través de una entrevista con un familiar cercano, llamando al domicilio del paciente.



**Figura 1.** Resultado de la clasificación de Oxfordshire según grupos (n.107 pac). TACI, infarto total del territorio carotideo. PACI, infarto parcial del territorio carotideo. LACI, infarto Lacunar. POCI, infarto de la circulación posterior.

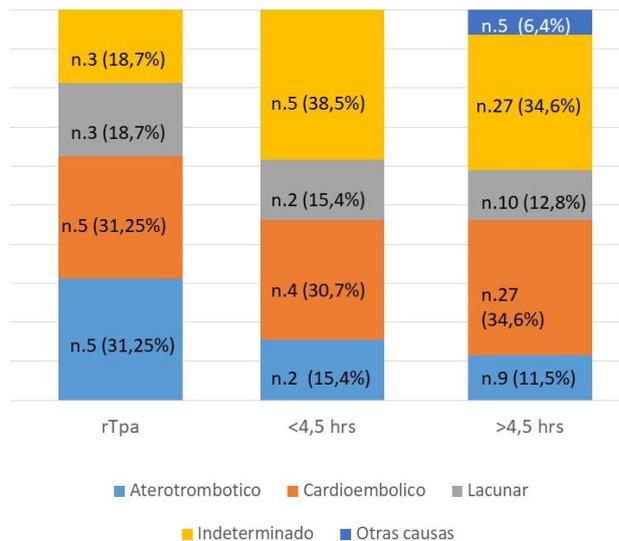
Los datos se recogieron de forma prospectiva en la base de datos diseñada en Excel 2016. Se describieron las frecuencias absoluta y relativa, la media, la desviación estándar de las variables consideradas. Para el análisis estadístico se empleó el test de ANOVA de una vía. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el programa SPSS (v. 20.0), los valores de  $p < 0,05$  se consideraron como significativos.

El estudio se realizó con el consentimiento de la comisión de investigación y ética del hospital. Se garantizó en todo momento la confidencialidad de los datos individuales de cada enfermo y solamente se presentan resultados colectivos.

## Resultados

Durante el periodo de análisis se recibieron en emergencias 108 pacientes en los que se diagnosticó un ictus isquémico y no requirieron de atención en la unidad de cuidados intensivos. Se internaron en la UI un total de 107, de ellos 76 (71%) arribaron al hospital después de las 4,5 horas y 29 (27,1%) en periodo de ventana terapéutica. El r-Tpa se aplicó en 16 casos (14,9%). Del análisis de la evolución post trombolisis y mortalidad se excluyó una paciente que durante la administración del trombolítico, presentó una hemorragia digestiva alta que no fue posible controlar y fallece en emergencias. En ningún caso se presentó hemorragia intracranial o angioedema.

De acuerdo con la clasificación topográfica de los accidentes cerebrovasculares, según los criterios de Oxfordshire<sup>17</sup> fue más frecuente el infarto parcial de la arteria carótida interna (PACI) en los tres grupos analizados (Figura 1).



**Figura 2.** Etiología del ictus según grupo (n.107 pac).

**Tabla 1.** Características generales (n.107 enfermos).

	Tiempo síntoma puerta			P
	r-Tpa n.16	<4,5 hrs, no r-Tpa n.13	>4,5 hrs n.78	
Edad x DE	69 ± 15	63 ± 16	70 ± 17	0,401
Sexo femenino n (%)	8 (50)	6 (46,2)	41 (52,6)	0,908
Antecedentes n (%)				
HTA	10 (62,5)	6 (46,2)	44 (56,4)	0,680
Diabetes Mellitus	3 (18,8)	0	15 (19,2)	0,228
Fibrilación auricular	4 (25)	2 (15,4)	11 (14,1)	0,561
Ictus isquémico previo	3 (18,8)	2 (15,4)	13 (16,7)	0,970
Dislipidemia	0	1 (7,7)	5 (6,4)	0,570
Fumar	0	1 (7,7)	3 (3,8)	0,559
Procedencia n (%)				
Pichincha	15 (93,8)	13 (92,6)	71 (92,2)	0,977

HTA, hipertensión arterial. DE, desviación estándar.

Referente a la etiología, en los sujetos trombolizados predominó tanto la causa aterotrombótica como la cardioembólica. En los dos grupos restantes el predominio fue del ictus cardioembólico seguido de la etiología indeterminada (Figura 2).

No se encontró diferencia estadística en ninguna de las variables generales analizadas. De forma global existió un ligero predominio de las mujeres (55/51,4%) y la edad promedio fue de  $68,8 \pm 16,9$  (rango entre 22 y 98 años). Los antecedentes patológicos por frecuencia fueron la hipertensión arterial (HTA) (60/56,1%), la Diabetes Mellitus (DM) (18/16,8%), el ictus isquémico previo (18/16,8%) y la fibrilación auricular (FA) (17/15,9%). Del total de pacientes incluidos, 99 (92,5%) provenían de la provincia de Pichincha, en la que se localiza el hospital (Tabla 1).

**Tabla 2.** Variables clínicas según grupo (n. 107 enfermos).

	Tiempo síntoma puerta			P
	r-Tpa n.16	< 4,5 hrs, no r-Tpa n.13	>4,5 hrs n.78	
Tensión arterial al ingreso				
Sistólica x DE	146 ± 26	141 ± 19	142 ± 25	0,808
Media x DE	103 ± 18	98 ± 12	102 ± 17	0,712
NIHSS inicial x DE	14 ± 5	10 ± 9	11 ± 8	0,172
NIHSS final x DE	6 ± 7	9 ± 9	8 ± 8	0,610
NIHSS diferencia x DE	8 ± 4	3 ± 5	3 ± 4	0,000
Estadía en la UI x DE	4 ± 3	2 ± 3	4 ± 4	0,363
Estadía total x DE	18 ± 17	11 ± 9	12 ± 9	0,106
Discapacidad al alta n (%)				
Leve (0-2)	10 (62,5%)	6 (46,2%)	27 (34,6%)	0,106
Intensa (3-5)	4 (25%)	5 (38,5%)	41 (52,6%)	0,34
Mortalidad n (%)	2 (12,5%)	1 (8,3%)	4 (1,5%)	0,547

DE, desviación estándar.

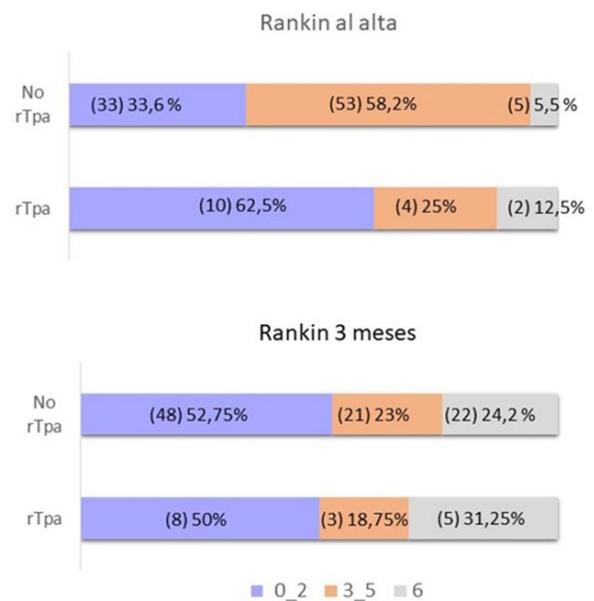
El impacto de la trombolisis se evidenció en el estatus clínico de los pacientes mensurado a través de la escala del NIHSS. En los pacientes trombolizados la recuperación fue de 8 puntos contra 3 puntos en los dos grupos restantes (p. 0,000). Visto de otra manera, en los casos tratados con r-Tpa la recuperación es significativamente mayor respecto al resto de pacientes, aun teniendo mayor severidad clínica al inicio (grupo r-Tpa, 14 puntos vs 10 y 11 puntos en los dos grupos no trombolizados). Aunque, sin que la diferencia llegue a ser significativa, en los enfermos tratados con r-Tpa predominó un menor grado de discapacidad al alta (Rankin 0-2; 62,5%) respecto a los casos no tratados (Tabla 2).

La estadía global en la UI fue de 3,5 días (DE ± 3,8) y la permanencia en el hospital fue de 13,2 días (DE ± 10,5). Entre los tres grupos no existió diferencia estadística en la estancia, pero el tiempo de permanencia en neurología y la mortalidad fueron mayores en los trombolizados; en ambos casos, consecuencia de complicaciones respiratorias y cardiovasculares en dos ancianos de 71 y 83 años (Tabla 2).

Al comparar el grado de discapacidad al alta hospitalaria y a los tres meses de evolución, a los 90 días la disminución de la discapacidad casi se igualó entre los pacientes tratados o no con el r-Tpa (Rankin 0-2), pero aumentó la mortalidad en los dos grupos a expensas de la disminución de la cantidad de pacientes con discapacidad más severa (Rankin 3-5).

### Discusión

En países de bajos recursos las consecuencias del ictus tienen un mayor impacto social si tenemos en cuenta que se presenta a edades más temprana, y los costos de la atención médica y la rehabilitación son altos. Contrario a lo que ocurre en países desarrollados, en los que junto



**Figura 3.** Comparación de la discapacidad al alta y los 3 meses.

al incremento de la expectativa de vida la mortalidad por ictus disminuye, en Latinoamérica la tasa de mortalidad por esta causa continúa en ascenso.<sup>19</sup>

El inicio de la era moderna del tratamiento revascularizador en el ictus isquémico tuvo lugar en el año 1995 con los resultados del estudio NINDS, al demostrarse que los pacientes tratados con r-Tpa en un periodo menor de 3 horas tenían un 30% más de posibilidades de quedar asintomáticos o tener una discapacidad mínima a los 3 meses de presentar el ictus.<sup>3</sup> Posteriormente, el estudio ECASS III evidenció la seguridad y eficacia de la trombolisis entre las 3 y 4,5 horas del inicio de las manifestaciones,<sup>12</sup> extendiéndose un poco más el tiempo de ventana terapéutica. Aun así, el hecho de contar con solo 4,5 horas para la fibrinólisis limita la aplicación en todos los pacientes que llegan con isquemia aguda a un centro hospitalario con las condiciones necesarias para el tratamiento. Al respecto, en grandes series se ha demostrado que el 15% de los pacientes llega a tiempo para recibir el r-Tpa y, de ellos, un porcentaje importante presenta complicaciones que contraindican el tratamiento.<sup>20</sup> En nuestro estudio el 29,1 % de los casos llegó a tiempo y se trombolizó al 14,9%, pero si consideramos que no fueron incluidos en este estudio los enfermos con igual diagnóstico que llegaron al hospital y fueron internados en la unidad de cuidados intensivos, los porcentajes son menores.

El beneficio clínico de la trombolisis disminuye conforme aumenta el tiempo en que se aplica el fármaco.<sup>21</sup> Del análisis de los datos aportados por los estudios NINDS, ECASS I-II y Atlantis, en todos los casos trabajos prospectivos aleatorizados, en los que se identifica el momento de inicio del ictus y el tiempo síntoma aguja, se concluye que

los mejores resultados se obtienen cuando el tratamiento se aplica en los primeros 90 minutos de la evolución.<sup>22</sup> Por otro lado, en la respuesta clínica también influye el sitio de la oclusión arterial. De acuerdo con el estudio de Saqqur y cols,<sup>23</sup> las obstrucciones distales en las ramas de las carótidas tienen más probabilidades de recanalizar que las oclusiones proximales. Tras la administración del r-Tpa la posibilidad de recanalización completa en el segmento M2 es del 44%, en el M1 del 30% y en la porción distal de la ACI es del 6%. Visto de otro modo, la localización de la oclusión es un marcador del tamaño del trombo y de la respuesta a la lisis farmacológica.<sup>24</sup> En un estudio multicéntrico reciente con 575 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico trombolizados, en los que se demostró el sitio de la obstrucción arterial con angio TC, la permeabilidad del trombo al contraste es un factor predictor de la recanalización temprana.<sup>25</sup> Lamentablemente, en la mayoría de nuestros casos al llegar al hospital no se realizó ninguna variante de estudio vascular contrastado por lo que no podemos evaluar la relación entre la respuesta clínica al r-Tpa y la localización de la obstrucción.

Otro factor que influye en la respuesta a la fibrinólisis es la composición física del trombo; los que tienen su origen en zonas de turbulencia arterial sobre una placa de ateroma tienen un contenido mayor de plaquetas y son más resistentes a la fibrinólisis farmacológica.<sup>26,27</sup>

La complicación más temida del tratamiento fibrinolítico, es la hemorragia intracerebral sintomática que ocurre en aproximadamente el 5% de los enfermos tratados.<sup>28</sup> Sin embargo, en nuestra pequeña serie de casos no se registró esta complicación, pero si falleció una paciente a causa de una hemorragia digestiva alta.

Aunque la edad no es un factor limitante para la fibrinólisis, no se recomienda en mayores de 80 años.<sup>29</sup> Con excepción de la segunda parte del estudio del NINDS, en la que fueron incluidos 42 pacientes octogenarios,<sup>3</sup> en la mayoría de las investigaciones los enfermos de este grupo de edad son excluidos.<sup>12,22,30-33</sup> Algunos resultados concuerdan en que el pronóstico y evolución en este grupo de pacientes a los 3 meses no es favorable,<sup>34,35</sup> y ello no está relacionado con el riesgo de hemorragia intracerebral posttrombolisis.<sup>3,15,34,35</sup> Pero se trata de un grupo en el que a la edad se suma la severidad clínica del ictus, el antecedente de afecciones cardiovasculares o respiratorias crónicas, un estado funcional previo que puede ya estar deteriorado y el riesgo de complicaciones infecciosas, principalmente respiratorias durante el ingreso.<sup>36</sup> En nuestra opinión, los pacientes de más de 80 años de edad no deben ser excluidos de recibir terapia trombolítica considerando sólo su condición etaria, en especial si se cumplen los criterios para la trombolisis; en estos casos se debe tomar una decisión individual, evaluando en cada caso el riesgo beneficio de la fibrinólisis, la expectativa de vida, la condición funcional previa, aspectos cognitivo

sociales del paciente, así como la opinión de la familia y ser posible la del enfermo.

Evaluar el efecto de la fibrinólisis a largo plazo, en el contexto de una pequeña serie de pacientes como la nuestra, es complejo por lo que no es posible emitir conclusiones definitivas. A los tres meses de evolución, en el grupo de enfermos que no fueron tratados con r-Tpa la cantidad de pacientes con discapacidad leve (Rankin 0-2) aumentó lo que puede ser expresión de la evolución natural de la enfermedad y/o del resultado de un adecuado tratamiento rehabilitador. Sin embargo, en el grupo que recibió el fármaco ocurrió lo contrario y la mortalidad se incrementó a expensas de la disminución del número de pacientes con discapacidad más severa (Rankin 3-5). El efecto de la trombolisis sobre la mortalidad a largo plazo es un aspecto en debate. En dos meta-análisis recientes no se demuestra que exista diferencia en la mortalidad entre pacientes tratados o no, al mes y a los 90 días de evolución.<sup>37,38</sup> Pensamos que nuestros resultados merecen ser analizados en un estudio sobre mortalidad con una serie mayor de casos. No obstante, es de considerar que en el grupo de casos tratados el 31,2 % (5 pacientes) eran mayores de 80 años y dos enfermos presentaron complicaciones durante el ingreso.

La principal limitación de nuestro estudio está en relación con el tamaño de la muestra en general y en particular de los pacientes trombolizados. Un mayor número de participantes podría proporcionar más datos sobre las diferentes variables consideradas, lo que permitiría analizar mejor la evolución a largo plazo de los dos grupos de pacientes. Igual sería de especial interés incorporar el determinar el sitio de la oclusión antes y después del tratamiento con el r-Tpa. Aun así, los datos que se obtienen ponen de manifiesto el beneficio de la fibrinólisis farmacológica al alta hospitalaria.

#### Referencias

1. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017;12:13-32.
2. Moreno-Zambrano D, Santamaría D, Ludeña C, Barco A, Vásquez D, Santibáñez-Vásquez R. Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los Últimos 25 Años de Mortalidad, Realidad Actual y Recomendaciones. *Rev Ecuat Neurol*. 2016;25,1-3:17-20.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke r-tPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-7.
4. Pérez Nellar J, Scherle Matamoros C, Roselló Silva H, Fernández Cue L. La Unidad de Ictus modifica las características de la atención del ictus en un hospital terciario. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2011;1:3-6.

5. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387:1723–31.
6. Radoschke-Schumm A, Walter S. DAWN and DEFUSE-3 trials: is time still important? *Radiologe*. 2018. doi: 10.1007/s00117-018-0406-4.
7. Cardona CC, Casas JC, Rueda MC, Cortes DD, Ruiz A. Experiencia de Trombólisis intravenosa en el manejo del ataque cerebro vascular en el Hospital Universitario San Ignacio 2011-2013 (EXTRO HUSI). *Acta Neurol Colomb*. 2014;30:16-21.
8. Guevara C, Bulatovab K, Aravenac F, Caba S, Monsalve J, Lara H, y cols. Trombolisis intravenosa en accidente cerebro vascular isquémico agudo en un hospital público de Chile: Análisis prospectivo de 54 casos. *Rev Med Chile*. 2016;144: 442-50.
9. Hernández Ruiz EA, Guarín Navas EG, Lora Acuña FJ, Acosta Reyes J, Beltrán Carrascal E, Meza Cely N. Trombólisis intravenosa en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico: Experiencia de un Hospital del Caribe Colombiano. *Acta Neurol Colomb*. 2017; 33(1):3-7.
10. Quiñones M, Bujaico E, Castañeda C, y col. Terapia trombolítica en un hospital nacional. Una nueva expectativa en la enfermedad cerebral vascular isquémica. *Rev Per Neurol*. 2009; 11:13-18.
11. García-Santibáñez R, Bjerre C, Santibáñez V, Bernabé C, Santibáñez-Vásquez R. Activador del Plasminógeno tisular, realidad actual. Estudio transversal retrospectivo entre los años 2007-2009 en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo. *Rev Ecuat Neurol*. 2011;20(1-3):20-26.
12. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
13. Odderson IR. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1999;10:787-800.
14. Legrand L, Tisserand M, Turc G, Naggara O, Edjlali M, Mellerio C, et al. Do FLAIR vascular hyperintensities beyond the DWI lesion represent the ischemic penumbra? *Am J Neuroradiol*. 2015;36:269-74.
15. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of Patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.
16. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:452-6.
17. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337: 1521-6.
18. Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, Hilgetag CC, Golsari A, Siemonsen S, et al. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale. *Stroke*. 2014;45:1695-702.
19. Alonso de Leciñana M, Gutiérrez-Fernández M, Romano M, Cantú-Brito C, Arauz A, Olmos LE, et al. Strategies to improve recovery in acute ischemic stroke patients: Iberoamerican Stroke Group Consensus. *International Journal of Stroke*. 2014;9:503-13.
20. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM; Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke*. 2003;34:799-800.
21. Muchada M, Rodríguez-Luna D, Pagola J, Flores A, Sanjuan E, Meler P, et al. Impact of time to treatment on tissue-type plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:2734-8.
22. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
23. Saqqur M, Ken Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of Arterial Occlusion Identified by Transcranial Doppler Predicts the Response to Intravenous Thrombolysis for Stroke. *Stroke* 2007;38:948-954.
24. Mendonça N, Rodríguez-Luna D, Rubiera M, Boned-Riera S, Ribo M, Pagola J, et al. Predictors of tissue-type plasminogen activator nonresponders according to location of vessel occlusion. *Stroke*. 2012;43:417-21.
25. Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, Puig J, Castellanos M, Dowlatshahi D, et al. Association of Clinical, Imaging, and Thrombus Characteristics with Recanalization of Visible Intracranial Occlusion in Patients with Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 2018 11;320:1017-26.
26. Tomkins AJ, Schleicher N, Murtha L, Kaps M, Levi CR, Nedelmann M, et al. Platelet rich clots are resistant to lysis by thrombolytic therapy in a rat model of embolic stroke. *Exp Transl Stroke Med*. 2015;27:2-9.
27. Roessler FC, Ohlrich M, Marxsen JH, Stellmacher F, Sprenger A, Dempfle CE, et al. The platelet-rich plasma clot: a standardized in-vitro clot formation protocol for investigations of sonothrombolysis under physiological flows. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22:407-15.

28. Yaghi S, Boehme AK, Dibuj J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, et al. Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study. *JAMA Neurol.* 2015;72:1451-7.
29. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé/Services de recommandations professionnelles. Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'un accident cérébral aspects médicaux [monografía en internet] <http://www.srlf.org/Data/Module Gestion De Contenu/application/623.pdf>.
30. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995;274:1017-25.
31. Hacke W1, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* 1998; 352: 1245-51.
32. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA.* 1999; 282: 2019-26.
33. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of  $\geq 80$  versus  $< 80$  years of age-a systematic review across cohort studies. *Age Ageing.* 2006; 35: 572-80.
34. Takayanagi S, Ochi T, Hanakita S, Suzuki Y, Maeda K. The safety and effectiveness of low-dose recombinant tissue plasminogen activator (0.6 mg/kg) therapy for elderly acute ischemic stroke patients ( $\geq 80$  years old) in the pre-endovascular era. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54:435-40.
35. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, Guylor P, O'Brien A. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:712-7.
36. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Pedersen PM, Olsen TS; Copenhagen Stroke Study. Short- and long-term prognosis for very old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Age Ageing.* 2004;33:149-54.
37. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014; 29;384:1929-35.
38. Kumar G, Uhrig D, Fowler S, DeLaney MC, Alexandrov AV. Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Does Not Impact Mortality in Acute Ischemic Stroke at Any Time Point up to 6 Months: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *CNS Drugs.* 2015;29:659-67.