

# Trombólisis endovenosa como tratamiento del ACV isquémico agudo en Colombia: una revisión sistemática de la literatura

Intravenous thrombolysis as treatment of acute ischemic stroke in Colombia: a systematic review of literature

Eder Moreno (1,2), Jaime Rodríguez (1,2,3), Hernán Bayona-Ortiz (1,2,3)

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** en Colombia el ataque cerebrovascular isquémico es la primera causa de discapacidad y la tercera causa de muerte, el uso oportuno de rt-PA puede mejorar su pronóstico. **OBJETIVOS:** conocer la experiencia de centros acerca del uso de trombolíticos para el ACV en Colombia, a fin de establecer brechas de atención y oportunidades de mejoría. **MÉTODOS:** se hizo revisión sistemática utilizando Google, Google Académico, PubMed, Scielo, así como otras fuentes de literatura gris para las publicaciones sobre trombólisis en Colombia, con un análisis de la calidad de los estudios, así como un registro de tiempos de atención, escalas utilizadas y medidas de desenlace. **RESULTADOS:** al final se obtuvieron seis estudios, con 179 sujetos que recibieron trombólisis. Todos los estudios cumplieron con los requisitos mínimos de calidad de publicación, con un número total de pacientes por año de 7,5 a 12. El período de estudio más corto fue de dos años y el más largo de ocho años. Entre cuatro ciudades encontradas se estableció que un total de 30 pacientes por año recibió el tratamiento. Tan solo en dos estudios se pudo establecer el porcentaje de pacientes trombolizados en su población, porcentaje que oscilaba entre 9,5 y 17,5%. El tiempo puerta aguja promedio de los estudios fue de 124,8 min (DE  $\pm$  64,1). A los 90 días se obtuvo un promedio de 58,3% de escala de Rankin modificada entre 0 y 2 puntos. **CONCLUSIÓN:** en Colombia existe un subregistro de trombólisis. Es necesario tener un registro nacional de ACV que permita contar con la información para la toma de decisiones en políticas en salud.

**PALABRAS CLAVE:** accidente cerebrovascular, terapia trombolítica, pronóstico, mortalidad, Colombia (DeCS).

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Ischemic stroke is the leading cause of disability and the third cause of death, timely use of rt-PA can improve prognosis. **OBJECTIVES:** to know the experience of centers about the use of thrombolytic therapy for stroke in Colombia. To establish attention gaps and opportunities for improvement. **METHODS:** a systematic review was made using Google, Google Scholar, Pubmed, Scielo, as well as other sources of gray literature for publications on thrombolysis in Colombia. With an analysis of the quality of the studies, as well as a record of attention times, scales used and outcome measures. **RESULTS:** Six studies were obtained at the end, with 179 subjects who received thrombolysis. All the studies met the minimum quality requirements for publication. A total number of patients per year between 7.5 to 12. The shortest study period was 2 years and the longest was 8 years. Among 4 cities found, it was established that a total of 30 patients / year received the treatment. In only two studies was possible to establish the percentage of thrombolysis patients in their population that ranged from 9.5 to 17.5%. The average Door to Needle Time for the studies was 124.8 minutes (SD  $\pm$  64.1). After 90 days, an average of 58.3% of modified Rankin scale was obtained between 0-2 points. **CONCLUSION:** there is an underreporting of thrombolysis in Colombia. It is necessary to have a national registry of stroke that allows us having the information for decision making in health policies.

**KEYWORDS:** stroke, thrombolytic therapy, prognosis, mortality, Colombia (MeSH)

- (1) Hospital Universitario Fundación Santa Fe, Departamento de Neurología, Centro de ACV.
- (2) Universidad de los Andes, Facultad de Medicina.
- (3) Universidad El Bosque, Facultad de Medicina, Programa de residencia de Neurología.

## INTRODUCCIÓN

El ataque cerebrovascular (ACV) isquémico (80-88%) (1) es la primera causa de discapacidad de los adultos en Colombia y la tercera causa de muerte en el país (2). Es el resultado de la disminución del flujo sanguíneo cerebral, en el caso de la isquemia, o de una oclusión arterial debida a un embolo. Se produce por un daño que puede llegar a ser severo e irreversible, dependiendo de la duración y cantidad de tejido afectado, y es decreciente o suprimible si se actúa con rapidez (3,4). Su incidencia para América Latina varía entre 35 y 183 casos por cada 100.000 habitantes al año (5). En Colombia, a finales de siglo XX se realizó un estudio en Sabaneta-Antioquia que demostró una prevalencia anual ajustada por edad y sexo de 8,9/1.000 habitantes (6). En el estudio Epineuro la prevalencia de ACV fue de 19,9% (7). Se completan 23 años de haber sido aprobado el *alteplase* por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento del ACV isquémico, con miles de pacientes tratados exitosamente alrededor del mundo (8). Se ha demostrado la efectividad del medicamento en la práctica diaria y con una seguridad similar a la de los ensayos controlados (9,10).

El retraso en la administración del medicamento activador tisular del plasminógeno (rt-PA, por sus siglas en inglés) reduce la eficacia y aumenta la morbilidad de los pacientes (11). La ventana terapéutica se ha venido extendiendo desde 3 horas a finales de los noventa hasta 4,5 horas en el año 2008 (12). En el 2009 se demostró que para el sistema de salud colombiano la terapia farmacológica endovenosa era costoefectiva (13,14), por lo que fue incluida en el plan de beneficios del Sistema de Seguridad Social (14,15).

Es indudable que el tratamiento de la enfermedad cambió con el uso de los trombolíticos y recientemente con la implementación de tratamientos endovasculares con mayor ventana y una selección más precisa de imágenes como el MR-CLEAN (16), EXTEND-IA (17), ESCAPE (18), SWIFT-PRIME (19), REVASCAT (20), THRACE (21), PISTE (22), DAWN (23), DEFUSE-3 (24), EXTEND Y WAKE-UP (25,26).

En Colombia se han hecho reportes de otros centros con respecto a la terapia trombolítica (27), pero no se ha consolidado la información que pueda brindar una idea de la efectividad de la terapia en la población hospitalaria. Con base en lo anterior, se desea conocer la experiencia de centros acerca del uso de trombolíticos para el ACV en Colombia, en aras de establecer barreras y oportunidades de mejora. Por ello, se propone una revisión sistemática que incluya los estudios sobre trombólisis realizados en el país desde 1995, con la finalidad de ver los desenlaces de efectividad, tiempos de atención, tipo de centro, periodo de la publicación y porcentaje de pacientes tratados, de

modo que sea posible establecer las brechas de atención para, en el corto plazo, mejorar el tratamiento y la calidad de los servicios médicos ofrecidos a los pacientes con ACV.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en Google®, Google Académico, PubMed y Scielo, utilizando como términos de búsqueda: “Colombia”, “rt-PA”, “fibrinólisis” y “trombólisis”, con los mismos términos para la búsqueda en inglés. En el caso de PubMed, se estableció el periodo de búsqueda desde enero de 1995 hasta abril del 2019. Se hizo también una búsqueda manual en las referencias de los artículos obtenidos en la electrónica. Se buscaron los resúmenes de los dos últimos congresos de la Asociación Colombiana de Neurología 2018, 2016. Como criterios de inclusión de los artículos se eligió: i) trombólisis endovenosa en ACV, ii) pacientes mayores de 18 años, iii) en Colombia, iv) al menos 10 sujetos incluidos en cada trabajo.

Se hizo revisión por título en la búsqueda inicial, luego por resúmenes y en el análisis cualitativo texto completo. Dos autores hicieron el tamizaje de artículos (EM, JR) por título y resumen. Los resultados de las búsquedas fueron incluidos utilizando la herramienta Rayyan QCRI®. Esta herramienta permite una revisión ciega de los artículos por parte de los autores, seleccionando aquellos que pueden ser incluidos, excluyendo los que no cumplen, con una explicación clara de la exclusión y finalmente consolidando los artículos para la revisión. Por último, los autores seleccionaron los estudios para el análisis cualitativo; los desacuerdos fueron solucionados por un tercer autor (HB). Se realizó un análisis cualitativo de los estudios con la herramienta para calidad y síntesis de estudios de series de casos y reporte de caso. Esta herramienta califica cuatro dominios, mediante ocho preguntas, considerando los estudios con más de cinco puntos de calidad adecuada.

Se hicieron tablas de evidencia con la información de variables, principalmente demográficas (población, tipo de centro por experiencia, número de pacientes trombolizados, edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular y territorio vascular afectado). Se consideraron también tiempos de atención, escalas de trombólisis en la activación del código ACV, fase aguda/seguimiento, escala de Rankin modificada menor o igual a 2 a los 7-90 días y mortalidad intrahospitalaria.

## RESULTADOS

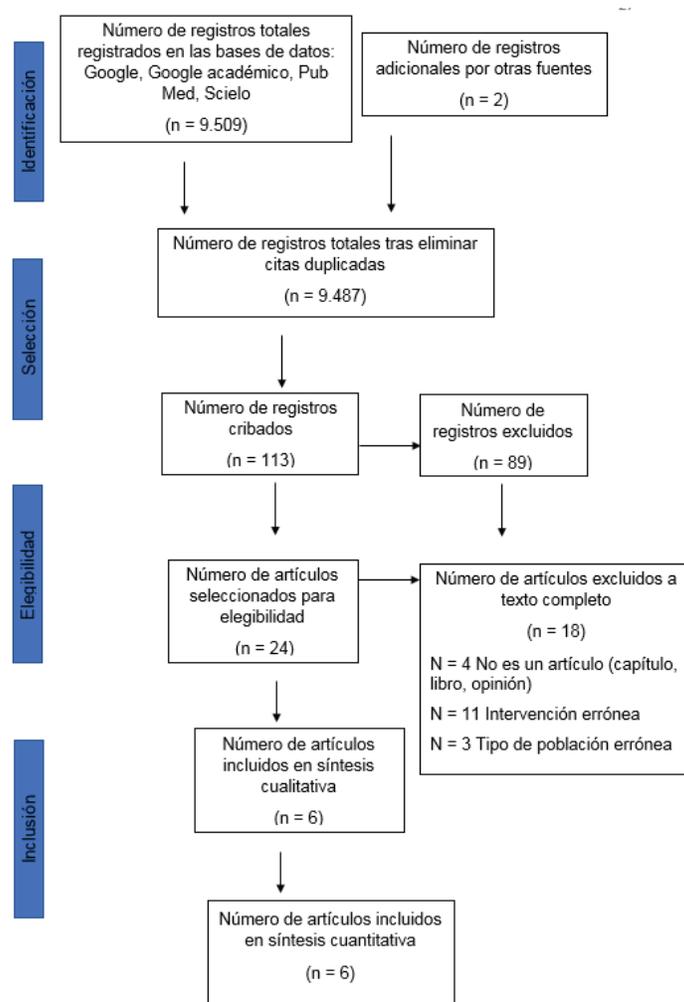
Se examinó un total de 9.509 referencias, con revisión de textos completo de 113 artículos. De estos, seis estudios fueron elegidos para análisis cualitativo y cuantitativo básico. Al final, 179 pacientes cumplieron con los criterios

de elegibilidad para inclusión. El resultado de la búsqueda se resume en el diagrama PRISMA (28) (figura 1). Dos estudios fueron presentados como resumen y otro como póster en el Congreso Nacional de Neurología Cali 2014 (29) y el otro en el Congreso Pasto 2017 (30), respectivamente. Se describió la escala de evaluación de calidad de Newcastle-Ottawa (31) para los estudios incluidos. Los criterios de determinación y de reportes fueron cumplidos por los seis estudios. El criterio de causalidad lo cumplieron tres estudios: Bogotá 2014, Bogotá 2013 y Bogotá 2017 (3,11,32). Todos los estudios incluidos tuvieron más de cinco puntos, lo cual indica calidad adecuada (figura 2). De los seis estudios elegidos, cuatro son de tipo descriptivo retrospectivo, uno transversal y el restante de cohorte (tabla 1).

Cuando se analiza el número de pacientes por periodo se evidencia que el estudio con mayor participación (70

pacientes) fue el de Bogotá 2017, con un mayor periodo de observación (ocho años) y un promedio de 8,75 pacientes por año (pac./año). El estudio con menor número de pacientes trombolizados fue el de Cali 2014 (pac./año = 7,5), para un total de 15 casos reportados. Los tres estudios de menor duración, con un total de dos años fueron: Bogotá 2013 (pac./año = 8,5) y Bogotá 2014 (pac./año = 12) (figura 3). Teniendo en cuenta lo anterior, se encontró una media de 30 pacientes por año trombolizados en los seis estudios elegidos y una media de 3,5 años de duración de estudio en cada uno de los artículos elegidos.

En la tabla 1 se observa que respecto a la edad, la media más alta se presenta en el artículo de Bogotá 2017, con 68,9 años, y la más baja en el de Barranquilla 2017, con 65 años. En este punto es importante describir que en el estudio de Bogotá 2014 no se encontró media de edad, solo se reportó



**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión PRISMA. Fuente: autores.**

Estudio (año)	Selección	Determinación	Causalidad	Reportes	Total
Bogotá (2013)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	6/8
Barranquilla (2017)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	5/8
Bogotá (2017)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	7/8
Bogotá (2014)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	6/8
Pasto (2017)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	5/8
Cali (2014)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	6/8

Figura 2. Puntaje Newcastle-Ottawa. Calidad de los estudios incluidos.  
Fuente: autores.

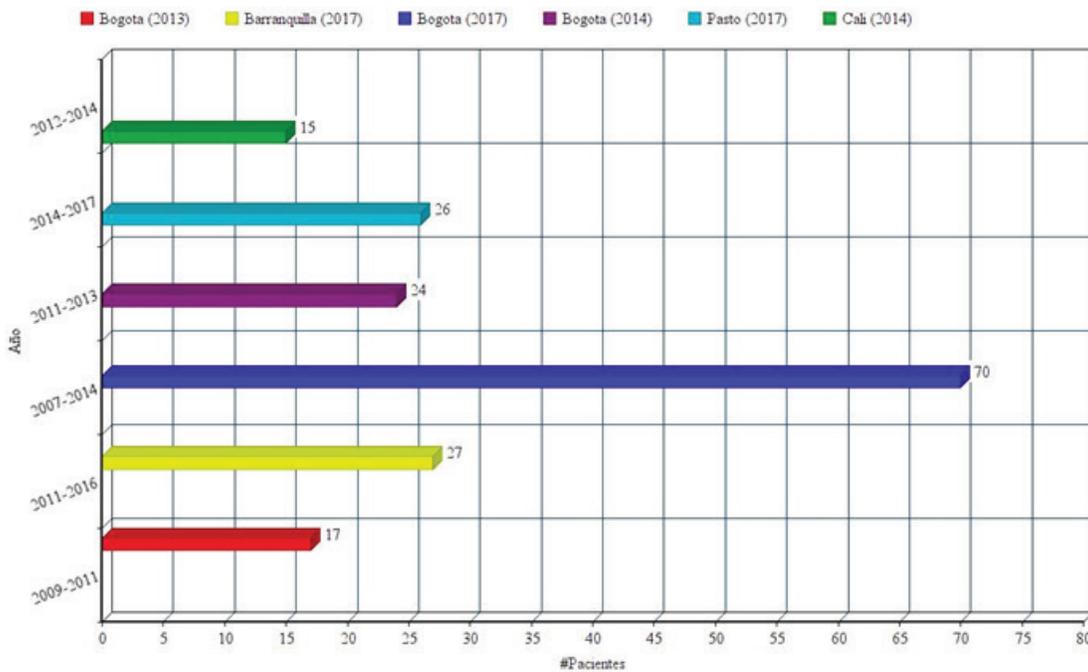


Figura 3. Distribución de los estudios por periodo y por número de casos. Fuente: autores.

Tabla 1. Descripción de los estudios principales. Fuente: autores.

Estudio	Tipo	#Pob	#Tpa	Edad	Rango	Fem	HTA	EC	DM	DL	FA	ACVp	Cod	PAS	ACMI	MD	CP	ACA
(Año pub.)																		
Bogotá	Trasv.	178	17	65,9	25-87	9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4	NR	NR	NR	NR	NR
(2013)	(R)					(53)	(68)		(15)	(34)	(14)		(24)					
Barranquilla	Desc.	NR	27	65	31-78	19	19	4	2	5	5	4	NR	175	NR	NR	NR	NR
(2017)	(R)					(70)	(70)	(15)	(7)	(19)	(19)	(15)						
Bogotá	Cohorte	398	70	68,9	35-97	36	53	16	10	28	14	28	12	151	20	16	6	1
(2017)	(R)					(51)	(76)	(23)	(14)	(40)	(20)	(39)	(17)		(46)	(36)	(14)	(2)
Bogotá	Obs.	NR	24	NR	65-79	19	18	7	5	6	7	4	NR	NR	NR	NR	NR	NR
(2014)	(R)					(79)	(75)	(29)	(21)	(25)	(29)	(17)						
Pasto	Desc.	NR	26	66,5	40-89	10	15	2	6	NR	11	NR	NR	NR	NR	NR	4	NR
(2017)	(R)					(39)	(58)	(8)	(23)		(42)						(15)	
Cali	Desc.	NR	15	68,7	59-78	6	12	3	8	NR	7	6	NR	NR	NR	NR		NR
(2014)	(R)					(40)	(80)	(20)	(53,3)		(46,7)	(40)						

Trasv=transversal, Desc=descriptivo, Obs=observacional, (R) =retrospectivo, #Pob=población blanco, #Tpa=número de pacientes trombolizados, Fem=femenino, (%), HTA=hipertensión arterial, EC=enfermedad coronaria, DM=diabetes mellitus, DL=dislipidemia, FA=fibrilación auricular, ACVp=ataque cerebrovascular previo, Cod=código ACV, ACMI=arteria cerebral media izquierda, MD=arteria cerebral media derecha, CP=circulación posterior, ACA=arteria cerebral anterior.

rango de edad. Por ello, el límite inferior fue de 31 años, en el estudio de Barranquilla 2017 (33) y el superior de 97 años en Bogotá 2017. En cada uno de los artículos se evaluó la presencia de género femenino, con un porcentaje más frecuente en el estudio de Bogotá 2014 con un 79% (19 pacientes) y menos frecuente en el estudio de Pasto 2017 con un 39% (10 pacientes). Como principal factor de riesgo se encontró que en todos los estudios había una frecuencia mayor de 50% de hipertensión arterial, más frecuente en el estudio de Cali 2014, con un 80% (12 pacientes), y con menor presentación en el estudio de Pasto 2017, con 58% (15 pacientes).

No se encontraron datos de números enteros de pacientes en el estudio de Bogotá 2013, únicamente proporciones. Para enfermedad coronaria se evidencia una media de 19%. En los restantes cinco artículos, la presentación más alta fue la del estudio de Bogotá 2014, con un 29% (siete

pacientes), y la más baja la del estudio de Pasto 2017 con un 8% (dos pacientes).

En los pacientes con diabetes mellitus en los artículos restantes, la media fue de 22,2%, la más alta fue la del estudio de Cali 2014, con un 53,3% (ocho pacientes) y la más baja la del estudio de Barranquilla con 7% (dos pacientes). No se encontraron datos para pacientes con factor de riesgo de dislipidemia en los artículos de Pasto 2017 y Cali 2014. Aparte de ello, se encontró una media de 29,5% para todos los estudios; la más alta fue la descrita en Bogotá 2017, de 40% (28 pacientes), y la más baja la de Barranquilla 2017 con un 19% (cinco pacientes).

Para pacientes con fibrilación auricular, la media fue de 28,5%. La más alta fue la del estudio de Cali 2014, con un 46,7% (siete pacientes), y la más baja la de Barranquilla 2017 con un 19% (cinco pacientes). Solamente cuatro estudios presentaron resultados sobre antecedente de un ACV previo

(Barranquilla 2017, Bogotá 2017, Bogotá 2014 y Cali 2014), de los cuales se encontró una media de 27,8%. La más alta fue la del estudio de Cali 2014, con un 40% (seis pacientes), y la más baja la descrita en Barranquilla 2017, con un 15% (cuatro pacientes).

Solo en dos de los estudios se activó “código ACV” como protocolo o algoritmo de evaluación de un paciente con patología cerebrovascular isquémica aguda; el porcentaje más elevado se encontró el estudio de Bogotá 2013. Con respecto al territorio vascular afectado, solo en el estudio de Bogotá 2017 se observó que la mayor frecuencia correspondía a la arteria cerebral media izquierda (46%), seguida de la arteria cerebral media derecha (36%). Se encontró un dato aislado en el estudio de Pasto 2017 que describe infarto en la arteria cerebral posterior en el 15% de sus pacientes.

Por otro lado, únicamente en el estudio de Bogotá 2017 se muestra el porcentaje de pacientes que llegaron en “ven-

tana” para administración de trombolítico, que correspondió a 79,2% (tabla 2). A la llegada y su primera evaluación por el servicio de urgencias, el menor tiempo fue el descrito por el artículo de Bogotá 2017, de 10 minutos, y el de mayor duración el del artículo de Pasto 2017, con 81,2 minutos y una desviación estándar (DE) de 31,7. Únicamente los artículos de Bogotá 2013, Barranquilla 2017 y Bogotá 2017 presentaron datos sobre el tiempo de evaluación por parte de neurología, con la media más baja en el estudio de Bogotá 2013, con 32,4 min, y la más alta en Barranquilla 2017, con 106 minutos; la desviación estándar fue de 43,3 (tabla 2).

El tiempo de realización de imagen cerebral solo fue descrito en dichos cuatro estudios (Bogotá 2013, Barranquilla 2017, Bogotá 2017 y Pasto 2017), siendo el estudio de Barranquilla 2017 el de más bajo tiempo y el de Bogotá 2013 el de tiempo más prolongado. Únicamente en el estudio de Bogotá 2017 se describió el tiempo otorgado para la lectura

**Tabla 2. Descripción de los tiempos y escalas. Fuente: autores.**

Estudio (año pub.)	Ventana	Urg	Neurol	Imagen	Lectura	Pu-ag	Inicio -tto	dosis	NIHSSI	NIHSS24	NIHSSe	mRS ≤2(7)	mRS ≤2(90)	Mort_IH	Est.
Bogotá (2013)	NR	19,4	32,4	63,2	NR	97,6	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Barranquilla (2017)	NR	26	106	25	NR	175	NR	NR	9	NR	NR	29,6*	51,9*	3,7	NR
Bogotá (2017)	78,2	10	39,1	37,3	87,6	98	168	55,6	11,7	7,9	7	55	NR	8,5	10,4
Bogotá (2014)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	50	58,3	12,5	10,8
Pasto (2017)	NR	81,2	NR	44,3	NR	128,6	NR	NR	11,3	7,6	NR	NR	53,9*	NR	NR
Cali (2014)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	125,3	NR	12,9	8,8	NR	NR	NR	NR	NR

NR=no reportado, Urg=tiempo a evaluación médica en urgencias, Neurol=tiempo al neurólogo, Imagen=tiempo a la realización de la imagen cerebral, Lectura=tiempo a la lectura de la imagen cerebral, Pu-ag=tiempo puerta-aguja, Inicio-tto=tiempo desde el inicio de síntomas hasta el tratamiento, NIHSSI=escala de ingreso, NIHSS24=escala a las 24 horas, NIHSSe=escala al egreso, mRS=escala de Rankin modificada, (7)=7 días, (90)=90 días, Mort\_IH=mortalidad intrahospitalaria, Est=estancia en el hospital, \*=Rankin 0-1.

de la imagen, con una media de 87,6 min y una desviación estándar de 23,5 min. El tiempo puerta-aguja mínimo fue el descrito en el estudio de Bogotá 2013, con 97,6 min y la media máxima fue la descrito en el estudio de Barranquilla 2017, con un tiempo de 175 min, una media general de 124,8 min y desviación estándar de  $\pm 64,1$  min.

Únicamente dos estudios (Bogotá 2017 y Cali 2014) describieron el tiempo desde el debut de los síntomas hasta el inicio del tratamiento, con una media de 125,3 minutos. En el estudio de Bogotá 2017 se describió la media de la dosis requerida del trombolítico, de 55,6 mg. Por otro lado, se describe y analiza la escala NIHSS (Instituto Nacional de la Salud, Escala de ACV de los Estados Unidos) al ingreso, a las 24 horas y al egreso. Se observa que en el estudio de Bogotá 2017 se cumple la evaluación y descripción de dichos ítems; sin embargo, la media de NIHSS de los cuatro artículos objeto de evaluación fue de 11,2 puntos, con una media menor en el artículo de Barranquilla 2017, de nueve puntos, y la mayor en Cali 2014, de 12,9 puntos (tabla 2). En la evaluación del NIHSS a las 24 horas se observó una media de 8,1 en los tres artículos que la hicieron (Bogotá 2017, Cali 2014, Pasto 2017), un menor puntaje medio en el artículo de Pasto 2017 y uno mayor en Cali 2014.

La evaluación del NIHSS al egreso solo fue descrita por el artículo de Bogotá 2017, con una media de siete puntos. Posteriormente, se quiso evaluar el número de pacientes a los que se les realizó la escala de discapacidad (escala Rankin modificado) a los 7 y 90 días, en pacientes que tuviesen un valor igual o menor a dos puntos, con discapacidad mínima. A los 7 días, el estudio de Bogotá 2017 encontró que un 55% de los pacientes presentaban un puntaje menor o igual a 2, con una media total de los artículos de 52,5%. A los 90 días se obtuvo un promedio de 58,3 % de escala de Rankin modificada entre 0 y 2 puntos.

También se midió el porcentaje total de mortalidad intrahospitalaria (Barranquilla 2017, Bogotá 2017, Bogotá 2014), y se halló una media total de estos artículos de 8,2%. El porcentaje más alto fue el encontrado en el artículo de Bogotá 2014, y el más bajo en Barranquilla 2017. Por último, se evaluó la estancia hospitalaria, lo que arrojó una media total de 10,6 días en los dos artículos que evaluaron dicha variable (Bogotá 2017 y Bogotá 2014). La estancia en Bogotá 2017 fue ligeramente más baja.

## DISCUSIÓN

Se sospecha que hay un subregistro de la información obtenida de los estudios, teniendo en cuenta la información proporcionada por el Sistema de Información Territorial en Accidente Cerebrovascular (SITAC) (34,35), herramienta diseñada a partir de los RIPS con información de los años 2011 a 2015 y resultado del trabajo conjunto de la Escuela

de Gobierno y de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de los Andes. Para Bogotá se presentaron 13.855 casos de ACV en este periodo, con 324 personas que recibieron rt-PA (2,3%). Esta proporción coincide con la literatura extranjera del porcentaje de administración de trombolíticos a escala poblacional, que puede oscilar entre 1 y 5% (36-40).

Cuando se discrimina por año (número total de ACV por año / número de rt-PA) se puede calcular por el SITAC, para Bogotá: 2.388/72 (3%) en el 2011; 2.664/34 (1,2%) en el 2012; 2.651/42 (1,5%) en el 2013; 3.373/65 (1,9%) en el 2014; 2.779/111 (3,9%) en el 2015. En Barranquilla los números totales fueron 2.672/74 (2,7%), y por año: 271/20 (7,3%) en el 2011; 253/4 (1,5%) en el 2012; 338/14 (4,1%) en el 2013; 401/15 (3,7%) en el 2014; y 409/21 (5,1%) en el 2015. En Cali los números totales fueron 7.282/145 (1,9%), y por año: 834/28 (3,3%) en el 2011; 1.276/38 (2,9%) en el 2012; 1.615/28 (1,7%) en el 2013; 1.848/29 (1,5%) en el 2014; y 1.709/22 (1,2%) en el 2015. Finalmente, en Pasto el total fue de 3.190/97 (3%), y por año: 244/31 (1,2%) en el 2011; 432/37 (8,5%) en el 2012; 348/10 (2,8%) en el 2013; 890/15 (1,6%) en el 2014; y 1.276/4 (0,3%) en el 2015.

Solo dos estudios de los incluidos, Bogotá 2013 y Bogotá 2017, mostraron la población total de la que se pudieron extraer los pacientes que fueron trombolizados, con un porcentaje de administración por centro de 9,5% y 17,5% respectivamente, más elevados que los esperados para la población general. Al ver el número de pacientes incluidos como experiencia de trombólisis, por estudio se tiene un promedio de 35 pacientes, con un mínimo de 15 y un máximo de 70. De acuerdo con esta revisión, 30 pacientes recibían trombolíticos por año en promedio, y de acuerdo con el SITAC 128 pacientes los recibieron en las ciudades incluidas. Ello indica que en esta publicación se reporta alrededor del 23% de los casos que se trombolizaron en este periodo y demuestra que hay esfuerzo de parte de algunos grupos en el país por mostrar sus datos; sin embargo, se confirma una vez más un subregistro de la información en ACV.

Se puede extraer que existe un mayor número de mujeres (55%) que son llevadas a trombólisis, situación que puede ser contraria a lo informado en la literatura existente (41-43). Entre los factores de riesgo son de importancia la hipertensión arterial (71%) y la fibrilación auricular (28%), y falta información sobre dislipidemia. La hipertensión se ha mostrado previamente como el principal factor de riesgo para ACV y muy presente en los estudios de uso de trombolíticos (40,44,45).

En el periodo estudiado tan solo dos instituciones tenían un código de ACV (Bogotá 2013 y Bogotá 2017), con un porcentaje de activación de 24% y 17%, respectivamente. Dichas instituciones han mostrado ya resultados con res-

pecto a su experiencia con el código de ACV (11). De aquí se puede extraer que es necesario tener códigos de alerta en los diferentes servicios que ofrecen el tratamiento de pacientes con ACV. Un solo estudio (Bogotá 2017) menciona el tiempo de ventana en el que acceden los pacientes, que es de 78 minutos, dato similar a lo que se sabe de la literatura latinoamericana (46-49). En Colombia se ha visto como necesidad la implementación de códigos de ACV prehospitalarios, para que se pueda acceder al tratamiento trombolítico más rápidamente (50,51).

Una de las mediciones de tiempo más importantes en la atención de los pacientes es el tiempo puerta-aguja (52,53). Tan solo en cuatro de los seis estudios se mencionan estos tiempos de alerta, que en promedio para el país es de 125 minutos, con dos trabajos (Bogotá 2013 y Bogotá 2017) con un tiempo de 98 min. En la actualidad, la estrategia TARGET, ideada por la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) propende porque al menos el 80% de los pacientes sea llevado a trombólisis antes de 60 min de su llegada al hospital (53,54). Se han ideado estrategias que se pueden implementar para reducir los tiempos de atención (54). Es importante tener una notificación previa al hospital (55,56), sistema de llamada única para alertar a todo el equipo (57), premezcla del medicamento (58), traslado directo del paciente a la tomografía (59,60) y administrar el bolo del rt-PA en la sala de tomografía (61), entre otros.

Con respecto a las escalas, se muestra que en los mismos estudios de experiencia de trombolíticos existe un subregistro de los datos de desenlace, lo que hace pensar que no existe el dato para poderlo informar. Hay herramientas, incluso gratuitas, que ofrecen entrenamiento al personal de salud para hacer las escalas como la NIHSS (62). En cuanto al desenlace funcional se tiene como dato global de esta revisión que al menos el 58% de los pacientes tendrá Rankin modificado de 0-2, lo que está de acuerdo con los datos de Rivero-Arias y colaboradores (63-65). La mortalidad de los pacientes trombolizados, de acuerdo con tres estudios, fue de 8,2%, más baja que la informada (66).

Las limitaciones de este estudio son evidentes por el número reducido de publicaciones que se pudieron encontrar, el bajo número de sujetos y la falta de información dentro de los mismos estudios. Esto supone la necesidad de acciones con voluntad política, también de las instituciones de salud y de las partes interesadas, por mejorar la atención del ACV en Colombia.

## CONCLUSIONES

Si bien la revisión sistemática arrojó pocos estudios respecto a la experiencia de diferentes centros en Colombia que hacen trombólisis, se evidencia el interés de muchas instituciones, así como de los médicos, por compartir sus datos y esfuerzo en el tratamiento de la enfermedad en su fase aguda. Se demostró que hay deficiencia en la recolección de alguna información que dificulta medir desenlaces a mediano y largo plazo. Esto hace pensar que las instituciones que atienden la enfermedad debieran participar en registros donde se pueda asegurar la calidad y totalidad de los datos. Por las fechas de los artículos se pudo establecer que los tiempos puerta-aguja para la época estaban dentro del promedio, de acuerdo con los datos obtenidos para países en vías de desarrollo. Dado que en los últimos cuatro años se han hecho avances respecto al manejo del ACV agudo, se requiere una nueva medición del desempeño con nuevas experiencias para el país. Se propone la formación de redes entre instituciones de complejidad baja, intermedia y alta. Esto asegura que más pacientes se puedan beneficiar de las terapias de reperfusión. Es necesario impactar con datos al Gobierno para que se agilice la implementación de rutas de atención en ACV.

## Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de interés. Tampoco fueron financiados por ningún ente para la realización o edición de este texto académico.

## REFERENCIAS

1. Van der Worp HB, van Gijn J. Clinical practice. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2007;357(6):572-9.
2. Lavados P, Sacks C, Prina I, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischemic stroke subtypes in predominantly hispanic-mestizo population in iquique, chile (piscis project): A community based incidence study. *Lancet Neurol.* 2007;6:140-148.
3. Castañeda Cardona, C., Coral Casas, J., Rueda, M. C., Díaz Cortes, D., & Ruiz, A. (2014). Experiencia de trombólisis intravenosa en el manejo del ataque cerebro vascular en el Hospital Universitario San Ignacio 2011-2013 (EXTRO HUSI). *Acta Neurológica Colombiana*, 30(1), 16–21. Retrieved from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S012087482014000100005&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S012087482014000100005&script=sci_abstract&tlng=es)

4. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke* 2015; 46: 2981-6.
5. Gomes J, Chalela J. Stroke in the Tropics. *Semin Neurol* 2005;25:290-9.
6. Uribe CS, Jimenez I, Mora MO, Arana A, Sánchez JL, Zuluaga L, et al. Epidemiología de las enfermedades cerebrovasculares en Sabaneta, Colombia (1992-1993). *Rev Neurol* 1997;25:1008-1012.
7. Pradilla, G., Boris, E., Vesga, A., Fidiás, E., León-Sarmiento Y Grupo Geneco et al. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. Retrieved from <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/8346/a05v14n2.pdf?sequence=1>
8. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-7.
9. Wahlgren, N., Ahmed, N., Dávalos, A., Ford, G. A., Grond, M., Hacke, W, et al. (2007). Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet*, 369(9558), 275–282. [https://doi:10.1016/s0140-6736\(07\)60149-4](https://doi:10.1016/s0140-6736(07)60149-4)
10. Wahlgren, N., Ahmed, N., Dávalos, A., Hacke, W., Millán, M., Muir, K, et al. (2008). Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *The Lancet*, 372(9646), 1303–1309. [https://doi:10.1016/s0140-6736\(08\)61339-2](https://doi:10.1016/s0140-6736(08)61339-2)
11. Meza, Y., Rodríguez J., Amaya G., Restrepo H. Causas de trombolisis en ataque cerebrovascular. *Acta Neurol Colomb.* [Internet]. 2013 Jan [citado el 2019 Julio 08]; 29(1): 4-9. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87482013000100002&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482013000100002&lng=en).
12. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-29.
13. Muñoz Collazos M, Gutiérrez ÁM, Londoño D, Bayona H, Herrán S, Perez GE. Stroke in Colombia: a cost-effectiveness study. *Acta Neurol Colomb.* 2008; 25:158-73.
14. Pardo, R. (2016). Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del episodio agudo de ataque cerebrovascular en población mayor de 18 años: de las recomendaciones a su implementación. *Acta Neurológica Colombiana*, 31(4), 462–467. <https://doi.org/10.22379/2422402267>
15. Correa, L., Puerto, H., Viracacha, A., & FEPAFEM. (2009). GUÍAS PARA MANEJO DE URGENCIAS 3a EDICION TOMO I. In Ministerio de salud (Vol. 3). Retrieved from <https://www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/Guía para manejo de urgencias -Tomo I.pdf>
16. Berkhemer, O. A., Fransen, P. S. S., Beumer, D., van den Berg, L. A., Lingsma, H. F., Yoo, A. J., et al. (2015). A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(1), 11–20. <https://doi:10.1056/nejmoa1411587>
17. Campbell, B. C. V., Mitchell, P. J., Kleinig, T. J., Dewey, H. M., Churilov, L., Yassi, N, et al. (2015). Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine*, 372(11), 1009–1018. <https://doi:10.1056/nejmoa1414792>
18. Goyal, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Eesa, M., Rempel, J. L., Thornton, J., et al. (2015). Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(11), 1019–1030. <https://doi:10.1056/nejmoa1414905>
19. Saver, J. L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H.-C., Levy, E. I., Pereira, V. M., et al. (2015). Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2285–2295. <https://doi:10.1056/nejmoa1415061>
20. Jovin, T. G., Chamorro, A., Cobo, E., de Miquel, M. A., Molina, C. A., Rovira, A., et al. (2015). Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2296–2306. <https://doi:10.1056/nejmoa1503780>
21. Bracard, S., Ducrocq, X., Mas, J. L., Soudant, M., Oppenheim, C., Moulin, T., et al. (2016). Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 15(11), 1138–1147. [https://doi:10.1016/s1474-4422\(16\)30177-6](https://doi:10.1016/s1474-4422(16)30177-6)
22. Muir, K. W., Ford, G. A., Messow, C.-M., Ford, I., Murray, A., Clifton, A., et al. (2016). Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(1), 38–44. <https://doi:10.1136/jnnp-2016-314117>
23. Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., Budzik, R. F., Bhuva, P., et al. (2018). Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*, 378(1), 11–21. <https://doi:10.1056/nejmoa1706442>
24. Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., Tsai, J. P., Ortega-Gutierrez, S., et al. (2018). Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine*, 378(8), 708–718. <https://doi:10.1056/nejmoa1713973>
25. Ma, H., Campbell, B. C. V., Parsons, M. W., Churilov, L., Levi, C. R., Hsu, C., et al. (2019). Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *New England Journal of Medicine*, 380(19), 1795–1803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>
26. Thomalla, G., & Gerloff, C. (2019). Acute imaging for evidence-based treatment of ischemic stroke. *Current Opinion in Neurology*, 1. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000716>.
27. Pineda, D. A. (2017). Trombólisis con tratamiento con activador recombinante del plasminógeno tisular (rt-PA) para el ataque cerebro vascular agudo: la experiencia colombiana. *Acta Neurológica Colombiana*, 33(1), 1–2. <https://doi.org/10.22379/24224022121>.
28. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions. *Explanation an elaboration BMJ.* 2009;339:B2700, <https://doi:10.1136/bmj.b2700>.
29. Guerrero-Gonzalez L, Serna JJ, Gamez DX. Experiencia de trombolisis intravenosa en infarto cerebral agudo en un Hospital Universitario en Cali. *Resumenes XXIII Congreso Colombiano de Medicina Interna 2014; Acta Medica Colombiana Vol 39 Numero 2 (Suplemento 1), p. 182; Abril-Junio 2014.*

30. Martínez-Villota, V., Checa, F. (2017). Trombólisis Endovenosa en ACV isquémico en Nariño. Poster congreso Nacional Neurología. Nariño.
31. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses. 2000. Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm).
32. Bayona-Ortiz, H., Díaz-Cruz, C. A., Góez-Mogollón, L., Useche-Gómez, N., Valencia-Mendoza, M. C., Jeanneret López, et al. (2017). Observational study of thrombolytic treatment for acute stroke in patients older and younger than 80 years: experience from one hospital in Bogotá, Colombia, 2007-2014. *Revista Médicas UIS*, 30(3), 21–30. <https://doi.org/10.18273/revmed.v30n3-2017002>.
33. Hernández E., Guarín E., Lora F., Acosta J., Beltrán E., N. M. C., et al. (2017). Trombólisis intravenosa en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico: Experiencia de un Hospital del Caribe Colombiano. *Acta Neurologica Colombiana*, 37(4), 2389–2390. <https://doi.org/10.22379/24224022122>
34. European Stroke Organisation (ESO). Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
35. Sistema de Información Territorial en Accidente Cerebrovascular (SITAC). (2018). Retrieved July 2, 2019, from <https://sitac.uniandes.academy/>.
36. McDermott, M., Skolarus, L. E., & Burke, J. F. (2019). A systematic review and meta-analysis of interventions to increase stroke thrombolysis. *BMC Neurology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1298-2>.
37. Steiner, M. M., & Brainin, M. (2003). The quality of acute stroke units on a nation-wide level: the Austrian Stroke Registry for acute stroke units. *European Journal of Neurology*, 10(4), 353–360. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00609.x>.
38. Fang, M. C., Cutler, D. M., & Rosen, A. B. (2010). Trends in thrombolytic use for ischemic stroke in the United States. *Journal of Hospital Medicine*, 5(7), 406–409. <https://doi.org/10.1002/jhm.689>.
39. Estol, C. J., & Esnaola y Rojas, M. M. (2010). Stroke in Argentina. *International Journal of Stroke*, 5(1), 35–39. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00402.x>.
40. Sposato, L. A., Esnaola, M. M., Zamora, R., Zurru, M. C., Fustinoni, et al. (2008). Quality of Ischemic Stroke Care in Emerging Countries: The Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke*, 39(11), 3036–3041. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.521062>.
41. Scherf, S., Limburg, M., Wimmers, R., Middelkoop, I., & Lingsma, H. (2016). Increase in national intravenous thrombolysis rates for ischaemic stroke between 2005 and 2012: is bigger better? *BMC Neurology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0574-7>.
42. Lees, K. R., Ford, G. A., Muir, K. W., Ahmed, N., Dyker, A. G., Atula, S. (2008). Thrombolytic therapy for acute stroke in the United Kingdom: experience from the safe implementation of thrombolysis in stroke (SITS) register. *QJM*, 101(11), 863–869. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn102>.
43. Reeves M, Bhatt A, Jajou P, et al. Sex differences in the use of intravenous rt-PA thrombolysis treatment for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009; 40: 1743–1749.
44. Hsieh, F.-I., & Chiou, H.-Y. (2014). Stroke: Morbidity, Risk Factors, and Care in Taiwan. *Journal of Stroke*, 16(2), 59. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.2.59>.
45. Merkler, A. E., Salehi Omran, S., Gialdini, G., Lerario, M. P., Yaghi, S., Elkind, M. S. V., et al. (2017). Safety Outcomes After Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients With Recent Stroke. *Stroke*, 48(8), 2282–2284. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.018119>.
46. Lange, M. C., Braga, G. P., N6vak, E. M., Harger, R., Felipe, M. J. D. B., Canever, M., et al. (2017). Key performance indicators for stroke from the Ministry of Health of Brazil: benchmarking and indicator parameters. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 75(6), 354–358. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170051>.
47. Moro, C. H. C., Gonçalves, A. R. R., Longo, A. L., Fonseca, P. G., Harger, R., Gomes, D. B., et al. (2013). Trends of the Incidence of Ischemic Stroke Thrombolysis over Seven Years and One-Year Outcome: A Population-Based Study in Joinville, Brazil. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 3(1), 156–166. <https://doi.org/10.1159/000356984>.
48. Hawkes, M. A., Carpani, F., Farez, M. F., & Ameriso, S. F. (2017). Door-to-Needle Time in Acute Stroke Treatment and the “July Effect.” *The Neurohospitalist*, 8(1), 24–28. <https://doi.org/10.1177/1941874417733108>.
49. Soto V, Á., Morales I, G., Grandjean B, M., Pollak W, D., del Castillo C, C., García F, P., et al. (2017). Evolución del protocolo de trombolisis endovenosa en ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Revista Médica de Chile*, 145(4), 468–475. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000400007>.
50. Audebert, H. J., Saver, J. L., Starkman, S., Lees, K. R., & Endres, M. (2013). Prehospital stroke care: New prospects for treatment and clinical research. *Neurology*, 81(5), 501–508. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31829e0fdd>.
51. Menéndez Ramírez, S., Navarrete Aldana, N., & Paz Velilla, A. (2017). Tiempos de respuesta del sistema prehospitalario en pacientes con sospecha diagn6stica de ataque cerebral en Bogotá durante los años 2013 y 2014.. *Acta Neurol6gica Colombiana*, 33(3), 135–141. <https://doi.org/10.22379/24224022147>.
52. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. (2004). *The Lancet*, 363(9411), 768–774. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)15692-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)15692-4).
53. Lees, K. R., Bluhmki, E., von Kummer, R., Brott, T. G., Toni, D., Grotta, J. C., et al. (2010). Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet*, 375(9727), 1695–1703. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60491-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60491-6).
54. Fonarow, G. C., Smith, E. E., Saver, J. L., Reeves, M. J., Hernandez, A. F., Peterson, E. D., et al. (2011). Improving Door-to-Needle Times in Acute Ischemic Stroke: The Design and Rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke Initiative. *Stroke*, 42(10), 2983–2989. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.621342>.
55. Tveiten, A., Mygland, A., Ljostad, U., & Thomassen, L. (2009). Intravenous thrombolysis for ischaemic stroke: short delays and high community-based treatment rates after organisational changes in a previously inexperienced centre. *Emergency Medicine Journal*, 26(5), 324–326. <https://doi.org/10.1136/emj.2008.063610>.
56. Kim, S. K., Lee, S. Y., Bae, H. J., Lee, Y. S., Kim, S. Y., Kang, M. J., et al. (2009). Pre-hospital notification reduced the door-to-needle time for iv t-PA in acute ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*, 16(12), 1331–1335. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02762.x>.

57. Schwamm, L. H., Pancioli, A., Acker, J. E., Goldstein, L. B., Zorowitz, R. D., Shephard, T. J., et al. (2005). Recommendations for the Establishment of Stroke Systems of Care. *Stroke*, 36(3), 690–703. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000158165.42884.4F>.
58. Ruff, I. M., Ali, S. F., Goldstein, J. N., Lev, M., Copen, W. A., McIntyre, J., Schwamm, L. H. (2014). Improving Door-to-Needle Times: A Single Center Validation of the Target Stroke Hypothesis. *Stroke*, 45(2), 504–508. <https://doi:10.1161/strokeaha.113.004073>.
59. Lindsberg, P. J., Happola, O., Kallela, M., Valanne, L., Kuisma, M., & Kaste, M. (2006). Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology*, 67(2), 334–336. <https://doi:10.1212/01.wnl.0000224759.44743>.
60. Mehiratta, M., Woolfenden, A. R., Chapman, K. M., Johnston, D. C., Schulzer, M., Beckman, J., et al. (2006). Reduction in IV t-PA Door to Needle Times Using an Acute Stroke Triage Pathway. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 33(02), 214–216. <https://doi:10.1017/s031716710000500x>.
61. Fonarow, G. C., Zhao, X., Smith, E. E., Saver, J. L., Reeves, M. J., Bhatt, D. L., et al. (2014). Door-to-Needle Times for Tissue Plasminogen Activator Administration and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke Before and After a Quality Improvement Initiative. *JAMA*, 311(16), 1632. <https://doi:10.1001/jama.2014.3203>
62. NIH Stroke Scale – National Stroke Association. (n.d.). Retrieved July 3, 2019, from <https://www.stroke.org/nih-stroke-scale/>.
63. Quinn, T. J., Dawson, J., Walters, M. R., & Lees, K. R. (2009). Reliability of the Modified Rankin Scale: A Systematic Review. *Stroke*, 40(10), 3393–3395. <https://doi:10.1161/strokeaha.109.557256>.
64. Rivero-Arias O, Ouellet M, Gray A, Wolstenholme J, Rothwell PM, Luengo-Fernandez R. Mapping the modified Rankin scale (mRS) measurement into the generic EuroQol (EQ-5D) health outcome. *Med Decis Making*. 2010;30:341–354. <https://doi:10.1177/0272989X09349961>.
65. Broderick, J. P., Adeoye, O., & Elm, J. (2017). Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*, 48(7), 2007–2012. <https://doi:10.1161/strokeaha.117.017866>.
66. Chwojnicky, K., Kozera, G., Sobolewski, P., Fryze, W., & Nyka, W. M. (2016). Intravenous thrombolysis and three-year ischemic stroke mortality. *Acta Neurologica Scandinavica*, 135(5), 540–545. <https://doi:10.1111/ane.12625>