

Trombólisis endovenosa en ACV isquémico: experiencia en un hospital de Popayán, Cauca

Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: Experience in a Popayán hospital, Cauca

Anabeli Coronel Gaviria (1), Paulo Andrés Chilito (2), Carlos Ernesto Cabrera Velasco (3), Tomas Zamora Bastidas (4), Hernando Vargas Uricoechea (5)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el ataque cerebrovascular (ACV) isquémico es una patología de alta prevalencia que genera gran discapacidad y mortalidad, pero cuando recibe tratamiento trombolítico puede presentar mejoría en escalas de funcionalidad. En Colombia, hay pocos estudios en los que se relate la experiencia con estos fármacos. En el departamento del Cauca no existe ninguno. El objetivo de este estudio es describir las características demográficas, clínicas y el desenlace a corto plazo de los pacientes con ACV sometidos a trombólisis en un hospital de la ciudad de Popayán entre los años 2010 y 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS: serie de casos retrospectivos evaluando factores de riesgo, severidad clínica mediante escala NIHSS, desenlaces favorables y complicaciones derivadas de la trombólisis.

RESULTADOS: se incluyeron 29 pacientes con un promedio de 68 años, 62,1 % fueron hombres y la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (72,4%). El promedio de la puntuación de la escala NIHSS al ingreso fue de 14 puntos (DE: 4,99). La terapia trombolítica disminuyó 4,5 puntos (IC 95 % = 2,7-6,3, p. = 0,00). La hemorragia cerebral posterior a la intervención fue de 25,9 % y la mortalidad de 15,4%.

CONCLUSIÓN: la terapia trombolítica en pacientes con ACV isquémico resulta en mejoría de la escala NIHSS medida al final de trombólisis y a las 24 horas. Se logró reconocer fallas en el abordaje y en el tratamiento, así como un porcentaje de sangrado mayor a lo reportado en la bibliografía. Se requieren más estudios para corroborar los resultados, debido al limitado número de participantes.

PALABRAS CLAVE: trastornos cerebrovasculares, isquemia cerebral, terapia trombolítica (DeCS)

SUMMARY

INTRODUCTION: Acute ischemic stroke is a pathology of high prevalence that generates great disability and mortality, but when it receives thrombolytic treatment, it can show improvement in disability scales. In Colombia, there are few studies in which experience with these medications is reported and in the Cauca District Cauca, there is none. The objective of this study is to describe the demographic, clinical and short-term outcome characteristics of patients with stroke undergoing thrombolysis, in a hospital in the city of Popayán between 2010 and 2019.

MATERIALS AND METHODS: retrospective case series evaluating risk factors, clinical severity using the NIHSS scale, favorable outcomes and complications derived from thrombolysis.

RESULTS: 29 patients with an average of 68 years were included, 62.1% were men and the most frequent comorbidity was hypertension (72.4%). The average of the NIHSS score at admission was 14 points (SD: 4.99). Thrombolytic therapy decreased 4.5 points (95% CI 2.7 - 6.3, p: 0.00). The cerebral hemorrhage, after the intervention was 25.9% and the mortality was 15.4%.

- (1) Médico general, Universidad del Cauca. Residente de tercer año de medicina interna, Universidad del Cauca.
- (2) Médico general, Universidad del Cauca. Residente de tercer año de medicina interna, Universidad del Cauca.
- (3) Médico general, Universidad Nacional de Colombia, MSc en Ciencias Biomédicas, Universidad del Quindío.
- (4) Especialista en Neurología, Pontificia Universidad Javeriana. Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca.
- (5) Especialista en Endocrinología, Pontificia Universidad Javeriana. MSc en Epidemiología, Universidad del Valle. Ph. D. (c) en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle. Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca.

CONCLUSION: Thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke results in improvement of the NIHSS scale measured at the end of thrombolysis and at 24 hours. Failures were recognized in the approach and treatment, as well as a percentage of bleeding greater than reported in the literature. Further studies are required to corroborate the results, due to the limited number of participants.

KEYWORDS: stroke, brain ischemia, thrombolytic therapy (MeSH) .

INTRODUCCIÓN

El ataque cerebrovascular (ACV) se define como la pérdida súbita de la función neurológica debido a la alteración del flujo sanguíneo cerebral (1). Por lo menos dos terceras partes de los casos son de tipo isquémico (2). Generalmente, el ACV isquémico resulta de un proceso aterosclerótico de la vasculatura cerebral (3). Existen múltiples factores de riesgo: biológicos (edad y sexo), fisiológicos (presión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes), relacionados con el comportamiento (consumo de cigarrillo, alcohol o uso de anticonceptivos), herencia mendeliana e incluso factores étnicos y sociales (4-6).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el ACV isquémico es la segunda causa de muerte a escala mundial (7). Predomina en las edades media y avanzada de la vida, conlleva alta mortalidad y considerable discapacidad (8). La prevalencia reportada en Latinoamérica se ha estimado en 1,7-6,5/1000 habitantes. En Colombia, estudios de prevalencia de ACV realizados en diferentes regiones desde 1984 hasta 2002 muestran estimados entre 1,4 y 19,9/1000 habitantes (9,10).

El enfoque inicial de un paciente con ACV isquémico tiene dos componentes, uno clínico y el otro imagenológico. La evaluación clínica hace posible identificar el déficit neurológico y las imágenes cerebrales permiten corroborar la lesión isquémica. El método de imagen más utilizado es la tomografía computarizada. La evaluación objetiva de la severidad clínica e imagenológica se realiza mediante las escalas National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) y Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), respectivamente (11-16). Los resultados de estas escalas en combinación con el tiempo de evolución determinan el tipo de terapia.

El activador de plasminógeno tisular (rTPA) es un medicamento de aplicación intravenosa que actúa mejorando la conversión del plasminógeno inactivo a plasmina activa, lo que a su vez ocasiona lisis de los coágulos de fibrina con la intención de restablecer la perfusión sanguínea cerebral. La terapia trombolítica con rTPA en las primeras 4,5 horas del inicio de los síntomas —tiempo denominado ventana para trombólisis— ha mostrado mejoría de las puntuacio-

nes en la escala NIHSS inmediatamente se administra y en escalas de funcionalidad medidas a los tres meses después del evento (17-23).

A pesar del beneficio de la terapia trombolítica, solo 1 a 3% de pacientes con ACV la recibe, debido a limitaciones extra e intrahospitalarias (24-27). En Colombia, se reporta un promedio de demora en acudir a urgencias de aproximadamente 18 horas, con tiempos más prolongados en personas de bajos ingresos y escasa escolaridad (28). Algunos estudios que describen la experiencia de la terapia trombolítica en pacientes con ACV han identificado, además, fallas en el abordaje y en el manejo de algunos pacientes (29, 30).

Ensayos clínicos muestran un aumento en el uso de rTPA mediante la capacitación de equipos multidisciplinarios y la adopción de protocolos de atención para pacientes que ingresan con sospecha de ACV, sistemas de organización denominados “código ACV” (31).

En el departamento del Cauca no se han llevado a cabo estudios que describan la experiencia del manejo de pacientes con ACV que reciben terapia trombolítica. El objetivo del presente estudio fue determinar las características sociodemográficas, clínicas, de intervención y desenlace de los pacientes con ataque cerebrovascular isquémico agudo trombolizados en el Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca-Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizó una serie de casos retrospectivos de pacientes mayores de 18 años que ingresaron al Hospital Universitario San José de Popayán con diagnóstico de ACV isquémico y recibieron manejo con rTPA, entre 2015, cuando se inició la terapia, y febrero de 2019. Se excluyeron aquellos individuos que por su evolución posterior a la realización de la intervención requirieron remisión a otra ciudad.

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas mediante un formato de 74 variables diseñado por el equipo de investigación, por lo cual, de acuerdo con la Ley 8430, esta investigación no representa ningún riesgo para los pacientes y fue aprobada por el comité de ética médica del hospital.

La búsqueda de historias clínicas tuvo lugar en el área de farmacia, identificando a los pacientes que recibieron manejo con rTPA y diagnóstico de ACV isquémico. Se extrajeron datos sobre características demográficas, factores de riesgo, severidad clínica medida con escala NIHSS al ingreso, al final de la trombólisis y a las 24 horas; la severidad imagenológica mediante la escala ASPECTS; el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la consulta; el tiempo desde el ingreso hasta la toma de la TAC (denominado tiempo puerta - TAC); el tiempo desde el ingreso hasta el inicio de la trombólisis (tiempo puerta - aguja); el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la trombólisis (tiempo de ventana para trombólisis); y la presencia de hemorragia de cualquier tipo asociada a la trombólisis. Para la definición de hemorragia cerebral sintomática se utilizaron criterios del estudio SITS-MOST (hemorragia parenquimatoso PH-1 mayor de 30% más aumento del NIHSS mayor o igual a cuatro puntos o muerte a las 36 horas) y del estudio NINDS (cualquier hemorragia con deterioro del NIHSS mayor o igual a un punto o muerte a las 36 horas), además de la mortalidad intrahospitalaria (22,31).

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 18.

RESULTADOS

Se analizaron 29 pacientes, después de excluir a dos que fueron remitidos a otra ciudad y no se tuvo seguimiento. La terapia trombolítica inició en esta institución en el año 2015, previamente solo se había utilizado el medicamento en contexto de infarto agudo de miocardio con elevación de ST. Las características sociodemográficas se presentan en la tabla 1: dos terceras partes de la población eran hombres, el promedio de edad fue de 68 años (desviación estándar [DE] = 11,6), la mayoría pertenecía a la etnia mestiza (59%) y provenía del área urbana (86%).

Respecto a los factores de riesgo, que se presentan en la tabla 2, la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente, seguida por falla cardíaca, tabaquismo y diabetes mellitus en cinco. La mayoría de los individuos tomaba antihipertensivos (58,6%), diez (34,5%) tomaban ácido acetil salicílico (ASA) y únicamente un paciente tomaba anticoagulante directo por presencia de fibrilación auricular.

Al ingreso, la población presentó un promedio de tensión arterial sistólica de 160 mmHg (DE = 37) y diastólica de 89 (DE = 19).

De los 29 pacientes, tres tenían consignado en la historia clínica que habían ingresado dentro de la ventana para trombólisis, pero no especificaban el tiempo de evolución de los síntomas, y dos de ellos tampoco tenían consignada la hora

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra

Variable	Componentes	N = 29	%
Sexo	M	18	62%
	F	11	38%
Procedencia	Urbana	25	86%
	Rural	4	14%
Estado civil	Soltero	11	38%
	Casado	11	38%
	Unión libre	4	14%
	Viudo	2	7%
	Desconocido	1	3%
Etnia	Mestizo	17	59%
	Afrodescendiente	1	3%
	Blanco	0	0%
	Indígena	0	0%
	Otro	0	0%
	Desconocido	11	38%

Tabla 2. Antecedentes médicos y farmacológicos

Antecedentes	n = 29	%
Hipertensión arterial	21	72%
Falla cardíaca	7	24%
Diabetes mellitus	5	17%
Fibrilación auricular	4	14%
Antecedente de ACV isquémico	4	14%
Enfermedad coronaria	3	10%
Obesidad	3	10%
Dislipidemia	1	3%
Tabaquismo	7	24%
Uso de antihipertensivos	17	59%
Uso de ASA	10	35%
Uso de estatinas	2	7%
Uso de anticoagulantes directos	1	3%

a la cual se inició la trombólisis. Con los datos disponibles se calculó la media de tiempo entre el inicio de síntomas y la consulta (73 ± 45 min), el tiempo puerta aguja (72 ± 47 min) y el tiempo de ventana de trombólisis (132 ± 47 min). El tiempo entre el ingreso y la toma de TAC no pudo ser analizado, puesto que estos datos no estaban disponibles en la historia clínica.

Respecto al medicamento trombolítico utilizado, se encontró que 21 pacientes (72%) fueron tratados con la dosis recomendada de 0,9 mg/kg, cinco (17%) con dosis menores (0,6 mg/kg en cuatro pacientes, 0,7 mg/kg en un paciente) y tres con dosis mayores de 0,9 mg/kg (1,1 mg/kg). Las dosis menores a 0,9 mg/kg se justificaron en la historia por alto riesgo de sangrado. Por su parte, las razones para dosis superiores a 0,9 mg/kg no estaban especificadas en la historia clínica, estas fueron calculadas por los investigadores dividiendo la dosis de medicamento administrado entre el peso del paciente registrado al ingreso.

La escala de severidad NIHSS al ingreso fue calculada en todos los pacientes, siendo leve en 5 (17%), moderada en 23 (92%) y severa en 1 (3%). Se calculó un promedio de 14 puntos (DE: 5) al ingreso y 8 puntos (DE: 6) al final de la trombólisis, con una diferencia de medias de 4,5 puntos (IC 95% = 2,7-6,3, $p = 0,00$). No fue posible analizar el puntaje de la escala NIHSS a las 24 horas, ni a los 7 días por ausencia de estos datos en la historia clínica.

Los eventos hemorrágicos se presentaron en ocho pacientes, siete con hemorragia intracerebral de cualquier tipo. Cinco de estos últimos presentaron hemorragia intracerebral sintomática, de los cuales uno falleció y dos habían recibido dosis de 1,1 mg/kg de rTPA. El único paciente que recibía manejo anticoagulante oral directo por fibrilación auricular presentó hemorragia cerebral no sintomática.

Respecto a los posibles factores de riesgo para sangrado, se encontró que cuatro de diez pacientes que consumían ASA presentaron hemorragia cerebral sintomática, en comparación con tres de dieciocho que no recibían este medicamento. Según las dosis de medicamento trombolítico, se presentó mayor frecuencia de hemorragia cerebral sintomática con el uso de dosis superiores a 0,9/kg (tabla 3).

El tiempo de hospitalización en UCI tuvo un promedio de 4,5 (DE = 5 días) y la mediana de estancia hospitalaria total fue de 5 (cuartil 25-75: 4-15 días). De los veintinueve pacientes evaluados, cuatro (14%) fallecieron y dos (7%) presentaron fenómenos hemorrágicos en mucosas y hemorragia intracraneal sintomática. El choque neurogénico ocurrió en un paciente y la insuficiencia respiratoria con bloqueo cardiaco de alto grado se presentó en otro. Los dos fallecieron durante la primera semana de hospitalización.

DISCUSIÓN

Una limitación importante de este estudio es la mala calidad de la información de nuestras historias clínicas. Esto se observa en el subregistro en las características sociodemográficas de la población en variables como estrato, ocupación y escolaridad, posiblemente porque la consignación de estas no es obligatoria. De otro lado, el promedio de edad

Tabla 3. Presencia de hemorragia cerebral sintomática y su asociación con dosis de rTPA y consumo de ASA

Dosis de alteplase	n	Hemorragia cerebral sintomática
< 0,9 mg/kg	5	1
0,9 mg/kg	21	3
> 0,9 mg/kg	3	2
Consumo de ASA		
Sí	10	4
No	19	3

de 68 años es acorde con estadísticas internacionales (33) y hallazgos de otros estudios colombianos (29,33-35), aunque a diferencia de estos estudios, en los cuales predominaron las mujeres, en el presente estudio se identificó un predominio de hombres (62%). La procedencia mayoritariamente urbana de los individuos que recibieron manejo trombolítico se explica por las dificultades geográficas del departamento del Cauca, que impiden que las personas del área rural lleguen dentro del tiempo de ventana, algo similar a lo que se evidenció con anterioridad en el estudio llevado a cabo en Floridablanca, Santander, en el cual se describe una demora en la consulta de casi dieciocho horas (28).

En cuanto a los factores de riesgo, la principal comorbilidad encontrada fue la hipertensión arterial, seguida de falla cardiaca, tabaquismo y diabetes, lo cual coincide con otros estudios realizados en Barranquilla, Medellín y Bogotá (29, 34, 35) y lo reportado en la literatura internacional (36-40).

El tiempo puerta aguja fue de 72 minutos, valor superior a las recomendaciones actuales que exigen una meta menor o igual a 60 minutos. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de trombólisis fue de 146 minutos, es decir, que la terapia se administró en un periodo de ventana menor a tres horas, sin la existencia de un equipo especializado en la atención de estos pacientes, puesto que en esta institución no se cuenta con servicio de neurología ni radiología las veinticuatro horas. Durante la noche estos pacientes son asumidos por el servicio de medicina interna. Es probable que la implementación de un "código ACV", al igual que en otras instituciones mejore los tiempos de atención, considerando que ya hay evidencia de mejores resultados en términos de discapacidad cuando la trombólisis se realiza en los primeros 60 minutos después del ingreso (41).

Recientemente se ha estudiado la posibilidad de suministrar la terapia trombolítica hasta en nueve horas de evolución, cuando hay discordancia significativa (> 20%) entre el volumen de perfusión y el volumen de difusión en imágenes de resonancia magnética cerebral (42). Disponer

de este método diagnóstico aumentaría el uso de trombolítico; sin embargo, en esta institución solo se cuenta con tomografía computarizada.

La eficacia medida desde los primeros ensayos clínicos, como el NINDS 1995 (22), como la disminución de cuatro puntos en la escala NIHSS o resolución de los síntomas en 24 horas, se evidencia en este estudio, puesto que la disminución del puntaje en esta escala fue de 4,5 puntos inmediatamente después de la trombólisis (23-27). En la actualidad la eficacia de la terapia trombolítica se mide en términos de discapacidad a los tres meses, siendo un resultado favorable un puntaje de 0-2 en la escala Rankin modificada. En este estudio, debido al diseño retrospectivo, no fue posible evaluar la discapacidad a largo plazo mediante la aplicación de esta escala.

La frecuencia de hemorragia intracerebral sintomática se evaluó (17%) y tuvo un valor similar al reportado en un estudio realizado en Medellín, en el cual el porcentaje de sangrado fue de 20% (34), pero contrasta marcadamente con los resultados en Barranquilla donde la hemorragia fue de 1,2% (29), así como con la literatura internacional que estima eventos hemorrágicos en 5 a 7% de los pacientes (43-45). Se encontró mayor frecuencia de sangrado en pacientes que recibían ASA y en aquellos que recibieron dosis superiores a la recomendada. Las dosis de rTPA superiores a 0,9 mg/kg han demostrado que no incrementan la eficacia de la terapia, pero sí el riesgo de sangrado (46).

En esta serie de casos, la mortalidad fue de 14% dentro de los primeros siete días de ingreso, valor superior al reportado en estudios como ECASS 2 o ECASS 3, con 11% y 7,7% respectivamente, aunque se sabe que la mortalidad no difiere de manera significativa respecto al placebo (46,47).

La enfermedad cerebrovascular es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en el mundo. La trombólisis es un tratamiento que mejora la discapacidad a largo plazo, pero no es aplicable a todos los pacientes dado que más de 95% consultan fuera de la ventana trombolítica. Adicionalmente, tiene efectos adversos hemorrágicos, como

se evidenció en este estudio, que mostró tasas de sangrado superiores a las reportadas en la literatura.

Se considera necesaria la implementación de un equipo multidisciplinario entrenado en el manejo de pacientes con ACV y un protocolo estructurado (código ACV), encaminado a mejorar la atención mediante el acortamiento de los tiempos de espera para iniciar la terapia e identificación de mayor número de pacientes potencialmente elegibles. Se requiere también realizar estudios prospectivos que permitan el seguimiento y la evaluación de la funcionalidad a largo plazo de los pacientes que reciben trombólisis.

El reducido número de casos de este análisis responde a la experiencia limitada en este centro que, pese a ser de referencia, inició con la aplicación de esta terapia solo a partir de año 2015.

Además de lo anterior, la baja frecuencia anual de trombólisis en esta institución de referencia, explicada por las dificultades geográficas del departamento del Cauca que llevan a una consulta por fuera de ventana, hace necesario un estudio prospectivo a largo plazo para obtener una muestra mayor y asimismo poder aplicar escalas de funcionalidad como Rankin y Barthel. Esta es una serie de casos retrospectiva, por lo tanto, no se cuenta con datos posteriores al egreso y no fue posible la aplicación de escalas de funcionalidad a los tres meses del evento.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad del Cauca por proporcionar la orientación y los medios necesarios para la elaboración y el análisis del proyecto, así como al Hospital Universitario San José por velar por el adecuado uso de la información concerniente a los pacientes y su aplicación para generar información científica.

Conflictos de interés

El grupo de investigadores que llevó a cabo el proyecto no tiene filiaciones que impliquen conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Siket MS. Treatment of acute ischemic stroke. *Emerg Med Clin North Am.* 2016;34(4):861-82.
2. Krishnamurthi R, Feigin V, Forouzanfar M, Mensah G, Connor M, Bennett D, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;1(5):e259-81.
3. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams K, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2006;37(5):1334-9.
4. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomàs Pelegrina J, Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(4):367-73.
5. Caprio F, Sorond F. Cerebrovascular disease. *Med Clin North Am.* 2019;103(2):295-308.
6. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomàs Pelegrina J,

- MartínezMartínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. Car- diovascular disease epidemiology and risk factors in primary care. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(4):367-73.
7. Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/IER/GHE/2018.3
 8. Murray CJL, Phil D, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med.* 2013;369(5):448-57.
 9. SilvaF,ZarrukJG,QuinteroC,ArenasW,SilvaSY.Enfer- medad cerebrovascular en Colombia. *Rev Colomb Cardiol.* 2006;13(2):85-9.
 10. Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Indicadores Básicos 2010. Situación de Salud en Colombia. 2011;1-28.
 11. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet.* 2000;355(9216):1670-4.
 12. Lin K, Rapalino O, Law M, Babb JS, Siller KA, Pramanik BK. Accuracy of the Alberta stroke program early CT score during the first 3 hours of middle cerebral artery stroke: Comparison of noncontrast CT, CT angiography source images, and CT perfusion. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(5):931-6.
 13. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160-236.
 14. Domínguez RO. Escala de ictus de los National Institutes of Health adaptada y validada al español. *Rev Neurol.* 2006;43(3):191-2.
 15. Gross H, Sung G, Weingart SD, Smith WS. Emergency neurological life support: Acute ischemic stroke. *Neurocrit Care.* 2012;17.
 16. González P, Ruiz N. Abordaje del accidente cerebrovascular. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2002;26(4):93-106.
 17. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke.* 1998;29(2):529-34.
 18. Rodríguez GJ, Cordina SM, Vazquez G, Suri MFK, Kirmani JF, Ezzeddine MA, et al. The hydration influence on the risk of stroke (THIRST) study. *Neurocrit Care.* 2009;10(2):187-94.
 19. MeadGE,HsiehCF,LeeR,KutlubaeVMA,ClaxtonA,HankeyGJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Sao Paulo Med J.* 2013;131(3):208.
 20. Chollet F, Tardy J, Albuher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011;10(2):123-30.
 21. 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;384(9958):1929-35.
 22. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-8.
 23. Kwiakowski T, Libman R, Frankel M, Tilley B, Morgenstern L, Lu M et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med.* 1999;340(23):1781-7.
 24. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee T-H, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2016;374(24):2313-23.
 25. Pawlik G, Wagner B, Schabet M. Intravenöse Thrombolyse des ischämischen Schlaganfalls. *Nervenarzt.* 2012;83(4):476-80.
 26. Matošević B, Zangerle A, Furtner M, Knoflach M, Werner P, Prantl B, et al. Einsatz der Thrombolyse beim akut ischämischen Schlaganfall. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(23-24):750-6.
 27. Figueroa-Reyes T, Sáez MD, Mansilla LE, Sánchez VR, Nogales-Gaete J, Delgado BI. Experiencia de trombolisis sistematizada en infarto cerebral agudo en un hospital público de Chile. *Rev Med Chil.* 2011;139(9):1118-27.
 28. Silva-Sieger F, Arenas-Borda W, Zarruk-Serrano JG, Restrepo J, Bernal-Pacheco O, Ramírez S, et al. Factores asociados al tiempo de consulta en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. *Rev Neurol.* 2007;44(5):259-64.
 29. 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.
 30. Collazos MM, Gutiérrez ÁM, Londoño D, Bayona H, Herrán S, Enrique G. Stroke in Colombia : a cost-effectiveness study. *Acta Neurol Colomb.* 2008;24:158-73.
 31. Haesebaert J, Nighoghossian N, Mercier C, Termoz A, Porthault S, Derex L, et al. Improving access to thrombolysis and in-hospital management times in ischemic stroke: a stepped-wedge randomized trial. *Stroke.* 2018;49:405-11.
 32. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grund M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007;369(9558):275-82.
 33. Benjamin E, Blaha M, Chiuve S, Cushman M, Das S, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics - 2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10).
 34. Pineda D. Trombólisis con tratamiento con activador recombinante del plasminógeno tisular (rt-PA) para el ataque cerebro vascular agudo: la experiencia colombiana. *Acta Neurol Colomb.* 2017;33(1):1-2.
 35. Castañeda C, Coral J, Rueda MC, Díaz D, 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.
 36. Marsh J, Keyrouz S. Stroke prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(9):683-91.
 37. Zhang S, Zhang W, Zhou G. Extended risk factors for stroke prevention. *J Natl Med Assoc.* 2019;111(4):447-56.
 38. Friberg L, Hammar N, Ringh M, et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm cohort-study on atrial fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J.* 2006;27(16):1954-64.
 39. Oladiran O, Nwosu I. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: a review of common risk factors. *J Comm Hosp Int Med Perspect.* 2019;9(2):113-20.
 40. Powers WJ, Rabinstein A, Ackerson T, Adegoke O, Bambakidis N, Becker K, 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*. 2018;49(3):e46-e110.
41. Tsivgoulis G, Katsanos A, Kadlecová P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke in the golden hour: propensity-matched analysis from the SITS-EAST registry. *J Neurol*. 2017;264(5):912-20.
 42. Ma H, Campbell B, Parsons M, Churilov L, Levi C, Hsu C, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795-803.
 43. Whiteley W, Emberson J, Lees K, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):925-33.
 44. Wang X, Tsuji K, Lee SR, Ning M, Furie KL, Buchan AM, et al. Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:2726-30
 45. Whiteley W, Slot K, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43(11):2904-9.
 46. Haley EC Jr, Levy DE, Brott TG, et al. Urgent therapy for stroke. II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* 1992;23:641-645
 47. Hacke W, Kaste M, Fieschi C. 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 (9136):1245-51.
 48. 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.