

Activador del Plasminógeno tisular, realidad actual. Estudio transversal retrospectivo entre los años 2007-2009 en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Rocío García-Santibáñez*, Christian Bjerre‡, Valeria Santibáñez‡, Carolina Bernabé*, Rocío Santibáñez-Vásquez‡

* Médico, Universidad Católica Santiago de Guayaquil

‡ Estudiante, Universidad Católica Santiago de Guayaquil

‡ Médico Tratante del Servicio de Neurología

Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Guayaquil, Ecuador

Resumen

Objetivo: Determinar en qué proporción se presentan las diferentes variables para la administración del activador del plasminógeno tisular (tPA) en la población atendida en un hospital de Guayaquil-Ecuador. **Métodos:** Estudio transversal realizado con pacientes que ingresaron al servicio de Neurología del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2009 con diagnóstico de ictus agudo. Se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión para el uso de tPA en pacientes con ictus dentro de las 3 o entre las 3 y 4.5 horas de inicio del cuadro. **Resultados:** Para el análisis final se incluyeron 550 pacientes. 434 fueron ictus isquémico y 116 fueron ictus hemorrágico. 6 pacientes llegaron al hospital en las 3 primeras horas y 13 entre las 3 y 4.5 primeras horas. En las primeras 3 horas pudimos observar que 4 de 6 pacientes (66%) eran candidatos para recibir tPA intravenoso y entre las 3 y 4.5 horas, 6 de 13 pacientes (59%) eran candidatos para recibir tPA. **Conclusiones:** La gran mayoría de pacientes llegaron luego de las 4.5 horas de iniciado el cuadro; si estos llegaran antes, una gran proporción podrían recibir un tratamiento potencialmente beneficioso que produciría una mejoría clínica y por lo tanto un mejor pronóstico si el tratamiento estuviera disponible en este hospital.

Palabras Clave: ictus, isquemia, tPA

Abstract

Objective: To determine the proportion in which the variables for the administration of tissue plasminogen inhibitor (tPA) are present in the population admitted to a hospital in Guayaquil-Ecuador. **Methods:** Cross-sectional study with patients admitted to the Neurology service at the Regional Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo between January 1, 2007 and December 31, 2009 with diagnosis of acute stroke. The inclusion and exclusion criteria were the same ones used on the guidelines for the use of tPA in patients with stroke during the first 3 hours and between the first 3-4.5 hours of onset. **Results:** 550 patients were included in the analysis. 434 patients had ischemic stroke and 116 hemorrhagic stroke. 6 patients arrived to the hospital in the first 3 hours from onset and 13 patients arrived between the 3-4.5 hours from onset. In the first 3 hours, 4 out of 6 patients (66%) were candidates for the administration of tPA and between the first 3-4.5 hours, 6 out of 13 patients (59%) were candidates for tPA. **Conclusions:** The majority of the patients that arrived to this hospital; did so after 4.5 hours from the onset of symptoms. If these patients would have arrived earlier, a great proportion could have received a treatment potentially beneficial that would produce a clinical improvement and a better prognosis if the treatment was available in the hospital.

Key words: stroke, ischemia, tPA

Introducción

El tratamiento del ictus isquémico agudo es multidisciplinario y requiere tanto de la educación de médicos, paramédicos y enfermeras como de la población en general.

De todos los tratamientos de emergencia estudiados, la administración intravenosa de activador tisular del plasminógeno (tPA) es la intervención que ha demostrado mejores resultados en esta enfermedad.¹ Otras intervenciones como tPA intraarterial^{2,3} e intervenciones mecánicas endovasculares son prometedoras, pero los resultados de estudios no son concluyentes. La estreptokinasa no debe ser utilizada debido a su alta incidencia de hemorragia cerebral.⁴

Con el objetivo de determinar en qué proporción se presentan las diferentes variables para la administración de tPA en la población ecuatoriana, se decidió realizar un estudio transversal con los pacientes admitidos al servicio de neurología del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo con diagnóstico de ictus agudo en los últimos tres años. Este estudio permitiría conocer de manera preliminar que proporción de pacientes podrían beneficiarse de uso del tPA si este estuviera disponible en dicho hospital, así como también conocer que variables pueden ser abordadas para tratar de aumentar el número de pacientes que podrían ser candidatos a recibirlo.

Marco Teórico

A continuación se presenta un pequeño resumen del protocolo para el manejo precoz del ictus isquémico en adultos. Este protocolo fue publicado en el 2007 por dos grandes sociedades: la Asociación Americana del Corazón y la Asociación Americana de Ictus respaldados por la Academia Americana de Neurología.⁵

El manejo y tratamiento del ictus comienza desde la activación del servicio de emergencia conocido en Estados Unidos con el número 911. La activación se da en su mayoría por familiares o testigos que estaban con el paciente al momento de presentación. En los Estados Unidos, aproximadamente el 29-65% de los pacientes con ictus agudo acceden a los hospitales a partir de este servicio de emergencia. El 19-60% de los pacientes con ictus llega al hospital dentro de las primeras 3 horas de iniciado el cuadro y de éstos el 14-32% dentro de las dos primeras horas. Los pacientes que utilizan la llamada de emergencia llegan por lo general más rápido y por lo tanto el tiempo para que sea visto por un médico y para la realización de la tomografía computarizada (TC) es menor.^{5,6}

Una vez que el servicio de emergencia acude al lugar donde se encuentra el paciente con sospecha de ictus, estos lo evalúan, lo estabilizan, inician vías intravenosas y lo transportan lo más rápido posible al hospital que posea centros especializados para ictus. La prioridad para su rápido transporte debe ser similar a la de los infartos agudos de miocardio o traumas.⁵

Existen dos tipos de centros para ictus. El centro de ictus primario el cual posee personal, experiencia e infraestructura para tratar ictus no complicados mediante terapias de emergencia como el tPA.^{5,7} Por otro lado existen los centros comprensivos de ictus los cuales tratan cuadros complicados con hemorragia intracerebral, subaracnoidea o aquellos que requieren procedimientos invasivos quirúrgicos o endovasculares.^{5,8}

Una vez que el paciente llega al hospital que posee un centro especializado para ictus, debe ser evaluado y tratado siempre considerando la pequeña ventana de tiempo que existe. Se realiza una evaluación inmediata que consiste en estabilización, evaluación de los defectos neurológicos, comorbilidades y exclusión de condiciones que podrían simular un ictus como convulsiones, migraña complicada, hipoglicemia, encefalopatía hipertensiva y desorden de conversión.⁵

La información más importante en la historia clínica es el tiempo de inicio de síntomas. El examen neurológico debe ser completo pero rápido por lo que se recomienda el uso de escalas establecidas como la escala de ictus del Instituto Nacional de Salud conocida como NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)^{5,9}

A todos los pacientes se les deben realizar los siguientes exámenes diagnósticos: TC sin contraste o resonancia magnética, glucosa sérica, electrolitos, función renal, electrocardiograma, enzimas cardíacas, hemograma completo, tiempos de coagulación, saturación de oxígeno. Debido a la importancia de un tratamiento precoz, estos exámenes deben estar disponibles los 7 días de la semana, las 24 horas del día.⁵

Tabla 1. Criterios para la utilización de tPA en los pacientes con ictus isquémico dentro de las primeras 3 horas de inicio del cuadro^{1,4}

- Diagnostico de ictus isquémico que causa déficit neurológico evidente
- Los signos neurológicos no se deben revertir espontáneamente
- Los signos neurológicos no deben ser menores o aislados
- Tener cuidado con pacientes con déficits muy severos (*)
- Los síntomas no deben sugerir una hemorragia subaracnoidea
- No trauma craneano o ictus en los 3 meses anteriores
- No infarto agudo de miocardio en los 3 meses anteriores
- No hemorragia gastrointestinal o urinaria en los 21 previos meses
- No cirugía mayor en los 14 días previos
- No punción arterial en sitio no compresible en los 7 días previos
- No historia de hemorragia intracraneal previa
- Presión arterial no elevada (sistólica <185 y diastólica <110 mmHg) (*)
- No evidencia de sangrado activo o trauma agudo (fractura) en el examen físico
- No estar recibiendo anticoagulantes orales y si los toma el INR ≤ 1.7
- Si ha recibido heparina en las 48 horas previas el TPT debe estar normal
- Plaquetas ≥ 100.000 mm³
- Glucosa > 50 mg/dl
- No convulsión con déficit neurológico postictal (*)
- TC que no muestra infarto multilobar (hipodensidad >1/3 del hemisferio)
- El paciente o familiares entienden los riesgos y beneficios del tratamiento

(*) Se explican con mayor detalle en el texto

Tabla 2. Criterios de exclusión para el uso de tPA entre las 3 y 4.5 horas^{10,13}

- Paciente mayor a 80 años
- Uso de anticoagulantes orales independientemente del INR
- Score NIHSS mayor de 25
- Historia combinada de ictus y diabetes

Finalmente se debe determinar si el paciente es candidato a recibir tPA dentro de las 3 primeras horas según los criterios que se presentan en la tabla 1. Se puede considerar administrar tPA entre las 3 y 4.5 horas siempre y cuando se cumplan los criterios de la tabla 1 adicionando los de la tabla 2.1,5,10,11

Ciertos puntos de la tabla 1 deben ser aclarados. Los pacientes con déficits severos tienen mayor riesgo de hemorragia cerebral por lo tanto la decisión de administrar tPA debe ser tomada con mucho cuidado. Si la presión arterial de un paciente puede ser disminuida con seguridad y cumple el resto de criterios de inclusión, se puede intentar reducir a valores que permitan administrar tPA siempre y cuando esta se encuentre estable antes de iniciar el tratamiento fibrinolítico. Un paciente que haya convulsionado puede recibir tPA siempre y cuando el médico esté seguro que los déficits posteriores al evento, son secundarios a un ictus isquémico y no son fenómenos postictales.

El tPA fue aprobado por la FDA en 1996 luego de la publicación del estudio NINDS1 el cual demostró una mejoría clínica a los 3 meses en los pacientes que lo recibieron dentro de las 3 primeras horas de iniciado el cuadro a pesar del aumento de la incidencia de hemorragia intracerebral. El aumento de los eventos favorables aumentó de un rango del 20-38% a un rango del 31 al 50%.¹ Otro estudio publicado antes del NINDS conocido como ECASS12 y otro publicado tres años luego, el ECASS II13 no lograron demostrar un beneficio del uso de este fibrinolítico; sin embargo, análisis post hoc si encontraron una tendencia a la mejoría clínica si se utilizaba en las 3 primeras horas como lo había demostrado el NINDS.

En el 2008, el ECASS III11 demostró que existían resultados favorables en la administración de tPA intravenoso en ciertos pacientes entre las 3 y 4.5 horas de inicio del cuadro. De los datos del NINDS y del ECASS III se obtienen las variables de inclusión y exclusión para el uso de tPA en las 3 primeras horas y entre 3 y 4,5 horas respectivamente.

La conclusión general es que el tPA demostró su utilidad al producir una mejoría clínica en los pacientes que lo reciben dentro del tiempo establecido. Estudios posteriores han llegado a esta misma conclusión como el realizado por Albers y colaboradores llamado STARS14 Sin embargo otros estudios que han intentado demostrar lo que encontró el ECASS III no han podido ser concluyentes, ejemplo de estos son los realizados por Clark y colaboradores, quienes evaluaron efectos dentro de los primeros 3015 y 90 días.¹⁶

Materiales y Métodos

Diseño

Se realizó un estudio transversal en pacientes ingresados con ictus cerebral agudo al servicio de Neurología del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2007 y 2009.

Población

Se incluyeron a pacientes que ingresaron al servicio de Neurología del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2009, con diagnóstico de ictus agudo. Se revisaron las epicrisis de los pacientes y fueron incluidos aquellos que tenían la información completa. Cuando datos eran dudosos o faltantes se procedía a revisar el historial clínico con la finalidad de obtener esta información. Se buscaron los historiales clínicos de los pacientes con diagnóstico de ictus isquémicos que habían sido transferidos a otro servicio o habían fallecido. Se excluyeron aquellos pacientes con información incompleta que no pudo ser obtenida ni de las epicrisis ni de los historiales clínicos.

Recolección de datos y mediciones

Se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión para el uso de tPA en pacientes con ictus dentro de las 3 o entre las 3 y 4.5 horas de inicio del cuadro para determinar las variables a recolectar (Tablas 1 y 2).

Se midieron las siguientes características: tiempo cursado desde el inicio de los síntomas hasta el arribo al hospital (medida como <3 horas, entre 3-4.5 horas o más de 4.5 horas), edad (medida como < 80 años o > 80 años), ictus previo (medido como: menos de 3 meses, mas de 3 meses o no), trauma craneoencefálico en los últimos 3 meses, historia de hemorragia intracraneana, cirugía en los últimos 14 días, sangrado urinario o gastrointestinal en los últimos 21 días, infarto de miocardio en los últimos 3 meses, punción arterial en sitio no compresible en últimos 7 días, historia de diabetes mellitus, resolución espontánea de síntomas, signos neurológicos menores y aislados, convulsión con síntomas residuales postictales, síntomas de hemorragia subaracnoidea, sangrado activo al examen físico, trauma agudo, presión sistólica (medida como >185 mmHg o < 185 mmHg), presión diastólica (>110 mmHg o < 110 mmHg), puntaje en la escala NIHSS (medido como <25 o >25), plaquetas (medidas como >100.000 o <100.000), glucosa sérica (medida como >50 mg/dl o <50 mg/dl), INR (medido como <1.7 o >1.7), uso de anticoagulantes orales, TPT elevado, hemorragia evidenciada por TC, evidencia de infartos multilobares con hipodensidad que compromete 33% de hemisferio cerebral.

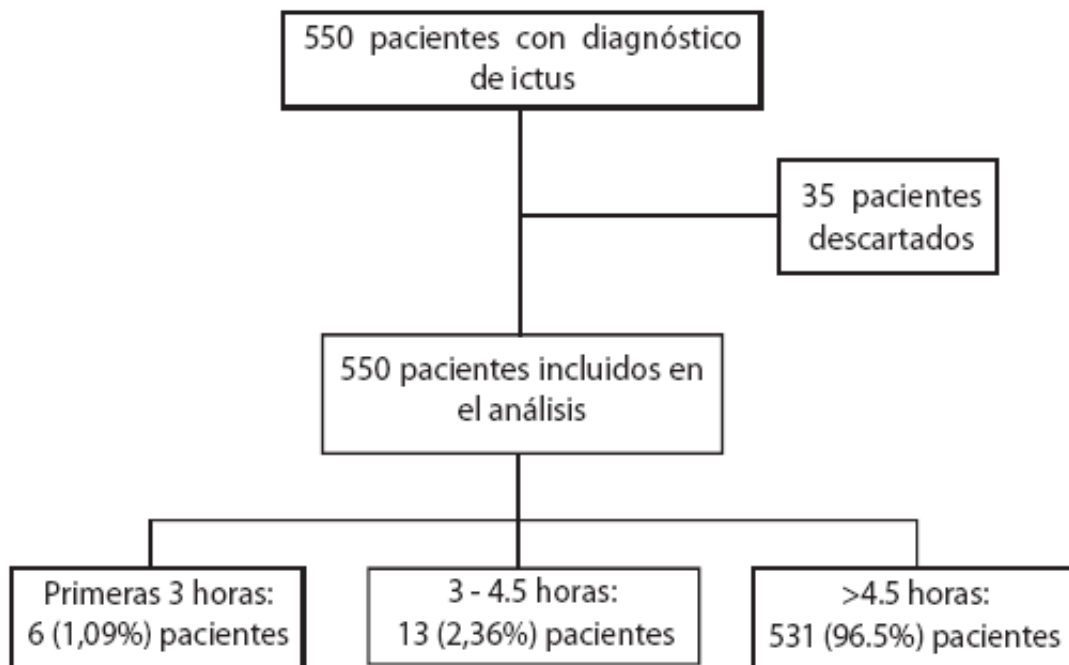


Figura 1. Flujo de pacientes incluidos y descartados para el análisis

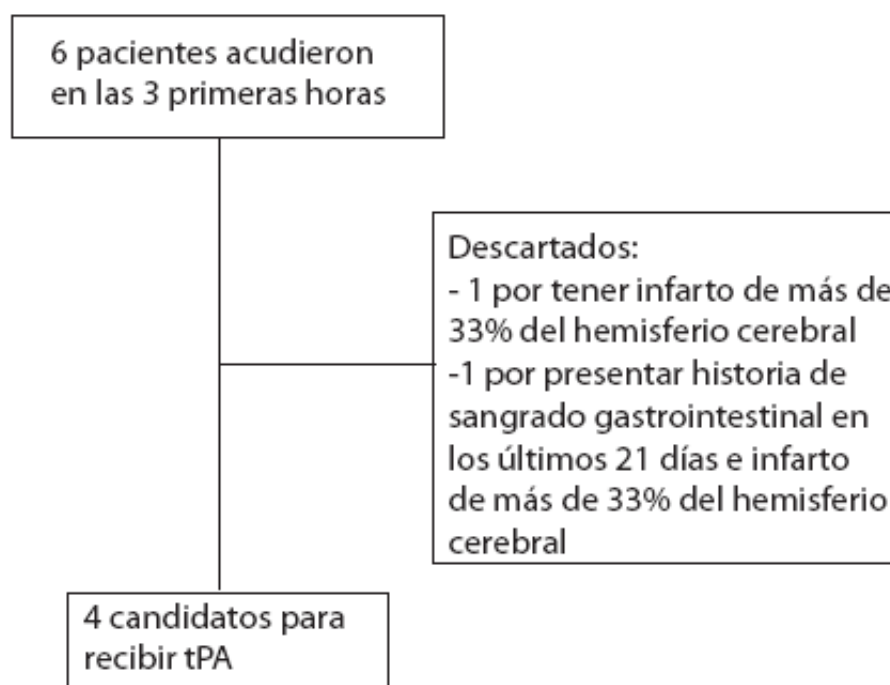


Figura 2. Pacientes que acudieron al hospital en las 3 primeras horas

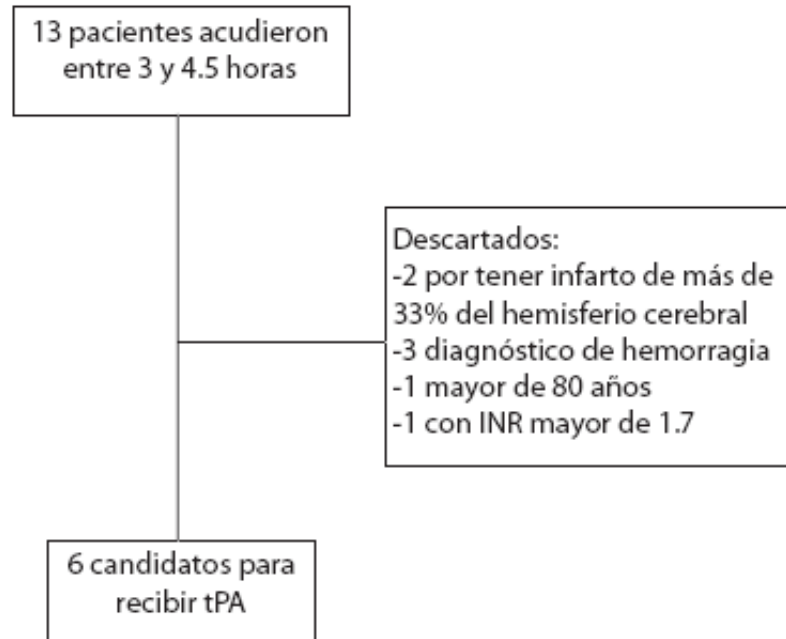


Figura 3. Pacientes que acudieron al hospital entre las 3 y 4.5 horas.

Análisis estadístico

Se describieron las características de la población mediante porcentajes.

Se determinó el porcentaje de pacientes que cumpliría con los criterios para recibir tPA en las primeras 3 horas y el porcentaje que hubiera podido recibirlo entre las primeras 3 y 4.5 horas.

Habiendo determinado, por estudios realizados en esta población¹⁷ que un gran porcentaje de pacientes llega luego de las primeras 24 horas de iniciado el cuadro, se determinó analizar separadamente a los casos que, a pesar de que llegaron luego de las 4.5 horas, cumplían con el resto de criterios de inclusión. Este análisis se realizó con la intención de establecer un estimado de pacientes que hubiesen sido aptos para el tratamiento, si es que existiesen los medios necesarios para efectuar una movilización eficiente desde el lugar de inicio de los síntomas hasta el hospital.

Resultados

Entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2009 fueron ingresados 585 pacientes con diagnóstico de evento cerebrovascular, de los cuales 35 fueron descartados por no cumplir con los criterios del estudio. Para el análisis final se incluyeron 550 pacientes. (Figura 1).

De estos 550 pacientes 434 fueron casos de ictus isquémico y 116 de ictus hemorrágico. Según el tiempo que transcurrió desde el inicio de síntomas hasta la atención médica, 6 pacientes llegaron al hospital en las 3 primeras horas representando un 1.09% de todos los casos de ictus. Entre las 3 y 4.5 horas llegaron 13 pacientes más, representando un 2.36% adicional. Por lo tanto un total de 19 pacientes (3.45%) pudieron haber sido valorados como posibles candidatos para el uso de tPA intravenoso.

Al analizar las variables de los 6 pacientes que acudieron al hospital en las primeras 3 horas, se observó que 4 (66%) de ellos eran candidatos para recibir tPA intravenoso (Figura 2). Por otro lado, del grupo de 13 pacientes que llegaron entre las 3 y 4.5 horas, 6 (59%) eran candidatos para recibir tPA, una proporción menor ya que los criterios para recibir tratamiento durante este periodo son más estrictos (Figura 3). Del total de pacientes con ictus que acudieron al hospital entre los años 2007 y 2009, 10 hubieran podido recibir tPA representando un 1.8%.

El resto de pacientes, quienes sumaron 531, llegaron luego de las 4.5 horas. Por lo tanto serían automáticamente descartados como posibles candidatos para terapia emergente intravenosa. Debido a que representaban a la mayoría de pacientes ingresados, se decidió determinar qué porcentaje de ellos podría haber recibido t-PA de haber llegado a tiempo. Los resultados reflejaron que un total de 320 pacientes, es decir el 58% del total de casos de ictus, cumpliría con los criterios de tratamiento de haber llegado dentro de las 3 primeras horas. Si estos pacientes hubiesen acudido dentro de las primeras 4.5 horas, un total de 76

pacientes adicionales se hubiesen excluido, beneficiándose 244 (44%) pacientes.

Discusión

En este estudio se observó que la gran mayoría de pacientes llegó luego de las 4.5 horas de iniciado el ictus y, si estos hubiesen llegado antes, una gran proporción podría haber recibido un tratamiento potencialmente beneficioso, capaz de producir una mejoría clínica y por lo tanto un mejor pronóstico. En la realidad actual, el 1.8% de los pacientes con ictus atendidos en uno de los principales hospitales de la ciudad se hubiese beneficiado de esta terapia de emergencia, un porcentaje significativamente menor al de otros países.

Es importante que la comunidad se encuentre enterada de los signos del ictus y esté consciente que al acudir rápidamente al hospital más cercano, aumenta las probabilidades de reducir significativamente la discapacidad del paciente. Este conocimiento solo se podrá lograr por medio de campañas de información social y programas de educación continua.

De nada servirían estos cambios si es que no se produce a su vez, una reestructuración profunda de los servicios de emergencia en Guayaquil. Mayor velocidad en la atención y transporte de los pacientes por parte del servicio de emergencia hacia el hospital, tomógrafos computarizados disponibles exclusivamente para emergencias neurológicas y disponibilidad de tratamientos como tPA para los casos pertinentes, son solo algunos de los implementos necesarios para hacer posible este tipo de tratamiento.

Las desventajas de este estudio son su carácter transversal retrospectivo, que se basa en información de historiales recogida adecuadamente pero no enfocada a los criterios para la administración de tPA. Los autores creen que este estudio da un primer paso en el área de investigación relacionada a la posibilidad del tratamiento de ictus con tPA en el Ecuador, y que esto da pie al desarrollo de futuros estudios prospectivos que evalúen a los pacientes al momento de ingreso al hospital. De esta manera, se proveería información más fidedigna acerca del tiempo de llegada y del cumplimiento de criterios. Además se podría obtener información muy valiosa para un análisis más profundo, valorando por ejemplo, el conocimiento de la enfermedad en los familiares del paciente, preguntándoles si tienen alguna sospecha de la causa que provocó las manifestaciones clínicas; el tiempo que se tomó el paciente en llegar al hospital; el medio por el cual llegó; el tiempo para el primer encuentro con un especialista en neurología y el tiempo para las imágenes y otros exámenes diagnósticos.

Es la opinión de los autores que aunque este tratamiento es muy útil, aun falta mucho para poder implementarlo. Se necesitan programas que permitan el reconocimiento del ictus en la comunidad, para que de esta manera, las personas cercanas al evento tomen las medidas necesarias para el traslado inmediato del paciente hacia un hospital. Además se necesita de más programas educativos públicos que informen a la sociedad sobre los pasos a seguir en el caso de una emergencia.

Por otro lado, los servicios de emergencia deben tener protocolos establecidos para evaluar, tratar y transportar rápidamente a los pacientes. En los hospitales es necesario implementar unidades de ictus que cumplan con todos los requerimientos necesarios para el tratamiento adecuado de la enfermedad; que se puedan efectuar los exámenes diagnósticos todos los días del año a cualquier hora y que el personal encargado del cuidado del paciente, se encuentre especialmente instruido en el tratamiento rápido del ictus isquémico. Una vez abordados estos problemas, se podría implementar este tratamiento, que si bien puede resultar costoso, es capaz de detener y revertir una posible discapacidad, hecho que a largo plazo resulta favorecedor, no solo para la salud del paciente, si no para el desarrollo económico de la sociedad, ya que habría una reducción de discapacitados de los cuales tendría que hacerse cargo el servicio de salud social, por lo tanto podría utilizar recursos económicos en otros campos necesarios.

El Ecuador podría beneficiar a su población y distribuir mejor sus recursos económicos mediante un tratamiento que no solo podría impedir la muerte de sus pacientes, sino que también les daría una mejor calidad de vida. Aunque tarde algunos años en poseer este tratamiento, la educación de la comunidad y el cambio en la forma de atención de esta enfermedad serían de gran utilidad, ya que el diagnóstico precoz y manejo temprano del ictus, permitirían una más eficiente prevención y manejo de sus complicaciones.

Bibliografía

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587
2. Furlan A, Higashida R, Wechler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al, Intra-arterial Prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999;282:2003-2011
3. Mattle H. Intravenous or Intra-Arterial Thrombolysis? It's Time to Find the Right Approach for the Right Patient. *Stroke* 2007;38:2038-2040

4. The Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group. Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-150
5. Adams H, Zoppo G, Brass L, Furlan A, Gurb R, Higashida R, et al. Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007;38:1655-1711)
6. Williams J, Rosamond W, Morris D. Stroke symptom attribution and time to emergency department arrival: the delay in accessing stroke healthcare study. *Acad Emerg Med*. 2000;7:93–96.
7. Alberts M, Hademenos G, Latchaw R, Jagoda A, Marler J, Mayberg M, et al; Brain Attack Coalition. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *JAMA*. 2000;283:3102–3109.
8. Alberts M, Latchaw R, Selman W, Shephard T, Hadley M, Brass L, et al; Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke*. 2005;36:1597–1616.
9. Kasner S. Clinical Interpretation and use of Stroke Scales. *Lancet Neurol*. 2006;5:603-612.
10. Zoppo G, Saver J, Jauch E, Adams H; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke with Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Stroke* 2009;40:2945-2948
11. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al; ECASS Study Group. Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025
13. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al; Second European- Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251
14. Albers G, Bates V, Clark W, Bell Rodney, Verro P, Hamilton S. Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Treatment of Acute Stroke. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study. *JAMA* 2000;283:1145-1150
15. Clark W, Albers G, Madden K, Hamilton S; Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Investigators. The rtPA (Alteplase) 0- to 6-Hour Acute Stroke Trial, Part A (A0276g). *Stroke* 2000;31:811-816
16. Clark W, Wissman S, Albers G, Jhamandas J, Madden K, Hamilton S; ATLANTIS Study Investigators. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. *JAMA* 1999;282:2019-2026
17. García-Santibáñez R, Cruz-Pareja E, Soria-Viteri J, Santibáñez-Vásquez R. Proteína C reactiva como factor pronóstico a corto plazo en el infarto cerebral. *NEUROL ARG*. 2011;3(1):3-10