

# Trombolisis intravenosa en ataque cerebrovascular isquémico agudo en Santa Cruz Bolivia: análisis retrospectivo de los primeros 18 casos

Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke in Santa Cruz Bolivia: retrospective analysis of the first 18 cases

Walter Mario Camargo Villarreal<sup>1</sup>, María Teresa Urioste Avilés<sup>2</sup>, Walter Andrés Camargo Jordán<sup>3</sup>, Sandra Ríos<sup>4</sup>, Jorge Montero<sup>5</sup>, Oscar Morales<sup>6</sup>, et al.

## Resumen

**Objetivos:** describir la experiencia en la implementación del protocolo de trombolisis i.v. en 18 pacientes con Accidente Cerebrovascular (ACV) isquémico en la Unidad de ACV de la Clínica Foianini, concretamente, entre septiembre de 2013 y julio de 2017. **Métodos:** el estudio tiene un enfoque cuantitativo, tipo descriptivo y retrospectivo. Se revisó las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de ACV isquémico agudo, que fueron tratados con trombolítico intravenoso (Alteplasa) en el servicio UTAC, entre septiembre de 2013 y julio 2017 en Santa Cruz, Bolivia. **Resultados:** el Tiempo Síntoma-Puerta alcanzo a 62,7 +/- 38 min, mientras que el Tiempo Puerta-Aguja fue de 53,6 +/- 15 min. y Tiempo Síntoma-Aguja 114,6 +/- 43 min. Se registraron complicaciones en 6 (33,3%), promedio de 4,6 +/- 3 días de internación en la clínica, pasando un promedio de 2,8 +/- 2 días en la Unidad de ACV. La tasa de mortalidad fue de 16,6%. Según la Escala Modificada de Rankin, tuvieron un puntaje de 0-1 mRS. **Conclusiones:** el tiempo Puerta-Aguja en nuestro establecimiento fue de un promedio de 57 minutos, cumpliendo de esta forma la recomendación de la American Heart Association Guidelines 2013, la cual recalca que éste debe ser <60 min<sup>13</sup>.

**Palabras claves:** accidente cerebrovascular, trombólisis, isquemia cerebral

## Abstract

**Objective:** describe the experience in the implementation of the thrombolysis intravenous protocol in eighteen patients with acute ischemic stroke in the Stroke unit from the Foianini Clinic specifically, between September of 2013 and July of 2017. **Methods:** the study has a quantitative, descriptive and retrospective approach. The medical record of the patients with the acute ischemic stroke diagnosis treated with intravenous thrombolytic (Alteplasa) in the UTAC service between September of 2013 and July 2017 in Santa Cruz Bolivia was revised. **Results:** symptoms-Door time reached to 62.7 +/- 38 minutes. While the time Door-needle time was 53.6 +/- 15 minutes and the time symptoms-needle 114.6 +/- 3 days of internment in the clinic, passing out an average of 2.8 +/- 2 days in the stroke unit. The mortality tax was 16.6%. According to the modified Rankin Scale, it had a 0-1 mRS score. **Conclusions:** the time Door-needle in our establishment was an average of 57 minutes, fulfilling in this way the recommendation of the American Heart Association Guidelines 2013, which emphasize that it has to be < 60 minutes.

**Keywords:** stroke, thrombolysis, brain ischemia

El ataque cerebrovascular (ACV) constituye un enorme problema de salud pública en el mundo<sup>1</sup>, existe una rápida evolución en el tratamiento agudo del ACV, en 1995 se realizó tratamiento con trombolíticos endovenoso con Alteplasa al 5% de los pacientes con ACV y actualmente se realiza hasta el 30%<sup>5,8</sup>. No se ha encontrado publicación de tratamiento agudo del ACV con trombolítico endovenoso, en Bolivia, por lo que decidimos publicar nuestra experiencia, para que en nuestro medio, se realicen más tratamientos trombolíticos endovenosos.

El único estudio encontrado publicado en una revista indexada sobre la prevalencia de ACV en Bolivia, data de

1995, en el cual se observa una prevalencia de 174/100 000 con una marcada diferencia entre hombres y mujeres de 247/100 000 y 99/100 000 respectivamente<sup>14</sup>. En Ecuador, según datos publicados el 2004 en un estudio similar al de Bolivia, nos muestra una prevalencia de 638/100 000 habitantes<sup>15</sup>. En Estados Unidos el 2015 la prevalencia de ACV es de 2 700/100 000<sup>1</sup>.

La prevalencia cruda reportada en el estudio de Bolivia es notoriamente más baja que la de países con características similares y aún con otros países más desarrollados, probablemente debido a la alta tasa de fatalidad<sup>14</sup>.

Globalmente, es la segunda causa más frecuente de muerte<sup>1</sup>. En Estados Unidos se considera la quinta causa más frecuente de fallecimiento<sup>1</sup> y en países vecinos como Chile y Brasil se encuentra como primera causa de defunción y discapacidad a largo plazo<sup>2,3</sup>. Esta morbimortalidad tan importante genera costos muy elevados para los sistemas sanitarios.

Aproximadamente el 85% de los ACV son de origen isquémico<sup>1</sup>, siendo éste origen el principal interés del presente artículo.

A partir del año 1990 se ha observado una disminución en la

<sup>1</sup>Jefe del Servicio de Neurología, Clínica Foianini, Santa Cruz, Bolivia

<sup>2</sup>Research Fellow, Universidad de Texas, Dell Medical School, Austin Texas.

<sup>3</sup>Residente de 3er. Año Neurología, Dell Seton Medical Center, Austin, Texas.

<sup>4</sup>Coordinadora de UTAC, Protocolos de Salud, Clínica Foianini, Santa Cruz, Bolivia.

<sup>5</sup>Jefe del Servicio de Unidad de Terapia Intensiva, Clínica Foianini

<sup>6</sup>Jefe del Servicio de Emergencia, Clínica Foianini.

\*Correspondencia a: Walter Mario Camargo

Correo electrónico: drmariocamargo@gmail.com

Recibido el 03 de agosto de 2018. Aceptado el 04 de marzo de 2019.

**Tabla 1.-** Criterios de inclusión y exclusión para la trombolisis intravenosa

<b>Criterios de Inclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síntomas neurológicos por período inferior a 270 min de evolución, con hora de inicio definida</li> <li>- Déficit neurológico entre 5 y 23 puntos en la escala de NIHSS y por más de 30 min</li> <li>- Edad mayor de 18 años</li> <li>- Tomografía axial de cerebro sin evidencias de hemorragia intracraneal</li> <li>- Ausencia de los criterios de exclusión</li> </ul>
<b>Criterios de Exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hora inicio de síntomas desconocida, o mayor a 270 min al inicio de la infusión. Si inician durante el sueño se considera la hora en que paciente fue visto asintomático por última vez</li> <li>- NIHSSa &gt;23 puntos: déficit neurológico severo o &lt;5 puntos: déficit leve</li> <li>- ACVb extenso en los últimos 3 meses</li> <li>- Traumatismo craneal encefálico o cirugía del sistema nervioso central en los últimos 3 meses</li> <li>- IAMc dentro de últimos 21 días, a excepción del que ocurre de la manera concomitante con el ACVb</li> <li>- Cirugía mayor o biopsia de órgano no compresible en los últimos 14 días</li> <li>- Antecedentes de hemorragia intracraneana</li> <li>- Síntomas sugerente de hemorragia subaracnoidea</li> <li>- Malformación arteriovenosa o aneurisma cerebral</li> <li>- Antecedente de hemorragia gastrointestinal o urinaria en los últimos 21 días</li> <li>- Antecedentes de coagulopatía (ej: hemofilia)</li> <li>- Punción arterial en sitio no compresible o punción lumbar en los últimos 7 días</li> <li>- PASd &gt; 185 mmHg y PADe &gt; 110 mmHg refractaria a la administración de labetalol y/o nitroprusiato</li> <li>- Signos neurológicos que revierten rápidamente</li> <li>- INRf &gt; 1,5; TTPKg &gt; 15 segundos por sobre el límite superior. Uso de heparina de bajo peso molecular en las últimas 24 h.</li> <li>- Recuento plaquetario &lt; 100.000/mm</li> <li>- Glicemia &lt; 50 o &gt; 400 mg/dl</li> <li>- TACH de encéfalo sin contraste con ASPECTi &lt; 7</li> <li>- Otros: antecedentes de várices esofágicas, colitis ulcerosa, diverticulitis o pancreatitis aguda, retinopatía diabética con riesgo de hemorragia, neoplasia con riesgo de hemorragia, trauma agudo (fracturas), enfermedad sistémica o infecciosa grave, embarazo o parto dentro del último mes, evidencia de sangrado, sospecha de embolia séptica o de endocarditis infecciosa.</li> </ul>

a. National Institute of Health Stroke Scale; b. Accidente cerebrovascular; c. Infarto agudo de miocardio; d. Presión arterial sistólica; e. Presión arterial diastólica; f. International Normalized Ratio; g. Tiempo de protrombina; h. Tomografía axial com-putada; i. Alberta Stroke Program Early CT Scan score.

incidencia y mortalidad por ACV en los países desarrollados, sin embargo, en los países de medianos y bajos ingresos, no ha habido un cambio significativo<sup>12</sup>. En el año 2005, el 87% de los casos de muerte por ACV ocurrieron en estos países y en base a las proyecciones de la Organización Mundial de la Salud, en el futuro próximo se espera un aumento de estas cifras<sup>4</sup>.

Desde 1996, en base al estudio NINDS rTPA Stroke Study<sup>5</sup>, se implementa el manejo estándar del ACV isquémico agudo. Con nivel de evidencia I A, estas guías se basan en las unidades de ACV<sup>10</sup> y la trombolisis intravenosa con activador tisular recombinante del plasminógeno (r-TPA), con una ventana terapéutica de tres horas desde el inicio de los síntomas, decreciendo el beneficio del tratamiento con el tiempo que transcurre desde el comienzo de los síntomas hasta el inicio del tratamiento<sup>5</sup>. Este protocolo de tratamiento se asocia a un 30% de reducción de discapacidad en comparación a los pacientes con ACV isquémicos no trombolizados y 20% de reducción en mortalidad en la fase aguda<sup>5</sup>.

Las unidades de ACV son un servicio protocolizado, con un equipo multiprofesional calificado y entrenado en el manejo del ACV agudo<sup>6</sup>. Estas unidades, independientemente del uso de trombolíticos, demostraron disminuir la mortalidad, morbilidad y los costos de atención de los pacientes<sup>6</sup>.

Únicamente entre 5% a 30% de los ACV isquémicos son

candidatos a fibrinolíticos intravenosos<sup>6,18</sup>. El manejo con r-TPA intravenosa (dosis 0,9 mg/kg) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en 1995 con una ventana terapéutica de tres horas y en el 2002 por la European Medicine Agency (EMA). La complicación más temida secundaria al uso del trombolítico es la hemorragia intracerebral sintomática, con una frecuencia estimada de 6,4%<sup>5</sup> y una mortalidad post aproximada de 17%<sup>5</sup>. El estudio realizado por la European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS III)<sup>7</sup> extendió la ventana terapéutica hasta 4,5 horas y mostró un aumento no significativo de sangrados sin incremento de la mortalidad. La FDA no ha aceptado la extensión de dicha ventana, aunque sí lo han hecho la Academia Americana de Neurología (AAN) y la EMA.

En América Latina y en Bolivia en particular, existen muchas limitaciones en el campo de la salud. Un ejemplo claro es que las Unidades de ACV y trombolisis intravenosa (i.v.) están sub-utilizadas e incluso en muchas ciudades su implementación aún está pendiente<sup>2</sup>.

El centro de atención médica privado en la ciudad de Santa Cruz-Bolivia, Clínica Foianini es una clínica de alta complejidad con actividad académica, con un total de 77 camas de internación. Su Servicio de Emergencia atiende un promedio de 30 000 personas anualmente. Los pacientes son

en general personas con seguro de salud privado o sin seguro, de una posición socioeconómica media-alta.

Desde agosto de 2013 cuenta con una Unidad de ACV, que comparte las instalaciones con el Servicio de Terapia Intensiva y cuenta con tres neurólogos de turno a llamado (sin subespecialidad en Patología Neurovascular). La UTAC sigue el protocolo basado en las guías de la AHA/ASA. Todas las enfermeras, médicos residentes y médicos de planta del Servicio de Emergencia y Terapia Intensiva recibieron entrenamiento en el manejo agudo del paciente con ACV, sin embargo de los 60 profesionales que participan en el proceso, solo 6 cuentan con la Certificación del NIHSS. En Bolivia se cuenta únicamente con Registro Sanitario de Tenecteplasa y no se cuenta con dicho Registro ni la aprobación para el uso de Alteplasa.

El objetivo de este reporte es describir la experiencia en la implementación del protocolo de trombolisis i.v. en 18 pacientes con ACV isquémico en las condiciones sanitarias de la Clínica Foianini, concretamente en la Unidad de ACV, entre septiembre de 2013 y julio de 2017 y mostrar las dificultades encontradas en el proceso.

## Material y métodos

Para este estudio, se realizó un análisis y revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de ACV isquémico agudo, que fueron tratados con trombolítico intravenoso (Alteplasa) en el servicio UTAC, entre septiembre de 2013 y julio 2017 en Santa Cruz, Bolivia.

Del universo de 100 pacientes, 18 presentaron un ACV isquémico agudo, cumplieron con los requisitos de inclusión y fueron tratados con Alteplasa intravenosa, resultando una

tasa de trombolisis de 18%.

La revisión de las historias clínicas fue realizada por uno de los investigadores, el cual no tiene relación con el establecimiento ni conoce a los pacientes, minimizando así algún sesgo en la recolección de datos.

El grupo incluido en el estudio se limita a aquellos pacientes que recibieron trombolítico intravenoso. (Tabla 1)

Se creó una tabla con los datos demográficos de los 18 pacientes. Se recolectó información sobre los antecedentes personales de los pacientes; presión arterial y glicemia al ingreso; el tiempo síntoma-puerta, tiempo puerta-aguja y tiempo síntoma-aguja, NIHSS de ingreso y egreso; la escala modificada de Rankin a los 3 meses del alta (mRS); médico encargado; días de internación total y en UTI; adherencia al protocolo de manejo de ACV en base al estudio NINDS5 (tipo y dosis de trombolítico usado, además de vigilancia en la aparición de complicaciones posteriores al tratamiento).

Los datos fueron tabulados en una tabla en Microsoft Excel 2010 y exportados para el cálculo estadístico a SPSS v22. Las variables continuas se describen con medidas de tendencia central y dispersión: Promedios +/- Desviación Estándar.

## Resultados

La comorbilidad más prevalente fue la hipertensión arterial, encontrada en un 66,6 % de los pacientes. En la Tabla 2. se muestran las características demográficas y comorbilidad de los pacientes trombolizados, que incluye 55.5% de hombres y una edad promedio de 68,8 +/- 11 años.

Se pudo evidenciar en base a los datos obtenidos en las historias, que únicamente 8 pacientes (44,4%) llegaron a la emergencia de la clínica en ambulancia.

Las características clínicas de los pacientes al ingreso y los indicadores de atención se presentan en la Tabla 3. La severidad del compromiso neurológico inicial fue evaluada con el NIHSS de ingreso, cuyo promedio fue de 14 +/- 7 puntos. El Tiempo Síntoma-Puerta alcanzó a 62,7 +/- 38 min, mientras que el Tiempo Puerta-Aguja fue de 53,6 +/- 15 min. y Tiempo Síntoma-Aguja 114,6 +/- 43 min.

En base a los criterios de TOAST<sup>(6)</sup>, se pudo evidenciar el diagnóstico etiológico más probable en cada paciente. (Tabla 4).

Los pacientes tuvieron un promedio de 4,6 +/- 3 días de internación en la clínica, pasando un promedio de 2,8 +/- 2 días en la Unidad de ACV.

Se registraron complicaciones en 6 (33,3%) pacientes. Entre estas encontramos Reoclusión, Edema Cerebral, Edema Orofaringeo (1), Shock anafiláctico (1), Hemorragia Intracranéica No sintomática (1) y Paro cardiorrespiratorio (1).

La tasa de mortalidad fue de 16,6% (3 pacientes).

Se evidenció un desvío del protocolo de atención en 7 pacientes, los cuales no recibieron la dosis recomendada de Alteplasa (0,9mg/kg).

A los tres meses de sucedido el ACV, se usó la Escala Modificada de Rankin (mRS) para evaluar la discapacidad en cada paciente. Un puntaje de 0-1 en mRS 4,5,7 es considerado

**Tabla 2.** Características demográficas y basales de los pacientes sometidos a trombolisis intravenosa

Características demográficas	N	%
Edad promedio (años)	68,8	
Género Femenino	8	44.4 %
Género Masculino	10	55.5 %
Co-morbilidades		
Hipertensión arterial	12	66.6 %
Diabetes mellitus	2	11 %
ACV previo o AIT*	4	22 %
Tabaquismo	2	11 %
Cardiopatía Coronaria	5	27.7 %
Fibrilación Auricular	0	0

\* AIT= Ataque isquémico transitorio.

**Tabla 3.** Condición de ingreso y tiempos en la atención de pacientes trombolizados.

Marcadores iniciales	Promedio	Min	Max
Presion Arterial Sistolica (mmHg)	152	110	216
Presion Arterial Diastolica (mmHg)	87	57	105
Glicemia (mg/dl)	140	96	290
NIHSS de ingreso	14	5	31
Intervalos de tiempo (minutos)			
Tiempo Síntoma-Puerta	62.7	20	180
Tiempo Puerta-Aguja	57	21	90
Tiempo Síntoma-Aguja	109	44	239

como una medida de resultado favorable.

En este caso, 50% de los pacientes obtuvieron un puntaje de 0-1 en mRS mientras que el 16,6% obtuvo un puntaje entre 2-3 y 4-5 respectivamente, al igual que los pacientes fallecidos que alcanzaron un porcentaje similar ( Figura 1).

## Discusión

La publicación de la Ordenanza de Brasil Numero 664 (13 de abril, 2012) establece el nuevo protocolo de manejo del ACV isquémico. A partir de este hecho, la ley incorpora el rTPA Alteplasa en la lista de medicamentos provistos por el Sistema Unico de Salud<sup>3</sup>. Sin embargo según el estudio del hospital de base del Distrito Federal "Treatment of ischemic stroke with rTPA: implementation challenges in a tertiary Hospital in Brazil", el medicamento fue usado desde mayo de 2011 en 32 pacientes con resultados favorables y semejantes

**Tabla 4.** Clasificación TOAST(6) de subtipo de ACV isquémico agudo

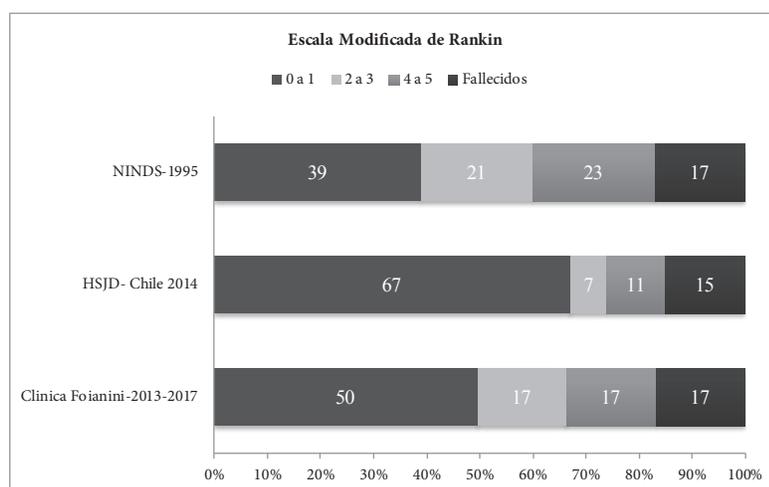
Clasificación	N	%
Aterosclerosis de Grandes Vasos	2	11 %
Cardioembolico	5	28 %
Oclusión de Pequeños Vasos (Lacunar)	0	0
ACV de otra etiología determinada	0	0
ACV de etiología no determinada	11	61 %

a los encontrados en estudios internacionales. (SITS-MOST (2007) y CASES).

Al igual que hace 5 años atrás, en nuestro vecino país Brasil, Bolivia hasta el día de hoy no ha incorporado el rTPA Alteplasa en la lista de medicamentos aprobados por el Ministerio de Salud para el manejo del ACV isquémico agudo. Sin embargo varios hospitales privados están usando dicho medicamento siguiendo los protocolos internacionales para su empleo, tal es el caso del establecimiento analizado.

Numerosas dificultades fueron encontradas durante el proceso de implementación de la terapia con trombolítico intravenoso en centro de atención médica privado. A continuación citamos las más relevantes: 1) Falta de Neurólogos con subespecialidad en Patología Neurovascular. 2) Falta de entrenamiento en manejo de ACV para los profesionales en salud (enfermeras, residentes, emergencistas, etc). 3) A pesar de que el proceso fue mejorando con el tiempo y la experiencia, aún falta estandarizar los procedimientos y llenado de datos relevantes.

El 100% de los pacientes fue tratado por un neurólogo, sin embargo se evidenciaron desvíos de protocolo, tal el caso de 7 pacientes (38.8%), en los cuales la dosis administrada fue



**Figura 1.** Resultados del control de los pacientes a los 3 meses post Trombolisis intravenosa. Los valores de suma de los porcentajes pueden exceder 100% debido al redondeo.

**Tabla 5.** Comparación de los resultados finales de nuestra experiencia con estudios clínicos similares

	Foianini Bolivia-2017	HBDF Brasil-2014	HSJD Chile-2016	SITS_MOST 14 paises-2006	CASES Canada-2001
Número de pacientes	18	32	54	6483	1135
Período de estudio (años)	4	1	2	4	2.5
Edad media	69	59	61	68	73
Género (% masculino)	55 %	59 %	48 %	60 %	55 %
NIHSS de ingreso (media)	14	14	11	12	14
Tiempo Síntoma- puerta (min)	63	118	NR	72	NR
Tiempo Puerta- Aguja (min)	54	89	87	68	85
Tiempo Síntoma- Aguja (min)	114	195	194	140	155
Mortalidad	16,6 %	13 %	14,8 %	11,3 %	3,6 %

menor a la recomendada por la AAN y EMEA (entre 0,5 y 0,7 mg/kg).

Cabe recalcar la notoria diferencia en los resultados con la intervención realizada por los neurólogos Senior y Junior, con una tasa de mortalidad para cada grupo de 0% y 33% respectivamente. Esto sugiere una gran necesidad de mejorar el entrenamiento y formación de todo el personal encargado del servicio de la Unidad de ACV.

A pesar de las dificultades encontradas en estos años, nuestros resultados fueron alentadores y similares a muchos otros estudios de países en vías de desarrollo publicados en la literatura médica.

El tiempo Puerta-Aguja en nuestro establecimiento fue de un promedio de 57 minutos, cumpliendo de esta forma la recomendación de la American Heart Association Guidelines 2013, la cual recalca que éste debe ser <60 min<sup>13</sup>. En la tabla 5. mostramos una comparación de nuestros resultados con estudios similares en países vecinos y estudios más grandes de países desarrollados. Todos estos artículos, incluido el nuestro, reflejan resultados con pacientes tratados en la práctica real.

En el año 2000 la zona de Cleveland, Estados Unidos, publicó un artículo mostrando su experiencia con el uso de rTPA en ACV isquémico agudo<sup>16</sup>. Durante un año se atendió a un total

de 3 948 pacientes con ACV isquémico en 29 centros, de los cuales únicamente el 1,8% recibió rTPA intravenoso, 13,4% presentó Hemorragia intracerebral sintomática y se evidenció desvío de protocolo en 33%<sup>16</sup>. Otro artículo fue publicado 3 años más tarde, luego de haber implementado un proyecto de mejora de calidad, en el cual tuvieron reuniones cada 3 meses para autoevaluarse, cada hospital debía tener y seguir un protocolo de atención de ACV agudo en el departamento de Emergencia y hubieron frecuentes programas de educación médica continua relacionada al manejo agudo de ACV y el uso de rTPA intravenoso<sup>17</sup>. Gracias a esta implementación durante un año se atendieron 1727 pacientes con ACV isquémico agudo en 9 centros (2,3 pacientes por semana en cada hospital), 2,7% recibió rTPA intravenoso, 6,4% presentó Hemorragia intracerebral sintomática y se evidenció desvío de protocolo en 17%<sup>17</sup>.

Recomendación: trabajar e invertir en la educación y formación de los profesionales en salud para poder aplicar los protocolos al 100%, disminuir nuestras tasas de mortalidad y mejorar la calidad de atención de cada paciente.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

- Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and risk factor management. Continuum (Minneapolis) 2017
- GUEVARA O, Carlos et al. Trombolisis intravenosa en accidente cerebrovascular isquémico agudo en un hospital público de Chile: Análisis prospectivo de 54 casos. Rev. méd. Chile, Santiago, v. 144, n. 4, p. 434-441, abr. 2016. Disponible en [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003498872016000400004&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872016000400004&lng=es&nrm=iso) <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000400004>.
- Tosta ED, Rebello LC, Almeida SS, Neiva MS. Treatment of ischemic stroke with r-tPA: implementation challenges in a tertiary hospital in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2014 May;72(5):368-72.
- Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. Lancet Neurol. 2007;6:182-187
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
- Grond M, Stenzel C, Schmulling S. et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. Stroke. 1998;29:1544-1549.
- Lavados PM, Hoppe WA. Unidades de tratamiento del ataque cerebrovascular (UTAC) en Chile. Rev Med Chile 2005; 133: 1271-3.
- Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke  
Werner Hacke, Markku Kaste, Erich Bluhm, Miroslav Brozman, Antoni Dávalos, Donata Guidetti, Vincent Larrue, Kennedy R. Lees, Zakaria Medeghri, Thomas Machnig, M.D., Dietmar Schneider, Rüdiger von Kummer, Nils Wahlgren, and Danilo Toni, for the ECASS Investigators  
N Engl J Med 2008; 359:1317-1329 September 25, 2008 DOI: 10.1056/NEJMoa0804656
- Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Adams HP Jr1, endixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, 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;369:275-282.
- Hill MD, Buchan AM; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). CMAJ 2005;172:1307-1312.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;386(9995):743-800. doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Stroke. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31. PMID: 23370205
- Nicoletti A, Sofia V, Giufrida S, Bartoloni A, Baratlesi F et al. Prevalence of stroke: a door to door survey in rural Bolivia. Stroke 2000;31:882-885
- Del Brutto OH, Idrovo L, Mosquera A, . Stroke in rural Ecuador. A three-phase, door-to-door survey. Neurology 2004; 63:1974-5.
- Irene L. Katzan, MD; Anthony J. Furlan, MD; Lynne E. Lloyd, MBA; Jeffrey I. Frank, MD; Dwain L. Harper, DO; Judith A. Hinchey, MD; Jeffrey P. Hammel, MS; Annie Qu, PhD; Cathy A. Sila, MD Use of Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke: The Cleveland Area Experience JAMA. 2000; 283(9):1151-1158. doi: 10.1001/jama.283.9.1151
- Katzan IL1, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM; Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. Stroke. 2003 Mar;34(3):799-800. Epub 2003 Feb 13.
- Romano JG1, Smith EE2, Liang L3, Gardner H1, Camp S4, Shuey L4, Cook A4, Campo-Bustillo I1, Khatri P5, Bhatt DL6, Fonarow GC7, Sacco RL1, Schwamm LH8. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry. JAMA Neurol. 2015 Apr;72(4):423-31. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4354.