

# Enfermedad vascular cerebral isquémica: evaluación neurológica 18 meses después de haber sido trombolizados con rTPA\*

Mayor M.C. Verónica Eréndira **Torres Hernández**,\* Mayor M.C. Irene **Ramírez Constantino**,\*\*\*  
Mayor M.C. Marco Antonio **Alegría Loyola**,\*\* Mayor M.C. Gema **Aguayo Magaña**\*\*\*\*

Escuela Médico Militar. Ciudad de México.

## RESUMEN

**Antecedentes.** Después del estudio NINDS para el tratamiento de la enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica aguda, se realizó un estudio en el Hospital Central Militar en pacientes trombolizados con r-TPA a tres horas de evolución de los síntomas, los cuales fueron valorados al inicio y tres meses después, observándose mejoría estadísticamente significativa en los pacientes trombolizados.

**Objetivo.** Corroborar que el uso de r-TPA en el infarto cerebral isquémico agudo disminuye el grado de déficit neurológico 18 meses después del evento.

**Métodos.** Se valoraron pacientes que recibieron r-TPA entre 1999 y 2000, y un grupo pareado de la muestra control del mismo estudio, aplicándose las escalas Barthel, Rankin y NIHSS en aquellos que cumplieron 18 meses del evento.

**Resultados.** La muestra quedó conformada por 18 pacientes con EVC isquémica aguda, nueve trombolizados y nueve tratados de forma estándar. Mediante la escala NIHSS se encontró menor déficit neurológico en el grupo trombolizado, con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ); en la escala Barthel se observó una diferencia significativa en el grupo de control ( $p = 0.002$ ); con la escala de Rankin se determinó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Los resultados de ambas escalas reflejan una mayor independencia en las actividades de la vida diaria y en consecuencia, mejor calidad de vida para los pacientes trombolizados.

**Palabras clave:** enfermedad vascular cerebral, trombolisis, r-TPA, rehabilitación.

## *Ischemic stroke: Neurological assessment after thrombolytic therapy with r-TPA.*

## SUMMARY

**Background.** After de NINDS study for the use of r-TPA in early treatment for stroke, in the Hospital Central Militar in Mexico City, a new 3-month follow-up study was made to asses those patients treated with r-TPA during the first 3 hours onset, observing significant improvement in those thrombolysed.

**Objectives.** To determine whether the use of r-TPA therapy in acute ischemic stroke diminishes neurological damage, 18 months after stroke.

**Material and methods.** We assessed those patients who were treated with r-TPA between the years 1999-2000, as well as a control group from the same period, using for this assessment the NIHSS, Barthel, and Rankin stroke scales.

**Results.** We followed 18 patients with acute ischemic stroke, 9 of them treated with r-TPA and 9 who did not received thrombolysis. Through these scales, we concluded that the thrombolysed group had achieved minor neurological deficit and more independence in the activities of daily life and therefore, a better quality of life for them, with statistic significance (NIH stroke  $p < 0.05$ ; Barthel scale  $p = 0.002$ ; Rankin scale  $p < 0.05$ ).

**Key words:** Acute ischemic stroke, thrombolysis, r-TPA, rehabilitation.

\* Trabajo de Investigación, Mención Honorífica en el Examen de Tesis el 6 de abril de 2002, Escuela Médico Militar, Ciudad de México. \*\* Escuela Militar de Graduados de Sanidad. \*\*\* Jefe del Servicio de Neurofisiología, Hospital Central Militar. \*\*\*\* Adscrito al Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Dra. Verónica Eréndira Torres Hernández.

Casa # 9, calle Fco. Fernández de Lizardi, Col. Periodistas, México, D.F.

Recibido: Junio 21, 2002.

Aceptado: Julio 5, 2002.

## Introducción

Accidente o enfermedad cerebrovascular (EVC) es el deterioro neurológico agudo que ocurre como manifestación clínica de alteraciones de la circulación cerebral.<sup>1</sup>

En 1999, se consideró al infarto cerebrovascular como tercera causa de muerte en Estados Unidos,<sup>2</sup> causa de discapacidad a largo plazo en adultos estadounidenses, mitad de hospitalizaciones por enfermedad neurológica aguda. Estudios realizados en Dinamarca revelan que la incidencia de suicidios se encuentra aumentada en pacientes con infarto cerebral.<sup>3</sup>

En México es la quinta causa de muerte a nivel nacional, observándose mayor incidencia en el D.F. (Fuente INEGI 2000). En el instituto armado, la EVC es la primera causa de consulta de pacientes neurológicos en la Unidad de Terapia Física y Rehabilitación y tercera causa de muerte entre la población general del Hospital Central Militar (Fuente: Archivo Clínico, HCM. 2000).

De acuerdo con su etiología, los accidentes cerebrovasculares se clasifican en: a) accidentes cerebrovasculares isquémicos producidos por oclusión de un vaso sanguíneo que irriga al cerebro (80-90% de los casos), b) accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, debidos a ruptura de una arteria cerebral (10-15% de los casos).<sup>4</sup>

La oclusión de una arteria cerebral puede ser secundaria a enfermedad aterotrombótica y embólica cuyo origen puede ser a partir de trombos murales cardíacos, vegetaciones en válvulas cardíacas y embolia de placa carotídea, la cual es probablemente el factor causal más importante.<sup>5</sup>

Algunos accidentes cerebrovasculares ocurren en ausencia de sintomatología previa, sin embargo, la mayoría de los pacientes cuentan, por lo menos, con uno o más factores de riesgo previos al accidente.<sup>6,7</sup>

1. Modificables: hipertensión arterial (importante en eventos hemorrágicos e isquémicos), tabaquismo, ataques de isquemia cerebral transitoria previos y cardiopatías.<sup>2,8,9</sup>

2. No modificables: edad (predomina en mayores de 55 años); sexo masculino, afroamericanos; EVC previo; herencia.<sup>10</sup>

El tratamiento actualmente recomendado por la American Herat Asociation para la enfermedad aterotrombótica en su fase aguda es:<sup>6</sup>

- a) Vía aérea, monitorización y signos vitales.
- b) Ventilación (oxígeno al 100% a 4lt/min).
- c) Circulación (canalización de vía periférica y estudios de laboratorio y gabinete).
- d) Examen neurológico.
- e) Una vez comprobada la existencia de EVC isquémica, administración de clopidogrel y aspirina.

En el caso de EVC aterotrombótica o embólica, los esfuerzos deben dirigirse a realizar el diagnóstico de trombo-sis en la etapa más temprana posible ya que, incluso cuando los síntomas y signos se han vuelto persistentes, es posible

que parte del tejido afectado, particularmente a nivel de los bordes del infarto (“penumbra isquémica”) no se hayan lesionado de manera irreversible y sobrevivirán si se restablece la perfusión.<sup>11</sup>

Existen varios factores que dificultan la atención temprana del paciente con EVC:<sup>12</sup> sexo femenino, severidad del infarto, nivel disminuido de conciencia, vivir solo, reconocimiento de síntomas por personas que se encuentran alrededor, posibilidad de transporte por ambulancias y aparición nocturna de síntomas.

Las medidas para apresurar la lisis del trombo y restaurar la circulación pueden limitar la magnitud de lesión cerebral y mejorar el pronóstico después del infarto, principalmente si se utilizan durante las tres primeras horas de aparición de los síntomas.<sup>13</sup>

En 1995 el Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y rTPA en el infarto (National Institute of Neurological Diseases/NINDS) realizó un estudio aleatorizado en 600 pacientes que recibieron 0.9 mg/kg de rTPA intravenoso o placebo, confirmándose la ausencia de hemorragia intracerebral con TAC. Se llegó a la conclusión de que el tratamiento con rTPA intravenoso dentro de las tres primeras horas de la aparición de los síntomas de infarto cerebral mejoró los resultados clínicos después de seis meses.<sup>14</sup>

Para documentar la respuesta al tratamiento se usaron escalas neurológicas funcionales (Barthel y Rankin); de déficit neurológico (escala de EVC de los Institutos Nacionales de Salud, (National Institute of Health Stroke Scale/NIHSS); escala de Barthel (medida de habilidad y capacidad psicomotriz del paciente para realizar actividades de la vida diaria;<sup>15</sup> calificación de 21 para aquellos que realizan actividades de forma independiente); la escala de Rankin modificada<sup>16</sup> evalúa función motora (calificación de cinco revela discapacidad severa, incapacidad de desplazarse o realizar actividades de la vida diaria de forma independiente); NIHSS,<sup>17</sup> escala de 42 puntos que clasifica el déficit neurológico en categorías (función normal sin déficit se califica como cero). Calificaciones de 19 o 21 en escala de Barthel, uno o menos en NIHSS y Rankin se consideran indicativas de resultado favorable.

El activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA) es una serina proteasa que se enlaza a fibrina mediante sitios de unión a lisina en su amino terminal; activa al plasminógeno conjugado con mayor rapidez que al plasminógeno sérico producido por el cuerpo humano. En situaciones fisiológicas (rTPA de 5 a 10 ng/mL), la especificidad del rTPA para fibrina limita la formación sistémica de plasmina e induce un estado sistémico. Con el uso terapéutico de rTPA, las concentraciones del plasminógeno sérico aumentan entre 300 y 3,000 ng/mL. Se depura por metabolismo hepático, su vida media es cinco a 10 min; se produce mediante tecnología de DNA recombinante; uno de sus efectos adversos es hemorragia de casi cualquier tejido, la más peligrosa de las cuales es la intracerebral.<sup>18</sup>

Los resultados del estudio NINDS mostraron que el rTPA administrado por vía intravenosa (a través de un catéter central, dosis de 0.9 mg/kg de peso, máximo de 90 mb, aplica-

ción del 10% de la dosis calculada en una carga durante tres minutos y el resto durante una hora) mejora el resultado después del infarto cuando se administra dentro de las primeras tres horas en pacientes seleccionados. El beneficio persiste al término de los seis meses posterior al tratamiento.<sup>14</sup>

Sin embargo, la administración de trombolíticos en el infarto isquémico agudo puede complicarse con sangrado, aun cuando la droga se administre dentro de las tres primeras horas<sup>19,20</sup> que puede ser severa o fatal.<sup>21</sup>

En el periodo comprendido del 1° de septiembre de 1999 al 30 de abril del 2000 en el Servicio de Urgencias de Adultos del Hospital Central Militar, se estudiaron 156 pacientes con EVC, 67 del tipo isquémico, de estos últimos nueve (13.4%) casos tratados con trombolítico, por cumplir con los criterios de inclusión. Los restantes casos fueron incluidos en el grupo control con tratamiento estándar establecido.

Al total de pacientes con EVC se les evaluó mediante NIHSS al ingreso y 24 horas. Se encontró que la incapacidad funcional es mayor en el grupo manejado con tratamiento estándar en las primeras 24 horas que aquel en que se aplicó trombolítico ( $p < 0.05$ ). En la escala de Barthel, así como en la escala de Rankin, se detectó puntaje a favor con el trombolítico, observándose en estas escalas mayor independencia en las actividades de la vida diaria tres meses después del infarto, presumiblemente relacionado con el medicamento.<sup>22</sup>

Los objetivos de nuestro estudio fueron corroborar que el uso del rTPA en el infarto cerebral isquémico agudo disminuye el grado de déficit neurológico, 18 meses después del evento, mediante la aplicación de las escalas Barthel (evaluar dependencia de desplazamiento, alimentación y aseo, grado de continencia esfinteriana); Rankin (independencia en el desempeño de la vida diaria) y NIHSS (ubicación en las tres esferas, integridad de pares craneales II - VII, fuerza, sensibilidad, coordinación, afasia, disartria e inatención).

## Voluntarios, material y métodos

### Secuencia del proceso

A la llegada del paciente a la Unidad de Terapia Física y Rehabilitación, previa firma de las hojas de consentimiento informado y explicación sobre los pasos siguientes, se realizó interrogatorio de los datos personales, se realizaron las pruebas neurológicas, valorándose criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

El material consistió en el siguiente: pacientes que integraron el grupo experimental en el estudio realizado en el HCM en 1999, así como pacientes que fueron incluidos como grupo control y que, además, fueran seleccionados como grupo pareable. Se contó con un consultorio en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación. Debido a las características del estudio no fue necesario el apoyo financiero.

**1. Grupo Experimental.** Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que recibieron rTPA en el estudio realizado durante los años 1999 y 2000 por infarto isquémico cerebral agudo iniciados antes de cumplir tres horas a la lle-

gada al hospital o que no presentaran criterios de exclusión, a los cuales se les aplicaron las escalas Barthel, Rankin y NIHSS.

**2. Grupo Control.** Pacientes que ingresaron con más de tres horas de aparición de síntomas o que no se les aplicó el trombolítico debido a comorbilidad.<sup>22</sup>

No fue posible reunir a toda la muestra del grupo no trombolizado del primer estudio,<sup>22</sup> a causa de deceso de algunos pacientes, renuencia de entrar al estudio o cambios en la ubicación domiciliaria, por lo que fue necesario ajustar el grupo control de forma tal que pudiera parearse con el grupo trombolizado, utilizándose comorbilidades y edad como parámetros de selección, integrándose con nueve pacientes.

**Los criterios de inclusión fueron:** pacientes con EVC isquémica tratados con rTPA y evaluados con escalas Barthel, Rankin y NIHSS durante el periodo mencionado; pacientes con EVC isquémica NO tratados con rTPA y evaluados con escalas Barthel, Rankin y NIHSS durante el periodo mencionado; haber recibido rehabilitación desde el inicio del evento sin haberse suspendido.

**Los criterios de exclusión fueron:** no haber sido evaluados previamente con las escalas mencionadas; no haber recibido rehabilitación o haberla suspendido; no aceptar entrar al protocolo de estudio.

**Los criterios de eliminación de pacientes fueron:** desistir entrar el protocolo de evaluación; fallecidos antes de cumplir el periodo de 18 meses o que no fuesen localizados en los domicilios proporcionados en sus hojas de comisaría.

## Resultados

La muestra quedó conformada por 18 pacientes con infarto cerebral agudo isquémico, nueve de ellos trombolizados y nueve tratados de forma estándar. Todos fueron valorados a los 18 meses de acaecido la EVC, el resto de los datos obtenidos del estudio anteriormente realizado en el HCM.<sup>22</sup>

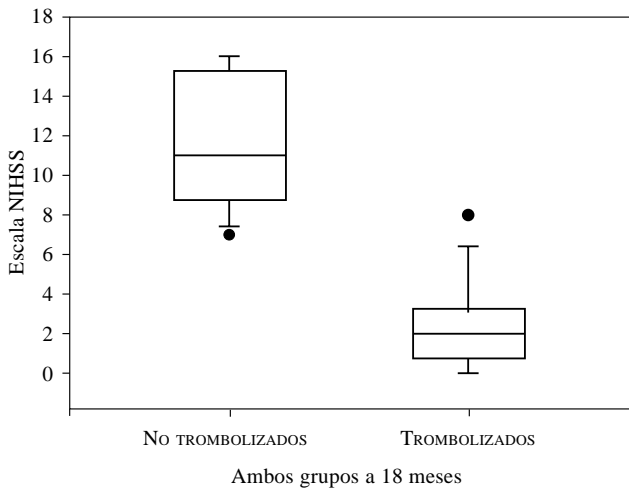
Los pacientes trombolizados presentaron promedio de edad de 59.56 años ( $\pm 15.05$ ), edad mínima de 32 y máxima de 84 años. En los pacientes no trombolizados se observó promedio de edad de 66.56 ( $\pm 11.47$ ), edad mínima de 45 años, máxima de 82. Se realizó el método t de Student, el cual no mostró diferencia significativa entre ambos grupos.

Del grupo trombolizado, cinco (56%) del sexo femenino, y cuatro (44%) del sexo masculino. En los pacientes no trombolizados se revisaron cuatro (44%) casos femeninos y cinco (56%) casos masculinos.

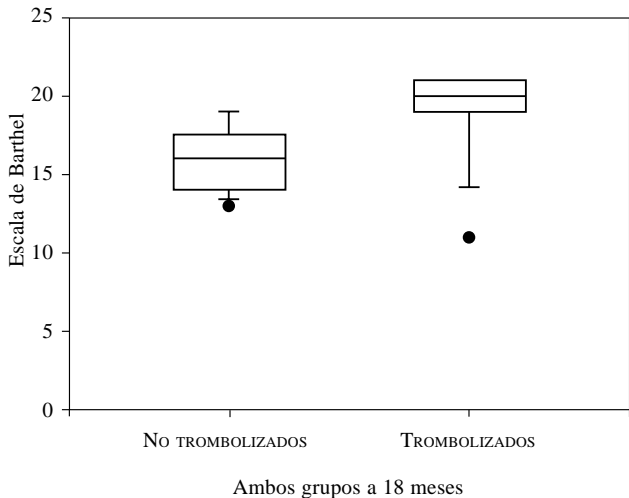
La escala de NIHSS al inicio, 24 horas y 18 meses del tratamiento, mostró diferencia estadísticamente significativa, en las tres mediciones a un nivel de 95% de confianza ( $p < 0.05$ ).

En la comparación de ambos grupos a los 18 meses de su evaluación se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.002$ ) (Figura 1).

Con respecto a la valoración realizada a tres y a 18 meses con escala de Barthel en el grupo trombolizado, se observó



**Figura 1.** Evolución neurológica en ambos grupos (pacientes trombolizados y no trombolizados), medidos mediante escala de NIHSS a 18 meses (a menor calificación, menor déficit neurológico), observándose mejoría clínica en el déficit neurológico establecido en los pacientes que recibieron rTPA ( $p = 0.002$ ).



**Figura 2.** Grado de independencia en la capacidad psicomotriz para realizar actividades de la vida diaria (a mayor calificación, mayor independencia), en los pacientes de ambos grupos (trombolizados y no trombolizados), evaluados con la escala de Barthel a los 18 meses de ocurrido el evento, observándose mayor independencia en la realización de sus actividades de la vida diaria en los pacientes trombolizados ( $P = 0.005$ ).

variación mínima, lo que permitió establecer que no existe diferencia estadísticamente significativa con 95% de confianza ( $p > 0.05$ ); mientras que en el grupo control sí se observa diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

La comparación de ambos grupos evaluados a 18 meses, mostró que sí existe diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.005$ ) (Figura 2).

Con referencia a los valores encontrados en la escala de Rankin se observó que en el grupo trombolizado no existe diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ), mientras que en el grupo control sí existe diferencia ( $p < 0.05$ ).

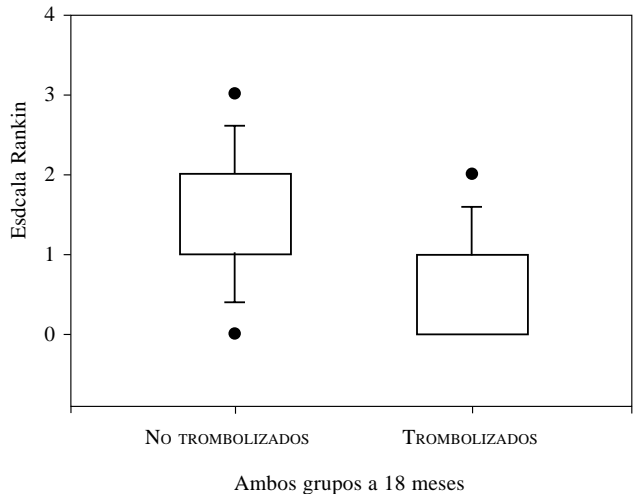
La comparación de ambos grupos evaluados a 18 meses mostró que sí existe diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.013$ ) (Figura 3).

**Discusión**

Después de la realización del estudio NINDS y no obstante innumerables debates, la trombólisis endovenosa con rTPA es un tratamiento útil según diversos autores.<sup>23</sup>

Se han utilizado varias escalas para evaluar los beneficios del rTPA, entre las cuales las de mayor validez y eficacia son: índice de Barthel, escala de Rankin, NIHSS y escala de coma de Glasgow;<sup>24</sup> con diferencias estadísticamente significativas a favor del rTPA, lo cual avala la eficacia del tratamiento trombolítico, siempre y cuando sea realizado bajo los lineamientos establecidos en el protocolo del estudio NINDS, aprobados por la FDA en junio de 1996.<sup>25</sup>

La mayoría de los estudios que demuestran la eficacia del rTPA abarcan seis meses máximo, sin haber estudiado la



**Figura 3.** Grado de independencia en las actividades de la vida diaria (a menor calificación, mayor independencia) en pacientes de ambos grupos (trombolizados y no trombolizados), evaluados con la escala de Rankin, mostrando diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.013$ ), observándose mayor capacidad de desplazamiento en su hogar, así como independencia en actividades de la vida diaria, en pacientes trombolizados después de 18 meses del evento, en comparación con pacientes no trombolizados.

**Cuadro 1. Pacientes con EVC isquémica, trombolizados y no trombolizados, distribuidos según comorbilidades.**

Grupo	HTAS	Tabaquismo	DM	EVC previo	Otros
Trombolizado	5	2	2	1	3
No	3	4	3	2	3
Trombolizado					
Total	8 (36%)	6 (27%)	5 (22%)	3 (13%)	6 (27%)

Distribución de los pacientes de acuerdo con diferentes comorbilidades más comunes en ellos, donde resaltan hipertensión arterial sistémica (HTAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM), antecedente de evento vascular cerebral (EVC) previo, y otros (cirugías previas, tabaquismo, artritis reumatoide, sx antifosfolípido, arritmias, obstrucciones carotídeas, entre otros).

existencia de beneficios sostenidos por periodos más largos en comparación con pacientes no tratados con rTPA endovenoso, motivo por el cual en 1999 el grupo NINDS decidió ampliar su propio estudio a un año. El resultado de este nuevo estudio a 12 meses destacó que los pacientes que recibieron rTPA durante las tres primeras horas de aparición de los síntomas, mostraron más posibilidades de tener mínima o nula discapacidad; dichos resultados indicaron que sí existe beneficio sostenido a largo plazo en el empleo temprano del rTPA en tales pacientes.<sup>25</sup> Utilizando de base un estudio realizado anteriormente en el Hospital Central Militar,<sup>17</sup> se encontraron resultados similares en los pacientes trombolizados, siguiéndose los lineamientos del estudio NINDS durante un plazo más largo.

Utilizando las escalas antes mencionadas, se observó mejoría significativa en ambos grupos medidos con la escala NIHSS, mientras que en las escalas de Barthel y Rankin, a pesar de demostrar mejoría clínica, ésta no fue estadísticamente significativa en pacientes trombolizados a los tres y 18 meses, a diferencia del estudio NINDS que sí obtuvo diferencia estadística como resultado.<sup>25</sup> La explicación probable de esta diferencia es que la mejoría en el puntaje de ambas escalas se establece desde los tres primeros meses en nuestro grupo de pacientes, lo cual no quiere decir que no sea posible que el paciente pueda seguir mejorando en otros parámetros.

En este estudio los valores de las tres escalas mostraron resultados favorables en los pacientes trombolizados (déficit neurológico mínimo a nulo con puntajes de 19 a 21 y 4 a 0 en las escalas Barthel y NIHSS, respectivamente, 0 y 1 en escala de Rankin), en comparación con los que no recibieron rTPA (déficit neurológico de mínimo a moderado, con calificaciones de 13-19, 16-7 y 3-1 en las escalas Barthel, NIHSS y Rankin, respectivamente) a los 18 meses de evolución, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), demostrándose que los pacientes tratados con rTPA a las tres horas de aparecidos los síntomas mostraban mejoría neurológica después de 18 meses del evento, comparados con los pacientes no trombolizados. Resultados similares se encontraron en el estudio realizado por el grupo NINDS al año de evolución.<sup>25</sup>

Durante la realización de esta investigación, uno de los pacientes trombolizados mostró poca mejoría neurológica (déficit moderado) en comparación con su propio grupo, sin embargo, ésta fue superior a la de los pacientes no trombolizados; este resultado se atribuyó a comorbilidad del paciente (Síndrome Antifosfolípido). A pesar de que sus calificaciones fueran bajas en comparación con el resto de su grupo, el paciente mostró mejoría considerable, mayor de la esperada, lo cual apoya el hecho de que el tratamiento trombolítico mejoró su calidad de vida.

Los pacientes que recibieron trombólisis endovenosa para el tratamiento de la EVC isquémica en el HCM durante el periodo mencionado, tuvieron una mejoría estadísticamente significativa a 18 meses de tratamiento, medido con las escalas Barthel, Rankin y NIHSS, comparados con aquellos

que siendo potenciales candidatos para trombólisis no llegaron dentro de los márgenes de la ventana terapéutica. Estos resultados se reflejan en mayor independencia en actividades de la vida diaria y mejor calidad de vida. Resultados similares se encontraron en un estudio multicéntrico realizado en la comunidad hospitalaria en Houston, Texas.<sup>26</sup>

A pesar de estar demostrada la eficacia y seguridad del tratamiento trombolítico con rTPA endovenoso según los lineamientos del estudio NINDS, y que estos beneficios se sostienen a largo plazo, como queda demostrado en este estudio, su uso no es extensivo debido a que muchos médicos no están familiarizados con el tratamiento, o bien pacientes y familiares no cuentan con la cultura médica necesaria para la sospecha de primeros síntomas de EVC, el retraso en los servicios de ambulancia para el transporte del enfermo, lejanía del hospital, aparición nocturna de los síntomas, fallas en el diagnóstico adecuado y no encontrarse en un hospital que cuente con un neurólogo capacitado en trombólisis, lo que ocasiona que los pacientes queden fuera de la ventana terapéutica; dichos factores fueron semejantes a los encontrados en el estudio de Derex.<sup>12</sup> Estas razones impactan negativamente al tratamiento de forma tal, que sólo dos a 7% de la población elegible para la trombólisis, recibe dicho beneficio.<sup>27</sup> Éstos fueron probablemente los factores que propiciaran que se obtuviera una cantidad pequeña de pacientes trombolizados, 13% de los pacientes con EVC isquémica que se incluyeran en el estudio anterior.<sup>22</sup>

## Conclusiones

El único tratamiento aceptado por la FDA es el recomendado por el grupo NINDS, apoyado por diversos estudios, reiterando que es necesario sospechar y referir de forma inmediata a los pacientes elegibles para el tratamiento trombolítico, ofreciendo con esto una mejor calidad de vida a aquellas personas que desarrollen EVC isquémica.

Los indicadores de independencia funcional, según las escalas Barthel, Rankin y NIHSS muestran que el tratamiento con rTPA ofrece una mejor calidad de vida a los pacientes trombolizados a 18 meses de seguimiento.

## Referencias

1. TerPenning B. Pathophysiology of stroke. *Neuroimaging Clin N AMER* 1992; 2: 329-408.
2. Aldoori MI, Arman SH. Smoking and stroke: a causative role. *Br Med J* 1998; 317: 962-3.
3. Carter AB. Anticoagulation treatment in progress stroke. *Br Med J* 1961; 2: 70-3.
4. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A. The pilot stroke data bank: definition, design and data. *Stroke* 1984; 15: 740-6.
5. Eriksson SE, Link H. Evaluation of anticoagulants in patients with cerebral infarction with slight to moderate neurological deficit. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 96-106.
6. American Heart Association. *Advanced Cardiac Life Support* 1997; 10(20): 1-10.
7. Feldmann E, Gordon N, Brooks JM. Factor Associated with early presentation of acute stroke. *Stroke* 1993; 24: 1805-10.

9. Easton JD, Hart RG, Sherman DG, Kaste M. Diagnosis and management of ischemic stroke, part I, threatened stroke and its management. *Curr Probl Cardiol* 1983; 8: 1-76.
10. Stenager EN, Madsen C, Stenager E, Boldsen J. Suicide in patients with stroke: epidemiological study. *Br Med J* 1998; 316: 1206-10.
11. Adams R. *Principios de Neurología*, 6ª edición, México: Ed. McGraw-Hill Interamericana; 1999, p. 674-758.
12. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P. Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002; 33: 153.
13. Charatan F. Strokes at night more likely to delay care. *Br Med J* 1999; 318: 959.
14. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rTPA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
15. Barthel DW, Mahoney FI. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 1965; 14(2): 61-5.
16. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-7.
17. Lyden P, Brott T, Tilley B. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke* 1994; 25: 2220-6.
18. Goodman AG, Harkman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Vol. 2, 9ª. Ed. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 1996, p. 1434-5.
19. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, Leimberger JD, de Jaegere P, van Domburg R, Boersma E, Franzosi MG, Califf R, Schroder R, Braunwald E. Individual risk assessment for intracranial hemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993; 342: 1523-8.
20. Zivin JA, Fisher M, DeGirolami U, Hemenway CC, Stashak JA. Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism. *Science* 1985; 230: 1289-92.
21. Sloan MA, Price TR, Petito CK, Randall AM, Solomon RE, Terrin ML, Gore J, Collen D, Kleiman N, Feit F, Babb J, Herman M, Roberts WC, Spoko G, Bovill E, Forman S, Knatterud GL, for the TIMI Investigators: clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rTPA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the TIMI II pilot and randomized clinical trial combined experience. *Neurology* 1995; 45: 649-58.
22. Nájera RA, Castro M, Castellanos J. Trombólisis con activador del plasminógeno de tipo tisular recombinante en el ataque cerebral isquémico agudo en las primeras tres horas de aparición de los síntomas. *EMM* 2000.
23. Osborn TF, La Monte MP, Gaasch WR. Intravenous thrombolytic therapy for stroke: a review of recent studies and controversies. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 244-55.
24. Davis PH, Dambrosi JM, Schoenberg BS. Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester, Minnesota. *Ann Neurol* 1987; 22: 319-27.
25. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley B, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *New Eng J Med* 1999; 340: 1781-7.
26. Dávalos A, Castillo J, Martínez E. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke* 1995; 26: 2233-7.
27. Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA. The OSF Stroke Network experience. *Stroke* 2000; 31: 77-80.
28. Muir KW, Weir CJ, Murria GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996; 27: 1817-20.
29. The NINDS t-PA Study Group: Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109-18.