

ANALES MEDICOS

Volumen
Volume **48**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2003**

Artículo:

Trombólisis con activador tisular del plasminógeno recombinante por un evento vascular cerebral en un paciente portador de prótesis valvular aórtica tipo Bjork-Shiley

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Trombólisis con activador tisular del plasminógeno recombinante por un evento vascular cerebral en un paciente portador de prótesis valvular aórtica tipo Bjork-Shiley

Mónica León,* Guillermo Gloss,* Carlos Lijtszain,*
Gerardo F Zambito Brondo,** Luis Romeo Domínguez Gordillo*

RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular es en todo el mundo una importante causa de muerte y discapacidad en adultos y una de las principales causas de morbilidad en pacientes portadores de válvulas protésicas, por lo que estrategias modernas de tratamiento, como la trombólisis con factor activador del plasminógeno, intentan recuperar el flujo sanguíneo regional, en este caso cerebral, y así facilitar la recuperación funcional, siempre y cuando se realice una adecuada selección del enfermo, disminuyendo así el riesgo de complicaciones. Presentamos el caso de un paciente masculino de 45 años portador de una prótesis valvular aórtica tipo Bjork-Shiley que ingresa al Centro Médico ABC en las primeras horas de un evento vascular cerebral al que se realizó trombólisis con activador del plasminógeno tisular y con lo que se obtuvieron buenos resultados. Es importante conocer que una de las causas de este tipo de eventos podría ser embolización de algunas partes de la válvula por defectos de fabricación, como sucedió en el pasado con algunas prótesis en especial. El conocimiento de esta situación y una adecuada orientación de los pacientes juegan un papel importante en el tratamiento de esta patología.

Palabras clave: Trombólisis, evento vascular cerebral, prótesis válvula cardíaca, activador tisular del plasminógeno recombinante.

ABSTRACT

Stroke is a leading cause of death in young persons and adults when it is associated with a mechanical heart valve prosthesis, the risk is even higher. Thrombolytic agents are a particular choice of therapy when cardioembolism is documented. The aim is reestablish the cerebral blood flow and recovery of the neurological function, "time is Brain". We present the case of a 45 years old male with an aortic Bjork-Shiley prosthesis who came to the hospital with an ischemic stroke due to cardioembolism. He was treated with r-TPA successfully and without complications. It is important to warning and notice all patients with a Bjork-Shiley prosthesis because the risk of rupture of the strut.

Key words: Thrombolysis, EVC, heart valve prosthesis, recombinant tissue plasminogen activator, r-TPA.

INTRODUCCIÓN

La importancia de la enfermedad cerebrovascular es conocida. A nivel mundial ocupa el tercer lugar como

causa de muerte y el primero como causa de discapacidad permanente en adultos. Aproximadamente, el 85% son de origen isquémico. Hay otras causas, pero entre 10 y 40% de los casos permanecen en la categoría de etiología no determinada. Puede deberse a ateromatosis de las paredes arteriales, enfermedad de pequeñas arterias, cardioembolismo, entre otros. La embolia cerebral de origen cardiaco representa cerca del 15% de todas las causas de isquemia cerebral; dentro de las cardiopatías, la fibrilación atrial no valvular, la enfermedad isquémica del miocardio, la cardiopatía

* Servicio de Urgencias, Centro Médico ABC.

** Neurocirugía, Instituto Mexicano de Neurociencias.

Recibido para publicación: 02/12/02. Aceptado para publicación: 18/03/03.

Dirección para correspondencia: Dr. Carlos Lijtszain

Centro Médico ABC, Servicio de Urgencias

Sur 136 núm. 116, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.

reumática y las prótesis valvulares cardíacas representan las principales causas. El tipo de cardiopatía depende del grupo etáreo, predominando las patologías valvulares en los enfermos menores de 45 años.

Por otro lado, en un paciente con válvula protésica y evento isquémico cerebral, la válvula debe ser considerada como el origen del embolismo (a menos que haya sido identificada otra fuente).

La ecocardiografía es un método útil para el diagnóstico de trombosis valvular, aunque la falta de evidencia de ello no excluye el diagnóstico, ya que el trombo puede no encontrarse sobre la válvula después del evento embólico. También debe efectuarse una evaluación sobre la adecuada anticoagulación.

Una vez instaurado el evento vascular cerebral (EVC), parte importante del tratamiento es recuperar el flujo sanguíneo regional, así como prevenir la progresión de la trombogénesis y recurrencia de embolia. Por ello, la revascularización de la arteria ocluida mediante la utilización de trombolíticos puede ser útil al restablecer el flujo y limitar el tamaño del infarto, facilitando la recuperación funcional, aunque el tiempo exacto de su administración no se conoce con exactitud. En la actualidad, uno de los fibrinolíticos más usados es el activador tisular del plasminógeno recombinante (r-TPA), el cual es selectivo de fibrina y tiene vida media corta; su mayor limitación es el riesgo de producir hemorragia.²

El propósito del presente trabajo es presentar el caso de un paciente con EVC portador de una prótesis valvular aórtica tipo Bjork-Shiley al que se le realizó trombólisis con r-TPA con buenos resultados.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 45 años de edad que ingresó al Servicio de Urgencias del Centro Médico ABC el 3 de marzo de 1998 con historia de hemiparesia derecha y alteración del lenguaje de 60 minutos de evolución. Entre sus antecedentes importantes destaca cambio valvular aórtico a la edad de 30 años con una prótesis mecánica tipo Bjork-Shiley (serie 25^a6V10387) por estenosis aórtica crítica, tratado con warfarina una tableta por vía oral al día.

A la exploración física se encontraron signos vitales estables, incluyendo tensión arterial de 120/80 mm Hg. Peso corporal de 85 kg. Hemiparesia derecha 0/5 braquial y 2/5 pélvica y paresia facial ipsilateral

de tipo central, además de afasia motora como únicos datos positivos.

Sus exámenes de laboratorio demostraron tiempos de coagulación normales con TP: 14.2 segundos, TTP: 32 segundos, hemoglobina: 17 g, hematocrito: 50%, leucocitos: 8,500, plaquetas: 147,000, glicemia: 119 mg/dL, BUN: 9 mg/dL, creatinina: 1 mg/dL, electrolitos séricos y PFH normales.

Se practicó ecocardiograma TT, el cual evidenció buena función sistólica, prótesis aórtica normofuncionante sin evidencia de trombos intracavitarios. Además se realizó estudio con tomografía axial computarizada (TAC) con el que se apreció un área de menor densidad de contornos mal definidos en lóbulo occipital derecho sin edema, sin efecto de masa, sin cambios al medio de contraste, siendo el resto del tejido cerebral de atenuación homogénea. Concluyéndose: evento isquémico antiguo occipital derecho sin evidencia de lesión isquémica reciente.

Por sospecha de un nuevo EVC embólico en territorio de la arteria cerebral media izquierda se administró tratamiento trombolítico con r-TPA a dosis de 100 mg, 10 en bolo y 90 mg en 45 minutos.

Su evolución al tercer día se caracterizó por fuerza muscular en miembro torácico derecho de 0/5, con movimiento mínimo de hombro y brazo y fuerza muscular en miembro pélvico derecho de 4/5. Se realizó ecocardiograma TT que describió prótesis aórtica con gradiente máximo de 36 y medio de 18 mm Hg, resto normal; así como TAC que mostró imagen de menor atenuación en ganglios basales izquierdos, sin efecto de masa, sin cambios posteriores al medio de contraste, concluyendo: evento isquémico en ganglios basales sin perfusión de flujo ni transformación hemorrágica.

Ya a su egreso, al quinto día se observa movimiento del codo y hombro derecho logrando extensión y flexión de los dedos con una fuerza de 3/5, logra dar algunos pasos con asistencia (fuerza de miembro pélvico de 4/5) y pronunciar algunos bisílabos.

DISCUSIÓN

La principal ventaja de las prótesis mecánicas es su durabilidad; mientras que su principal desventaja es la necesidad de anticoagulación crónica, que se aplica con la finalidad de prevenir los eventos de trom-

boembolia que es la principal causa de morbilidad en pacientes con este tipo de prótesis, con una incidencia estimada de 0.6-2.3% de eventos por pacientes por año.¹ Los principales factores patofisiológicos que contribuyen a este evento incluye la trombogenicidad del material protésico, el estancamiento al flujo, el daño de los elementos sanguíneo y del endotelio con activación de plaquetas y liberación de factores trombogénicos.³

La anormalidad estructural de las prótesis es rara en la actualidad. A pesar de que ocurrió en el pasado, los nuevos diseños deben ser rigurosamente probados antes de su uso clínico.

En el caso especial de la prótesis valvular de tipo Bjork-Shiley (la cual porta nuestro paciente) consiste en un marco de metal añadido a un disco de carbón que, como toda prótesis mecánica, se ha caracterizado por su durabilidad.

Se han realizado estudios previos, entre los que destaca el efectuado en Rennes, Francia, en el periodo comprendido entre junio 1971 y diciembre 1978 el cual involucró 865 casos con implante de válvulas protésicas Bjork-Shiley; de éstos, 357 correspondieron a válvulas aórticas implantadas en pacientes con promedio de edad de 57.5 años (rango 24-80), de los cuales 168 se encontraban en clase II según la clasificación de la NYHA, 141 en clase III (39%) y 48 (13%) en clase IV. El principal padecimiento valvular en éstos era estenosis (85%), regurgitación (15%), con mortalidad operatoria de 9.8% y con una supervivencia posterior de 76% a cinco años, de 61% a 10 años y de 26% a 20 años. El promedio de vida fue de 71 años entre los casos en clase I o II de la NYHA. Las causas de muerte fueron debidas solamente a padecimientos valvulares en 32 casos (0.8% anual): tres endocarditis, 17 hemorragias, 12 embolias sistémicas y cinco tromboembolismo. Causas extracardiacas se encontraron en 58 casos (1.5% por año), por lo que se concluyó en la confiabilidad de implantación aórtica de estas válvulas.⁵

Un estudio posterior realizado por Valla en 1989 que abarcó un seguimiento a 18 años (1970 a 1988) y en el que se incluyeron 356 pacientes con reemplazo valvular por este tipo de prótesis (de las cuales 121 eran aórticas), informó que en 82% de los casos no hubo recambio valvular, endocarditis o trombo-

embolismo en el lapso de analizado de 18 años, y no se encontró que esto radicara en las válvulas esféricas o convexo-cónicas.⁵ La válvula de nuestro paciente probablemente pertenece a esta serie de fabricación; y aunque no consideramos el daño estructural como una causa del evento actual, sí consideramos que es de origen valvular, pero por problemas de anticoagulación, ya que presentaba tiempos de coagulación normales al ingreso a urgencias, lo que conlleva a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, a pesar de tener un ecocardiograma normal, que no excluye dicha posibilidad.

Por otro lado, recientemente ha surgido interés en la terapia trombolítica debido al desarrollo de nuevas drogas y su éxito en personas con isquemia miocárdica, por lo que diversos estudios sugieren que éstas pueden tener gran utilidad en EVC. Sin embargo, las primeras experiencias con uroquinasa y estreptoquinasa en pacientes con isquemia cerebral se asoció con una alta tasa de complicaciones hemorrágicas; factores como el inicio tardío del tratamiento (24-48 horas) o combinación con heparina, pudieron haber influido en estos resultados. No obstante, en la actualidad, con el uso de trombolíticos selectivos de fibrina y vida media corta como el r-TPA, la efectividad y seguridad está en intensa investigación clínica en estos momentos y se utilizan dentro de las primeras 8 horas del comienzo del infarto.

El r-TPA es una proteína que cataliza la conversión de la proenzima inactiva, plasminógeno, en la proteína activa que es la plasmina. Tiene un mecanismo de acción fibrinoselectivo y es relativamente, pero no totalmente, inactivo en ausencia de ella; sin embargo, cuando entra en contacto con la fibrina, la actividad del plasminógeno aumenta. La fibrina incrementa la concentración local del plasminógeno, creando una interacción adicional del r-TPA y su sustrato. La alta afinidad del r-TPA por el plasminógeno en presencia de fibrina permite una actividad preferencial en la fibrina del coágulo con menores efectos sistémicos.

Tiene una vida media de 3.6-4.6 minutos y su vida media terminal es de 39-53 minutos; sin embargo, en la práctica, su tiempo de acción va más allá de su aparente vida media, tanto por su unión al trombo como por los efectos de su producto, la plasmina, con una vida media más prolongada, se elimina por

vía hepática, por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Muchos grupos han descrito los resultados de la administración de drogas trombolítica intraarterial o regional, pero su principal limitación es la necesidad de practicar una angiografía temprana.⁷

Uno de los trabajos más reconocidos sobre la r-TPA es el del *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS), el cual es un estudio aleatorio, doble ciego, con grupo de casos y controles que incluyó pacientes con EVC dentro de las primeras seis horas del cuadro. El estudio excluyó aquellos casos que, mediante TAC, presentaron evidencia de infartos mayores como hipodensidad del parénquima mayor del 33% del territorio de la arteria cerebral media. El grupo de casos recibió r-TPA a dosis de 1.11 mg/kg con un máximo de 100 mg, administrando el 10% de la dosis total en 1-2 minutos y el resto durante la siguiente hora, observándose una mejoría neurológica con mayor rapidez y una menor estancia intrahospitalaria en aquéllos con r-TPA.⁹

Otro estudio importante es el NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke r-TPA study*) que fue diseñado como aleatorio, doble ciego y de grupos controles y placebo. En este estudio fueron excluidos los sujetos con uso reciente de anticoagulantes orales o TP mayor 15 segundos o INR mayor de 1.7; también fueron excluidos aquellos que utilizan heparina en las 48 previas y un TTP prolongado, lo mismo que los que presentaron plaquetas menor de 100,000, evento en los tres meses previos, déficit neurológico aislado severo como ataxia, disartria o debilidad mínima, hemorragia intracranial previa, mareo al inicio del evento, infarto agudo del miocardio reciente.¹⁰ El estudio consistió en dos partes: la primera incluyó 291 personas en las que se evaluó la respuesta temprana al tratamiento y una segunda parte que incluyó 333 pacientes para valorar los efectos logrados a largo plazo (meses). Ambas partes fueron completadas, pero los resultados de la primera no se conocieron hasta concluir la segunda.¹¹ Fueron tratados durante las primeras tres horas con r-TPA a dosis de 0.9 mg/kg. Cabe mencionar aunque la tensión arterial fue monitorizada no se administraron ni anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios durante las primeras 24 horas del tratamiento. Los resultados obtenidos fueron excelentes.

Por otro lado, a pesar de que la hemorragia intracranal sintomática se vio incrementada con el tratamiento, la tasa (6.4%) fue menor que otros estudios.

Posteriormente se realizó un segundo estudio europeo (ECASS II) que adoptó la misma dosis que la utilizada en el estudio NINDS,¹² siendo la dosis aceptada en la actualidad: 0.9 mg/kg con un máximo de 90 mg, independiente del peso total del paciente.

La relación entre la elevación de la tensión arterial y la hemorragia intracranal posterior al uso de trombolíticos para eventos agudos no está aún bien definida y de hecho la hipertensión arterial descontrolada (mayor de 200/100 mm Hg) se considera como una contraindicación para su uso, como lo indica el Colegio Americano de Cardiología¹³ e incluso en estudios realizados por Levy se observó que el mínimo era de 100 mm Hg.¹³ Otra contraindicación es cuando no se puede precisar exactamente el tiempo de evolución del evento isquémico; tampoco se deberá administrar sin contar con un experto en su diagnóstico y que esté familiarizado con su presentación en la TAC, a manera de no administrarlo en infartos mayores, con efectos de masa, edema o posible hemorragia.¹⁴

En 1992 se realizó un estudio piloto para el tratamiento del EVC dentro de los primeros 90 minutos, en el que se usaron siete dosis distintas de r-TPA que variaban desde 0.35 hasta 1.08 mg/kg, en un total de 74 pacientes. Se registró hematoma intracranal en sólo tres (4.0%) casos, lo cual estaba relacionado con la dosis. En 58 casos en los que se administró dosis menores a 0.85 mg/kg no se observó hematoma. Por otro lado, se observó mejoría en 20% de los casos a las dos horas de tratamiento y 46% a las 24 horas.¹⁶

Otros estudios evalúan la mejoría neurológica tres meses después de acuerdo al índice de Barthel, escala modificada de Rankin y la NIHSS, observándose mayor mejoría clínica en el 30% de los pacientes en comparación con los que recibieron placebo. Sin embargo, la hemorragia intracerebral se presentaba en las siguientes 36 horas en el 6.4% del grupo que recibió r-TPA y 0.6% del grupo placebo; sin embargo, esto lejos de contraindicar el uso de trombolíticos, sólo nos obliga a vigilar la presencia de hemorragia intracranal.¹⁷

Aparte de la importancia de las indicaciones precisas, también la tienen los cuidados que necesitan tener estos pacientes, como el acceso a una unidad

de cuidados intensivos o coronaria para una observación más cercana, evaluación neurológica y cardiovascular frecuente, manejo de tensión arterial, ya que la hemorragia es la complicación más frecuente y se divide en aquellas que afectan directamente al sistema nervioso central y aquellas que involucran otros órganos, por lo que el tratamiento estará guiado por la localización y tamaño del hematoma, la posibilidad de que sea controlada mecánicamente, el intervalo entre la administración de la droga y la insauración de la hemorragia, el trombolítico usado y el riesgo de deterioro neurológico o muerte, siendo la cirugía una opción una vez que el estado fibrinolítico del paciente sea corregido.

La mayoría de los pacientes que pudieran ser elegidos para tratamiento trombolítico han estado tomando algún antitrombótico o antiagregante plaquetario y, por lo general, han sido tratados exitosamente con r-TPA. Aquéllos con un TP y TTP prolongados secundarios al uso de medicamentos (frecuentes en pacientes con prótesis valvulares) se excluyen por el alto riesgo de hemorragia. Una vez administrado el trombolítico, no debe recibir ningún antiagregante plaquetario o anticoagulante dentro de las primeras 24 horas postratamiento; sin embargo, es necesario el estudio de otros medicamentos que en conjunto con el r-TPA pudieran afectar la lisis, el grado de reperfusión y evitar la reoclusión.

Cabe aclarar que en nuestro paciente hubo una mejoría clínica, no se logró por completo el desarrollo del infarto cerebral, que se desarrolló en un 63% de los casos reportados por Chiu y colaboradores.²⁰ La finalidad de la trombólisis es evitar el desarrollo de un infarto, que sería lo ideal, pero a veces sólo limitar el tamaño del mismo.²¹ Existe un estudio del NINDS que demostró cómo el tratamiento disminuye el volumen de la lesión a los tres meses, 15 cm³ comparado con 24 cm³ en el grupo placebo.²²

CONCLUSIONES

La enfermedad vascular cerebral es una importante causa de morbimortalidad en adultos jóvenes y principalmente en personas portadoras de válvulas protésicas, por lo que es importante el reconocimiento temprano de esta entidad. Esto con la finalidad de brindar nuevas estrategias de tratamiento como sería

la trombólisis, cuyo objetivo principal es el restablecimiento del flujo vascular cerebral, y de esta forma tratar de disminuir las secuelas neurológicas (reportadas hasta en 30% durante las primeras horas) y tratar de minimizar el riesgo de complicaciones, principalmente hemorrágicas. Para lograr esto se requiere realizar una mejor selección de pacientes, ya que el uso de anticoagulantes y/o antiagregantes aumenta el riesgo de complicaciones.

Por otro lado, se requiere estar familiarizado con estudios de gabinetes (principalmente tomográficos y de resonancia magnética) ya que dentro de los criterios más importantes en la selección de pacientes está la ausencia de cualquier signo de daño cerebral, así como el intervalo estrecho de tiempo entre el evento isquémico y el inicio del tratamiento, siendo los mejores resultados obtenidos en las primeras tres horas después al evento. La educación de nuestros pacientes juega un papel primordial en este tipo de patología; es importante discutir los posibles riesgos y beneficios con este tipo de manejo.

Por último, se debe tener en cuenta que este tipo de complicaciones podrían ser debidas a embolizaciones o fracturas de válvulas. Determinadas series de producción de algunos tipos de prótesis fabricados en el pasado (como el caso particular de las válvulas aórticas tipo Bjork-Shiley) han demostrado tener mayor incidencia de ruptura del disco que compone la válvula, aparentemente debido a problemas de manufactura, por lo que ha existido una tendencia a reemplazarlas. Sin embargo, no se ha dilucidado aún si el riesgo quirúrgico es mayor que el posible beneficio que pudiera obtenerse con el reemplazo, por lo que es importante poner al tanto al paciente sobre estos riesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catherine M. Otto, *Valvular heart disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999: 380-416.
2. Loscalzo J, Braunwald E. Tissue plasminogen activator. *New Engl J Med* 1988; 319 (14): 925-930.
3. Edmunds LH. Thromboembolic complica of current cardiac valvular prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 96-106.
4. Shim EB, Chang K. Numerical analysis on three dimensional Bjork-Shiley valvular flow in aorta. *J Biochem Engl* 1997; 119 (1): 45-51.
5. Valla J, Corbinaud H, Sevray B et al. Long term results over 20 years of aortic valve replacement with the standard Bjork-Shiley prosthesis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89 (9): 1137-1143.

6. Koornneef F, Van Gaalen G, De Mol B. A risk assessment and control model for the failing Bjork-Shiley convexo-concave heart valve. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12 (1): 141-145.
7. Zeumer H, Freitag H, Zanella F. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke. *Urokinase versus r-TPA*. *Neuroradiology* 1993; 35: 159-162.
8. Roberts R, Kleinman N. Earlier diagnosis and treatment of acute infarction necessitates the need for a new diagnosis mind-set. *Circulation* 1994; 89 (2): 872-881.
9. Hacke W, Kaste M, Fiechi C. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen active for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 271 (13): 1017-1025.
10. The National Institute of Neurological Disorders and stroke r-TPA study group tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
11. Tomsick T, Brott T, Barsan W. Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultraearly thrombolytic therapy. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 79-85.
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Dávalos A, Meier D et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245-1251.
13. Gunnar R, Bourdillon P, Dixon D. ACC-AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 664-707.
14. Brott T, Haley E, Levy D. Urgent therapy for stroke II: pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* 1992; 23: 641-645.
15. Levy D, Brott T, Haley E. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 291-297.
16. Marler J. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995; 333 (24): 1581-1587.
17. Brott T, Haley C, Levy D. Pilot study of tissue plasminogen activator administrated within 90 minutes. *Stroke* 1992; 23: 632-640.
18. Dos Santos F, Junior T, Caramelli B. The influence of lipoprotein a in thrombolysis with r-TPA for myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 1991; 57 (1): 9-12.
19. Del Zoppo G. Acute stroke on the threshold of a therapy? *New Engl J Med* 1995; 333 (13): 1632-1633.
20. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner SE, Morgenstern LB et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke feasibility, safety and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998; 29: 18-22.
21. Gladstone DJ, Black SE. Update on intravenous tissue plasminogen activator for acute stroke: from clinical trials to clinical practice. *CMAJ* 2001; 165 (3): 311-317.
22. NINDS r-TPA Stroke Study Group. Effect of intravenous recombinant tissue plasminogen activator on ischemic stroke lesion size measured by computed tomography. *Stroke* 2000; 31 (12): 2912-2919.