

## Tiempos críticos de trombólisis en pacientes con evento vascular cerebral isquémico en el Hospital Regional Ciudad Madero, PEMEX.

Dr. Jorge Rosendo Sánchez Medina,\* Dr. César Cruz Lozano,† Dr. Juan Francisco Trejo Garza‡

### RESUMEN

El evento vascular cerebral (EVC) isquémico es la principal causa de incapacidad y segunda causa de mortalidad en el mundo. La mortalidad a 30 días para EVC isquémico en Occidente se encuentra entre 10 y 17%. Las guías para tratamiento del EVC isquémico recomiendan el uso de activador tisular del plasminógeno recombinante en las primeras 3 h del inicio de los síntomas. El retardo en la evaluación clínica y tomográfica es la principal causa de exclusión de tratamiento fibrinolítico. Estudiamos los tiempos críticos para trombólisis en pacientes con EVC isquémico.

**Métodos:** Estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo, analítico. Incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de EVC isquémico en el periodo julio 2007-julio 2008. Se observaron los tiempos críticos de arribo al hospital, evaluación clínico-tomográfica, valoración por neurólogo y trombólisis.

**Resultados:** De 110 pacientes con EVC isquémico, 12 (10%) completaron su evaluación antes de 180 minutos. Sólo 6 pacientes (5%) recibieron trombólisis. En ambos grupos, valoración menor de 180 minutos y valoración mayor de 180 minutos, el principal tiempo de retardo fue la valoración por el neurólogo.

**Conclusión:** La indicación de trombólisis no debe depender sólo del neurólogo, pudiendo ser indicada por cualquier médico con entrenamiento en valoración de pacientes críticos y de tomografía de cráneo, principalmente médicos internistas, intensivistas y urgenciólogos.

**Palabras clave:** Evento vascular cerebral isquémico, trombólisis, activador tisular del plasminógeno recombinante.

### SUMMARY

The acute ischemic stroke is the leading cause of disability in adults, and the second cause of death in the world. Thirty – day fatality rates for ischemic stroke in Western societies generally range between 10 and 17%. The guidelines for treatment of acute ischemic stroke recommend the use of recombinant tissue plasminogen activator starting within 3 hours after the onset of symptoms. The delay in clinical and tomographic evaluation is the most important cause of exclusion of thrombolytic treatment. We study the critical times for thrombolysis in patients with acute ischemic stroke.

**Methods:** This is a prospective, observational, transversal, descriptive, analytic study. This study included all patients with diagnosis of acute ischemic stroke in the period between July 2007 – July 2008. We observed the critical times of hospital arrive, clinical and tomographic evaluation and neurologist evaluation, and rates of thrombolysis.

**Results:** Of 110 patients with ischemic stroke, 12 (10%) finished their evaluation before the 180 min limit. Only 6 patients (5%) received thrombolysis. In both groups, the < 180 min evaluation and the > 180 min evaluation; the leading cause of delay at the in-hospital evaluation was the neurologist evaluation.

**Conclusion:** We recommend that thrombolysis indications shouldn't depend of neurologist evaluation. It should be indicated for any physician with training in the evaluation of critical patients and cranial tomography evaluation, principally Internal medicine, Critical care, and emergency medicine specialists.

**Key words:** Stroke, thrombolysis, recombinant tissue plasminogen activator.

\* Especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Especialista en Medicina Interna, Profesor Adjunto de Especialidad, Médico Adscrito al Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Regional Cd. Madero.

† Especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Profesor Titular de Especialidad, Jefe del Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Regional Cd. Madero.

‡ Especialista en Medicina Interna, Residente Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Hospital Regional Cd. Madero.

## INTRODUCCIÓN

El evento vascular cerebral (EVC) es la principal causa de discapacidad en el adulto y la segunda causa de defunción en el mundo, sólo por detrás de la cardiopatía isquémica. Más de dos terceras partes de la población que la padece se encuentra en los países en desarrollo, siendo el promedio de edad de aparición 15 años más joven que en los países de primer mundo. Aproximadamente 80% de los eventos vasculares cerebrales son secundarios a isquemia focal debido a oclusión arterial y el 20% restante son causados por hemorragias cerebrales. Inicialmente, después de la oclusión arterial, un núcleo de muy baja perfusión es rodeado por un área de disfunción causada por alteraciones metabólicas y iónicas, pero en la cual se preserva la integridad estructural (área de penumbra isquémica). De esta forma, en las primeras horas, la presencia de un déficit neurológico no necesariamente refleja un daño irreversible. Dependiendo del flujo sanguíneo residual y la duración de la isquemia, la penumbra puede eventualmente formar parte del infarto si no se alcanza la reperusión del área involucrada.<sup>1-6</sup>

La mortalidad a 30 días en países occidentales se encuentra entre el 10 y 17%. La probabilidad de un mal pronóstico posterior a un EVC se incrementa con variables como edad, enfermedades coexistentes como cardiopatía isquémica y diabetes mellitus, así como correlación con aumento en el tamaño y el sitio del infarto.<sup>3,4</sup> La mortalidad en el primer mes posterior a un EVC isquémico ha sido reportada de 2.5% en pacientes con infartos lacunares, hasta 78% en pacientes con infarto de un hemisferio cerebral.<sup>7-9</sup>

Las principales causas de isquemia cerebral son aterosclerosis y cardioembolismo. Algunas características que sugieren un diagnóstico alternativo al EVC son ptosis y miosis contralateral al déficit (dissección de arteria carótida), fiebre y soplo cardíaco (endocarditis infecciosa) y cefalea y aumento de la velocidad de sedimentación globular en pacientes mayores de 50 años (arteritis de células gigantes).<sup>3</sup> Varias escalas han sido desarrolladas y utilizadas para cuantificar la severidad del déficit neurológico, siendo la más utilizada en la realización de estudios la National Institutes of Health Stroke Scale.<sup>1,2</sup>

En todos los pacientes en los que se sospecha EVC de etiología isquémica, debe de realizarse estudios de imagen tales como tomografía computada (TC) o imagen por resonancia magnética (IRM). La TC sin medio de contraste, es menos costosa,

de mayor acceso por las diferentes unidades hospitalarias, y más rápida en su realización. Ambos tienen alta sensibilidad para detectar hemorragias intracraneales, aunque la IRM tiene mayor sensibilidad para cambios isquémicos tempranos, especialmente en fosa posterior y en las primeras horas de iniciado el evento.<sup>1-3,10,11</sup>

Se ha demostrado la eficacia en el tratamiento con trombólisis intravenosa en pacientes con evento vascular cerebral isquémico, dentro de las primeras tres horas de iniciados los síntomas. Las recomendaciones indican el empleo de activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA) a dosis de 0.9 mg por kilogramo de peso, 10% de la dosis total administrada en forma de bolo y el resto en infusión para 1 hora, con una dosis máxima total de 90 mg. Incluso dentro del periodo de 3 horas ya establecido, el beneficio es mayor en relación con lo temprano que se inicie el tratamiento trombolítico.<sup>1-3,12,13</sup>

Se han diseñado diversas estrategias para mejorar el tiempo de realización de diagnóstico, desde la valoración prehospitalaria, siendo utilizadas escalas de valoración como Los Angeles Prehospital Stroke Screen y The Cincinnati Prehospital Stroke Scale, esta última requiriendo sólo 60 segundos aproximadamente para completar la valoración. Estas escalas fueron desarrolladas con el objetivo de trasladar a los pacientes en una forma más temprana a centros especializados en el manejo de eventos vasculares cerebrales (Stroke Centers) en los Estados Unidos. El objetivo primario es el arribo temprano a hospitales con la adecuada infraestructura y el inicio de terapia fibrinolítica en aquellos pacientes candidatos, como máximo a los 60 minutos de su arribo al hospital y dentro de las primeras 3 horas de iniciada la sintomatología.<sup>2,14,15</sup> El periodo de tiempo crítico hasta la administración de tratamiento fibrinolítico por vía intravenosa empieza con la aparición de los síntomas: Evaluación general inmediata, 10 minutos; evaluación neurológica inmediata, 25 minutos; realización de TC cerebral, 25 minutos; interpretación de la TC, 45 minutos; administración de fibrinolíticos, intervalo desde la llegada a la sala de urgencias, 60 minutos; administración de fibrinolíticos, intervalo desde la aparición de los síntomas, 3 horas; admisión a cama con monitorización, 3 horas.<sup>16</sup>

El presente estudio se realizó para valorar los tiempos de respuesta críticos en los pacientes con EVC isquémico y el uso de terapia fibrinolítica en aquellos con indicación para la misma, en el Hospital Regional Cd. Madero, PEMEX.

Cuadro I. Escala de Ictus (NIHSS).

Nivel de conciencia	Alerta	0	Mirada	Normal	0	Ataxia de miembros	Ausente	0
	Somnoliento	1		Parálisis parcial de la mirada	1		Presente en una extremidad	1
	Estuporoso	2		Parálisis total	2		Presente en dos extremidades	2
	Coma	3						
Preguntas LOC			Campos visuales	Sin déficit compinétricos	0	Sensibilidad	Normal	0
	Responde ambas correctamente	0		Cuadranilopsia	1		Hipoestesia ligera a moderada	1
	Responde una correctamente	1		Hemianopsia homónima	2		Hipoestesia severa o anestesia	2
	Incorrecto	2		Hemianopsia homónima bilateral, ceguera	3	Lenguaje	Normal, sin atasia	0
Órdenes LOC	Realiza ambas correctamente	0					Atasia ligera a moderada	1
	Realiza una correctamente	1	Parálisis facial	Movimientos normales y simétricos	0		Atasia severa, Broca, Wernicke	2
	Incorrecto	2		Paresia ligera	1		Atasia global mutismo	3
				Parálisis parcial	2			
				Parálisis completa	3	Disartria	Articulación normal	0
Brazo izquierdo	No claudica. 5/5	0					Ligera a moderada	1
	Claudica. 4/5	1					Severa a anartria	2
	Algún esfuerzo contra la gravedad 3/5	2	Pierna izquierda	No claudica 5/5	0			
	Sin esfuerzo contra la gravedad 1-2/5	3		Claudica 4/5	1			
	Ningún movimiento 0/5	4		Algún esfuerzo contra la gravedad 3/5	2	Atención	Sin anormalidad	0
Brazo derecho	No claudica 5/5	0		Sin esfuerzo contra la gravedad 1-2/5	3	Negligencia	Parcial (sólo una modalidad afectada)	1
	Claudica 4/5	1		Ningún movimiento 0/5	4		Completa (más de una modalidad)	2
	Algún esfuerzo contra la gravedad 3/5	2	Pierna derecha	No claudica 5/5	0			
	Sin esfuerzo contra la gravedad 1-2/5	3		Claudica 4/5	1			
	Ningún movimiento 0/5	4		Algún esfuerzo contra la gravedad 3/5	2			
				Sin esfuerzo contra la gravedad 1-2/5	3			
				Ningún movimiento 0/5	4			

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo, analítico. Se realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes hospitalizados, con el diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico, ingresados al Hospital Regional Ciudad Madero, PEMEX, durante el periodo comprendido del 1 julio 2007 al 31 de julio del 2008. Se obtuvo información proveniente del expediente clínico hospitalario, archivo radiográfico, control de ingresos a sala de urgencias. El objetivo primario del estudio fue la identificación de pacientes con el diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico, que completaron la valoración clínico-imagenológica hasta la valoración por el neurólogo antes de 180 minutos de iniciada su sintomatología, para clasificarse como candidato a trombólisis intravenosa (*figura 1*). El objetivo secundario fue el establecer los diversos tiempos de respuesta en la fase crítica del evento vascular cerebral isquémico, días de estancia hospitalaria y mortalidad.

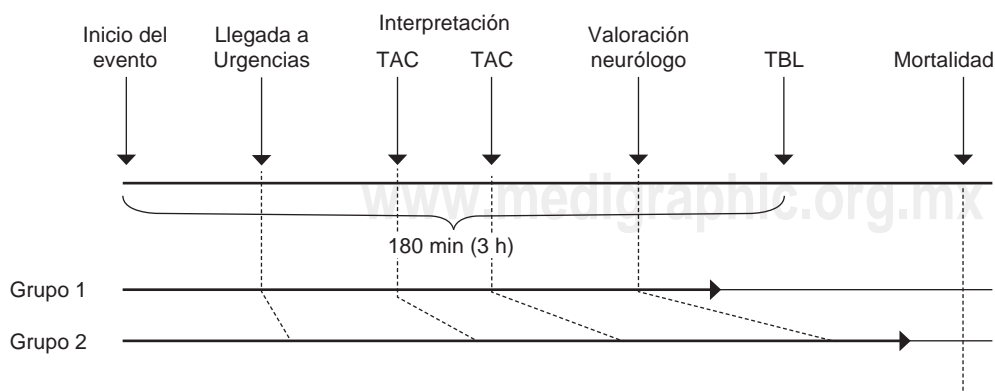
**Criterios de inclusión:** Pacientes hospitalizados con diagnóstico de EVC isquémico en el periodo del estudio, expediente clínico completo. **Criterios de exclusión:** pacientes que no se encuentren internados al momento de la encuesta de la recolección de datos, pacientes que no aceptan ingresar al estudio. **Criterios de eliminación:** encuestas de recolección incompletas o extraviadas, expedientes clínicos extraviados. **Criterios para trombólisis:** Pacientes con evento vascular cerebral isquémico, cuya valoración fue completada antes de 180 minutos del inicio clínico del evento. **Esquema de trombólisis:** dosis de rTPA 0.9 mg/kg (dosis total máxima 90 mg), 10% administrado en bolo y el resto en infusión continua para 1 h. **Contraindicaciones para trombólisis:** evento de más de 180 minutos de evolución, trauma de

cráneo, EVC o infarto agudo al miocardio en los 3 meses previos, sangrado gastrointestinal o de tracto urinario en 21 días previos, cirugía mayor en 14 días previos, punción arterial en un sitio no comprimible en los 7 días previos, historia de hemorragia intracraneal, TA > 185/110 no estabilizada, sangrado activo o trauma agudo (fractura), uso de anticoagulantes orales e INR  $\geq 1.7$ , uso de heparina en las 48 h previas y un TPTa prolongado, plaquetas < 100,000, glucosa sérica < 50 mg/dL, convulsiones con alteraciones neurológicas residuales. La recolección de datos se realizó por medio de un formato diseñado con las variables a estudiar, cuya información obtenida fue capturada con el programa Microsoft Office Excel 2007, para Windows. El análisis estadístico se realizó mediante pruebas paramétricas para las variables cuantitativas y no paramétricas para las variables cualitativas, con el programa Epi Info 3.5.1 de la CDC de Atlanta.

## RESULTADOS

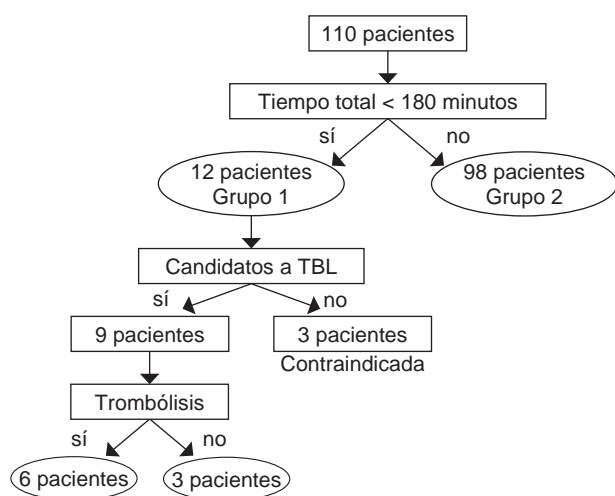
El grupo de estudio fue constituido en total por 110 pacientes elegibles para ser analizados, todos con diagnóstico de EVC isquémico, confirmado tomográficamente y valorado por un neurólogo. El promedio de edad de los pacientes estudiados fue de 71.3 años, con rango de 48 a 90 años. La edad promedio en pacientes femeninos fue de 71.1 años, y en masculinos 71.5 años. La distribución por género fue del 47.3% (n = 52) en pacientes femeninos, y del 52.7% (n = 58) en pacientes masculinos (p > 0.05).

**Tiempos de valoración y trombólisis.** Del total de los 110 pacientes estudiados, sólo el 10% (n = 12) completó su valoración clínico-tomográfica antes de 180 minutos del inicio de su sintomatología, con un tiempo total promedio de 166 minutos, clasificándose como elegibles para trombólisis por encontrarse

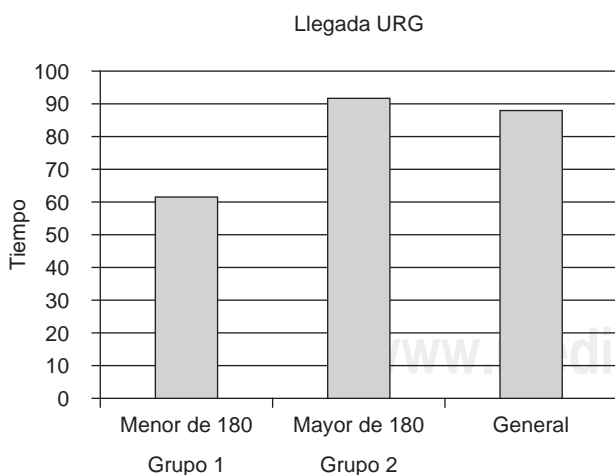


**Figura 1.** Tiempos de respuesta en ambos grupos.

en ventana terapéutica. De éstos, 3 pacientes (2.5% del total de pacientes estudiados) presentaban alguna contraindicación para la realización de trombólisis. De los 9 pacientes restantes elegibles, en 6 de los casos (5%), se realizó trombólisis intravenosa con el esquema antes referido, sin presentar ninguna complicación, y en 3 pacientes (2.5%) no se realizó trombólisis sin especificarse la causa. El resto de los pacientes estudiados, 90% ( $n = 98$ ), completaron su valoración posterior a los 180 minutos, con un tiempo total promedio de 381 minutos, por ende fuera de ventana terapéutica para trombólisis intravenosa (figura 2).

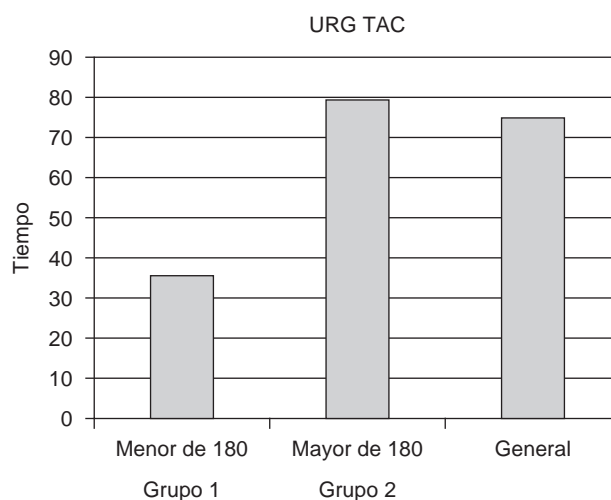


**Figura 2.** Flujograma de pacientes en donde se aprecia que sólo el 10% ( $n=12$ ) completó su valoración clínico-tomográfica antes de 180 minutos del inicio de su sintomatología.

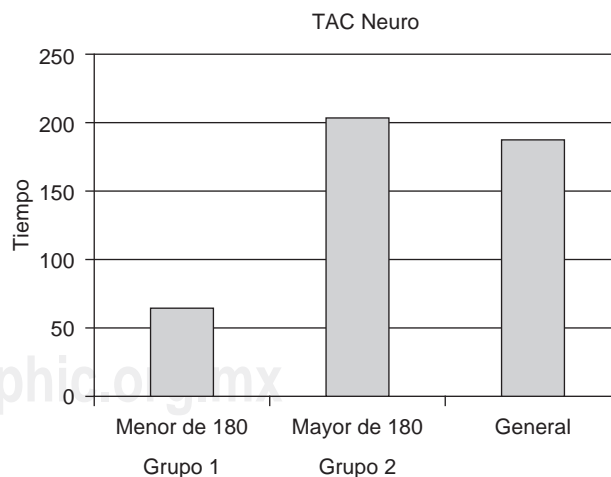


**Figura 3.** El tiempo desde el inicio del evento hasta la llegada a Urgencias en ambos grupos fue de 89.4 min.

**Tiempos de respuesta en fase crítica.** El tiempo promedio desde el inicio del evento clínico hasta la llegada al Servicio de Urgencias y su valoración inicial fue de 62.9 minutos en el grupo que completó su valoración en tiempo de ventana terapéutica (grupo 1) y de 92.6 minutos en el grupo que no alcanzó una valoración completa dentro de ventana terapéutica (Grupo 2) (figura 3). El tiempo promedio desde la valoración en urgencias hasta la realización de tomografía computada de cráneo fue de 36 minutos en el grupo 1 y 82 minutos en el grupo 2 (figura 4); el tiempo promedio desde la realización



**Figura 4.** El tiempo en ambos grupos desde la llegada a Urgencias y la realización de TAC fue de 77 min. El tiempo desde inicio del evento al TAC fue de 166.4 min.



**Figura 5.** El tiempo promedio desde el TAC hasta la valoración por neurólogo 192.2 min. El tiempo desde inicio del evento al neurólogo fue de 359.6 min.



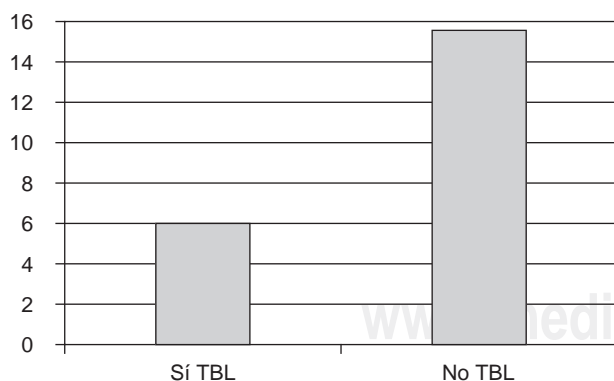
de la TC hasta la interpretación y valoración por el neurólogo fue de 68 minutos en el grupo 1 y 207 minutos en el grupo 2 (figura 5). Los tiempos totales de valoración para estratificar cómo dentro de ventana terapéutica para trombólisis fueron: 166 minutos en el grupo 1 y 381 minutos en el grupo 2.

**Estancia hospitalaria.** Los días de internamiento totales fueron en promedio 10 días en los pacientes del grupo 1 y 14 días en el grupo 2. En relación a la realización de trombólisis, la estancia hospitalaria fue de 6 días en los pacientes trombolizados y 15.6 días en los pacientes no trombolizados (figura 6).

**Mortalidad.** La mortalidad observada en los pacientes del grupo 1 de 16.6% ( $n = 2$ ), y en el grupo 2 de 18.3% ( $n = 18$ ), sin presentar diferencia significativa entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ). En relación a los pacientes trombolizados, la sobrevida en este subgrupo fue del 100% ( $n = 6$ ), y en los pacientes no trombolizados de 81% ( $n = 104$ ) (figura 7).

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se observó que sólo un 10% del total de los pacientes estudiados completó su valoración clínico-imagenológica antes de los 180 minutos marcados como límite para la realización de trombólisis intravenosa. Además el promedio presentado en estos tiempos se encontró ser mayor que los tiempos de respuesta recomendados, encontrándose ya establecido que esta valoración debe de completarse como máximo en 1 hora posterior al arribo al hospital. En este grupo, aun y cuando logró completarse su valoración, el principal retardo se encontró en el tiempo entre la realización

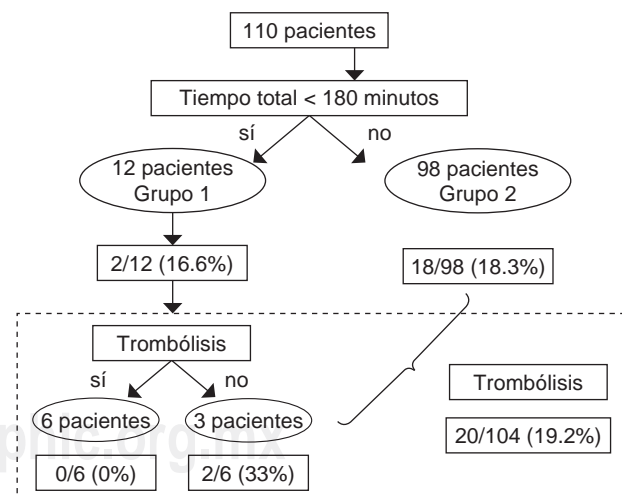


**Figura 6.** La estancia hospitalaria total fue de 6 días en los pacientes trombolizados (TBL) y de 15.6 días en los pacientes no trombolizados (no TBL).

de la tomografía y su interpretación por un neurólogo, para indicarse la trombólisis intravenosa en caso de ser candidatos. En el grupo que por tiempos no fue elegible para trombólisis, se observó de igual forma, tiempos de respuesta significativamente mayores, presentando tardanzas desde su llegada al hospital, tiempos altos en la realización de tomografía de cráneo y el mayor tiempo de retraso se relacionó con la valoración clínica e interpretación tomográfica por un neurólogo, para indicar el inicio de trombólisis. Se observó además en este estudio, que los días de estancia hospitalaria fueron menores en aquellos pacientes con un arribo y valoración hospitalaria más temprana, así como también una disminución en la mortalidad en este grupo, siendo aún mayor el beneficio en aquellos pacientes que recibieron trombólisis. No se presentó ningún evento adverso ni defunciones en el grupo de pacientes trombolizados.

## DISCUSIÓN

El evento vascular cerebral continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, a pesar de contarse con una estrategia bien diseñada y orientada para su temprana identificación y oportuno tratamiento. Diversas estrategias han sido diseñada para una rápida identificación incluyendo educación a pacientes en riesgo, y escalas de valoración prehospitalarias, buscándose favore-



**Figura 7.** La mortalidad en los pacientes del Grupo 1 fue de 16.6% y en los del Grupo 2 fue del 18.3%.  $p > 0.05$ . La sobrevida en los pacientes con trombólisis fue del 100% y en los de no trombólisis fue del 81%.

cer un arribo más temprano a centros con la capacidad de realizar tratamiento especializado.<sup>17-20</sup> El objetivo es disminuir la mortalidad, aun y cuando algunos estudios han mostrado una mayor mortalidad en el grupo de pacientes trombolizados, en otros se ha demostrado que esto se encuentra asociado con la familiaridad de los diversos centros con el uso de trombólisis intravenosa.<sup>7,8,21</sup> En nuestro estudio no se observó ninguna complicación en la totalidad de los pacientes estudiados, trombolizándose 5% del total de los pacientes valorados, siendo ésta una unidad familiarizada con el uso de medicamentos fibrinolíticos, principalmente en pacientes con síndromes coronarios agudos y tromboembolia pulmonar con inestabilidad hemodinámica. El porcentaje de pacientes trombolizados es semejante al reportado en otros estudios, en los cuales los rangos oscilan desde 1.12% hasta el 4.3%,<sup>20,21</sup> en este aspecto, nuestro estudio se encuentra limitado por el tamaño de la muestra.

El principal objetivo buscado en el presente estudio es la valoración de los tiempos de respuesta críticos en pacientes con evento vascular cerebral isquémico, y la búsqueda de estrategias diseñadas para su mejoría. Se observó que el retraso para un tratamiento fibrinolítico comienza en la fase previa a la llegada hospitalaria, en lo cual la única forma de incidir en ella es en la educación de los pacientes,<sup>22</sup> no muy factible en instituciones con grandes derechos habiencias o instituciones privadas, pero de potencialmente mayor impacto en poblaciones más cerradas, como en el caso de nuestra institución. Dentro de la unidad hospitalaria el principal retraso se presentó en la interpretación y valoración de la tomografía de cráneo por un neurólogo, destacándose que no se mantiene un neurólogo adscrito al Servicio de Urgencias durante las 24 h, como principal factor causal de este retraso. Las guías de manejo americanas para el evento vascular cerebral isquémico, establecen que la interpretación de la tomografía de cráneo debe de realizarse por un médico con experiencia en la interpretación de TC de cráneo, sin establecerse la especialidad que debe sustentar dicho médico.<sup>2</sup> La propuesta principal derivada de este estudio, es que tanto la valoración tomográfica e indicación de trombólisis en pacientes candidatos a ella, sean realizados por médicos especialistas con el entrenamiento y experiencia necesarias para el tratamiento de pacientes en eventos patológicos críticos, principalmente médicos intensivistas, médicos internistas, especialistas en urgencias médico-quirúrgicas, y no únicamente

por médicos neurólogos, sin excluirse la intervención de los mismos cuando las características individuales de cada caso así lo requieran.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Cornett O, Ocava L, Singh M, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Cardiol Clin* 2008;26:251-265.
2. Adams H, Zoppo G, Higashida R, et al. Guidelines for early management of Adults with Ischemic Stroke. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
3. Van der Worp H, Van Gijn J. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:572-579.
4. Hajat C, Tilling K, Stewart J, Lemic-Stojcevic N, Wolfe C. Ethnic differences in risk factors for ischemic stroke: A European Case-Control Study. *Stroke* 2004;35:1562-1567.
5. Truelsen T, Bonita R, Jamrozik K. Surveillance of stroke: a global perspective. *Int J Epidemiol* 2001;30:S11-S16.
6. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, et al. The global stroke initiative. *Lancet Neurol* 2004;3: 391-3.
7. Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients. Predictors and prognostic implications. *Neurology* 2007;68:39-44.
8. Dubinsky R, Lai S. Mortality of stroke patients treated with thrombolysis: Analysis of nationwide inpatient sample. *Neurology* 2006;66:1742-1744.
9. Schwab S, Vatankeh B, Kukla C, et al. Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
10. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach J, et al. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 5:661-667.
11. Khaja A, Grotta JC. Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet* 2007;369:319-330.
12. Schumacher C, Bateman B, Boden-Albala B, et al. Use of thrombolysis in acute ischemic stroke: Analysis of the nationwide inpatient sample 1999-2004. *Ann Emerg Med* 2007;50:99-107.
13. Broderick JP, Brott T, DeGraba T, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study experience. *Ann Emerg Med* 2005;46:243-252.
14. Kwan J, Hand P, Sandercock P. Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *Q J Med* 2004;97:273-279.
15. Morgenstern LB, Staub L, Chan W, et al. Improving delivery of acute stroke therapy. *Stroke* 2002;33:160-166.
16. American Heart Association. *Soporte vital cardiovascular avanzado*. Libro para el proveedor. 2008. Editorial Prous Science, Barcelona, España.
17. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL. Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.
18. Morris DL, Rosamond W, Madden K, Schiltz C, Hamilton S. Prehospital and emergency department delays after acute stroke. *Stroke* 2000;31:2585-2590.
19. Lindsberg PJ, Häppölä O, Kallela M, et al. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.
20. Johnston SC, Fong K, Hills N, et al. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:654-659.

21. Heuschmann P, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: The German Stroke Registers Study Group. *Stroke* 2003;34:1106-1113.
22. Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C. Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-356.

Correspondencia:

Dr. Jorge Rosendo Sánchez Medina.  
Hospital Regional PEMEX Ciudad Madero,  
Calle 10 SN, Col. Jardín 20 de noviembre,  
Cd. Madero, Tamaulipas 89440  
E-mail: jorgerosendos@aol.com  
Tel: 01 (833) 230-11-28 01 (833) 274-14 43