

## USO Y RESULTADOS DE LA FIBRINOLISIS INTRAVENOSA EN UNA UNIDAD CEREBROVASCULAR

JULIETA S. ROSALES, FEDERICO RODRIGUEZ LUCCI, SEBASTIÁN F. AMERISO

*División de Neurología Vascular, Departamento de Neurología, FLENI, Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** La fibrinólisis intravenosa con activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA) y la utilización de unidades cerradas, demostraron disminuir sustancialmente la morbimortalidad en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico (ACVi). Sin embargo, los datos publicados en Argentina son escasos. Describimos la experiencia en la utilización de fibrinólisis en pacientes con ACVi agudo antes y después de la implementación de una unidad cerebrovascular (UCV) en un Centro Integral de Neurología Vascular de la Ciudad de Buenos Aires durante 17 años. Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes consecutivos tratados con rTPA entre enero 2003 y diciembre 2019. Se evaluaron tiempos de tratamiento, de internación, complicaciones post tratamiento y discapacidad a 3 meses. Para su análisis se evaluaron los períodos pre y post apertura de la UCV, período 1 (P1 de 2003-2011) y P2 (2012 -2019). Se realizó fibrinólisis intravenosa en 182 pacientes. La apertura de UCV resultó en aumento del porcentaje de fibrinólisis sobre el total de los ACVi ingresados (4% en P1 vs. 10% en P2,  $p < 0.001$ ), acortamiento del tiempo puerta-aguja (75 minutos en P1 vs. 53 minutos en P2,  $p < 0.00001$ ) y mayor proporción de pacientes tratados dentro de los 60 minutos del ingreso hospitalario (36% en P1 vs. 76% en P2,  $p < 0.00001$ ). Además, hubo reducción de la mediana de internación de 9 días en P1 a 5 días en P2 ( $p < 0.00001$ ). En conclusión, la UCV parece optimizar la utilización de fibrinólisis en el ACVi agudo, aumentando el porcentaje de pacientes tratados, reduciendo el tiempo puerta-aguja y disminuyendo el de internación.

**Palabras clave:** fibrinólisis intravenosa, accidente cerebrovascular, unidad cerebrovascular

**Abstract** *Use and results of intravenous fibrinolysis in a stroke unit.* Intravenous fibrinolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) and use of stroke units improve morbidity and mortality in patients with acute ischemic stroke (AIS). However, data published in Argentina are scarce. We describe the experience in the use of fibrinolysis in patients with acute ischemic stroke (AIS) before and after the implementation of a stroke unit in a Comprehensive Stroke Center in Buenos Aires during the last 17 years. Retrospective analysis of consecutive patients treated with rTPA between January 2003 and December 2019. Treatment times, hospitalization time, post-treatment complications and disability at 3 months were evaluated. For the analysis, the pre and post opening periods of the stroke unit were evaluated, Period 1 (P1, from 2003 to 2011) and Period 2 (P2, from 2012 to 2019). Intravenous fibrinolysis was performed in 182 patients. Opening of the stroke unit resulted in an increase in the percentage of fibrinolysis over the total number of admitted strokes (4% in P1 vs. 10% in P2,  $p < 0.001$ ), shortening of the door-to-needle time (75 minutes in P1 vs. 53 minutes in P2,  $p < 0.00001$ ) and higher proportion of patients treated within 60 minutes of hospital admission (36% in P1 vs. 76% in P2,  $p < 0.00001$ ). In addition, there was a reduction in the median hospital stay from 9 days in P1 to 5 days in P2 ( $p < 0.00001$ ). In conclusion, stroke units seem to optimize the use of fibrinolysis in acute stroke, increasing the percentage of patients treated, reducing door-to-needle time, and reducing hospitalization time.

**Key words:** intravenous fibrinolysis, ischemic stroke, stroke unit

## PUNTOS CLAVE

- La implementación de una unidad cerebrovascular (UCV) es un abordaje multidisciplinario aplicable a la gran mayoría de los accidentes cerebrovascular- isquémicos con beneficios a corto y largo plazo.
- La internación en UCV se asocia a mayor acceso a fibrinólisis intravenosa, menor tiempo puerta-aguja, mayor proporción de pacientes tratados dentro de los 60 minutos y menor tiempo de internación.

El accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) es la primera causa de discapacidad del adulto a nivel mundial<sup>1</sup>, y una de las principales causas de mortalidad<sup>2,3</sup>. Argentina presenta prevalencia e incidencia similares a las de países desarrollados y algo diferentes (mayor prevalencia y menor incidencia) a las de países de la región, según datos recientes<sup>4,5</sup>.

Existen, además, diferencias regionales sustanciales en el manejo integral del ACVi, determinando variaciones en accesibilidad a terapias de revascularización, como la fibrinólisis intravenosa y la trombectomía mecánica (TM)<sup>1</sup>. Bolivia, Ecuador y Guatemala tienen muy pocos centros preparados para el manejo agudo del ACVi<sup>6</sup>. Chile y Brasil tienen un acceso aceptable al mismo con respecto al resto

de América Latina, con leyes que tienden a garantizar el tratamiento<sup>1,6</sup>. El registro argentino ReNaCer, en 2006, informó que solamente el 1.3% de una muestra hospitalaria retrospectiva de pacientes con ACVi agudo recibieron rTPA en Argentina<sup>7</sup>.

La fibrinólisis con rTPA es un tratamiento costo-efectivo en el ACVi agudo y su beneficio es tiempo-dependiente. Actualmente, la ventana terapéutica utilizada mundialmente es de 4,5 horas<sup>8</sup> y se está acumulando evidencia para el uso de una ventana extendida en pacientes altamente seleccionados<sup>9</sup>. Los beneficios del uso de rTPA incluyen menor tiempo de internación y rehabilitación<sup>1,10</sup>, menor discapacidad a 3 meses<sup>11</sup> y menor mortalidad a largo plazo<sup>12</sup>.

La unidad cerebrovascular (UCV) es un espacio físico cerrado y dedicado que permite un abordaje multidisciplinario, coordinado y protocolizado en la atención del accidente cerebrovascular (ACV). Su implementación en diversos países se ha asociado a disminución de la morbimortalidad, mayor uso de fibrinólisis, disminución de los tiempos asociados al manejo del ACV agudo, menor tiempo de internación, aumento de egresos hospitalarios al hogar y menor tasa de complicaciones infecciosas y no infecciosas<sup>13,14</sup>. El efecto positivo se mantiene a 10 años de seguimiento<sup>15</sup>. Los beneficios de la atención en una UCV son aplicables a la gran mayoría de los pacientes con ACVi, en tanto que no más de 25% y 10% son candidatos a fibrinólisis y trombectomía mecánica (TM) respectivamente<sup>16</sup>.

Los países de altos ingresos cuentan con mayor acceso a UCV que los de bajos y medianos ingresos. En países escandinavos 60-70% de los pacientes con ACVi son asistidos en UCV, 30-36% en Reino Unido y Alemania, 10% en Italia y Francia<sup>17</sup>, 19% en Australia<sup>18</sup>, 45% en EE.UU.<sup>19</sup> y 18% en Canadá<sup>20</sup>. En Argentina, el estudio ReNaCer comunicó un 5.7% de acceso a UCV, todas ubicadas en la ciudad de Buenos Aires<sup>7</sup>, el porcentaje en el resto del país probablemente sea sustancialmente menor. Existen escasos datos publicados sobre los resultados de la implementación de UCV en nuestro medio<sup>21</sup>.

El objetivo de este trabajo es describir la experiencia del uso de fibrinólisis intravenosa en el ACVi agudo durante los últimos 17 años en un servicio de neurología vascular de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y determinar el efecto de la implementación de una UCV en estos pacientes.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional mediante revisión de historias clínicas de pacientes consecutivos mayores de 18 años internados con diagnóstico de ACVi tratados con rTPA, en el período comprendido entre enero del 2003 y diciembre del 2019. Se excluyeron imitadores del ACV (crisis epilépticas, aura migrañosa, trastornos conversivos entre otros) y ACVi sin seguimiento posterior. En nuestra institución,

desde 1996, todos los pacientes son registrados en una base de datos prospectiva de ACV.

Se registraron variables demográficas, subtipo etiológico de ACVi clasificado por TOAST<sup>22,23</sup>, tiempos prehospitalarios (inicio de los síntomas hasta la llegada a la institución), tiempo puerta-aguja (desde la llegada a la institución hasta el bolo de rTPA IV) y ventana (desde el inicio de los síntomas hasta bolo de rTPA IV). La estimación de la gravedad del compromiso neurológico se realizó mediante la escala *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) y la discapacidad previa y a 3 meses con *Modified Rankin Scale* (mRS).

Se registró mortalidad intrahospitalaria, complicaciones hemorrágicas: intracraneales (síntomáticas y asintomáticas) y sistémicas (epistaxis, gingivorragia, hemorragia digestiva, etc.). Se definió hemorragia intraparenquimatosa sintomática (HIPs) acorde a los criterios del estudio ECAS III<sup>24</sup>. La evolución funcional a 3 meses se estableció mediante NIHSS y mRS. Se consideró respuesta satisfactoria al tratamiento fibrinolítico un mRS de 0 o 1 a los 3 meses. Previa a la apertura de la UCV en 2012, la mayoría de las pacientes con ACVi se internaban en la unidad de terapia intensiva (UTI), luego de la apertura solo aquellos con infartos extensos, deterioro del sensorio, requerimiento de intubación oro traqueal o realización de TM, ingresaron a UTI. Además, se registraron días de internación y complicaciones no hemorrágicas (infecciones, trombosis venosa profunda, síndrome confusional, retención aguda de orina, hiponatremia sintomática, etc.).

Para el análisis se dividió a la población entre aquellos tratados antes y después de la apertura de la UCV. El primer período comprendió 9 años, de enero de 2003 a diciembre de 2011 (P1 o pre-UCV) y el segundo 8 años, de enero de 2012 a diciembre de 2019 (P2 o post-UCV). El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestra institución.

Para el análisis estadístico, las medias, desvíos estándar y medianas, se calcularon para variables continuas y las frecuencias para dicotómicas. Las variables continuas se compararon con test t y las categóricas fueron comparadas con test exacto de Fisher. Se consideraron estadísticamente significativas diferencias  $p < 0.05$ .

## Resultados

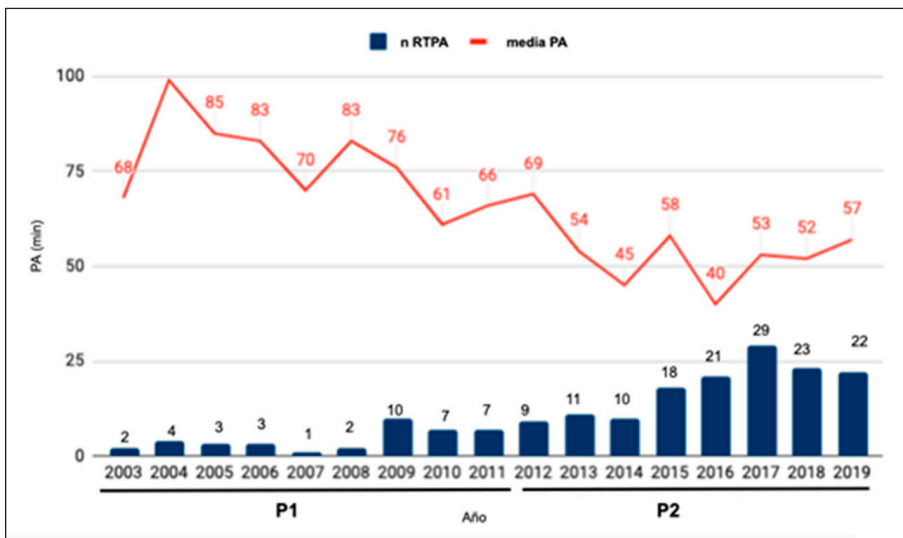
Se incluyeron 182 pacientes que recibieron rTPA, 65 eran mujeres, edad media  $69 \pm 14$  años. En el período P1 se trataron 39 pacientes y en P2 143. En la Tabla 1 se resumen las características de los pacientes en ambos períodos. En la Figura 1 se muestran los casos por año y los tiempos puerta-aguja en ambos períodos. En la Tabla 2 se detallan los tiempos de tratamiento, complicaciones y estadía hospitalaria en ambos períodos. En el análisis comparativo entre períodos hubo un aumento significativo en la proporción de pacientes que recibieron rTPA tras la apertura de la UCV (4% en P1 vs. 10% en P2,  $p < 0.001$ ). Hubo descenso en la media de tiempo puerta-aguja ( $75 \pm 33$  minutos en P1 vs.  $53 \pm 31$  minutos P2,  $p < 0.00001$ ) y una mayor proporción de tratados dentro de los 60 minutos del ingreso hospitalario (36% en P1 vs. 76% en P2,  $p < 0.00001$ ). No hubo diferencias significativas en la media de tiempo de ventana entre ambos períodos ( $180 \pm 35$  minutos en P1 y  $181 \pm 61$  minutos en P2), posiblemente asociado a un aumento en los tiempos prehospitalarios en P2. El subtipo etiológico que más frecuentemente

TABLA 1.- Datos demográficos y etiológicos de la población

	Total (182)	P1 (39)	P2 (143)	p
Mujeres/hombres (n)	65/117	16/23	49/94	NS
Edad (años, media $\pm$ DS)	69 $\pm$ 14	65 $\pm$ 17	70 $\pm$ 14	NS
NIHSS ingreso (media $\pm$ DS)	9 $\pm$ 7	10 $\pm$ 5	9 $\pm$ 7	NS
mRS previo (media $\pm$ DS)	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	NS
Subtipo ACV clasificado por TOAST (n)				
Gran vaso	18	4	14	NS
Pequeño vaso	10	2	8	NS
Cardioembolia	69	18	51	NS
Otras etiologías	22	6	16	NS
Indeterminado	63	9	54	NS
Evolución a 3 meses				
NIHSS 3 meses (media $\pm$ DS)	2 $\pm$ 3	2 $\pm$ 2	2 $\pm$ 3	NS
mRS 3 meses (media $\pm$ DS)	1 $\pm$ 2	2 $\pm$ 2	1 $\pm$ 2	NS
NIHSS 0-1 a 3 meses (%)	47	41	49	NS
mRS 0-1 a 3 meses (%)	55	51	56	NS
Mortalidad a 3 meses (%)	3	3	3	NS

n: número; P1: período 1; P2: período 2; DS: desvío standard; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; mRS: Modified Rankin Scale; ACV: accidente cerebrovascular

Fig. 1.- Número de pacientes tratados con activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA) (barras) y media en minutos de tiempos puerta-aguja (línea) por año y períodos pre y post apertura de una Unidad Cerebrovascular (2003-2012 y 2013-2019)



n: número; rTPA: activador del plasminógeno tisular recombinante; P1: período 1; P2: período 2; PA: tiempo puerta aguja

recibió rTPA en ambos períodos fue el cardioembólico (46% y 36% respectivamente) seguido por indeterminados (23% y 38%). El NIHSS al ingreso no varió (10  $\pm$  5 en P1 y 9  $\pm$  7 en P2); así como tampoco el mRS previo al ACV (0  $\pm$  1 en P1 y 1  $\pm$  1 en P2). No hubo diferencias

en cuanto a mortalidad intrahospitalaria, transformación hemorrágica sintomática ni en complicaciones sistémicas a 3 meses entre ambos grupos. La mediana de tiempo de internación en la institución fue 9 días en P1 y 5 días en P2 ( $p < 0.0001$ ).

TABLA 2.– Tiempos y complicaciones en pacientes tratados con activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA)

	Total (182)	P1 (39)	P2 (143)	p
Tiempos (min)				
Prehospitalario (media $\pm$ DS)	125 $\pm$ 59	106 $\pm$ 43	129 $\pm$ 61	< 0.05
Ventana (media $\pm$ DS)	181 $\pm$ 59	180 $\pm$ 35	181 $\pm$ 61	NS
Puerta-aguja (media $\pm$ DS)	57 $\pm$ 33	75 $\pm$ 33	53 $\pm$ 31	< 0.00001
Puerta-aguja < 60 min (%)	67	36	76	< 0.00001
Complicaciones intrahospitalarias (n)				
Mortalidad	5	0	5	NS
Hemorragia intracraneal sintomática	7	2	5	NS
Complicaciones intrahospitalarias	49	12	37	NS
Estadía hospitalaria				
Días (mediana)	6	9	5	< 0.00001

## Discusión

Tras la apertura de la UCV en 2012 se evidenció un aumento significativo en la frecuencia de uso de rTPA IV, descenso del tiempo puerta aguja, incremento en la proporción de pacientes que accedieron a la terapéutica dentro de los 60 minutos del ingreso hospitalario y un descenso del número de días de internación.

Nuestro estudio aporta nueva información a los escasos datos previos sobre el uso de rTPA e implementación de UCV en Argentina. El impacto beneficioso de las UCV en el uso de rTPA ha sido demostrado en otros países<sup>14,18</sup>. Altos niveles de evidencia sustentan el tratamiento y manejo agudo del ACVi en estos ámbitos<sup>8</sup>. Sin embargo, su existencia no está extendida globalmente en contraposición a lo sucedido con el infarto agudo de miocardio y las unidades coronarias<sup>25</sup>.

En tiempos en que se ha agregado la TM a los instrumentos efectivos de tratamiento, las UCV permanecen como la única herramienta aplicable a casi la totalidad de los pacientes, en tanto que solo 25% y 10% de los pacientes son candidatos a rTPA IV y TM, respectivamente<sup>16</sup>; teniendo por lo tanto las UCV un beneficio absoluto similar al rTPA<sup>26</sup>.

Este trabajo confirma informes previos en otros países que mostraron mayor tasa de utilización de rTPA en pacientes asistidos en UCV<sup>27</sup>, menor tiempo puerta-aguja y menor estadía hospitalaria<sup>28-34</sup>.

Nuestra población es comparable a la de los estudios NINDS<sup>11</sup> y ECAS III<sup>24</sup> en distribución de sexo, edad y subtipos etiológicos. En nuestro centro el porcentaje de HIPs fue 4.5% vs. 6.4 y 2.4% comunicados en NINDS y ECAS III, respectivamente. Nuestra mortalidad intrahospitalaria de 3,2% fue sustancialmente menor que en los estudios NINDS (17%) y ECAS III (7.7%). A diferencia de otras publicaciones, en nuestro grupo de pacientes no encontramos diferencias en mortalidad tras la apertura

de la UCV. Govan y col., mostraron una disminución de la mortalidad de 28% a 4 meses y de 21% al año<sup>35</sup>, fenómeno confirmado también por otros autores<sup>13, 23, 28, 34-37</sup>. Es posible que la protocolización de admisión en UTI de los pacientes con ACVi graves a lo largo de ambos períodos, influya en la falta de cambios en la mortalidad y complicaciones graves en nuestra institución. En contraposición a otras series, no observamos cambios en la tasa de complicaciones intrahospitalarias graves<sup>23,28, 34-37</sup>.

Luego de la apertura de la UCV, la media de ventana terapéutica en nuestro centro fue 181 minutos, mayor al estudio SITS en Europa (140 minutos)<sup>38</sup> pero algo menor que en Chile (194 minutos)<sup>39</sup> y Brasil (195 minutos)<sup>40</sup>. La media de tiempo puerta-aguja luego de la apertura de la UCV en nuestro centro fue 52 minutos, inferior al SITS (68 minutos) y a las 2 series sudamericanas (87 minutos y 89 minutos respectivamente)<sup>38-40</sup>.

En nuestro estudio, el descenso del tiempo puerta-aguja no fue acompañado por un descenso del tiempo de ventana terapéutica, lo que sugiere persistencia y/o incremento de las demoras en el tiempo prehospitalario.

En conclusión, nuestra experiencia institucional aporta evidencia local a la vasta casuística mundial que demuestra una robusta mejora y optimización del manejo del ACVi agudo en el ámbito de las UCV con aumento de la tasa de uso de fibrinólisis, reduciendo en forma significativa el tiempo puerta-aguja y disminuyendo el tiempo de internación.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Durai Pandian J, Padma V, Vijaya P, Sylaja PN, Murthy JM. Stroke and thrombolysis in developing countries. *Int J Stroke* 2007; 2: 17-26.
2. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015; 386: 1698-706.

3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e67-e492.
4. Bahit MC, Coppola ML, Riccio PM, et al. First-ever stroke and transient ischemic attack incidence and 30-day case-fatality rates in a population-based study in Argentina. *Stroke* 2016; 47: 1640-2.
5. Ameriso SF, Gomez-Schneider MM, Hawkes MA, et al. Prevalence of stroke in Argentina: A door-to-door population-based study (EstEPA). *Int J Stroke* 2020; 1747493020932769. doi: 10.1177/1747493020932769. Online ahead of print.
6. Martins SCO, Sacks C, Hacke W, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet* 2019; 18: 674-83.
7. Sposato L, Esnaola MM, Cirio JJ, et al. Acute ischemic stroke treatment in Argentina. ReNACer: Argentinean Stroke Registry. *Stroke* 2006; 37: 657-8.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: 344-418.
9. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 H and Wake-Up Stroke using perfusion imaging: A systematic review and meta-Analysis of individual patient data parsons. *Lancet* 2019; 394: 139-47.
10. Boudreau DM, Guzauskas GF, Chen E, et al. Cost-effectiveness of recombinant tissue-type plasminogen activator within 3 hours of acute ischemic stroke: current evidence. *Stroke* 2014; 45: 3032-9
11. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
12. Murrel W, Rudd A, Wolfe CDA, Douiri A. Long-term survival after intravenous thrombolysis for ischemic stroke: A propensity score-matched cohort with up to 10-year follow-up. *Stroke* 2018; 49: 607-13.
13. Stroke Unit Trialists. Collaboration. A collaborative systematic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. *Br Med J* 1997; 314: 1151-9.
14. Rønning OM, Guldvog B. Stroke units versus general medical wards. II: Neurological deficits and activities of daily living: a quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1998; 29: 586-90.
15. Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, Lowe D, Pearson MG. Stroke Unit care and outcome results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales, and Northern Ireland). *Stroke* 2005; 36: 103-6
16. Leira EC, Sean I. Savitz. In the era of thrombectomy, let us also protect the majority of patients with stroke who only require medical treatment! *Stroke* 2018; 49: 1538-40.
17. Rudd AG, Matchar DB: Health policy and outcome research in stroke. *Stroke* 2004; 35: 397-400.
18. Cadilhac DA, Lalor EE, Pearce DC, Levi CR, Donnan GA. Access to stroke care units in Australian public hospitals: facts and temporal progress. *Int Med J* 2006; 36: 700-4.
19. Goldstein LB, Hey LA, Laney R. North Carolina stroke prevention and treatment facilities survey. Statewide availability of programs and services. *Stroke* 2000; 31: 66-70.
20. Kapral MK, Laupacis A, Phillips SJ, Silver FL, Hill MD, Fang J, Richards J, Tu JV; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Stroke care delivery in institutions participating in the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke* 2004; 35: 1756-62
21. Pigretti SG, Alet MJ, Mamani CE, et al. Consensus on acute ischemic stroke. *Medicina (B Aires)* 2019; 79: 1-46.
22. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An Updated definition of stroke for the 21st century a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064-89.
23. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
24. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29.
25. Fuentes B, Díez-Tejedor E. Stroke Units: many questions, some answers. *Int J Stroke* 2009; 4: 28-37.
26. Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457-63.
27. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD000197.
28. Strand T, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Lithner F, Wester PO. A nonintensive stroke unit reduces functional disability and the need for long-term hospitalization. *Stroke* 1985; 16: 29-34.
29. Strand T, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Lithner F, Wester PO. Stroke unit care – who benefits? Comparisons with general medical care in relation to prognostic indicators on admission. *Stroke* 1986; 17: 377-81.
30. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke* 1991; 22: 1026-31.
31. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997; 28: 1861-6.
32. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke* 1999; 30: 1524-7.
33. Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Donaldson N, Swift CG. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 894-9.
34. Fuentes B, Díez-Tejedor E, Ortega-Casarrubios MA, Martínez P, Lara M, Frank A. Consistency of the benefits of stroke units over years of operation: an 8-year effectiveness analysis. *Cerebrovasc Dis* 2006; 2: 173-9.
35. Govan L, Langhorne P, Weir CJ. Stroke Unit Trialists Collaboration. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: further analysis of a systematic review. *Stroke* 2007; 38: 2536-40.
36. Drake WE, Hamilton MJ, Carlsson M, Blumenkrantz J. Acute stroke management and patient outcome: the value of Neurovascular Care Units (NCU). *Stroke* 1973; 4: 933-45.
37. Evans A, Perez I, Harraf F, et al. Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001; 358: 1586-92.
38. 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: 275-82.
39. Guevara O C, Bulatova K, Aravena F, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke: Experience in 54 patients. *Rev Med Chil* 2016; 144: 434-41.
40. 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; 72: 368-72.