

Artículo original

Hemorragia cerebral asociada al activador plasminógeno cerebral en el ictus isquémico agudo en pacientes suramericanos

Cerebral hemorrhage associated with cerebral plasminogen activator in acute ischemic stroke in South American patients

Hemorragia cerebral associada ao ativador do plasminogênio cerebral em acidente vascular cerebral isquêmico agudo em pacientes sul-americanos

Juan Sebastián Theran León

Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia / jtheran554@unab.edu.co

 <https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Luis Andrés Dulcey Sarmiento

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia / luismedintcol@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Jaime Alberto Gómez Ayala

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia / jgomez608@unab.edu.co

 <https://orcid.org/0000-0002-1103-9598>

Valentina Cabrera Peña

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia / valecilla19@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-8815-0104>

Rafael Guillermo Paraes Strauch

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia / rafaelparaes1999@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-7887-5611>

Edgar Camilo Blanco Pimiento

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia / eblanco186@unab.edu.co

 <https://orcid.org/0000-0002-5999-4818>

María Paula Ciliberti Artavia

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia / mciliberti@unab.edu.co

 <https://orcid.org/0000-0002-0938-0981>

Juan Camilo MartínezUniversidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia / jmartinez347@unab.edu.co <https://orcid.org/0009-0002-9940-0153>**Juan Camilo Mayorca**Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia / jmayorca@unab.edu.co <https://orcid.org/0009-0006-3437-5216>**María Alejandra Cala**Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia / mcala141@unab.edu.co <https://orcid.org/0000-0002-2406-6763>*Recibido el 10/7/2023, aprobado el 12/9/2023, publicado el 29/9/2023***Resumen**

El ictus isquémico tiene mal pronóstico y la transformación hemorrágica tras la trombólisis intravenosa puede aumentar la morbimortalidad. El presente estudio tuvo por objetivo investigar los principales factores asociados al desarrollo de hemorragia cerebral en el contexto de trombólisis farmacológica en una cohorte latinoamericana, en una unidad de cuidados neurocríticos. Se realizó un análisis retrospectivo de los factores de riesgo relacionados y reclutados. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA para las variables cuantitativas, y chi-cuadrado para las variables cualitativas. Se estudiaron 52 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo, tratados con activador del plasminógeno de tipo tisular recombinante (rt-PA) dentro de las 4.5 h posteriores al inicio de los síntomas. Los resultados mostraron que, la edad ≥ 70 años, el tabaquismo, la fibrilación auricular, la puntuación NIHSS antes de la trombólisis ≥ 20 y la presión sistólica al ingreso y a las 2 h después de la trombólisis (mmHg) ≥ 160 aumentaron los riesgos de transformación hemorrágica, después de la administración de rt-PA. Conclusiones: una mejor caracterización de los pacientes permitirá dirigir estrategias poblacionales en estas cohortes de forma más individualizada, para así reducir la morbimortalidad de estos pacientes, estratificándolos adecuadamente acorde a sus características.

Palabras clave: accidente cerebrovascular, trombólisis intravenosa, hemorragia cerebral.

Abstract

Ischemic stroke has a poor prognosis and hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis may increase morbidity and mortality. The present study aimed to investigate the main factors associated with the development of cerebral hemorrhage in the context of pharmacological thrombolysis in a Latin American cohort, in a neurocritical care unit. A retrospective analysis of related and enrolled risk factors was performed. Statistical analysis was performed by ANOVA for quantitative variables, and chi-square for qualitative variables. Fifty-two patients with acute ischemic stroke treated with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) within 4.5 h after symptom onset were studied. Results showed that, age ≥ 70 years, smoking, atrial fibrillation, NIHSS score before thrombolysis ≥ 20 and systolic pressure on admission and at 2 h after thrombolysis (mmHg) ≥ 160 increased the risks of hemorrhagic transformation, after rt-PA administration. Conclusions: a better characterization of the patients will allow us to direct population strategies in these cohorts in a more individualized manner, thus reducing the morbimortality of these patients, stratifying them appropriately according to their characteristics.

Key words: stroke, intravenous thrombolysis, cerebral hemorrhage.

Resumo

O AVC isquêmico tem um prognóstico ruim e a transformação hemorrágica após a trombólise intravenosa pode aumentar a morbidade e a mortalidade. O presente estudo teve como objetivo investigar os principais fatores associados ao desenvolvimento de hemorragia cerebral no contexto da trombólise farmacológica em uma coorte latino-americana em uma unidade de cuidados neurocríticos. Foi realizada uma análise retrospectiva dos fatores de risco relacionados e recrutados. A análise estatística foi realizada usando ANOVA para variáveis quantitativas e qui-quadrado para variáveis qualitativas. Foram estudados 52 pacientes com AVC isquêmico agudo tratados com ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) dentro de 4,5 horas após o

início dos sintomas. Os resultados mostraram que a idade ≥ 70 anos, o tabagismo, a fibrilação atrial, a pontuação NIHSS antes da trombólise ≥ 20 e a pressão sistólica na admissão e 2 horas após a trombólise (mmHg) ≥ 160 aumentaram os riscos de transformação hemorrágica após a administração de rt-PA. Conclusões: uma melhor caracterização dos pacientes nos permitirá direcionar estratégias populacionais nessas coortes de forma mais individualizada, a fim de reduzir a morbidade e a mortalidade desses pacientes, estratificando-os adequadamente de acordo com suas características.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral, trombólise intravenosa, hemorragia cerebral.

Introducción

El accidente cerebrovascular isquémico es una enfermedad común con una alta morbilidad y mortalidad. A menudo tiene un mal pronóstico y conlleva una carga cada vez mayor para las familias y la sociedad (Modrego, 2019). La trombólisis intravenosa con activador del plasminógeno de tipo tisular recombinante (rt-PA) es un enfoque eficaz para tratar el accidente cerebrovascular isquémico agudo. Sin embargo, la transformación hemorrágica (TH) tras la trombólisis intravenosa puede aumentar la mortalidad de los pacientes con ictus isquémico (Charbonnier *et al.*, 2020).

La TH se refiere a la hemorragia intracerebral accidental después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo, que es una complicación común para los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (Tsivgoulis *et al.*, 2021). Los hematomas parenquimatosos hasta las petequias pequeñas son parte del espectro de la TH. La proporción de TH que se presenta después de un ictus isquémico agudo oscila entre el 8.5 % y el 30 %, de los cuales entre 2.1 % y el 9.4 % son sintomáticas (Berge *et al.*, 2021; Toyoda *et al.*, 2019; Alamowitch *et al.*, 2023).

La metaloproteinasa de matriz y la fibronectina celular, que se consideran biomarcadores de daño endotelial, pueden actuar como predictores de TH después de la trombólisis intravenosa (Han *et al.*, 2022). Estos biomarcadores en suero mejoran la capacidad de predicción de la TH. Se reporta que la asociación de metaloproteinasa de matriz y fibronectina celular puede mejorar la capacidad

predictiva de TH relevante, sugiriéndose que el análisis de varios biomarcadores puede ser necesario para lograr la precisión requerida para que estos biomarcadores sean aplicables (Botelho *et al.*, 2022). Por lo tanto, encontrar nuevos biomarcadores que sean aplicables en la práctica clínica es de gran importancia.

Las caveolinas, que se componen de caveolina-1, caveolina-2, caveolina-3, son proteínas estructurales de las caveolas (Lin *et al.*, 2022). La caveolina-2 se expresa principalmente con la caveolina-1, mientras que la caveolina-3 se expresa específicamente en el músculo esquelético (Bagoly *et al.*, 2019). La caveolina-1 y la caveolina-2 pueden modular la permeabilidad de la barrera hematoencefálica de ratas con isquemia cerebral y glioma (Zhou *et al.*, 2019; Evans *et al.*, 2022; Ng *et al.*, 2019). Además, la caveolina-1 puede regular la permeabilidad endotelial después de un accidente cerebrovascular isquémico (Herath *et al.*, 2021). El nivel de caveolina-1 en suero también es un predictor importante de TH después de la administración de rt-PA (Nordanstig *et al.*, 2021).

A raíz, este estudio tuvo como objetivo investigar los principales factores asociados al desarrollo de hemorragia cerebral en el contexto de trombólisis farmacológica en una cohorte latinoamericana, en una unidad de cuidados neurocríticos.

Materiales y métodos

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética del hospital latinoamericano donde fue desarrollado. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes o sus familiares. Prospectivamente, en este estudio se incluyeron 52 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con rt-PA dentro de las 4.5 horas, entre 2020 y 2022. Los pacientes con inflamación conocida, enfermedades tumorales o infecciosas, pacientes que requiriesen de trombectomía y la falta de disponibilidad de muestras de sangre fueron excluidos.

Al ingreso, se registraron datos demográficos, y se incluyeron antecedentes, comorbilidad, tratamiento médico previo al ingreso y los indicadores patológicos. Las muestras de sangre para el análisis químico general se obtuvieron de los pacientes a su llegada al hospital. Se realizó una

tomografía computarizada (TC) craneal de perfusión multimodal antes de la administración de rt-PA, y una TC craneal simple a las 24-36 h para la evaluación de la TH, que se clasificó como infarto hemorrágico tipo 1 y 2, y hemorragia parenquimatosa tipo 1 y 2. Se obtuvieron muestras de sangre de pacientes antes de la administración de rt-PA. A continuación, las muestras de sangre se centrifugaron y el suero se almacenó a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su análisis.

Se utilizó el software estadístico SPSS 22 para apoyar el análisis de datos. Los datos se mostraron como valores porcentuales y números absolutos. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba t de Student, y se empleó la prueba de chi-cuadrado para el análisis univariado. Se utilizaron regresiones logísticas multivariantes para analizar la relación entre el trastorno de hiperactividad y los factores de riesgo. Se usó la prueba T para evaluar el efecto estadístico de cada factor en la regresión logística multivariante, y la prueba f para la regresión logística multivariante completa. Se estableció el modelo multifactorial final mediante regresión paso a paso, y se consideró estadísticamente significativo $p \leq 0.05$.

Resultados y discusión

Análisis de variables después de la administración de rt-PA

En este estudio se incluyeron, retrospectivamente, 52 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con rt-PA dentro de las 4.5 h del hospital donde se desarrolló el estudio. Estos pacientes se dividieron en dos grupos (grupo con hemorragia y grupo sin hemorragia). Hay 12 pacientes en el grupo de hemorragia y 40 pacientes en el grupo sin hemorragia. Los resultados del análisis univariado mostraron que la edad avanzada, el índice de masa corporal alto y el tabaquismo aumentaron la tasa de incidencia de hemorragia tras la trombólisis (tabla 1).

La fibrilación auricular, el alto nivel de proteína C reactiva hipersensible, el alto nivel de ácido úrico, la puntuación NIHSS alta antes de la trombólisis y la presión sistólica alta 2 h después de la trombólisis (especialmente más de 160 mmHg) también aumentaron el riesgo de hemorragia cerebral.

Tabla 1

Análisis univariado comparando pacientes con y sin hemorragia.

	Grupo hemorragia (n = 12)	Grupo sin hemorragia (n = 40)	Valor p
Información básica			
Género			0.65
Masculino	5	28	-
Femenino	7	12	-
Edad	71.24 ± 6.52	61.43 ± 4.21	0.042
Índice IMC	32.59 ± 7.54	24.6 ± 3.47	<0.0001
Factor de riesgo			
Tabaquismo	8	5	0.023
Consumo de alcohol	3	11	0.3984
Hiperlipidemia	10	26	0.195
Diabetes	9	3	0.062
Enfermedad valvular	4	2	0.8646
Fibrilación auricular	8	3	0.0205
Indicadores patológicos			
Presión sistólica antes de la trombólisis (mmHg)	162.79 ± 25.92	132.54 ± 19.85	0.025
Presión diastólica antes de la trombólisis (mmHg)	105.42 ± 12.23	92.47 ± 8.92	0.268
Glucosa en sangre antes de la trombólisis (mg/dL)	109.56 ± 28.59	94.62 ± 16.45	0.498
Puntuación NIHSS antes de la trombólisis	20.72 ± 6.49	16.25 ± 3.86	<0.0001
Plaquetas antes de la trombólisis (×10 ⁹ /L)	262.55 ± 48.47	229.65 ± 42.79	0.601
Presión sistólica a las 2 h de la trombólisis (mmHg)	162.49 ± 13.82	142.75 ± 13.61	<0.0001
Presión diastólica a las 2 h de la trombólisis (mmHg)	98.22 ± 11.24	89.42 ± 7.95	0.429

Análisis de regresión logística multivariable de hemorragia cerebral después de la administración de rt-PA

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante utilizando la TH como variable de respuesta. El método de regresión paso a paso finalizó los elementos contenidos en el modelo. La edad ≥ 70 años, el tabaquismo, la fibrilación auricular, la puntuación NIHSS antes de la trombólisis ≥ 20 y la presión sistólica al ingreso y 2 h después de la trombólisis (mmHg) ≥ 160 aumentaron los riesgos de TH, después de la administración de rt-PA. El AUC del modelo de regresión logística múltiple es de 0.954, lo que demuestra la fiabilidad y racionalidad del modelo, como se observa en la tabla 2.

Tabla 2

Análisis de regresión logística multivariante de factores de riesgo para TH al momento de la trombólisis.

Índice	RR (95% IC)
Edad ≥ 70	3.42 (2.24-4.26)
Tabaquismo	1.6 (1.2-2.35)
Fibrilación auricular	2.66 (2.15-3.29)
Puntuación NIHSS antes de la trombólisis ≥ 20	6.429 (4.32-8.95)
Presión sistólica al inicio de la trombólisis (mmHg)	4.2 (3.09-5.62)
Presión sistólica a las 2 h de la trombólisis (mmHg)	7.495 (5.48-9.16)

Tras la aplicación de trombólisis, la TH es una complicación del ictus isquémico agudo (Koga *et al.*, 2020). Sin embargo, los factores de riesgo y los factores predictivos de TH de ictus isquémico no están claros para ciertos grupos poblacionales. Estudios previos identificaron muchos factores de riesgo para la TH después de la trombólisis intravenosa, incluidos el tabaquismo, la diabetes mellitus, la fibrilación auricular, la hipertensión, los niveles de glucosa en suero y los antecedentes de accidente cerebrovascular (Fu *et al.*, 2022). El control de los niveles absolutos de presión arterial y la variabilidad de la presión arterial pueden ser objetivos terapéuticos, tal y como refieren Sandset *et al.* (2021), Rotimi *et al.* (2020) y Sykora *et al.* (2020).

Conclusiones

En el presente estudio se encontró que la edad ≥ 70 años, el tabaquismo, la fibrilación auricular, el puntaje NIHSS antes de la trombólisis ≥ 20 y la presión sistólica alta antes y 2 h después de la trombólisis fueron factores de riesgo para TH asociado a la trombólisis intravenosa con rt-PA. Estos hallazgos pueden sugerir la influencia de las fluctuaciones de la presión arterial en el resultado del accidente cerebrovascular y el curso de la enfermedad.

Una limitación de este estudio es su diseño retrospectivo de centro único, que puede haber resultado en un sesgo de selección. Además, los altos niveles de glucosa al ingreso, el tiempo de inicio del tratamiento y la rigidez arterial también son posibles factores adicionales que pueden contribuir a la aparición de la transformación hemorrágica. Estos resultados dan soporte a futuras investigaciones encaminadas a validar predictores más individualizados en cohortes latinoamericanas, frente a este catastrófico evento denominado hemorragia cerebral tras la trombólisis.

Los autores de la investigación alientan la realización de estudios de este tipo en nuestras latitudes para dar respuesta a las interrogantes aquí planteadas, así como las que puedan surgir a lo largo del tiempo.

Referencias bibliográficas

Alamowitch, S., Turc, G., Palaiodimou, L., Bivard, A., Cameron, A., De Marchis, G. M., Fromm, A., Kõrv, J., Roaldsen, M. B., Katsanos, A. H., & Tsivgoulis, G. (2023). European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*, 8(1), 8–54. <https://doi.org/10.1177/23969873221150022>

Bagoly, Z., Szegedi, I., Kálmándi, R., Tóth, N. K., & Csiba, L. (2019). Markers of coagulation and fibrinolysis predicting the outcome of acute ischemic stroke thrombolysis treatment: A review of the literature. *Frontiers in Neurology*, 10, 513. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00513>

- Berge, E., Whiteley, W., Audebert, H., De Marchis, G. M., Fonseca, A. C., Padiglioni, C., de la Ossa, N. P., Strbian, D., Tsvigoulis, G., & Turc, G. (2021). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*, 6(1), I–LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
- Botelho, A., Rios, J., Fidalgo, A. P., Ferreira, E., & Nzwalo, H. (2022). Organizational factors determining access to reperfusion therapies in ischemic stroke-systematic literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(23). <https://doi.org/10.3390/ijerph192316357>
- Charbonnier, G., Bonnet, L., Biondi, A., & Moulin, T. (2020). Intracranial bleeding after reperfusion therapy in acute ischemic stroke. *Frontiers in Neurology*, 11, 629920. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.629920>
- Evans, N. R., Sibson, L., Day, D. J., Agarwal, S., Shekhar, R., & Warburton, E. A. (2022). Hyperacute stroke thrombolysis via telemedicine: a multicentre study of performance, safety and clinical efficacy. *BMJ Open*, 12(1), e057372. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057372>
- Fu, Q., Wang, X., Zhang, D., Shi, L., Wang, W., Guo, Z., Shan, P., Chen, G., & Feng, Z. (2022). Improving thrombolysis for acute ischemic stroke: The implementation and evaluation of a theory-based resource integration project in China. *International Journal of Integrated Care*, 22(1), 9. <https://doi.org/10.5334/ijic.5616>
- Han, T. S., Gulli, G., Fry, C. H., Affley, B., Robin, J., Fluck, D., Kakar, P., & Sharma, P. (2022). Adverse consequences of immediate thrombolysis-related complications: a multi-centre registry-based cohort study of acute stroke. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 53(1), 218–227. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02523-2>
- Herath, H. M. M. T. B., Rodrigo, C., Alahakoon, A. M. B. D., Ambawatte, S. B., Senanayake, S., Senanayake, B., & Fernando, A. (2021). Outcomes of stroke patients undergoing thrombolysis in Sri Lanka; an observational prospective study from a low-middle income country. *BMC Neurology*, 21(1), 434. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02475-3>

- Koga, M., Yamamoto, H., Inoue, M., Asakura, K., Aoki, J., Hamasaki, T., Kanzawa, T., Kondo, R., Ohtaki, M., Itabashi, R., Kamiyama, K., Iwama, T., Nakase, T., Yakushiji, Y., Igarashi, S., Nagakane, Y., Takizawa, S., Okada, Y., Doijiri, R., ... THAWS Trial Investigators. (2020). Thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg for stroke with unknown time of onset: A randomized controlled trial: A randomized controlled trial. *Stroke, a Journal of Cerebral Circulation*, 51(5), 1530–1538. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028127>
- Lin, S.-F., Chen, C.-F., Hu, H.-H., Ho, B.-L., Chen, C.-H., Chan, L., Lin, H.-J., Sun, Y., Lin, Y.-Y., Chen, P.-L., Lin, S.-K., Wei, C.-Y., Lin, Y.-T., Lee, J.-T., Chao, A.-C., & Taiwan Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke Study Group *. (2022). Comparison of different dosages of alteplase in atrial fibrillation-related acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis: A nationwide, multicenter, prospective cohort study in Taiwan. *Journal of the American Heart Association*, 11(3), e023032. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023032>
- Modrego, P. J. (2019). The risk of symptomatic intracranial hemorrhage after thrombolysis for acute stroke: Current concepts and perspectives. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 22(3), 336–340. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_323_18
- Ng, S. H.-X., Wong, A. W. K., Chen, C. H., Tan, C. S., Müller-Riemenschneider, F., Chan, B. P. L., Baum, M. C., Lee, J.-M., Venketasubramanian, N., & Koh, G. C.-H. (2019). Stroke factors associated with thrombolysis use in hospitals in Singapore and US: A cross-registry comparative study. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 47(5–6), 291–298. <https://doi.org/10.1159/000502278>
- Nordanstig, A., Curtze, S., Gensicke, H., Zinkstok, S. M., Erdur, H., Karlsson, C., Karlsson, J.-E., Martinez-Majander, N., Sibolt, G., Lyrer, P., Traenka, C., Baharoglu, M. I., Scheitz, J. F., Bricout, N., Hénon, H., Leys, D., Eskandari, A., Michel, P., Hametner, C., ... EVA-TRISP Investigators. (2021). EndoVascular treatment and Thrombolysis for Ischemic Stroke Patients (EVA-TRISP) registry: basis and methodology of a pan-European

prospective ischaemic stroke revascularisation treatment registry. *BMJ Open*, 11(8), e042211. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042211>

Rotimi, O. R., Ajani, I. F., Penwell, A., Lari, S., Walker, B., & Nathaniel, T. I. (2020). In acute ischemic stroke patients with smoking incidence, are more women than men more likely to be included or excluded from thrombolysis therapy? *Women's Health (London, England)*, 16, 1745506520922760. <https://doi.org/10.1177/1745506520922760>

Sandset, E. C., Anderson, C. S., Bath, P. M., Christensen, H., Fischer, U., Gąsecki, D., Lal, A., Manning, L. S., Sacco, S., Steiner, T., & Tsivgoulis, G. (2021). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *European Stroke Journal*, 6(2), XLVIII–LXXXIX. <https://doi.org/10.1177/23969873211012133>

Sykora, M., Kellert, L., Michel, P., Eskandari, A., Feil, K., Rémi, J., Ferrari, J., Krebs, S., Lang, W., Serles, W., Siarnik, P., Turcani, P., Kovacik, M., Bender, B., Mengel, A., Poli, K., & Poli, S. (2020). Thrombolysis in Stroke with Unknown Onset Based on non-Contrast Computerized Tomography (TRUST CT). *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e014265. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014265>

Toyoda, K., Koga, M., Iguchi, Y., Itabashi, R., Inoue, M., Okada, Y., Ogasawara, K., Tsujino, A., Hasegawa, Y., Hatano, T., Yamagami, H., Iwama, T., Shiokawa, Y., Terayama, Y., & Minematsu, K. (2019). Guidelines for intravenous thrombolysis (recombinant tissue-type plasminogen activator), the third edition, march 2019: A guideline from the japan stroke society. *Neurologic Medico-Chirurgical*, 59(12), 449–491. <https://doi.org/10.2176/nmc.st.2019-0177>

Tsivgoulis, G., Kargiotis, O., De Marchis, G., Kohrmann, M., Sandset, E. C., Karapanayiotides, T., de Sousa, D. A., Sarraj, A., Safouris, A., Psychogios, K., Vadikolias, K., Leys, D., Schellinger, P. D., & Alexandrov, A. V. (2021). Off-label use of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical appraisal of randomized and real-world evidence.

Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 14, 1756286421997368.

<https://doi.org/10.1177/1756286421997368>

Zhou, Y., Yan, S., Song, X., Gong, Y., Li, W., Wang, M., Yin, X., Hu, B., & Lu, Z. (2019). Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Hubei, China: a survey of thrombolysis rate and barriers. *BMC Neurology*, 19(1), 202. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1418-z>

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado y revisado por el comité ético de la institución donde fue realizado, y aprobado por las autoridades competentes, pues cumplió con los requisitos bioéticos pertinentes.

Financiamiento

Los autores del presente estudio financiaron totalmente el estudio y no recibieron ayuda de ninguna empresa del sector farmacéutico o sanitario.

Contribución de los autores



Idea: J.S.T.L., L.A.D.S.; Conceptualización: J.S.T.L.; Curación de datos: M.P.C.; Revisión de literatura (estado del arte): J.A.G., E.C.B.P., L.A.D.S.; Redacción (borrador original): V.C.P., J.C.M., M.A.C, J.C.M.; Análisis formal: R.G.P.S., J.C.M., J.C.M.; Supervisión: E.C.B., M.P.C., J.A.G; Redacción (revisión y edición): J.S.T.L., L.A.D.S.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Cómo citar este artículo

Theran León, J. S., Dulcey Sarmiento, L. A., Gómez Ayala, J. A., Cabrera Peña, V., Paraes Strauch, R. G., Blanco Pimiento, E. C., Ciliberti Artavia, M. P., Martínez, J. C., Mayorca, J. C., Cala, M. A. (2023). Hemorragia cerebral asociada al activador plasminógeno

cerebral en el ictus isquémico agudo en pacientes suramericanos. *Revista Salud y Desarrollo*, 7(2), e606. <https://doi.org/10.55717/XZDK2938>

Licencia de uso



Los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen a sus autores. Su uso se rige por una licencia *Creative Commons* BY-NC-ND 4.0 Internacional, la cual permite descargar, compartir, distribuir, traducir y citar este artículo, siempre que no se haga para un uso comercial y se reconozcan tanto la autoría como la fuente primaria de su publicación.


Principio de originalidad



El artículo que se presenta es inédito, avalado por el reporte de originalidad obtenido mediante el software profesional *iThenticate* de Turnitin, que evidencia un índice de similitud inferior al 15%.

Edición científica



Edición y maquetación: Dr.C. Amado Batista Mainegra. Licenciado en Microbiología, Master en Ciencias de la Educación Superior, Doctor en Ciencias de la Educación. Coordinador de la Unidad de Publicaciones del Instituto Especializado de Profesionales de la Salud, El Salvador.  <https://orcid.org/0000-0002-0130-2874>



Corrección ortotipográfica y de estilo: MSc. Caridad Dailyn López Cruz. Licenciada en Letras (Filología Hispánica), MSc. en Dirección (Mención: Gestión). Asesora de la Dirección de Extensión Universitaria del Ministerio de Educación Superior de Cuba.



 <https://orcid.org/0000-0001-8810-1129>



Traducción al inglés: Lic. Claudia Ramírez. Traductora e Intérprete, Miembro registrada No. 2142 de la International Association of Professional Translators and Interpreters. <https://www.iapti.org/member/claudia-ramirez/>



Traducción al portugués: Dr. Fidel Armando Cañas Chávez. Licenciado en Comunicación Social, Mtro. en Lingüística Aplicada, Doctor en Lingüística. Profesor del Departamento de Lenguas Extranjeras y Traducción de la Universidad de Brasilia, Brasil.



<http://lattes.cnpq.br/1406833402007752>