

III Congreso Interdisciplinario de Stroke

Fibrinolisis intraarterial directa en el manejo terapéutico del accidente cerebrovascular agudo

R. T. HIGASHIDA *, V. V. HALBACH *, C. F. DOWD *, S. L. BARNWELL **, G. B. HIESHIMA *

* University of California, San Francisco Medical Center, Departments of Radiology and Neurological Surgery; Division of Interventional Neurovascular Radiology, San Francisco, California, USA

** University of Oregon, Health Sciences Center; Department of Neurological Surgery and Neuroradiology, Portland, Oregon, USA

Trabajo recibido para su publicación: 10/94 Aceptado: 10/94

Dirección para separatas: Randall T. Higashida, MD. University of California, San Francisco Medical Center, Departments of Radiology and Neurological Surgery, Division of Interventional Neurovascular Radiology, 505 Parnassus Avenue, L-352, San Francisco, California, USA 94143-0628

El tratamiento de los pacientes con un accidente cerebrovascular agudo incluye ahora, en casos seleccionados, el cateterismo y la infusión de agentes trombolíticos directamente en el coágulo localizado dentro de una arteria cerebral intracraneana. Entrando por vía femoral con anestesia local, se puede guiar un catéter con calibre 2,5 French hacia la circulación intracraneana y enclavarlo a nivel del coágulo. Entonces se procede a la infusión de fibrinolíticos dentro del trombo hasta lograr la lisis y restablecer la perfusión. La terapéutica fibrinolítica directa ha sido hecha en 27 pacientes, incluyendo 45 territorios vasculares. Se logró mejoría clínica en 18 (66,7%) de los casos. Las complicaciones vinculadas con la terapéutica incluyeron 3 casos de hemorragias intracraneanas sintomáticas (11,1%), con un caso (3,7%) de perforación vascular. Hubieron 8 (26,9%) pacientes sin mejoría clínica subsecuente al tratamiento, y 9 (33,3%) muertes en el seguimiento alejado. En conclusión, la infusión local directa de agentes trombolíticos puede mejorar la morbilidad global y la mortalidad relacionadas con enfermedad aguda tromboembólica en el sistema nervioso central, en relación con la historia natural de este trastorno. Se necesitan más estudios clínicos para evaluar esta modalidad terapéutica. REV ARGENT CARDIOL 1996; 64 (3): 291-296.

Palabras clave Trombólisis en accidente cerebrovascular - Terapéutica intervencionista en accidente cerebrovascular - Manejo del accidente cerebrovascular - Terapéutica trombolítica directa - Infusión de uroquinasa - Revascularización cerebral

El accidente cerebrovascular (ACV) y los desórdenes relacionados con el *ictus* son la tercera causa de muerte y morbilidad en los Estados Unidos. Se estima que hay más de 550.000 nuevos casos de ACV en los Estados Unidos por año, que resultan en más de 150.000 muertes. Tres millones de víctimas de ACV permanecen discapacitadas sólo en los Estados Unidos y el costo en términos de gastos de salud por pacientes con ACV, incluyendo la merma en la productividad, se calcula en más 30 billones de dólares anuales. (1, 2) La causá más frecuente de ACV resulta de la oclusión aguda de un vaso sanguíneo intracraneano que nutre un territorio crítico en el cerebro. Si el coágulo se disuelve en forma espontánea o se rompe, los síntomas son transitorios, mientras que el ACV resulta de la muerte neuronal vinculada con

la oclusión continua o la inadecuada perfusión de un territorio vascular neurológico crítico. (3-5)

Los avances en la terapéutica endovascular han permitido que el radiólogo neurointervencionista acceda a la vasculatura intracraneana con técnicas mínimamente invasivas. Utilizando microcatéteres suaves y atraumáticos y microguías dirigibles, ahora es posible acceder con seguridad a los grandes vasos de la circulación intracraneana alrededor del polígono de Willis. Los agentes farmacológicos en uso actual para la lisis de coágulos en los vasos coronarios, renales, femorales e ilíacos, se están evaluando en la fibrinolisis directa local de coágulos sanguíneos en la circulación intracraneana. En términos de inhabilitación y costos prolongados de salud, las devastadoras consecuencias de un infarto cerebral grande

indican la necesidad de hacer estudios clínicos que permitan mejorar la evolución de estos pacientes.

MATERIAL Y METODO

Los pacientes que se internan con deterioro neurológico agudo deberían ser examinados inicialmente por un especialista en ACV y sometidos a una evaluación neurológica completa. Se efectúa una tomografía computada o resonancia magnética de cerebro para evaluar la extensión de la isquemia neurológica, la existencia de infarto, edema o hemorragia, y para excluir tumores, infecciones y otras patologías orgánicas que sean causa del deterioro neurológico abrupto. (6-9) La evaluación basal de laboratorio debería incluir un recuento de glóbulos blancos, con plaquetas y fórmula, estudios de coagulación que incluyan tiempo de trombina, fibrinógeno, plasminógeno, alfa 2 antiplasmina, electrolitos séricos y un ECG. (10)

Debería practicarse una arteriografía completa de los 4 vasos por vía transfemoral, para evaluar el sitio de la oclusión, la extensión del trombo, el número de territorios involucrados y la circulación colateral. Una vez confirmado que arteriográficamente el sitio de la oclusión se corresponde con el déficit neurológico del paciente, se aplica heparina IV (70 UI/kg) por vía sistémica en bolo, seguida de 1.000 UI IV por hora.

Se dirige un catéter diagnóstico al segmento cervical alto del territorio vascular a ser tratado y a través de éste se introduce un microcatéter de tránsito de 2,5 French (Fr) en forma coaxial, junto a una microguía dirigible Instinct 0.016 (Cordis Endovascular Systems, Miami Lakes, Florida, USA)

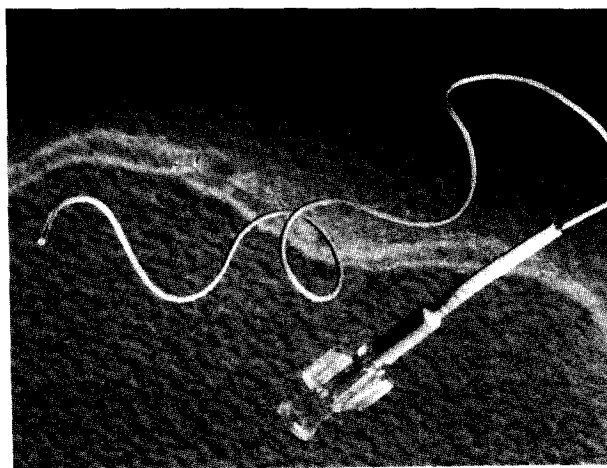


Fig. 1. El microcatéter de infusión de tránsito de 2,5 French (Cordis Endovascular Systems, Miami, Florida) diseñado para el tratamiento intraarterial por infusión. Este catéter tiene un cable interno trenzado para impedir el acodamiento, un núcleo interno de teflón para disminuir la fricción con la guía, y una cubierta externa hidrofílica para mejorar el deslizamiento dentro de vasos sanguíneos tortuosos.

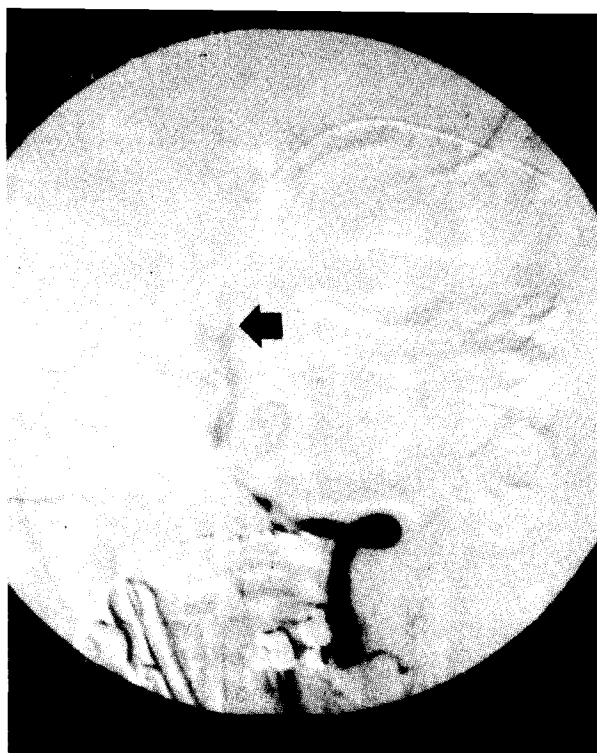


Fig. 2a. Este paciente presentaba letargo progresivo y luego coma y tuvo que ser intubado. La angiografía cerebral mostró una estenosis bilateral de ambas arterias vertebrales distales y oclusión de la arteria basilar (flecha) que irrigaba al tronco cerebral, debido a una trombosis aguda en la arteria basilar.

(Figura 1). Bajo visualización fluoroscópica directa se avanza suavemente el microcatéter a través de la circulación intracraneana, y la punta es enclavada dentro o a través de la porción central del trombo. Para la trombólisis local cerebral se están utilizando dos tipos de microcatéteres, dependiendo de la extensión del trombo. Se utiliza un catéter simple con orificio en la punta para la mayoría de las infusiones intraarteriales, mientras que para las trombosis largas se usan microcatéteres con múltiples orificios laterales. A través del microcatéter se realiza angiografía supraselectiva a intervalos regulares, para verificar el grado de lisis y para ajustar la dosis y el volumen del agente trombolítico. (11-13)

Para la terapéutica trombolítica intraarterial nosotros utilizamos actualmente uroquinasa (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), a razón de 25.000 a 50.000 unidades en intervalos de 5-10 minutos, en dosis de 250.000 UI por hora. La uroquinasa es provista en frascos de 250.000 UI, que se mezclan con 10 ml de agua destilada estéril, para lograr una concentración final de 25.000 UI/ml. Luego de cada dosis de 125.000 unidades se practica una angiografía supraselectiva, y si se observa disolución parcial

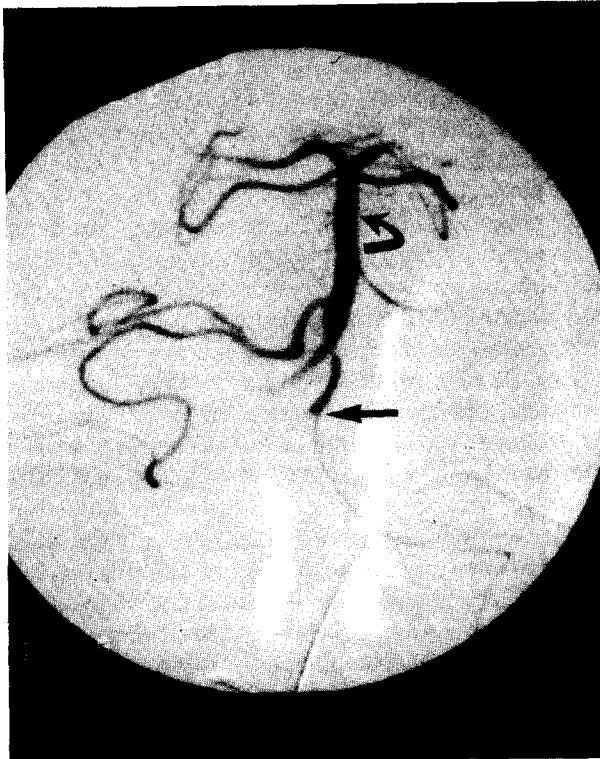


Fig. 2b. Se avanzó un microcatéter (flecha) dentro de la arteria basilar proximal para infundir uroquinasa directamente en el trombo de la arteria basilar.



Fig. 2c. Luego de una infusión de 2 horas de uroquinasa y angioplastia de la estenosis de la arteria vertebral se observa una recanalización total de la arteria vertebral (flecha curva) y de la basilar (flecha recta), con una excelente perfusión de toda la circulación cerebral posterior.

del coágulo se avanza el catéter dentro del trombo remanente, donde se realiza trombólisis adicional. Mientras el trombo se disuelve avanzamos el catéter dentro de ramas más distales en la circulación intracranéana, de modo que la mayor parte de la droga entre en el vaso ocluido y que no sea lavada, preferentemente a través de vasos adyacentes abiertos (Figura 2a, b, c). Los pacientes deberían ser tratados dentro de un período relativamente corto desde el inicio de los síntomas. La terapéutica corriente intenta tratar a los pacientes con oclusiones agudas de la circulación anterior dentro de las 4-6 horas, y para las oclusiones de la circulación posterior, dentro de las 8-12 horas. (12-14)

Luego del procedimiento, los pacientes recibirán antiplaquetarios o anticoagulación durante 3-6 meses, dependiendo de su estado clínico. El seguimiento se efectúa a los 1, 3, 6 y 12 meses.

Hasta ahora hemos tratado de esta forma 27 pacientes, que incluyeron 17 varones y 10 mujeres, en 45 territorios vasculares. La Tabla 1 muestra el listado de los territorios vasculares tratados con terapéutica fibrinolítica directa. Clínicamente los pacientes se presentaron con hemiparesias, hemianestesiás, afasia por isquemia del hemisferio dominante y/o trastornos visuales consecuencia de una oclusión cir-

culatoria anterior. Los pacientes con oclusiones circulatorias posteriores presentaron síntomas de hemi o tetraparesia, disfunción nerviosa craneal, déficits de campo visual, falta de coordinación, alteración de conciencia y/o coma.

RESULTADOS

En los 27 pacientes tratados por oclusiones agudas de una arteria intracerebral mayor hubo mejoría arteriográfica de al menos un grado TIMI en 37 de los 45 (90,2%) territorios vasculares tratados, comparando la arteriografía pre y postratamiento. En 8 vasos (17,8%) no se vieron mejorías arteriográficas.

Tabla 1
Territorios intracerebrales tratados con fibrinólisis directa

Arteria carótida interna	4
Arteria oftálmica	1
Arteria cerebral media	12
Arteria cerebral anterior	4
Arteria vertebral	14
Arteria basilar	8
Arteria cerebral posterior	2
Total	45

La dosis de uroquinasa utilizada varió entre 100.000 UI para una oclusión focal distal de la arteria vertebral, hasta 1,5 millones de unidades para una oclusión larga segmentaria de la arteria cerebral media que involucraba las ramas proximales y distales de la totalidad del hemisferio izquierdo.

Luego del tratamiento, 18 (66,7%) de los pacientes mostraron mejoría clínica. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentó algún déficit residual luego del tratamiento, pero continuaron mejorando en el curso de varias semanas o meses desde el estado neurológico inicial. Las mejorías más dramáticas se presentaron en pacientes con oclusiones vertebro-basilares completas que llegaron en coma y necesitaban respiración asistida. Estos pacientes recobraron la conciencia luego de la trombólisis exitosa de la circulación posterior y respondían a órdenes.

Hubo 3 casos (11,1%) de hemorragias intracerebrales como complicación asociada a la terapéutica. Un paciente tuvo una hemorragia importante intracerebral en la fosa posterior durante la trombólisis de la arteria basilar y la parte distal de la cerebral posterior. Otro paciente tuvo una hemorragia tardía dentro de los ganglios basales siguiendo a una trombólisis de la carótida interna y la cerebral media. Un tercer paciente presentó una hemorragia subaracnoidea, siguiendo la perforación de la vertebral distal y/o la basilar proximal durante la trombólisis practicada a raíz de una oclusión de la circulación posterior. Estos tres pacientes se presentaron en coma o con un estado semicomatoso, con un pronóstico pobre. En 8 (29,6%) de los casos no hubo mejoría clínica siguiendo la terapéutica con fibrinolíticos.

En el seguimiento alejado, 9 (33,3%) de los pacientes fallecieron. Tres muertes fueron atribuidas a hemorragia intracerebral siguiendo a la terapéutica fibrinolítica, 4 pacientes sufrieron ACV y fallecieron, uno murió secundariamente a un IAM no relacionado con la terapéutica y otro murió de una embolia pulmonar.

DISCUSION

La isquemia cerebral ocurre cuando el flujo sanguíneo al cerebro decrece por debajo de 20 ml/min por 100 gramos de tejido. Una disminución sostenida del flujo sanguíneo a menos de 10 ml/min por 100 gramos ocasiona falla de la bomba iónica de la membrana e inicia el comienzo del daño tisular irreversible. (15-18) Este proceso ocurre entre los primeros minutos y horas luego de la oclusión arterial completa de un vaso cerebral mayor. Por lo tanto, el éxito en preservar el tejido distal a un coágulo oclusivo requiere una rápida remoción de la obstrucción y la restauración del flujo sanguíneo. La única técnica práctica disponible actualmente para lograr este objetivo es la terapéutica trombolítica. (19) Los tejidos

circundantes a esta región, la zona de "penumbra" isquémica, se caracterizan histológicamente por la proliferación capilar, células inflamatorias, cambios reactivos en los elementos gliales. Si el flujo sanguíneo es restablecido a tiempo, este tejido puede ser todavía viable, dependiendo del grado y extensión de la injuria inicial. (20, 21)

La anticoagulación sistémica aún no ha probado ser beneficiosa para los pacientes que presentan un ACV tromboembólico. (22) Aunque la anticoagulación podría beneficiar a algunos pacientes, alterando el proceso de coagulación y disminuyendo la formación de más trombos, no hay todavía evidencia sustancial que muestre mejoría en la evolución de los pacientes una vez que se instaló la oclusión. Un estudio randomizado controlado por Duke y colaboradores publicado recientemente comparando heparina *versus* no heparina en la prevención del ACV en 225 pacientes mostró que, de los tratados con heparina, 15,2% progresaron durante la primera semana a un ACV completo, *versus* 19,5% en el grupo que recibió placebo. La conclusión fue que no hay un beneficio visible atribuible a la anticoagulación sistémica en el tratamiento de los pacientes en fase aguda del ACV parcial estable. (23)

Hay varios agentes trombolíticos aprobados para su uso en la patología arterial periférica y la circulación coronaria, incluyendo la estreptoquinasa, la uroquinasa, y el activador tisular del plasminógeno (tPA), y otros están en estudio clínico, como la prouroquinasa. (14, 20, 21, 24-26) Estos agentes actúan liberando plasmina en concentraciones suficientes, a nivel de la fibrina depositada en los trombos, para lograr una disolución proteolítica rápida del coágulo. Difieren en su mecanismo de acción y en sus efectos sobre la hemostasia normal. (27)

Actualmente es posible acceder en forma segura a los grandes vasos intracraneales a través de la vía transfemoral mediante anestesia local, merced a los desarrollos operados en el campo de la radiología neurointervencionista, como los microcatéteres extremadamente suaves y complacientes, y las microguías dirigibles, junto a la fluoroscopia de alta resolución y las imágenes digitales, y los medios de contraste iónico. (28-33) Utilizando estas técnicas es posible una rápida llegada de agentes fibrinolíticos al sitio a tratar. La ventana terapéutica actualmente usada en la mayoría de los estudios que evalúan terapias de reperfusión está entre las 4-6 horas de la aparición de los síntomas, ya que se ha visto que luego de las 12-24 horas ocurre un daño irreversible y aparece mayor incidencia de transformaciones hemorrágicas. (12, 14, 19, 34)

Actualmente hay publicaciones provenientes de varios centros acerca del tratamiento de pacientes con ACV agudo utilizando estas técnicas. En 1982

Zeumer y colaboradores describieron 23 pacientes tratados con fibrinólisis directa utilizando uroquinasa o tPA en la circulación vertebrobasilar. (12) Catorce pacientes (61%) sobrevivieron con déficits moderados a severos y tuvieron 9 (39%) muertes. De los 20 casos con oclusiones en la circulación anterior, 13 (65%) sobrevivieron con déficits moderados a severos y 5 (25%) murieron. Esto contrasta con sus estudios previos, en los que 22 pacientes con oclusión vertebrobasilar tratados solamente con heparinización sistémica mostraron una mortalidad de 91%.

Mori y colaboradores publicaron en 1988 una serie de 22 pacientes tratados a raíz de una oclusión aguda de la arteria cerebral media con uroquinasa intraarterial, en dosis que variaron entre 80.000 UI y 1,32 millones de unidades. (34) En 10 casos (45%) se obtuvieron recanalizaciones, de las que 4 fueron completas y 6 presentaron estenosis residuales. Hubo mejoría sintomática en 8 de los 10 (80%) casos con recanalización. Se demostró además una correlación significativa entre recanalización y mejoría en la evolución clínica en esta serie. La evolución neurológica de los pacientes que recanalizaron fue mejor que la de aquellos que no recanalizaron.

Del Zoppo y colaboradores, también en 1988, publicaron los datos de 20 pacientes tratados con estreptoquinasa intraarterial o con uroquinasa. (35) En 15 casos se obtuvieron recanalizaciones (75%) y en 10 pacientes (50%) se observó mejoría en la sintomatología clínica. Hubo 3 muertes (15%) y 3 pacientes (15%) presentaron ACV embólico.

En 1994 Ezura y colaboradores publicaron un estudio sobre 25 pacientes tratados con fibrinólisis local usando tPA (1,2-12,5 mg) en la arteria cerebral media. (36) Se observaron recanalizaciones arteriográficas en 13 (52%) casos, con recanalización parcial en otros 10 pacientes (40%). En el grupo que recanalizó, el intervalo desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización varió entre 3,2-8,7 horas. La evolución clínica fue buena a excelente en 14 casos (56%).

También en 1994, von Zeumer y colaboradores publicaron una comparación de 40 pacientes con oclusión de la arteria basilar tratada dentro de las 48 horas luego de la aparición de los síntomas. (37) La frecuencia de recanalizaciones fue de 58% (23/40) a las 24 horas luego de la terapia fibrinolítica, con una supervivencia del 52%. La mortalidad fue del 90% en los pacientes que no recanalizaron. La conclusión subsecuente fue que había una disminución importante de la mortalidad, que se asocia a la recanalización arterial vertebrobasilar.

Nuestros resultados son consistentes con los de estos investigadores. (38) En nuestra serie de 27 pacientes sometidos a tratamiento local con uroquinasa hubo 90,2% de mejoría angiográfica como consecuen-

cia del tratamiento y 66,7% de mejorías clínicas. Sólo 3 pacientes (11,1%) presentaron hemorragias intracerebrales y hubo una (3,7%) complicación técnica por perforación de un vaso. Por ende, nosotros creemos que esta modalidad terapéutica merece ampliar los estudios, sobre todo por las consecuencias potencialmente devastadoras de los ataques hemisféricos extensos que involucran a la circulación anterior y posterior que no son tratados.

CONCLUSION

Los estudios preliminares indican que la terapéutica fibrinolítica directa es ciertamente posible para los pacientes con una oclusión aguda de una arteria intracerebral importante. De todos modos, deberían hacerse estudios clínicos bien controlados, que permitan demostrar la seguridad y eficacia de estas modalidades terapéuticas. Hay además necesidad de una definición acerca de las dosis óptimas, los tiempos de infusión, la técnica y la ventana terapéutica.

SUMMARY

DIRECT INTRA-ARTERIAL FIBRINOLYSIS IN ACUTE STROKE THERAPY MANAGEMENT

Treatment of patients with an acute thromboembolic stroke are now being managed in selected cases by catheterization and infusion of thrombolytic agents directly into the blood clot within the intracranial cerebral vasculature. From a transfemoral arterial approach under local anesthesia, a 2.5 French microcatheter can be guided into the intracranial circulation and embedded within the clot. Infusion of fibrinolytic agents are then performed into the thrombus until lysis is achieved and perfusion restored. Direct fibrinolytic therapy has now been performed in 27 patients involving 45 vascular territories. Clinically there was neurological improvement in 18 (66.7%) cases. Complications related to therapy included symptomatic intracranial hemorrhage in 3 cases (11.1%) which included one case (3.7%) of vessel perforation. Neurologically there were 8 (29.6%) patients with no evidence of clinical improvement following treatment, and in long term follow up there were 9 (33.3%) patient deaths. In summary, local direct intra-arterial infusion of thrombolytic drugs may improve overall patient morbidity and mortality related to acute thromboembolic disease in the central nervous system compared to the natural history of this disorder. Further clinical studies are therefore warranted to evaluate this form of therapy.

Key words Interventional treatment of stroke - Thrombolysis in stroke - Stroke management - Direct thrombolytic therapy - Urokinase infusion - Cerebral revascularization

BIBLIOGRAFIA

1. 1993 Heart and Stroke Facts Statistics. Dallas, Texas. American Heart Association, 1992.
2. Stroke and cerebrovascular disease. *En: Status report: Decade of the Brain. The National Advisory Neurological Disorders and Stroke Council. National Institutes of Health Report, Public Health Services, Bethesda, Maryland, 1992; 26-27.*
3. Toole JF, Burrow DP. Pathophysiology and clinical evaluation of ischemic vascular disease. *En: Youman JR (ed). Neurological Surgery (third edition). WB Saunders, 1990; 1463-1514.*
4. Acheson J, Hutchinson EC. The natural history of focal cerebral vascular disease. *A J Med 1971; 157: 15-25.*
5. Cartledge NE, Whisnant JP, Blueback LR. Carotid and vertebral basilar transient cerebral ischemic attacks. *Mayo Clin Proc 1978; 52: 117-120.*
6. Inoue Y, Takemoto K, Miyamoto T y col. Sequential computed tomography scans in acute cerebral infarction. *Radiology 1980; 135: 655-662.*
7. Kertesz A, Black SE, Nicholson L, Carr T. The sensitivity and specificity of MRI in stroke. *Neurology 1987; 37: 1580-1585.*
8. Wall SD, Brant-Zawadzki M, Jeffrey RB, Barnes B. High frequency CT findings within 24 hours after cerebral infarction. *AJR 1983; 138: 307-311.*
9. Yuh WTC, Crain MR, Loes DJ y col. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *AJNR 1991; 12: 621-629.*
10. Marshall J. Clinical aspects of stroke. *En: Fischer M (ed). Medical therapy of acute stroke. New York, Marcel Decker, 1989; 1-11.*
11. Higashida RT, Hieshima GB, Halbach VV. Intravascular techniques for angioplasty and thrombolysis. *En: Weinstein PR, Fadden AI (eds). Current Neurological Practice. Protection of the brain from ischemia. Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins, 1989; 279-284.*
12. Zeumer H, Freitag HJ, Knowpe V. Intravascular thrombolysis in central nervous system cerebrovascular disease. *En: Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Interventional Neuroradiology. Neuroimaging Clinics of North America (Vol 2). Philadelphia, WB Saunders, 1992; 359-369.*
13. Zeumer H. Survey of progress: vascular recanalizing techniques in interventional neuroradiology. *J Neurol 1985; 231: 287-294.*
14. del Zoppo GJ, Zeumer H, Harker LA. Thrombolytic therapy in stroke: possibilities and hazards. *Stroke 1986; 17: 595-607.*
15. Astrup J. Thresholds in cerebral ischemia. The ischemic penumbra. *Stroke 1981; 12: 723-725.*
16. Hossman KA. Treatment of experimental cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab 1982; 2: 275-297.*
17. Lassen NA, Ingvar DH, Skinhoj E. Brain function and blood flow. *Sci Am 1978; 239: 62-71.*
18. Sokoloff L. Relationships among local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system. *Fed Proc 1981; 40: 2311-2316.*
19. Francis RB. Fibrinolysis and stroke: implications for pathogenesis and therapy. *En: Fisher M (ed). Medical therapy of acute stroke. Marcel Decker, New York, 1989; 97-108.*
20. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M y col. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke 1976; 7: 135-142.*
21. Meyers JS, Gilroy J, Barnhart ME y col. Therapeutic thrombolysis in cerebral thrombolism: randomized evaluation of intravenous streptokinase. *En: Millikan CH, Siekert GR, Whisnant JP (eds). Cerebral Vascular Diseases, Fourth Princeton Conference. New York, Grune and Stratton, 1965; 200-213.*
22. Easton JD. Anticoagulation in cerebral ischemia. *En: Fisher M (ed). Medical therapy of acute stroke. New York, Marcel Decker, 1989; 59-70.*
23. Duke RJ, Bloch RF, Turpie AGG y col. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med 1986; 105: 825-828.*
24. Zivin JA, Fisher M, DeGirolami U y col. Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism. *Science 1985; 230: 1289-1292.*
25. Gurewich V, Pannell R, Louie S y col. Effective and fibrin-specific clot lysis by a zymogen precursor form of urokinase (pro-urokinase). *J Clin Invest 1984; 73: 1731-1739.*
26. Marder VJ. The use of thrombolytic agents: choice of patient, drug administration, laboratory monitoring. *Ann Intern Med 1979; 90: 802-808.*
27. Verstraete M. Biochemical and clinical aspects of thrombolysis. *Semin Hematol 1978; 15: 35-54.*
28. Hieshima GB, Reicher MA, Higashida RT, Halbach VV, Cahan LD, Martin NA y col. Intraoperative digital subtraction neuroangiography: A diagnostic and therapeutic tool. *Am J Neuroradiol 1987; 8 (5): 759-768.*
29. Kikuchi Y, Strother CM, Boyer M. New catheter for endovascular interventional procedures. *Radiology 1987; 165: 870-871.*
30. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology 1990; 175: 621-628.*
31. Berenstein A, Lasjaunias P. Newer developments in endovascular surgery in the CNS. *En: Berenstein A, Lasjaunias P (eds). Surgical Neuroangiography. Vol 5: Endovascular treatment of spine and spinal cord lesions. Springer Verlag, 1992; 149-205.*
32. Higashida RT, Hieshima GB, Halbach VV. Advances in the treatment of complex cerebrovascular disorders by interventional neurovascular techniques. *Circulation 1991; 83 (2): 196-206.*
33. Halbach VV, Higashida RT, Hieshima GB. Interventional neuroradiology. *Am J Roentgenol 1989; 153: 467-476.*
34. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke 1988; 19 (7): 802-812.*
35. del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, Bruchman H, Hacke W, Zyroff J, Harker LA, Zeumer H. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke: A pilot study. *Stroke 1988; 19 (3): 307-313.*
36. Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto. Presentado en el 3^{er} Simposium Internacional de Terapéutica Trombolítica en el Stroke Isquémico Agudo. Nara, Japón, abril 1994.
37. von Kummer R, Brandt T, Muller Kupperts M, Forsting M, Hacke W, Sartor K. Presentado en el 3^{er} Simposium de Terapéutica Trombolítica en el Stroke Isquémico Agudo. Nara, Japón, abril 1994.
38. Higashida RT, Halbach VV, Barnwell SL, Dowd CF, Hieshima GB. Thrombolytic therapy in acute stroke. *J Endovascular Surg 1994; 1: 4-15.*