

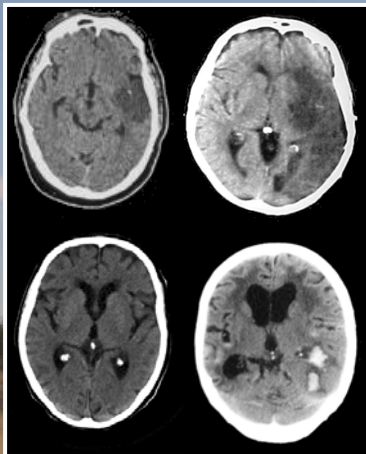
# FIBRINOLISIS EN ACV



MARÍA PAZO NÚÑEZ  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO



## ACV. DEFINICION. TIPOS.



### ACV o ictus:

Comienzo de un déficit neurológico focal, no progresivo. Producida por:

- 1-Isquemia cerebral (85%)
- 2-Hemorragia cerebral (15%)

# ACV. DEFINICION. TIPOS.



## **ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICO:**

abrupta interrupción del flujo sanguíneo de una determinada región cefálica por:

- eventos embólicos
- eventos trombóticos
- oclusión de pequeñas arterias y arteriolas penetrantes
- estenosis arteriales con pobre circulación colateral
- arteritis
- disección arterial
- oclusión venosas
- anemia severa o hiperviscosidad.

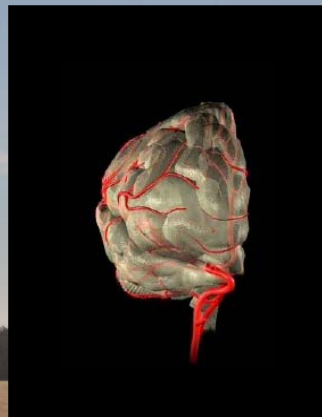
**Más frecuente  
(80-90%)**

Branwald, Fauci, Kasper, Hausen, Longo & Jameson. Manual de Medicina Harrison. 15ª ed. Mc Graw-hill-interamericana. 2002

# IMPORTANCIA



- ✓ 1 de cada 12 muertes en el mundo es debida a enfermedad cerebrovascular
- ✓ Segunda causa de mortalidad mundial.
- ✓ EEUU un ACVi cada minuto y cada 3,5 minutos 1 muerte por ACVi. (200.000 muertes al año)



Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schaechlich H, Suzuki K, Thorvaldsen P, Tuomilehto J. Multinational comparisons of stroke epidemiology. Evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA Stroke Study. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke. 1995; 26:1814

## FIBRINOLISIS. DEFINICIÓN. TIPOS

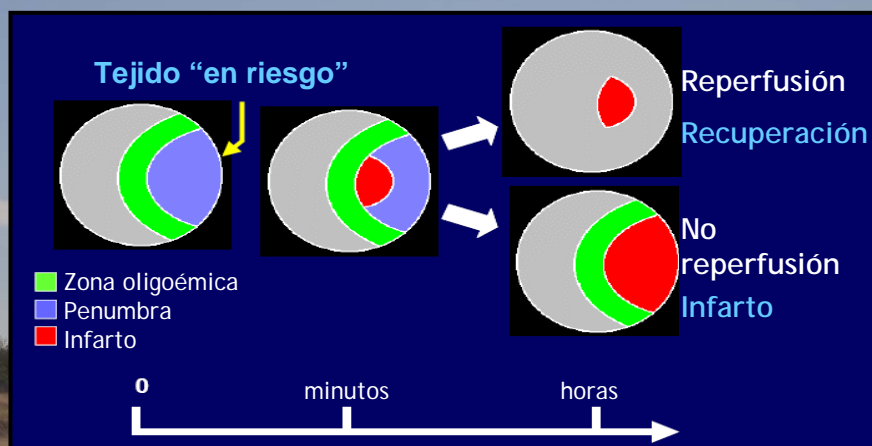


• **FIBRINOLISIS o TROMBOLISIS:** consiste en recanalizar precozmente una arteria intra o extracraneal ocluida mediante la lisis del trombo o coágulo que la obstruye, mediante la conversión del plasminógeno en plasmina, lo cual resulta en degradación de la fibrina y disolución del coágulo.

### •TIPOS:

terapia trombolítica intravenosa { rt-PA  
Estreptokinasa  
terapia trombolítica intraarterial → vertebrobasilar

## ZONA PENUMBRA



**Evolución de Penumbra: Recuperación o infarto**

## ZONA PENUMBRA



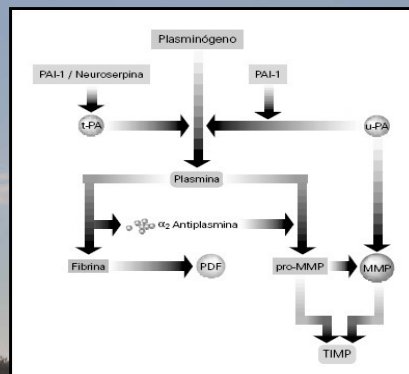
- El factor tiempo es importante para la terapia trombolítica (“Tiempo es cerebro”)
- Zona “penumbra isquémica” periodo de tiempo crítico (Ventana terapéutica)
- En modelos animales experimentales 2-3 horas. ¿Más prolongado en humanos?
- Tratamiento trombolítico 6 horas tras inicio del proceso.

## BASES MOLECULARES DEL SISTEMA FIBRINOLÍTICO



### Bioquímica del sistema fibrinolítico

- ✓ Proenzima inactivada: Plasminógeno
- ✓ Forma activa: Plasmina
- ✓ Activadores: Activador del plasminógeno tisular (t-PA) y activador del plasminógeno tipo urocinasa (u-PA)
- ✓ Plasmina degrada fibrina a productos solubles de degradación del fibrinógeno
- ✓ Inhibidores del sistema: PAI-1, Neuroserpina



**Terapia trombolítica:** disolución fibrina presente en trombo oclusivo → restablecimiento flujo

**Principal complicación:** Hemorragia (plasmina enzima inespecífica)

# FIBRINOLÍTICOS



## 3 Grupos:

- **Fibrinolíticos de primera generación:** Estreptocinasa, urocinasa
- **Fibrinolíticos de segunda generación:** t-PA, u-PA de cadena única.
- **Fibrinolíticos de 3ª generación (variantes del t-PA):** TNK-t-PA, reteplasa, lanoteplasa, activador del plasminógeno obtenido del murciélago.

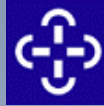
### Baja especificidad

Estreptocinasa  
Urocinasa  
Reteplasa  
Lanoteplasa

### Alta especificidad

t-PA  
u-PA de cadena única  
TNK-t-PA  
Activador del plasminógeno  
derivado del murciélago

# ENSAYOS CLINICOS



## Ensayos clínicos iniciales (1955-1985):

- 14 estudios: 214 pacientes en total.
- 68 mejoraron y 54 no mostraron cambios y 7 hemorragias parenquimatosas demostradas
- Importantes limitaciones:
  - No se utilizó (o no existía) TAC
  - Tiempo de administración fármacos variable
  - Diferentes fármacos, diferentes dosis, diferentes períodos de tiempo
  - Administración de heparina concomitante
  - Medidos en base a observación clínica sin escalas

Sussman BJ, Fitch TSP. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. JAMA 1958;167:1705-1709. Clarke RL, Clifton EE. The treatment of cerebrovascular thrombosis and embolism with fibrinolytic agents. Am J Cardiol 1960;30:548-551. Hemdon RM, Meyer JS, Johnson JF, et al. Treatment of cerebrovascular thrombosis with fibrinolytic. Preliminary report. Am J Cardiol 1962;29:540-545. Meyer JS, Hemdon RM, Golon F, et al. Therapeutic thrombolysis. In: Millikan CH, Stewart RG, Whizant JP, eds. Cerebral vascular diseases. Third Princeton Conference. New York: Grune & Stratton, 1981:160-177. Meyer JS, Giroly J, Barnhart M, Johnson JF. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. Neurology 1983;33:627-637. Alkin N, Nitzberg S, Dorsey J. Lysis of intracerebral thromboembolism with fibrinolytic. Report of a case. Angiology 1984;35:448-459. Meyer JS, Giroly J, Barnhart M, Johnson JF. Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke. JAMA 1984;195:373. Araki G, Mizukawa K, Mihara H. Therapeutic effects of urokinase on cerebral infarction. Rinsho to Kenkyu 1973;55:3117-3328. Fiedler AC, Alpersing N, Lewis M, et al. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. Stroke 1978;9:135-142. Abe T, Kazawa M, Naito I. Clinical effect of urokinase (50,000 units/day) on cerebral infarction-comparative study by means of multiple center double blind test. Blood Vessels 1981;12:342-358. Niemi GG, Orselle P, Taranini M, et al. Thrombolytic therapy for thromboembolism of cerebrobasilar artery. Angiology 1983;34:561-571. Miyakawa T. The cerebral vessels and thrombolysis. Rinsho Kyozaishi 1984;25:1019-1026. Akarapi J, Olomo E, Araki G, et al. Clinical utility of urokinase in the treatment of acute stage of cerebral thrombolysis. Clin Eval 1985;13:658-709. Olomo E, Araki G, Itoh E, et al. Clinical efficacy of urokinase in the treatment of cerebral thrombolysis. Clin Eval 1985;13:711-751.

# ESTUDIO NINDS



## •DISEÑO

Randomizado rt-PA-Placebo  
 Doble ciego  
 Dosis: 0,9 mg/kg, máximo 90 mg  
 (10% en bolo y resto en perfusión 1h)  
 Ventana terapéutica: 3 horas.  
 Estratificada 0-90 min y 91-180 min  
 Numero total de pacientes: 624 pacientes  
 Sin asociar antiagregantes ni anticoagulantes en primeras 24 horas  
 Sin sangrado en TC.

## 2 fases:

- 1) 291 pacientes; se valoró la respuesta temprana al tratamiento (menos de 24 h), pacientes que mejorarían 4 o más puntos en la escala NIH o recuperación completa de los síntomas en 24 h.
- 2) 333 pacientes; mejoría funcional a los 3 m. Índice de Barthel, escala de Rankin modificada, escala de NIH (NIHSS), escala de Glasgow.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 581-7.

# ESTUDIO NINDS



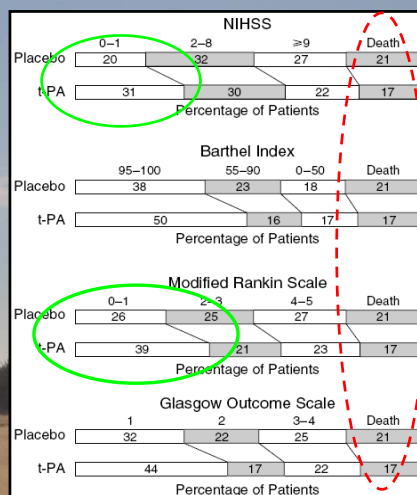
## •RESULTADOS

•Parte 1: no se encontraron diferencias significativas; si mejoría puntuación NIHSS

•Parte 2: Mejoría significativa a los 3 meses en todas las escalas. Probabilidad de no presentar incapacidad 30% (incremento absoluto 11-13%).

- Todos los tipos de enfermedad
- Ambas estratificaciones temporales

-El análisis combinado también fue positivo.



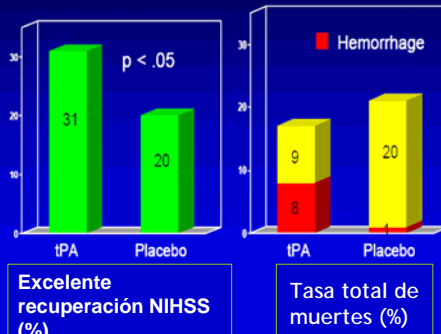
The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 581-7.

# ESTUDIO NINDS



New England Journal, 1995

## NINDS tPA Stroke Trial



## COMPLICACIONES

La posibilidad de que se produjera una hemorragia cerebral parenquimatosa a las 36h del inicio del cuadro fue de 6,4% en brazo de rt-PA y de 0,6% en brazo placebo pero no se hallaron diferencias significativas frente a mortalidad

The 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: 5817.

# ESTUDIO ECASS I



## •DISEÑO:

- Estudio aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo
- Total de pacientes: 620 pacientes (75 hospitales de 14 países)
- Ventana terapéutica: 6 horas
- Dosis: 1,1 mg/kg (máxima dosis 100 mg)
- Excluidos pacientes con evidencia de lesión isquémica grave en el TAC inicial

## OBJETIVOS:

Objetivos primarios: mejoría funcional a los 3 meses valorada con escala de Barthel (BI) y de Rankin modificada (mRS)

Objetivos secundarios: recuperación neurológica (BI y RS combinadas), la velocidad recuperación (escala escandinava de accidentes cerebrovasculares agudos-SSS) a los 90 días y mortalidad a los 30 días

Objetivos terciarios: duración de la estancia hospitalaria, y recuperación neurológica temprana (SSS)

Parámetros de seguridad: hemorragias cerebrales sintomáticas, mortalidad a los 30 y 90 días.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995; 274: 1017-25.



# ESTUDIO ECASS I



## • RESULTADOS:

- 109 pacientes (17,4% del total) no cumplieron criterios de exclusión. Se realiza análisis por intención de tratar (ITT) y población *target* (TP)
- No diferencias significativas en objetivos primarios en ITT. En TP si diferencias significativas ( $p=0.035$ ) en mRS.
- En objetivos secundarios: Recuperación neurológica (BI y RS combinado) significativa en ambos grupos ( $p < 0.001$ ). También a los 90 días (SSS) en el grupo TP ( $p < 0.035$ )
- La velocidad de recuperación neurológica (SSS) a los 7 días fue significativamente mejor en el análisis ITT.
- El tiempo de ingreso se redujo en ambos análisis.
- No diferencias significativas en la incidencia total de hemorragia cerebral entre grupos en ninguno de los análisis, aunque las hemorragias intraparenquimatosas grupo de rTPA fueron significativamente mayores (62 frente 20,  $p < 0,001$ ).
- No existieron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 30 días ni a los 90 días.

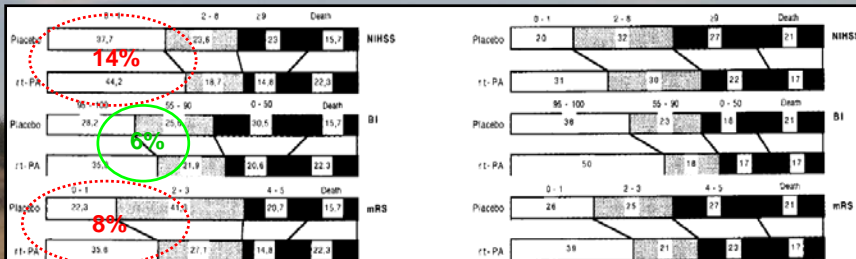
Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995; 274: 1017-25.

# ESTUDIO ECASS I



## ANÁLISIS POST HOC:

- Aplicando los objetivos (BI, mRS y NIHSS) y criterios analíticos usados en el estudio NINDS.
- Pacientes tratados con rt-PA mayor puntuación respecto placebo, mRS ( $p=0.044$ ), BI ( $p=0.102$ ), NIHSS ( $p < 0.001$ ). En el análisis estadístico global demostró un resultado favorable al tratamiento con rt-PA con OD 1.5 ( $p=0.008$ )
- Análisis global ITT positivo. Y podría indicar Ventana terapéutica = 6 horas.



Hacke W, Bluhmki E, Steiner T, Tatlisumak T, Mahagne MH, Sacchetti ML, Meier D. Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set: post hoc analysis of ECASS I. Stroke 1998; 29:2073-5.



# ESTUDIO ECASS II



## DISEÑO:

- 800 pacientes de 108 centros de 14 países.
- randomizados rtPA-placebo (409-391), doble ciego.
- Dosis: 0,9 mg/kg (máx 90 mg); 10% en bolo, resto a pasar en 1h en perfusión.
- Ventana terapéutica: 6 horas desde el comienzo de los síntomas.
- Sin signos de infarto extenso el TC (investigadores adiestrados)
- Estratificación por inicio de comienzo de los síntomas (0-3h y 3-6h)
- Objetivos primario: mRS a los 90 días. Favorable (0-1) desfavorable (2-6)
- Objetivos secundarios: NIHSS 30 días. BI y SSS 90 días. Duración de estancia hospitalaria. Calidad de vida a los 90 días
- Seguridad: mortalidad y hemorragias intracraneales.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al For the Second European Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Lancet 1998;352:1245-1251.

# ESTUDIO ECASS II



## RESULTADOS:

- Diferencia entre favorable mRS (0-1) 3.7% p=0.277.
- Análisis post hoc: mRS dependencia (0-2) vs independencia (0-6): diferencias entre grupos 8.3% a favor de rtPA. P= 0.024
- Tendencia resolución favorable (BI y mRS a los 90 d) en pacientes con rtPA (p=0,035)
- No se encuentran diferencias significativas entre pacientes tratados antes de 3h de inicio de síntomas y 3-6 horas inicio de los síntomas.
- Hemorragia intracraneal sintomatica 8,8% grupo rt-PA frente 3,4% grupo placebo.
- Mortalidad a los 90 días(10.6%-85 pacientes) no diferencias entre grupos de tratamiento (43 rtPA y 42 placebo)

	mRS 0,1		mRS 0,1,2	
	Δ=3.7%	p=0.277	Δ=8.3%	p=0.024
Alteplase Day 90	21.8%	18.6%	13.9%	14.9%
Placebo Day 90	17.9%	18.7%	9.5%	18.4%
	0	1	2	3
	4	5	6	

Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al For the Second European Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Lancet 1998;352:1245-1251.

# OTROS ESTUDIOS



## ATLANTIS (Norteamérica)

**Objetivo** evaluar si la trombolisis iv sería eficaz en una ventana terapéutica de 5 horas.

**Diseño:** doble ciego controlado con placebo. rtPA 0,9 mg/kg en pacientes con inicio de síntomas entre 3 y 5h.

**Objetivo primario:** comparar evolución excelente (NIHSS $\leq$ 1) a los 90 días.

**Resultado:** No hubo diferencias significativas.

## TROMBOLISIS CON ESTRECTOMICINA (MAST-E, ASK, MAST-I)

- Interrumpidos prematuramente debido a que no demostraron beneficio del tratamiento (MAST-E, ASK)
- Aumento significativo de hemorragias intracraneales, y mortalidad
- MAST-E: cierta mejoría en el pronóstico neurológico a los 6 m.
- Malos resultados en probable relación con altas dosis y uso concomitante de anticoagulantes y antiagregantes

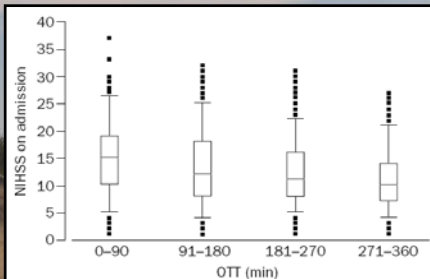
Clark WM, Wiseman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase thrombolysis for acute noninterventorial therapy in ischemic stroke. JAMA 1999; 282: 2019-26.  
 Multicenter Acute Stroke Trial/Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. N Engl J Med 1996; 335: 145-50.  
 Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, et al, for the Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. JAMA 1996; 276: 961-6.  
 Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Lancet 1995; 346: 1509-14.

# METANÁLISIS



**Objetivo:** Analizar los resultados combinados de estudios previos para confirmar la importancia de la rápida administración de rt-PA

**Métodos:** Ponen en común los datos de 6 ensayos de rt-PA intravenosos aleatorizados con placebo. Calculando diferencias por intervalos de tiempo de instauración de tratamiento y resultados favorables a los 3 meses. Y la ocurrencia de hemorragias clínicas relevantes.



Interval (min)	Treatment	n	Odds ratio (95% CI)*	
			Adjusted	Unadjusted
0-90	rt-PA	161	2.81 (1.75-4.50)	1.96 (1.30-2.95)
	Placebo	150		
91-180	rt-PA	302	1.55 (1.12-2.15)	1.65 (1.23-2.22)
	Placebo	315		
181-270	rt-PA	390	1.40 (1.05-1.85)	1.34 (1.04-1.72)
	Placebo	411		
271-360	rt-PA	538	1.15 (0.90-1.47)	1.04 (0.84-1.29)
	Placebo	508		

The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials

# METANÁLISIS



## RESULTADOS:

2775 pacientes randomizados aleatoriamente a rt-PA o placebo.

Media de edad: 68 a. NIHSS basal media: 11. Media de tiempo instauración de tratamiento desde la aparición de los síntomas(TIT): 243 min.

Los resultados favorables (odds ratio) a los 3 meses mejoran a medida que disminuye el tiempo (TIT) ( $p=0,005$ )

El riesgo de muerte no fue diferente en función de NIHSS basal.

Hemorragia apareció en 82 (5,9%) rt-PA y 15 (1,1%) controles. Y no se asoció al tiempo pero si con tratamiento con rt-PA ( $p=0.0001$ ) y edad ( $p=0.0002$ )

		Modified Rankin Scale 0-90 min						
		0	1	2	3	4	5	Death
Placebo	(n=150)	10	19	13	12	21	5	21
rt-PA	(n=161)	22	19	8	14	13	5	19
		Modified Rankin Scale 91-180 min						
		0	1	2	3	4	5	Death
Placebo	(n=315)	16	14	10	17	20	9	16
rt-PA	(n=302)	18	25	7	14	11	8	17
		Modified Rankin Scale 181-270 min						
		0	1	2	3	4	5	Death
Placebo	(n=411)	11	21	11	16	20	10	12
rt-PA	(n=390)	20	17	12	12	15	11	13
		Modified Rankin Scale 271-360 min						
		0	1	2	3	4	5	Death
Placebo	(n=508)	15	21	13	14	19	8	10
rt-PA	(n=538)	18	19	12	12	15	9	15

# TROMBOLISIS INTRARARTERIAL



2 subtipos: carácter regional (carótida interna) o local (vecindad del trombo)

Precisa: equipo de angiografía y neurorradiólogo experto.

**Complicación:** transformación hemorrágica del infarto (parece que menor que en vía i.v.) hemorragias en el lugar de punción, disección arterial o embolia.

## ENSAYO PROACT

• Aleatorizado, (26 r-proUK y 14 placebo) controlado y doble ciego

Objetivo: evaluar frecuencia de repermeabilización y seguridad de la trombolisis intrarterial (TIA) → Objet primario: Recanalización a las 2h y transformación hemorrágica a las 24h.

• 6mg de Prourocinasa recombinante (r-proUK), vía intrarterial local primeras 6 horas desde comienzo de los síntomas

• Infarto en territorio ACM demostrada por angiografía.

• Todos recibieron dosis altas o bajas de heparina.

## ENSAYO PROACT II

• Objetivos: Evaluar resultados clínicos

• 180 pacientes (121 r-proUK + heparina y 59 heparina)

• Objetivo 1º: porcentaje mRS a los 90 días favorable (0-2).

• Obj 2º: HIC, recanalización y mortalidad comparada.

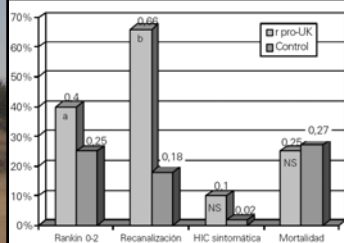
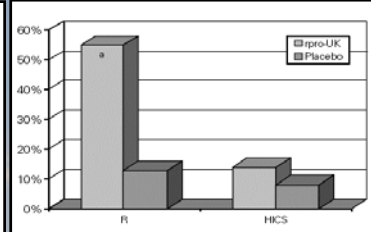
Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, and the PROACT Investigators. The prolyse in acute cerebral thromboembolism trial (PROACT): results of 6 mg dose tier. Stroke 1996; 27: 164. Furlan A, Higashida R, et al. Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 282: 2003-11.

# TROMBOLISIS INTRARARTERIAL



## ENSAYO PROACT (resultados):

- Frecuencia de recanalización mayor grupo r-proUK ( $p=0.0085$ ).
- Transformación hemorrágica con deterioro neurológico a las 24 h  $\rightarrow$  15,4% r-proUK vs 7,1% placebo.
- Ambas influidas por dosis de heparina.



## ENSAYO PROACT II:

- Puntuación mRS mejor grupo r-proUK (40% vs 25%,  $p<0,04$ )
- Más recanalizaciones en el grupo r-proUK ( $p<0,001$ )
- No diferencias significativas en cuanto a mortalidad ni HIC sintomática

# CRITERIOS INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN



**INCLUSIÓN:** Pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 3 horas de evolución en los que no concurra alguno de los siguientes criterios de exclusión.

### EXCLUSIÓN:

1. Ictus o TCE < 3 meses previos
2. Cirugía mayor < 14 días
3. Historia de HIC
4. PAS > 185
5. PAD > 110
6. Síntomas menores o en mejoría
7. HIC en TC o signos precoces de isquemia en > 1/3 territorio ACM
8. Hemorragia digestiva o gastrointestinal < 21 días
9. Punción arterial no accesible a compresión < 7 días previos
10. Crisis comiciales al inicio del ictus.
11. Tratamiento con ACO con TP > 15 seg
12. Tratamiento con heparina en las 48h previas y TTPa elevado
13. El tratamiento con aspirina en las horas previas riesgo de hemorragia.
14. Plaquetas por debajo de 100000
15. Glucemia por debajo de 50 mg/dl
16. Glucemia por encima de 400 mg/dl
17. Necesidad de medidas agresivas para bajar la tensión arterial.
18. Tratamiento con aspirina



Ensayo	N.º de pacientes	Ventana terapéutica (sh)	Fármaco, dosis, duración	Características del ensayo	Diferencia (SK o rt-PA menos placebo) mR 0,1 al final del estudio	Diferencia (SK o rt-PA menos placebo) en hemorragia intracranial sintomática
MAST-I	622	6	SK, 1,5 M, 1 h	Ensayo abierto, vertebrobasilares incluidos, sin criterios de exclusión de TC, heparinización completa no permitida, evolución a los 6 meses	ND	7%, 50% más heparina
MAST-E	310	6	SK, 1,5 M, 1 h	Sólo territorio ACM, sin criterios de exclusión de TC, heparinización completa y AAS permitidos, evolución a los 6 meses	3,1%	18,6%
ASK	340	4	SK, 1,5 M, 1 h	Vertebrobasilares incluidos, sin criterios de exclusión de TC, AAS en las primeras 4 h, evolución a los 3 meses	ND	10,2%
NINDS	624	3	Rt-PA, 0,9 mg/kg, 1 h	Vertebrobasilares incluidos, sin criterios de exclusión de TC, heparina y AAS no permitidos en 24 h, control de TA arterial, evolución a los 3 meses	16%	5,8%
ECASS-I	620	6	Rt-PA, 1,1 mg/kg, 1 h	Sólo ictus hemisféricos, exclusión sin hipodensidad >33% en TC, heparinización iv y AAS, no permitidos en 24 h, evolución a los 3 meses	6,5%	13,3%
ECASS-II	800	6	Rt-PA, 0,9 mg/kg, 1 h	Sólo ictus hemisféricos, criterios de exclusión de TC, heparinización iv y AAS no permitidos en 24 h, control de TA, evolución a los 3 meses	3,7%	5,5%