

Fibrinólisis intravenosa con alteplasa en un paciente joven con ictus isquémico agudo asociado a coartación de aorta.

Reporte de caso clínico.

Intravenous fibrinolysis with alteplase in a young patient with acute ischemic stroke associated with coarctation of the aorta. Clinical case report.

Javier Aquiles Hidalgo Acosta*

Gloria Lizeth Aldean Aguirre *

Héctor David Chávez Flores**

Kevin Ignacio López Cruz**

Verónica Gisella Sotomayor Lucas**

Mónica Patricia Erazo Morcu**

Javier Oseas Jimenez Carrera**

Anneli Arevalo Guerrero ***

María Alexandra Ñauñay Otáñez ****

*Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador. - <https://orcid.org/0000-0003-0090-3069>

**Universidad de Guayaquil, Ecuador.

***Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

****Escuela Latinoamericana de Medicina de Cuba.

jahidalgoacosta@hotmail.es

Recibido: 28 de abril del 2022

Revisado: 31 de mayo del 2022

Aceptado: 25 de junio del 2022

Resumen.

Respecto a la coartación de aorta, es una enfermedad congénita rara, en la que, se produce una arteriopatía sistémica, ocasionada por estrechamiento del vaso, generando obstrucción al flujo aórtico, , ésta malformacion, es muy poco relacionada con el ictus isquemico agudo en los jovenes, por lo que, se plantea como objetivo presentar el caso de un paciente masculino de 26 años de edad con cuadro clinico compatible con accidente cerebrovascular isquémico secundario a coartación de la aorta en la evaluación con angiotac de torax y ecocardiograma, ingresa en periodo de ventana (4.5 horas) y se realiza la trombolisis farmacologica con regimen acelerado con alteplasa. Se realiza revision bibliografia de articulos cientificos actuales, estudios , meta analisis y guias de la New York Heart Asociation y de la American Stroke Association , artículos en su mayoría del año 2020 en adelante, obtenidos de bases de datos reconocidas a nivel internacional como PUBMED, JAMA, ELSEVIER, en un total de 21 artículos en los idiomas inglés y español, concluyéndose que, la coexistencia de ictus isquémico agudo asociado a coartación de aorta es una rara ocurrencia en la población joven y que puede ser tratada inicialmente con infusión intravenosa de alteplasa como método de trombólisis y que existen otras alternativas terapéuticas para corrección de coartación de aorta.

Palabras clave: evento cerebrovascular isquemico, coartacion de la aorta, fibrinolisis intravenosa, alteplasa.

Abstract

Regarding coarctation of the aorta, it is a rare congenital disease, in which a systemic arteriopathy occurs, caused by narrowing of the vessel, generating obstruction to the aortic flow, , this malformation, is very little related to acute ischemic stroke in young people, therefore, the objective is to present the case of a 26-year-old male patient with a clinical picture compatible with ischemic stroke secondary to coarctation of the aorta in the

evaluation with thorax angiography and echocardiogram, enters window period (4.5 hours) and pharmacologic thrombolysis is performed with accelerated regimen with alteplase. It reviews bibliography of current scientific articles, studies , meta analysis and guides of the New York Heart Association and the American Stroke Association , articles mostly from 2020 onwards, obtained from internationally recognised databases such as PUBMED, JAMA, ELSEVIER, in a total of 21 articles in English and Spanish, concluding that, the coexistence of acute ischemic stroke associated with coarctation of the aorta is a rare occurrence in the young population and that it can be treated initially with intravenous infusion of alteplase as a thrombolysis method and that there are other therapeutic alternatives for correction of aortic coarctation.

Keywords: ischemic cerebrovascular event, coarctation of the aorta, intravenous fibrinolysis, alteplase.

Introducción.

La coartación de aorta es una enfermedad congénita rara, en la que, se produce una arteriopatía sistémica, ocasionada por estrechamiento del vaso, generando obstrucción al flujo aórtico (1).

El ictus isquémico agudo es una entidad patológica provocada por una obstrucción que genera interrupción del flujo sanguíneo, lo que conduce a un daño irreversible en el tejido cerebral, siendo considerada una de las principales causas de discapacidad y mortalidad en el mundo (2).

Cuando se presenta un accidente cerebrovascular isquémico, nos encontramos frente a una emergencia médica, que trae consigo el paradigma conocido “tiempo es cerebro” ya que el déficit neurológico agudo provocado depende del tiempo que transcurre entre la interrupción del flujo en la arteria y la aparición de necrosis, a este lapso se le conoce como ventana terapéutica y su duración es de aproximadamente 4,5 horas (3) .

La escala de National Institute of Health Stroke Score (NIHSS), evalúa y determina la gravedad del ictus, permitiendo cuantificar el déficit neurológico. Ésta se debe aplicar al inicio y durante la evolución del evento cerebrovascular. De acuerdo a la puntuación se obtiene: mínima 0 y máxima 42. Se clasifica en leve < 4, moderado < 16, grave < 25 y muy grave \geq 25, además, indica la necesidad de tratamiento revascularizador, cuando se obtiene un NIHSS entre 4 y 25, funcionando también como herramienta necesaria para valor pronóstico (4,5).

Según la American Heart Association (AHA) la coartación de aorta aumenta el riesgo de tener ictus isquémico agudo en adultos jóvenes. no obstante la presentación de ictus en pacientes con coartación de aorta es una rara ocurrencia (6).

Las guías de AHA y la American Stroke Association (2021), recomiendan reconocer la etiología del ictus, para reducir el riesgo de recurrencia, además, las pruebas diagnósticas para determinar la causa del ictus, deben realizarse en las primeras 48 horas posteriores al inicio de los síntomas (7).

En presencia de un ictus isquémico agudo la evidencia actual avala el tratamiento con activador tisular del plasminógeno intravenoso (alteplasa), dentro de las 4,5 horas del inicio de los síntomas (8).

La fibrinólisis intravenosa, es un procedimiento que constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del ictus isquémico agudo y se debe realizar en las primeras horas, desde el inicio de los síntomas, su función es facilitar la reperfusión endovascular y promover la disolución de los micro émbolos, mejorando la perfusión distal. Esto se logra activando el plasminógeno para que se transforme en plasmina, que es una enzima fibrinolítica que evita la formación de fibrina (10).

La coartación de aorta es una causa infrecuente de ictus isquémico (11). La incidencia de complicaciones cerebrales isquémicas en coartación de aorta pueden ser producto de una obstrucción provocada por trombosis, disminución del flujo vascular a través de la aorta 12, 13, presencia de vasculopatías periféricas tipo moyamoya, aneurismas intracraneales y malformaciones arteriovenosas cerebrales (14,15).

Las ventajas de la fibrinólisis intravenosa con alteplasa dentro de las primeras 4,5 horas y la trombectomía dentro de las primeras 8 horas son los dos métodos que han demostrado reducir la gravedad de las secuelas posterior a presentar un ictus frente a otras terapéuticas empleadas

(16,17,18). En comparación con el placebo alteplasa intravenosa administrada entre 3 a 4,5 horas después del inicio del ictus ha demostrado mejores resultados (19).

Objetivo:

Este artículo tiene como objetivo, presentar el caso clínico de un paciente joven con ictus isquémico agudo asociado a coartación de aorta, al que se le dio tratamiento de fibrinólisis intravenosa con alteplasa.

Materiales y métodos

Se realiza un estudio cualitativo, descriptivo; presentación de caso clínico, Se describen aspectos relevantes, se realiza revisión bibliografía de artículos científicos actuales, estudios, meta análisis y guías de la New York Heart Association y de la American Stroke Association, artículos en su mayoría del año 2020 en adelante, obtenidos de bases de datos reconocidas a nivel internacional como PUBMED, JAMA, ELSEVIER, en un total de 30 artículos en los idiomas inglés y español.

Resultados :

Caso Clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino de 26 años de edad, con peso total corporal de 90kg, con antecedente personal patológico de importancia: hipertensión arterial, que ingresa a la unidad de cuidados intensivos, con cuadro clínico de aproximadamente 4 horas de evolución caracterizado por: afasia y déficit motor en hemicuerpo derecho que imposibilita la marcha. Al examen físico, paciente neurológico despierto, afásico con escala de glasgow ocular: 4, verbal : 3,

motor 6, total 13/15, normocefalo, pulsos carotídeos asincrónicos, torax: normal, abdomen : normal, extremidades : hemiplejía derecha, escala de NIHSS : inicial 14.

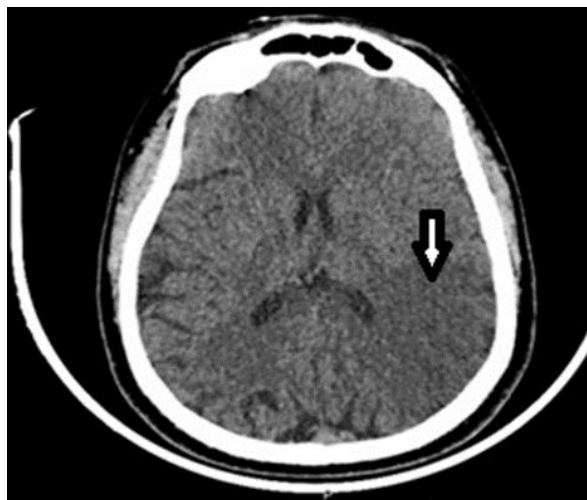
Por la probabilidad diagnóstica de ictus y el tiempo de evolución se tomó como decisión diagnóstica realizar estudios de imágenes que incluyeron Tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear de cerebro. Con estos estudios se estableció el diagnóstico.

Como decisión terapéutica se utilizó el fármaco Alteplasa. Como medida de monitorización del tratamiento y su respuesta, se evaluó al paciente mediante escala de NIHSS cada 15 minutos durante la administración del medicamento. En las dos horas siguientes se realiza evaluación cada 30 minutos, y luego de forma horaria hasta finalizar las 24 horas.

Forma de aplicación de Alteplasa: se administra 10 % del mismo en un minuto, en bolo, el resto de la dosis se suministra en infusión continua en una hora. La dosis utilizada fue 0.9 mg /kg de peso, dosis total: 81mg de alteplasa infusión en 1-2 minutos: 8mg, infusión en 1 hora: 73mg, NIHSS en 1 hora: 10, se realizó fibrinólisis sin complicaciones, obteniéndose una evolución favorable, fue dado de alta de unidad de cuidados intensivos a los 7 días y paso a sala de neurología donde permaneció hospitalizado por un mes y luego fue dado de alta a su domicilio donde continuo tratamiento con ácido acetilsalicílico y losartán, con escala de ranking modificada de 3/6 lo que corresponde a discapacidad moderada, que requiere alguna asistencia pero es capaz de andar sin ayuda (20,21).

Imágenes:

Panel I:



Fuente : Dr. Javier Aquiles Hidalgo Acosta

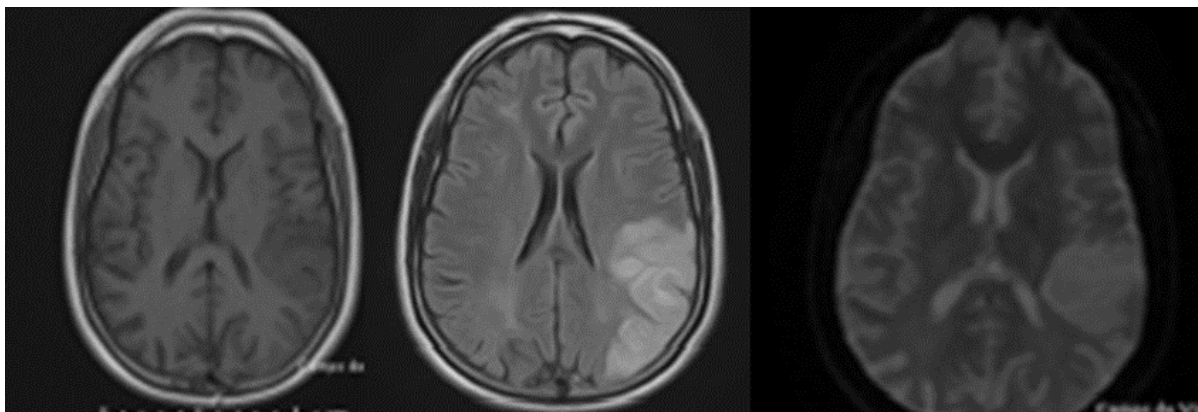
Descripción: Tomografía axial computarizada (TAC) simple de cerebro realizada al ingreso; se observa hipodensidad y pérdida de la diferenciación entre la sustancia blanca y gris con borramiento de las circunvoluciones en región parieto occipital izquierda.

Panel II:

A)

B)

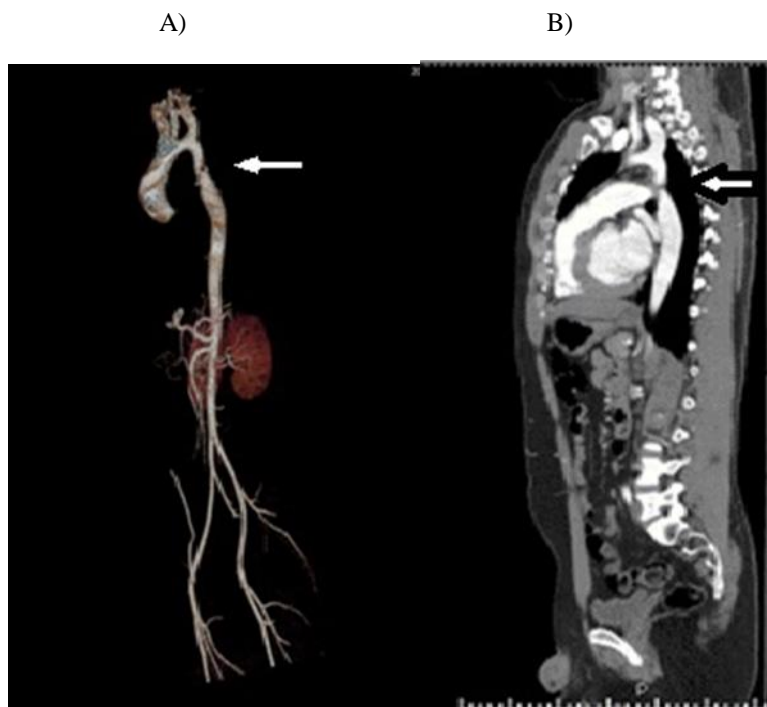
C)



Fuente : Dr. Javier Aquiles Hidalgo Acosta

Descripción: resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro A) RMN simple de cerebro corte axial donde se observan cambios con hipointensidad en región parietooccipital izquierda. B) Corte axial en T1 con secuencia de difusión que muestra hiperintensidad en territorio de arteria cerebral posterior. C) imagen en secuencia con difusión en T2 que muestra imagen compatible con edema citotóxico.

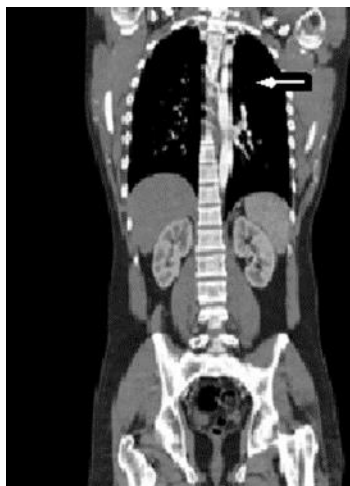
Panel III



Fuente: Dr. Javier Aquiles Hidalgo Acosta

Descripción: A) angiotomografía computarizada torácica con reconstrucción 3D que demuestra coartación (estrechamiento) de aorta B) angiotomografía computarizada torácica, corte sagital que muestra estenosis en el istmo de la aorta (flecha).

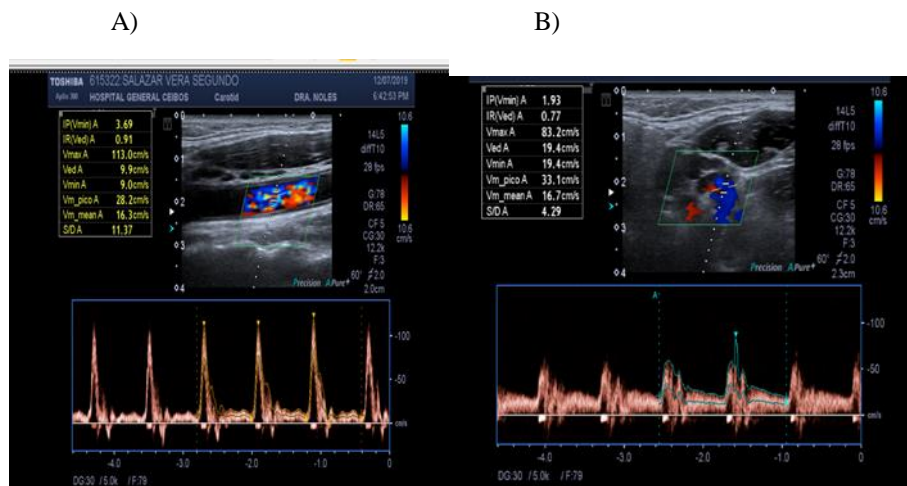
Panel IV :



Fuente: Dr. Javier Aquiles Hidalgo Acosta

Descripción: A) angiotomografía computarizada torácica, corte coronal, que muestra el signo del 3, correspondiente a una imagen arosariada en la aorta compatible con coartación de la aorta (flecha).

Panel V: Ecocardiograma.



Fuente: Dr. Javier Aquiles Hidalgo Acosta

Descripción: A) Ecocardiograma, flujo Doppler pulsado a nivel del cayado en región preductal normal. B) coartación aórtica postductal, se evidencia disminución de flujo Doppler pulsado en el cayado de la aorta.

Discusión:

En los casos de un evento cerebrovascular de tiempo de inicio desconocido un reciente metanálisis realizado por Wang C, et al (2021), mostró que los ictus agudos, pueden tratarse de forma segura con alteplasa y mostró resultados funcionales beneficiosos (9).

En un estudio realizado por Han TS, et al (2022), se concluye que las complicaciones por fibrinólisis en accidente cerebrovascular están bien documentadas, siendo la hemorragia la complicación más frecuente, sin embargo, en el caso presentado no se manifestó ninguna complicación ni durante ni posterior al uso de alteplasa (22,23).

Respecto a la coartación de la aorta, en un estudio randomizado, controlado realizado por Sadeghipour P et al (2022), demuestra que los tratamientos endovasculares realizados mediante coartoplastia con stents son seguros y efectivos (24).

En un estudio realizado por Zi W, Qiu Z, Li F, et al, (2021), se demostró que, en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, el tratamiento con alteplasa intravenosa más tratamiento endovascular no fue inferior al tratamiento endovascular solo (25).

Respecto al tratamiento quirúrgico de la coartación de la aorta, Malek R, Puckett (2022) publicaron un artículo en el que establece que el tratamiento consiste en la anastomosis terminoterminal ampliada y que cuya probabilidad de recoartación se encuentra entre el 4 % y el 13 % (26).

La coexistencia de ictus isquémico agudo asociado a coartación de aorta es una rara ocurrencia en la población joven, (27,28,29), lo cual se manifestó en el caso presentado.

La infusión intravenosa con alteplasa se utiliza para la trombólisis antes de la trombectomía endovascular por accidente cerebrovascular isquémico (30). En el mencionado caso no se realizó trombectomía por coexistir la presencia de

una anomalía vascular como lo es la coartación de la aorta.

Conclusión:

El ictus isquémico es una enfermedad crítica cuyo tratamiento depende del tiempo de instauración e inicio de los síntomas. Es causa de discapacidad por secuelas neurológicas del infarto cerebral, la importancia de la terapéutica con alteplasa radica en iniciar la trombólisis intravenosa en las primeras 4,5 horas para evitar las secuelas devastadoras a consecuencia de la lesión isquémica. al administrar el tratamiento se logra reperfundir el cerebro con una mejoría clínica por medio de los valores de la escala de NIHSS.

Conflicto de Interés:

Los autores declaran no tener conflicto de interés

Referencias.

1. Law MA, Tivakaran VS. Coarctation of the Aorta. 2022 May 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28613663.
2. Mandalaneni K, Rayi A, Jillella DV. Stroke Reperfusion Injury. 2022 May 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 33232020.
3. Li H, Xu D, Xu Y, Wei L. Impact of Medical Community Model on Intravenous Alteplase Door-to-Needle Times and Prognosis of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Front Surg.* 2022 Apr 27;9:888015. doi: 10.3389/fsurg.2022.888015. PMID: 35574548; PMCID: PMC9091958.
4. Hu J, He W, Zheng B, Huang F, Lv K, Liao J, Chen Z, Jiang H, Wang K, Wang H, Lei Y, Liao J, Sang H, Liu S, Luo W, Sun R, Yang J, Huang J, Song J, Li F, Zi W, Long C, Yang Q. Hyperdense Artery Sign and Clinical Outcomes After Endovascular Treatment in Acute Basilar Artery Occlusion. *Front Neurol.* 2022 Apr 25;13:830705. doi: 10.3389/fneur.2022.830705. PMID: 35547375; PMCID: PMC9081764.
5. Siniscalchi A, Sztajzel R, Malferrari G, Gallelli L. The National Institutes of Health Stroke Scale: Its Role in Patients with Posterior

- Circulation Stroke. *Hosp Top.* 2017 Oct-Dec;95(4):79-81. doi: 10.1080/00185868.2017.1322888. Epub 2017 May 23. PMID: 28535100.
6. Nambiar PN, Nair AK, Vinayagamani S, Sreedharan SE, Sylaja PN. Cerebral Vasculopathy in Coarctation of Aorta-a Rare Association. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Nov;27(11):3393-3394. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.034. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30093195.
7. Felling RJ, Ringel RE. Mind the Brain: Stroke Risk in Young Adults With Coarctation of the Aorta. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 1;7(11):e009461. doi: 10.1161/JAHA.118.009461. Erratum in: *J Am Heart Assoc.* 2018 Jul 3;7(13):e004209. PMID: 29858372; PMCID: PMC6015381.
8. Mac Grory B, Saldanha IJ, Mistry EA, Stretz C, Poli S, Sykora M, Kellert L, Feil K, Shah S, McTaggart R, Riebau D, Yaghi S, Gaines K, Xian Y, Feng W, Schrag M. Thrombolytic therapy for wake-up stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021 Jun;28(6):2006-2016. doi: 10.1111/ene.14839. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33772987.
9. Wang C, Wang W, Ji J, Wang J, Zhang R, Wang Y. Safety of intravenous thrombolysis in stroke of unknown time of onset: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Nov;52(4):1173-1181. doi: 10.1007/s11239-021-02476-6. Epub 2021 May 7. PMID: 33963484.
10. Ismail AA, Shaker BT, Bajou K. The Plasminogen-Activator Plasmin System in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 29;23(1):337. doi: 10.3390/ijms23010337. PMID: 35008762; PMCID: PMC8745544.
11. Daghero F, Bueno N, Peirone A, Ochoa J, Torres GF, Ganame J. Coarctation of the abdominal aorta: an uncommon cause of arterial hypertension and stroke. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2008 Jul;1(1):e4-6. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.767947. PMID: 19808505.
12. Mind the Brain: Stroke Risk in Young Adults With Coarctation of the Aorta. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jul 3;7(13):e004209. doi: 10.1161/JAHA.117.004209. Erratum for: *J Am*

- Heart Assoc. 2018 Jun 1;7(11): PMID: 30554538; PMID: PMC6064908.
13. Siegel DH, Tefft KA, Kelly T, Johnson C, Metry D, Burrows P, Pope E, Cordisco M, Holland KE, Maheshwari M, Keith P, Garzon M, Hess C, Frieden IJ, Fullerton HJ, Drolet BA. Stroke in children with posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities (PHACE) syndrome: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1672-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.650952. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22442177.
 14. Tortora D, Severino M, Accogli A, Martinetti C, Vercellino N, Capra V, Rossi A, Pavanello M. Moyamoya Vasculopathy in PHACE Syndrome: Six New Cases and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2017 Dec;108:291-302. doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.176. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28887276.
 15. Oudghiri N, Bentalha A, Doumiri M, Tachinante R, Tazi AS. Accident vasculaire cérébral hémorragique au cours de la grossesse révélant une coarctation de l'aorte abdominale [A stroke during pregnancy revealing an abdominal aorta coarctation]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014 Mar;33(3):192-3. French. doi: 10.1016/j.annfar.2014.01.009. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24560528.
 16. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25882510.
 17. Sallustio F, Di Legge S. The success of mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke is strictly dependent on ischaemic core size and time to treatment. *Evid Based Med*. 2015 Dec;20(6):211-2. doi: 10.1136/ebmed-2015-110226. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26370786.
 18. Hankey GJ. ACP Journal Club: adding neurovascular thrombectomy to IV t-PA reduced disability in acute ischemic stroke. *Ann Intern Med*. 2015 Aug 18;163(4):JC5. doi: 10.7326/ACPJC-2015-163-4-005. PMID: 26280440.
 19. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, ... Toni D. (2008). Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 359(13), 1317–1329. doi:10.1056/nejmoa0804656.
 20. Aliena-Valero A, Baixauli-Martín J, Torregrosa G, Tembl JI, Salom JB. Clot Composition Analysis as a Diagnostic Tool to Gain Insight into Ischemic Stroke Etiology: A Systematic Review. *J Stroke*. 2021 Sep;23(3):327-342. doi: 10.5853/jos.2021.02306. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34649378; PMID: PMC8521257.
 21. Dawn O. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52:e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
 22. Han TS, Gulli G, Fry CH, Affley B, Robin J, Fluck D, Kakar P, Sharma P. Adverse consequences of immediate thrombolysis-related complications: a multi-centre registry-based cohort study of acute stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2022 Jan;53(1):218-227. doi: 10.1007/s11239-021-02523-2. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34255266; PMID: PMC8791861.
 23. Brinjikji W, Madalina Mereuta O, Dai D, Kallmes DF, Savastano L, Liu Y, Nimjee SM, Nogueira RG, Abbasi M, Kadirvel R. Mechanisms of fibrinolysis resistance and potential targets for thrombolysis in acute ischaemic stroke: lessons from retrieved stroke emboli. *Stroke Vasc Neurol*. 2021 Dec;6(4):658-667. doi: 10.1136/svn-2021-001032. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34312319; PMID: PMC8717785.
 24. Sadeghipour P, Mohebbi B, Firouzi A, Khajali Z, Saedi S, Shafe O, Pouraliakbar HR, Alemzadeh-Ansari MJ, Shahdi S, Samiei N, Sadeghipour A, Babaei M, Ghadrdoost B, Afrooghe A, Rokni M, Dabbagh Ohadi MA, Hosseini Z, Abdi S, Maleki M, Bassiri HA, Haulon S, Moosavi J. Balloon-Expandable Cheatham-Platinum Stents Versus Self-Expandable Nitinol Stents in Coarctation of Aorta: A Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022 Feb

- 14;15(3):308-317. doi: 10.1016/j.jcin.2021.11.025. PMID: 35144787.
25. Zi W, Qiu Z, Li F, et al. Efecto del tratamiento endovascular solo frente al tratamiento endovascular con alteplasa intravenosa más la independencia funcional en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo : el ensayo clínico aleatorizado DEVT . JAMA. 2021;325(3):234-243. doi:10.1001/jama.2020.23523
26. Malek R, Puckett Y. Catheter Management Of Coarctation. 2022 Jan 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32809647.
27. Wu Y, Jin X, Kuang H, Lv T, Li Y, Zhou Y, Wu C. Is balloon angioplasty superior to surgery in the treatment of paediatric native coarctation of the aorta: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Feb 1;28(2):291-300. doi: 10.1093/icvts/ivy224. PMID: 30060099.
28. Hu ZP, Wang ZW, Dai XF, Zhan BT, Ren W, Li LC, Zhang H, Ren ZL. Outcomes of surgical versus balloon angioplasty treatment for native coarctation of the aorta: a meta-analysis. *Ann Vasc Surg*. 2014 Feb;28(2):394-403. doi: 10.1016/j.avsg.2013.02.026. Epub 2013 Nov 5. Erratum in: *Ann Vasc Surg*. 2014 Aug;28(6):1581. PMID: 24200137.
29. Ismail AA, Shaker BT, Bajou K. The Plasminogen-Activator Plasmin System in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 29;23(1):337. doi: 10.3390/ijms23010337. PMID: 35008762; PMCID: PMC8745544.
30. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, Yan B, Bush SJ, Dewey HM, Thijs V, Scroop R, Simpson M, Brooks M, Asadi H, Wu TY, Shah DG, Wijeratne T, Ang T, Miteff F, Levi CR, Rodrigues E, Zhao H, Salvaris P, Garcia-Esperon C, Bailey P, Rice H, de Villiers L, Brown H, Redmond K, Leggett D, Fink JN, Collicutt W, Wong AA, Muller C, Coulthard A, Mitchell K, Clouston J, Mahady K, Field D, Ma H, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Slater LA, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Bladin CF, Sharma G, Desmond PM, Parsons MW, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018 Apr 26;378(17):1573-1582. doi: 10.1056/NEJMoa1716405. PMID: 2969