

Tratamiento trombolítico del ictus isquémico agudo

Dr. Marcos Troccoli H *

e-mail: familiatroccoli@gmail.com

RESUMEN

El tratamiento trombolítico ha producido un cambio positivo en la actitud de los clínicos ante los pacientes con ictus isquémico agudo. Un modesto beneficio de un 13 % contrasta con un aumento del 10 % en la ocurrencia de hemorragia intracerebral sintomática. Sin embargo, la mortalidad no es diferente entre los pacientes que reciben el agente trombolítico rt-PA y los que reciben placebo. Se continúa estudiando la ventana terapéutica extendida actualmente hasta 4,5 horas de iniciado el evento y la organización de la atención que permita beneficiar a un mayor número de pacientes, pues por varias razones solo son elegibles en promedio 3 %. Se revisan los estudios más relevantes sobre la trombólisis especialmente intravenosa: el NINDS, el ECAS III, el IST-3 y el DIDAS y DEDAS. Se describen las principales complicaciones de este tipo de terapia: la hemorragia intracerebral sintomática, otros tipos de hemorragias, angioedema y ruptura miocárdica.

Palabras clave: Ictus isquémico agudo. Trombólisis. rt-PA. Hemorragia intracerebral sintomática. Ventana terapéutica.

SUMMARY

Thrombolytic therapy has positively changed the attitude of clinicians to treat patients with acute ischemic stroke. Treated patients were 13 % more likely to achieve a recovery with no significant disability after 3 month. This benefit was achieved at the cost of a 10 % increase in the rate of symptomatic intracranial hemorrhage. However, this increase did not result in a higher rate of death or severe disability in the treated group. Intravenous rt-PA can be given with significant but decreasing benefit

and an acceptable risk to benefit ratio up to 4,5 hours as therapeutic window. Thrombolytic therapy remains substantially underused. Most relevant trials which deal with thrombolytic therapy: NINDS, ECAS III, IST-3, DIDAS and DEDAS, are analyzed. The most frequent complications of this therapy are described.

Key words: Acute ischemic stroke. Thrombolytic therapy. rt-PA. Symptomatic intracranial hemorrhage. Therapeutic window.

ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES

En las últimas dos décadas la actitud de los clínicos con respecto al tratamiento de los pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda o ictus isquémico agudo (IIA) ha cambiado positivamente. Se ha abandonado la opinión acerca de la incapacidad de actuar y mejorar a los pacientes que presentan un IIA, fundamentalmente luego de los estudios que demostraron la eficacia y seguridad del tratamiento trombolítico. Se ha establecido que el tratamiento exitoso del ictus comienza con el reconocimiento del mismo como una emergencia médica igual que el infarto agudo del miocardio o el trauma severo. Ahora se sabe la importancia del tratamiento precoz antes de que ocurra un daño cerebral irreversible, es decir, los minutos cuentan, promoviéndose el concepto: “tiempo es cerebro” (1,2).

La organización de la atención de los pacientes con IIA tiene una etapa pre-hospitalaria en la cual hay que educar a la comunidad en relación al

*Médico Internista. MTSVMI. FACP.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

conocimiento de los primeros síntomas de la isquemia cerebral. Programas para identificar los factores de riesgo vascular, su prevención y su tratamiento, es decir, estrategias de prevención primaria. El pilar fundamental en la lucha contra la enfermedad cerebrovascular es la prevención. Además, es necesario organizar una red de ambulancias para traslado rápido de este tipo de pacientes a centros preparados para atenderlos. Actualmente se avanza en programas de telemedicina, con ambulancias equipadas para administrar el tratamiento trombolítico a los pacientes antes de llegar al hospital (3-7).

La etapa hospitalaria requiere que estos pacientes sean recibidos, en el área de emergencia, por un personal adiestrado y en conocimiento de las pautas de atención precoz del IIA. Es particularmente importante que el hospital cuente con facilidades para el diagnóstico por medio de exámenes auxiliares de neuroimágenes. De la emergencia el paciente se trasladará a la Unidad de Ictus (UdeI), al Servicio de Hospitalización de Medicina Interna o a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), según el caso y de allí egresará del hospital. En esta etapa debe comenzar la rehabilitación (8-12).

Al egresar el paciente pasa a la etapa poshospitalaria, la cual incluye, control por consulta externa donde se aplicarán fundamentalmente las medidas de prevención secundaria, continuará la rehabilitación y se mantendrá en su hogar o en un hospital o centro para pacientes crónicos con IIA, en espera de su incorporación a una vida lo más independiente y productiva posible.

La atención de los pacientes con IIA debe estar programada en cada uno de los niveles de atención médica en el sistema nacional de salud. En el primer nivel que corresponde a los ambulatorios rurales I-II, se puede hacer prevención primaria y secundaria, diagnóstico clínico y referencia precoz de los pacientes a un hospital que tenga una UdeI o un equipo móvil de ictus. En el segundo nivel de atención médica que incluye al ambulatorio urbano I-II-III y al hospital I-II, además del diagnóstico clínico, la prevención primaria y secundaria, debe estar en capacidad de realizar la rehabilitación. Aquí también se debe referir precozmente al paciente a un hospital que tenga una UdeI o un equipo móvil de ictus. Finalmente en el tercer nivel de atención médica, constituidos por hospitales III-IV, se hace evaluación y tratamiento en la emergencia y traslado a una UdeI o UTI según el caso, diagnóstico integral, estabilización, egreso con programa de rehabilitación y puede hacerse

seguimiento de casos seleccionados.

Es importante en la atención de los pacientes con IIA, en la etapa hospitalaria, organizar equipos móviles de ictus, constituidos por personal médico y de enfermería interesados en brindar una atención protocolizada a estos pacientes. Este equipo no funciona en un área física determinada sino que se desplaza hasta donde se encuentra el paciente. De esta primera experiencia se puede continuar con la instalación de una sala determinada que funcionará como una UdeI.

Las UdeI pueden ser de varias categorías. Las más recomendables son las UdeI donde se atienden pacientes con IIA en etapa aguda por un período que oscila entre 3 y 7 días. Son unidades con tecnología intermedia. No dispone de equipos invasivos para soporte respiratorio. Después de tratado y estabilizado el paciente se egresa para su hogar o un centro de larga estancia o se traslada a una sala de hospitalización de medicina interna para completar su tratamiento, especialmente si presenta complicaciones. Estas UdeI agudo, con tecnología intermedia han demostrado un favorable índice de costo/beneficio. Junto con la prevención, el establecimiento de las UdeI, representan un importante avance en la disminución de la mortalidad y la discapacidad de los pacientes con enfermedad cerebrovascular (13-17).

En el registro del Programa Ictus del Hospital Domingo Luciani, en el período 06/marzo/2006 al 17/septiembre/2007, el número de pacientes con IIA ingresados, su ubicación intrahospitalaria según la calificación de gravedad utilizando el puntaje de la escala de Ictus del Instituto Nacional de Salud de EE.UU (NIHSS) (18), aparece en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Ictus isquémico agudo: Ubicación intrahospitalaria y NIHSS al ingreso.

NIHSS (puntos)	UNIDAD DE ICTUS		SALA GENERAL	
	Nº	%	Nº	%
Leve (<7)	60	37,0	74	58,7
Moderado (8-15)	67	41,3	42	33,3
Severo (>16)	35	21,6	10	7,9
Total	162	100	126	100

En el registro de complicaciones (sistémicas, neurológicas y/o cardíacas), 63,4 % se presentaron en los pacientes atendidos en las salas generales

de medicina interna y un menor porcentaje 36,5 % en los pacientes atendidos en la UdeI. Es decir, se observó una diferencia favorable a los pacientes que fueron ingresados en la UdeI, aun cuando estos tenían ictus calificados como moderados o severos, en comparación con los que ingresaron a las salas generales de medicina interna que tenían ictus leves según la escala de NIHSS. Estos resultados hablan a favor de la mejor atención de estos pacientes en las UdeI (19-23).

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

El tratamiento de la isquemia cerebral utiliza dos estrategias:

- Interferencia al daño neuronal o enfoque celular. Para lograr este objetivo tenemos las medidas de neuroprotección y neuroregeneración.
- Rápida reperfusión, es el llamado enfoque vascular. Aquí se incluye el tratamiento trombolítico.

Cuando se ocluye un vaso sanguíneo, ya sea por una embolia o una trombosis *in situ*, el centro de la región cerebral irrigada por este vaso, en pocos minutos está condenado a morir por anoxia. Sin embargo, alrededor de este centro necrótico existe un área en la cual la isquemia es menos intensa y un contingente de células nerviosas permanece con una alteración en su función pero todavía son viables y se conoce como área de “penumbra” isquémica. Luego de cierto tiempo, si no se restablece la circulación, esta área de penumbra isquémica pasa a formar parte del tejido necrótico, pero si la circulación se restablece y se emplean a su vez, medidas de neuroprotección, no ocurre daño tisular y el área de necrosis se circunscribe definitivamente a un tamaño menor (24-27).

El área central irrigada por el vaso sanguíneo que se ocluye, solo recibe 10 mL/100 g de tejido/min o menos de flujo sanguíneo cerebral. Con este aporte sanguíneo las células cerebrales mueren. Alrededor existe una zona de penumbra isquémica que recibe un aporte que va desde 10 hasta 20 mL/100 g/min de flujo sanguíneo cerebral y aunque las células están vivas sus funciones están severamente comprometidas. A medida que nos alejamos del centro isquémico la perfusión mejora, las células están viables pero amenazadas de morir, hasta llegar a la periferia con un flujo cerebral normal que es superior a 50 mL/100 g/min (28-31).

En estudios de neuroimagen ya sea tomografía

axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) craneal, inicialmente, en los primeros minutos u horas, en un paciente con IIA y déficit motor en un hemisferio, no se observan cambios o estos son leves y de tamaño pequeño. Si se deja evolucionar el proceso isquémico cerebral sin tratamiento, a las 6 horas el área de necrosis aumenta y a las 12-24 horas, se hace mayor. Esto nos indica que la isquemia no es un proceso de “todo o nada”, sino que a medida que transcurre el tiempo las áreas poco irrigadas pero viables son reclutadas al área de necrosis, condicionando que el déficit neurológico se hace mayor y el estado neurológico y general del paciente empeora. Es de señalar, que existen mecanismos compensatorios fisiológicos que se dirigen a la recanalización y lisis del coágulo o trombo que ha ocluido el vaso sanguíneo, sin embargo, si bien en algunos casos resulta exitoso en otros no logra detener el daño neuronal isquémico. Entre 26 % a 45 % de los pacientes en estudios controlados, evolucionan bien espontáneamente y no necesitan trombolisis. Una revisión de estudios angiográficos reveló que no había oclusión u ocurría una recanalización precoz espontánea en 221 (29 %) de 775 pacientes, en las primeras 6 horas de instalado el ictus (32-36).

Como hemos señalado, a medida que avanza el tiempo, la zona de penumbra isquémica pasa a formar parte del área de infarto cerebral. El tiempo que se dispone para impedir que el área isquémica aumente y pase a formar parte de la zona de infarto se denomina “ventana terapéutica”. Este tiempo es variable pero es breve, es muy dinámico y va de minutos a horas, hasta días. Sin embargo, actualmente se ha definido que el tiempo más útil de ventana terapéutica incluye las primeras 6 horas de iniciado el evento isquémico, aun cuando posteriormente puedan aplicarse estrategias, especialmente de neuroprotección con resultados beneficiosos variables (37-40).

La isquemia cerebral es un proceso, no es un evento instantáneo y esto lo observamos en estudios de neuroimagen. A medida que transcurre el tiempo, minutos, horas, días, la necrosis o infarto cerebral se hace mayor. El crecimiento de la lesión que se observa en los estudios de neuroimagen se correlaciona con el deterioro neurológico. Para el diagnóstico de IIA la RM con efecto angiográfico y con protocolo que incluya imagen de difusión y perfusión, permite confirmar el diagnóstico y observar la presencia de la zona de penumbra isquémica. Esto es posible pues inicialmente existe un desacoplamiento o una discordancia (*mismatch*) entre el déficit de perfusión

que es más extenso y la zona de alteración de la difusión que es de menor tamaño. Si se permite evolucionar la isquemia, el área definitiva de infarto va a estar formada por la zona de alteración de la perfusión, la cual incluye al tejido cerebral viable pero funcionalmente alterado por la isquemia (penumbra) y la zona más pequeña con cambios de la difusión (centro necrótico inicial). La discordancia también es clínica pues aun cuando inicialmente la zona de infarto que se observa es pequeña en relación al déficit clínico que puede ser importante, es decir, una hemiplejía completa, finalmente dará paso a una imagen de infarto más extensa que se correlaciona mejor con el déficit neurológico (41).

En la TAC de cráneo inicial hay hallazgos precoces que orientan al clínico acerca de la existencia de una isquemia que de evolucionar en el tiempo se transformará en una imagen de infarto, estos cambios incluyen: el signo de la arteria cerebral media hiperintensa (hiperdensa), generalmente observable en el valle silviano, debido a una trombosis de dicha arteria. Otro signo precoz es la pérdida o atenuación de los surcos corticales localizados en el área isquémica, debido al edema cerebral inicial. También es evidente la pérdida de la diferencia de intensidad en la tomografía entre sustancia gris y sustancia blanca y la pérdida o desaparición del ribete insular en el área de isquemia, todo esto debido al edema cerebral que se presenta antes de aparecer la zona hipodensa correspondiente al infarto cerebral lo cual ocurre entre 12 a 24 horas después de iniciado el IIA (42,43).

La necesidad de realizar estudios de neuroimagen avanzados para decidir la administración de terapia trombolítica es controversial. La comunidad médica se divide entre aquellos que prefieren individualizar los pacientes con estudio de neuroimagen avanzados, tales como RM con protocolo de difusión y perfusión, TAC multimodal, angio TAC o angio RM, pues según ellos, estos estudios permiten evaluar: la posibilidad de un estado pos ictal en lugar de un ictus, el sitio de la oclusión vascular y el mecanismo de producción del ictus, la localización y tamaño del infarto, la extensión de la penumbra isquémica (al observar la discrepancia perfusión-difusión en la RM) y evaluar la circulación colateral. Mientras que otros expertos indican el tratamiento trombolítico a pacientes quienes se presentan antes de las 6 horas de iniciado el IIA si una TAC de cráneo sin contraste no revela hemorragia, pues opinan que los estudios de neuroimagen avanzados no aportan una información crucial para

la decisión de administrar o no trombólisis y pueden retrasar su uso lo cual haría perder tejido cerebral. Actualmente se recomienda la realización de una TAC de cráneo sin contraste para tomar la decisión. Los estudios avanzados pueden realizarse después de la trombólisis intravenosa, cuando el inicio del ictus no está definido, cuando el diagnóstico no es seguro o en pacientes que se presenten después de las 6 horas. Se ha establecido que el chance de evolucionar bien, depende de una oclusión del segmento M1 o M2 de la arteria cerebral media, infarto pequeño inicialmente, penumbra grande y buena circulación colateral. Una mala evolución se observa en las oclusiones de la arteria carótida interna y un tamaño grande inicialmente del infarto (44-46).

TROMBÓLISIS INTRAVENOSA

Se han estudiado una serie de enzimas activadoras del plasminógeno (AP), capaces de convertir el cimógeno inactivo plasminógeno en el agente activo plasmina. Todas derivan de los activadores del plasminógeno naturales que pueden generar plasmina en la circulación o en los coágulos de fibrina y todos son capaces de lisar el trombo. Fisiológicamente el sistema trombolítico intrínseco o endógeno, implica la secreción de cadenas simples de urokinasa (cs u-PA) y cadenas simples de activador de plasminógeno tisular (cs t-PA) provenientes de la célula endotelial. Estos precursores son convertidos a urokinasa (u-PA) y t-PA por la plasmina originada localmente. La plasmina es, a su vez, generada del cimógeno inactivo plasminógeno por la u-PA y/o t-PA. La formación de plasmina por el plasminógeno es la reacción central necesaria para la lisis del trombo. Esta conversión normalmente está muy regulada. Por ejemplo, los inhibidores 1 y 2 de los activadores del plasminógeno, bloquean directamente las acciones de la u-PA y t-PA para la conversión del plasminógeno en plasmina. Cuando el t-PA se une en un complejo a la fibrina y al plasminógeno, tanto el t-PA como la plasmina están protegidos de sus respectivos sistemas inhibitorios. En la circulación, la plasmina es inhibida por la alfa2 antiplasmina, que bloquea la unión del plasminógeno a la superficie del trombo.

La plasmina cataliza la proteólisis del fibrinógeno y la fibrina de una forma específica. El fibrinógeno circulante es convertido por la plasmina a los fragmentos X, B y A, los cuales son convertidos posteriormente a los fragmentos D y E como productos finales de la fibrinogenolisis. La degradación de la

malla de fibrina en el trombo genera los fragmentos dímero-D. Adicionalmente, la plasmina degrada los factores de la coagulación I, V y VIII y el factor von Willebrand. La plasmina puede jugar otros roles que incluyen la degradación de la proteína básica de la mielina y la matriz extracelular del colágeno tipo IV, perlecan, vitronectina y fibronectina. Cuánto puede alterar la integridad vascular cerebral el aumento de la plasmina, tiene que ser estudiado cuidadosamente. Las acciones de los activadores del plasminógeno para generar plasmina pueden afectar tanto el trombo *in situ* como también la biología de la matriz vascular (47-49).

Además de las sustancias trombolíticas endógenas, hay un grupo de activadores del plasminógeno exógenos que han sido probados, en ensayos clínicos, como agentes seguros y eficaces en el tratamiento del ictus isquémico agudo (Cuadro 2). Actualmente solo el rt-PA está aprobado para ser usado en estos casos.

Las consideraciones de la administración de los activadores del plasminógeno en el ictus isquémico coincidieron con los estudios de su uso exitoso en el tratamiento de la isquemia miocárdica aguda. Sin embargo, los primeros resultados de la aplicación de la urokinasa y estreptokinasa en la década de los años 1970 y 1980 evidenciaron que estos agentes no eran seguros ni eficaces. Posteriormente, cuando se aplicó el concepto de la intervención en la etapa aguda

del ictus con una ventana terapéutica de las primeras 6 horas de iniciado el evento, diversos grupos de investigadores en varios países demostraron la relativa eficacia y seguridad de la infusión de rt-PA en ictus trombótico y tromboembólico. Progresivamente fueron apareciendo estudios que indicaban la capacidad de rt-PA para lograr recanalización con beneficio clínico y sin excesos de complicaciones comparados con grupos que recibían placebo en estudios ciegos y aleatorizados. Paralelamente, una efectividad en la lisis de oclusiones distales en el territorio carotídeo, sin un aumento en la transformación hemorrágica, fue demostrada con la infusión intravenosa de rt-PA (50-54).

Uno de los problemas ha sido que el porcentaje de pacientes con IIA que reciben tratamiento trombolítico con rt-PA es muy bajo. En el Cuadro 3 aparecen una serie de obstáculos para aplicar esta forma de tratamiento. La meta según muchos expertos es que un 40 % de los pacientes reciban tratamiento trombolítico por vía intravenosa. En general, el total de pacientes elegibles que llegan a los centros asistenciales oscilan en las diversas estadísticas entre un 1 % a 9 % y en promedio reciben este tratamiento solo un 3 % de los pacientes con IIA. En comunidades y centros organizados donde estos pacientes son trasladados y atendidos precozmente, son elegibles entre 12 % a 20 % de los pacientes que llegan a la atención médica,

Cuadro 2. Agentes fibrinolíticos (exógenos) probados en el tratamiento del ictus isquémico agudo:

u-PA	Urokinasa
rscu-PA	Cadena simple de Urokinasa (Prourokinasa)
SK	Estreptokinasa
rt-PA	Activador del plasminógeno tisular*
r-PA	Reteplasa
TNK	Tenecteplasa
rDS-PA	Desmoteplasa (Desmodus sp PA*)
STK	Estaphylokinasa
*Recombinante.	

Cuadro 3. Obstáculos para aplicar la trombólisis intravenosa:

- El paciente o la familia no reconocen los síntomas o no buscan ayuda urgente.
- El paciente no acude directamente a un hospital.
- El servicio de traslado es insuficiente y desorganizado.
- El proceso de atención del paciente en la emergencia es ineficiente.
- Retardo en realizar las neuroimágenes.
- Dificultad en obtener el consentimiento para aplicar trombólisis.
- Inexperiencia en aplicar trombólisis.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

en promedio 15 %, lo cual sigue siendo un porcentaje muy bajo (55). En el Cuadro 4 aparecen algunos de los problemas para aplicar la trombólisis intravenosa.

El estudio PREMIER realizado en México por

la Asociación Mexicana de Enfermedad Vasculare Cerebral reveló que 24 % de los pacientes con IIA llegaron antes de las 3 horas de iniciado el evento y menos del 1 % recibió trombólisis.

Cuadro 4. Problemas para aplicar trombólisis intravenosa con rt-PA (Alteplasa):

-
- Requiere organización. Udel.
 - Ventana terapéutica muy estrecha <3 horas.
 - Se administra el agente trombolítico sin definir: subtipo de ictus, ataque isquémico transitorio, ni la presencia de penumbra isquémica.
 - Se requiere un cálculo dosis/peso y la administración es prolongada.
 - Produce neurodegeneración. Hemorragia.
 - No se comprueba si hubo recanalización.
-

La forma de traslado de los pacientes con IIA al Hospital Domingo Luciani en el año 2005 se hizo por los propios medios del paciente en un 71,2 %, por medio de ambulancias en un 17,2 % y el cuerpo de bomberos trasladó el 11,6 %. Estos porcentajes son casi similares cada año de registro del programa Ictus.

En el registro de Ictus del Hospital Domingo Luciani, correspondiente al año 2005, observamos que 31,1 % de los pacientes con IIA llegaron al hospital en las primeras 3 horas de iniciado el evento y 15,5 % entre las 3-6 horas. Sin embargo, solo 4,4 % de los pacientes tenían realizada la TAC de cráneo antes de las 3 horas de iniciado el evento y 10,7 % de los que llegaron entre las 3-6 horas. Es decir, que aun cuando un porcentaje aceptable de pacientes llegaban al hospital dentro de la ventana terapéutica, muy pocos habían sido estudiados adecuadamente para decidir si eran elegibles para ser tratados con terapia trombolítica.

Se ha calculado que el tiempo útil para que los pacientes con IIA sean elegibles para recibir rt-PA intravenosa, se distribuye de la siguiente manera (Cuadro 5):

Cuadro 5. Cálculo de tiempo útil para recibir rt-PA IV.

Inicio IIA – Llegada a la Emergencia 30-60 minutos.
Inicio IIA – Completar Historia Clínica 75 “
Inicio IIA – Completar estudios y TAC 90 “
Inicio IIA – Administración de rt-PA IV 100 “
Inicio IIA – Vigilancia en UdeI 180 “

La trombólisis intravenosa con rt-PA está aprobada en la mayoría de los países y su administración es más accesible pero tiene el inconveniente que no permite comprobar la recanalización a diferencia de la trombólisis intraarterial que dispone de una ventana terapéutica un poco más prolongada, la dosis del agente es menor y permite la inyección directa en el vaso ocluido y luego observar si ocurre recanalización por medio de angiografía por el mismo catéter. Sin embargo, la trombólisis intraarterial requiere más tecnología, mayor adiestramiento, es menos accesible y no cuenta con estudios controlados, aleatorizados, doble ciego.

A continuación vamos a analizar los principales estudios que a nuestro juicio han marcado un avance en la terapia trombolítica estableciendo la ventana terapéutica, dosis del agente, eficacia, seguridad y complicaciones.

El estudio pionero que demostró la eficacia y seguridad de la terapia trombolítica, fue realizado por el *Stroke Study Group del Instituto Nacional de Salud de USA (NINDS)* y publicado en 1995 (56). Las características de este estudio fueron las siguientes:

- Estudio multicéntrico placebo-controlado, aleatorizado, doble ciego, incluyó 624 pacientes con IIA.
- 312 pacientes fueron tratados con rt-PA: 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg. 10 % de la dosis fue administrada en un bolo inicial, a pasar en 1 minuto IV y el resto en infusión IV a pasar en 1 hora.
- 312 pacientes fueron tratados en forma similar

pero utilizando un placebo.

- Los criterios de inclusión al estudio fueron: Ictus isquémico de menos de 3 horas de evolución. TAC de cráneo sin hemorragia. Edad >18 años y <80 años.
- Los criterios de exclusión fueron: tensión arterial >185/110 mmHg, medida en 3 ocasiones con intervalo de 10 minutos. Rápida mejoría neurológica o NIHSS <4 puntos. Convulsiones al inicio del evento. Hemorragia intracerebral previa o sospecha de hemorragia subaracnoidea. Ictus o trauma craneal en los 3 meses previos. Cirugía mayor en los 14 días previos. Infarto del miocardio (IM) reciente. Hemorragia digestiva o urinaria en los 21 días previos. Evidencia de endocarditis, pericarditis, embolia séptica, embarazo reciente, lactancia o enfermedad inflamatoria del colon. INR >1,7. Uso de anticoagulantes orales. Contaje plaquetario menor de 100 000/mm³. Glicemia <50 o >400 mg/dL. Uso de heparina en las últimas 48 horas previas al IIA o PTT prolongado. Punción arterial en sitio no compresible o biopsia en la semana previa. Abuso del licor o uso de drogas ilícitas.
- Los resultados en este estudio del NINDS, a los tres meses de haber administrado el tratamiento, fueron los siguientes: de los 312 pacientes que recibieron placebo, 20 % tenían un NIHSS entre 0-1, 26 % un Rankin entre 0-1, 38 % un Barthel entre 95-100, 0,6 % presentaron una hemorragia intracerebral (HIC) sintomática y 21 % murieron. Del grupo de 312 pacientes que recibieron el tratamiento trombolítico con rt-PA, 31 % tenían un NIHSS entre 0-1, 39 % tenían un Rankin entre 0-1, 50 % un Barthel entre 95-100, 6,4 % presentaron una HIC sintomática y 17 % murieron. En conclusión, 12 % de los pacientes que recibieron rt-PA evolucionaron mejor que aquellos que recibieron placebo, sin embargo, hubo 10 % más hemorragias intracerebrales sintomáticas entre los pacientes tratados con rt-PA, aun cuando la diferencia en mortalidad no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Otro estudio que marcó un avance en el tratamiento trombolítico es el *ECASS III* (57), publicado en el año 2008. El objetivo de este estudio fue demostrar la eficacia y seguridad de extender la ventana terapéutica de 3 a 4,5 horas, en la administración de rt-PA en las mismas dosis y condiciones que el estudio del NINDS. 418 pacientes recibieron rt-PA (Alteplasa) y 403 recibieron placebo. A los 3 meses los resultados

fueron: 43,2 % del grupo que recibió placebo alcanzó un NIHSS de 0-1, 45,2 % tenían un Rankin de 0-1, 58,6 % un Barthel de 95-100, 0,2 % presentaron una HIC sintomática y 8,4 % murieron. Mientras que el 50,2 % del grupo que recibió tratamiento con rt-PA alcanzó un NIHSS de 0-1, 52,4 % tenían un Rankin de 0-1, 63,4 % un Barthel de 95-100, 2,4 % presentaron una HIC sintomática y 7,7 % murieron. En conclusión, 7 % de los pacientes que recibieron rt-PA alcanzaron una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el grupo que recibió placebo, pero hubo un incremento de 10 % en la frecuencia de HIC sintomática entre los que recibieron rt-PA, sin embargo, la mortalidad no aumentó. Estos resultados permiten ampliar la elegibilidad de los pacientes con IIA hasta 4,5 horas, como ventana terapéutica para aplicar, con beneficio, el tratamiento trombolítico con rt-PA intravenoso.

Si comparamos varios estudios para observar los porcentajes de discapacidad y muerte a los 3 meses luego del tratamiento con rt-PA en pacientes con IIA, tenemos que: el estudio del NINDS, el cual usó una ventana terapéutica de 3 horas, hubo un efecto beneficioso absoluto de 13 % y el número necesario para tratar (NNT), para evitar un caso de discapacidad o muerte, fue 8. En el estudio ATLANTIS (58) que enroló pacientes que llegaron entre 3 y 5 horas de iniciado el IIA, el beneficio absoluto fue de 2 % y el NNT fue de 50. El estudio ECASS II utilizó una ventana terapéutica entre 0 a 6 horas y evidenció un beneficio absoluto de 3 % y el NNT fue de 33. El estudio ECASS III que trató pacientes que arribaron al hospital entre 3 a 4,5 horas de iniciado el evento reveló un beneficio absoluto de 7 % y el NNT fue de 14 (59-62).

La asociación entre la rapidez en aplicar el tratamiento trombolítico IV con rt-PA y un resultado favorable, ha sido estudiado en estudios de metanálisis. Así tenemos que el chance (Odds) de un resultado favorable a los 3 meses, comparando 2 775 pacientes incluidos en los estudios ATLANTIS, NINDS y ECASS es el siguiente: si el tratamiento se aplica en los primeros 90 minutos el Odds es de 2,8 (IC 95 %, 1,8-4,5), si se aplica entre el minuto 91 y 180 es de 1,6 (IC 95 %, 1,1-2,2), entre 181-270 minutos 1,4 (IC 95 %, 1,1-1,9) y entre 271-360 minutos el Odds es de 1,2 (IC 95 %, 0,9-1,5). En conclusión, mientras más precoz se aplique el tratamiento con rt-PA IV, mayor será el chance de una evolución favorable (63).

Una interrogante ha surgido acerca de la eficacia y seguridad de aplicar rt-PA IV en centros no

universitarios, es decir, hospitales comunitarios o municipales, en los cuales pudiera dudarse del cuidado en administrar el tratamiento en forma similar a lo ocurrido en centros universitarios de investigación. En este sentido, se han realizado metanálisis para investigar la eficacia y seguridad de la aplicación de la terapia trombolítica en series abiertas que reunieron 2 639 pacientes y se comparó con el estudio NINDS y así tenemos que la mortalidad en las series abiertas fue de 13,4 % comparado con 17 % del estudio NINDS. La ocurrencia de HIC sintomática en las series abiertas fue de 5,2 % y 6,4 % en NINDS. Buena evolución fue observada en 37,1 % en las series abiertas y 39 % en el estudio NINDS. Es de señalar que el promedio de NIHSS en ambos grupos fue de 14 puntos. En conclusión, la eficacia y seguridad solo depende de la experiencia en administrar el rt-PA y no violar el protocolo (64).

En cuanto al sitio de la oclusión y la tasa de recanalización tenemos que en ramas distales de la arteria cerebral media alcanza un 44 %, en la porción media un 29 %, mientras que en el tallo de la cerebral media la tasa de recanalización es de 11 %. La tasa de recanalización después de administrar rt-PA IV es de 18 %-54 % en las primeras 2 horas, según imágenes de Doppler transcraneal (DTC) y 33 % por angiografía. La reoclusión ocurre en 1/8 casos luego de la rt-PA IV (65). En el Cuadro 6 aparecen los factores que alteran el pronóstico luego de administrar rt-PA intravenosa.

Tabla 6. Factores que afectan el pronóstico después de administrar el rt-PA IV:

- Tiempo de administración del tratamiento trombolítico.
- Localización de la oclusión.
- Composición del émbolo.
- Recanalización y reoclusión.

El tercer estudio que vamos a analizar es el *International Stroke Trial (IST-3)*, en cual se explora fundamentalmente la eficacia y seguridad del uso de rt-PA intravenoso hasta las 6 horas de iniciado el Ictus y también su administración a pacientes mayores de 80 años de edad (66-68). La dosis del agente trombolítico fue la misma que la usada en el estudio NINDS: 0,9 mg/kg, máximo 90 mg, 10 % de la dosis en bolus a pasar en 1 minuto y el resto en infusión en una hora.

Como hipótesis este estudio propuso, que la administración de rt-PA por vía intravenosa, a

pacientes adultos de todas las edades, con un IIA, en las primeras 6 horas de iniciados los síntomas, aumentaba el porcentaje de aquellos que estaban vivos e independientes a los 6 meses.

Los principales resultados son los siguientes: entre mayo de 2000 y julio de 2011, 3 035 pacientes fueron enrolados en 156 centros en 12 países. Las características basales estaban bien balanceadas en los grupos de tratamiento con rt-PA y el grupo control. 1 617 pacientes (53 %) eran mayores de 80 años de edad. Entre los pacientes que fueron asignados al azar para recibir rt-PA, el promedio del tiempo desde la aleatorización hasta la inyección del bolus fue de 18 minutos y el promedio del tiempo desde el inicio del ictus al tratamiento fue de 4,2 horas. La mayoría de los pacientes fueron atendidos en una Unidad de Ictus. 76 centros (49 %) fueron clasificados como experimentados en tratar pacientes con ictus con trombólisis y estos centros reclutaron 1 143 pacientes.

Los pacientes reclutados en las primeras 2 horas de iniciado el ictus tenían una probabilidad significativamente mayor de tener un déficit neurológico más severo y una edad más avanzada que aquellos reclutados más tarde.

A los 6 meses, 554 pacientes (37 %) en el grupo que recibió rt-PA versus 534 (35 %) en el grupo control estaban vivos e independientes en las actividades de la vida diaria, niveles 0-2 en la Oxford Handicap Scale (OHS), una variante de la escala modificada de Rankin. Un análisis secundario evidenció una desviación favorable en la distribución en los resultados de la OHS a los 6 meses con el tratamiento con rt-PA. En los primeros 7 días murieron más pacientes entre los que recibieron rt-PA que aquellos que recibieron placebo: 163 (11 %) versus 107 (7 %) respectivamente. Sin embargo, entre 7 días y 6 meses hubo menos muertes en el grupo que recibió rt-PA versus el que recibió placebo, 245 (16 %) y 300 (20 %) respectivamente.

Comparativamente más pacientes en el grupo que recibió rt-PA versus el que recibió placebo presentaron HIC sintomática: 104 (7 %) vs 16 (1 %) y edema cerebral sintomático: 68 (4 %) vs 42 (3 %).

En pacientes mayores de 80 años el beneficio del tratamiento con rt-PA expresado en odds ratio (OR) en comparación con pacientes de 80 años o menos fue de 1,35 (0,97-1,88) vs 0,92 (0,67-1,26), sugiriendo un mayor beneficio en los mayores de 80 años, contrario a las expectativas. Además, se observó una tendencia a un mayor efecto beneficioso del tratamiento con rt-PA en ictus más severos clasificados por la escala de NIHSS 6-14: OR 1,08 (0,81-1,45), pacientes

con NIHSS 15-24: OR 1,73 (0,93-3,20). También, hubo un mayor beneficio en pacientes tratados en las primeras 3 horas, pero el poder estadístico del estudio fue insuficiente para examinar una pérdida del beneficio en el tratamiento aplicado entre 3-6 horas, así tenemos 0-3 horas: OR 1,64 (1,03-2,62), 3-4,5 horas: OR 0,73 (0,50-1,07), 4,5-6 horas: OR 1,31 (0,89-1,93).

En resumen, aun cuando el aumento en el número de pacientes tratados con rt-PA intravenoso que se encontraban vivos e independientes a los 6 meses fue más pequeño que lo que se esperaba originalmente y no fue significativo, el análisis secundario soporta una tendencia de beneficio. El análisis ordinario evidencia, que en promedio, los pacientes tratados con trombólisis intravenosa hasta las 6 horas de iniciado el ictus, sobrevivieron con menos discapacidad. En los primeros 7 días de instalado el ictus, hubo mayor cantidad de muertes en el grupo que recibió rt-PA, especialmente debidas a HIC. Sin embargo, a los 6 meses la mortalidad fue igual en los dos grupos y debido a que la discapacidad fue menor en el grupo que recibió rt-PA, es importante continuar el seguimiento de estos pacientes para ver si ocurre una ventaja en la sobrevivida y calidad de vida en este grupo (69).

Debido a que en este estudio se reclutaron pacientes mayores de 80 años y pacientes que no llenaban todo el protocolo establecido para administrar rt-PA, tales como ictus severos y aquellos con cambios precoces en los estudios de neuroimagen, se esperaba un mayor número de complicaciones especialmente HIC sintomática. Sin embargo, su frecuencia en los primeros 7 días, fue de 6,8 % en los pacientes tratados con rt-PA, comparado con el porcentaje de 7,3 %, reportado en el estudio *Safe implementation of thrombolysis in stroke* (SITS), que incluyó 6 483 pacientes tratados con licencia en la práctica clínica rutinaria (70,71).

Para los tipos de pacientes reclutados en el IST-3, de los cuales alrededor de tres cuartos, fueron aleatorizados después de 3 horas de iniciado el ictus y la mitad eran mayores de 80 años, hubo evidencia que el rt-PA mejoró el resultado funcional a los 6 meses después de administrado el tratamiento. Estos datos dan peso a la política de tratar pacientes lo más pronto posible y también justifica el empleo del rt-PA a pacientes mayores de 80 años de edad. Los datos no soportan ninguna restricción del tratamiento sobre la base de la severidad del ictus o la presencia de cambios isquémicos precoces en la TAC inicial. Además, estos resultados indican la necesidad de

realizar estudios aleatorizados de trombólisis en pacientes seleccionados más allá de 4,5 horas de iniciado el ictus (72-75).

Finalmente vamos a analizar dos estudios realizados con otro agente trombolítico y que exploraron una ventana terapéutica más prolongada. La desmoteplasa (rDSPAalfa1) es un agente activador del plasminógeno con características más favorables comparadas con los otros agentes disponibles, lo cual incluye alta especificidad por la fibrina, vida media larga y ausencia de neurotoxicidad o activación beta amiloide en modelos animales de ictus. El estudio *desmoteplase in acute ischemic strokes study* (DIAS) (76) fue el primero en seleccionar pacientes para trombólisis IV con una ventana terapéutica hasta 9 horas del inicio del evento, basados en la discordancia (*mismatch*) entre la imagen de RM de difusión-perfusión. El estudio DIAS, el cual enroló 107 pacientes, reportó una baja tasa de HIC sintomática con evidencia de reperfusión y eficacia clínica al usar este agente y estos estudios de neuroimágenes avanzados. Posteriormente se realizó el estudio *Dose escalation of desmoteplase in acute stroke* (DEDAS) (77) el cual evaluó la eficacia y seguridad de la desmoteplasa IV en pacientes con *mismatch* perfusión-difusión en la imagen de RM, 3 a 9 horas después del inicio del ictus.

Entre marzo de 2003 y octubre de 2004, 21 centros en EE.UU y 4 centros en Alemania participaron en el DEDAS. El medicamento en estudio fue administrado como un bolus IV en 1 a 2 minutos. Se incluyeron sujetos de 18 hasta 85 años y el inicio del ictus entre 3 a 9 horas. El puntaje del NIHSS iba de 4 a 20. Había al menos 20 % de discrepancia perfusión/difusión con un déficit de perfusión, con o sin lesión de difusión, mayor de 2 cm de diámetro afectando la corteza cerebral en el examen inicial.

La imagen de RM fue realizada al ingreso, a las 4-8 horas postratamiento y a los 30 días. Una TAC fue realizada a las 24 horas a todos los pacientes para documentar cualquier sangrado intracraneal. La tasa de HIC sintomática, fue definida como cualquier HIC confirmada por TAC asociada con un deterioro >4 puntos del NIHSS dentro de las primeras 72 horas del tratamiento. En las primeras 24 horas luego de la administración del medicamento en estudio, no se permitió el uso de anticoagulantes ni antiagregantes plaquetarios. El uso de otros trombolíticos fue prohibido en las primeras 72 horas.

La población comprendió 37 pacientes quienes fueron aleatorizados y recibieron tratamiento con el medicamento en estudio (placebo n=8, desmoteplasa

90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ n=14, desmoteplasa 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ n=15). Desde el punto de vista clínico no hubo diferencias entre el grupo placebo y el que recibió 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$. El grupo que recibió 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ evolucionó sustancialmente mejor que el grupo placebo. Los criterios de evolución favorable a los 90 días incluyeron una disminución de 8 puntos o un puntaje de 0-1 en la escala de NIHSS, una mayor proporción de pacientes con una escala modificada de Rankin 0-2 y una escala de Barthel entre 75-100, lo cual fue alcanzado en un 22,2 % en el grupo placebo y en un 60,0 % en el grupo que recibió desmoteplasa.

En los estudios combinados ha habido solo una HIC sintomática de 59 pacientes tratados ya sea con 90 o con 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de desmoteplasa, mientras que la IRM ha provisto evidencia fisiológica de eficacia de reperfusión, especialmente con 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$. La tasa de HIC asintomática, frecuentemente un marcador de reperfusión, aumentó en los pacientes quienes recibieron desmoteplasa pero fue consistente con otros estudios de trombólisis incluyendo el DIAS.

El análisis de la ventana terapéutica de 3-9 horas sugiere que la presencia del desacoplamiento perfusión/difusión como un marcador de tejido en riesgo puede ser más importante como predictor de la respuesta terapéutica que la duración de los síntomas. Tanto en este estudio como en DIAS se encontró una fuerte correlación positiva entre reperfusión y buena evolución clínica (78).

DIAS y DEDAS proveen evidencia preliminar que 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ es una dosis segura y efectiva de Desmoteplasa en pacientes con desacoplamiento perfusión/difusión en la IRM hasta 9 horas después de instalado el ictus.

Luego de analizar los estudios más relevantes sobre el tratamiento trombolítico del IIA podemos concluir que la administración intravenosa de rt-PA es actualmente la única terapia aprobada por la FDA para el tratamiento de los pacientes con ictus isquémico agudo. Su uso está asociado a una mejor evolución para un amplio espectro de pacientes cuidadosamente seleccionados quienes pueden ser tratados dentro de 4,5 horas de iniciado el ictus (79). Actualmente se llevan a cabo estudios para establecer la seguridad y eficacia de otros agentes trombolíticos y extender la ventana terapéutica para beneficiar mayor número de pacientes con IIA (80-82). El tratamiento dentro de los primeros 90 minutos es el que ofrece los mejores resultados. El tratamiento entre 91-180 minutos es también beneficioso. La extensión de la ventana terapéutica de 3 a 4,5 horas no aumentó

la incidencia de HIC sintomática ni la mortalidad, además mostró un modesto beneficio comparable a los estudios anteriores. Como hemos visto, en la mayoría de los estudios, el tratamiento con rt-PA IV se asocia con HIC sintomática que puede ser fatal. El mejor método de prevenir las complicaciones hemorrágicas es el estricto apego al protocolo de selección de pacientes y administración del rt-PA (83-85). La estrecha observación y monitorización de los pacientes y el tratamiento de la hipertensión arterial son críticos (86). El uso de anticoagulantes y agentes antiplaquetarios debe ser pospuesto hasta 24 horas después del tratamiento con rt-PA (87).

TROMBÓLISIS INTRAARTERIAL

Actualmente la administración intraarterial de agentes trombolíticos se considera experimental y solo debe ser usado en ensayos clínicos. Esta recomendación se basa en resultados de estudios no controlados y pequeños que han evaluado una variedad de agentes trombolíticos (urokinasa, estreptokinasa, rt-PA) en el tratamiento de pacientes con ictus isquémico incluyendo aquellos con oclusión de la arteria basilar. A partir de 1996, se han completado varios estudios y la terapia intraarterial ha sido administrada a un número cada vez mayor de pacientes.

Aun cuando la tasa de recanalización para pacientes con oclusión de las arterias cerebral media presumiblemente podría ser superior con la trombólisis intraarterial, no hay estudios comparando directamente la administración de agentes trombolíticos intravenosos e intraarteriales en pacientes con IIA. Sin embargo, una ventaja de la recanalización intraarterial podría ser contrabalanceada por los riesgos inherentes a la cateterización y los retardos requeridos para movilizar los recursos para realizar el procedimiento intraarterial.

Un estudio fase II, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, evaluó la utilidad de la administración intraarterial de prourokinasa recombinante (r-proUK) en combinación con heparina y demostraron que era exitosa en alcanzar la recanalización más frecuentemente, pero aumentaba el riesgo de sangrado intracraneal (88-90). Los resultados promovieron un segundo estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico para probar la eficacia de la trombólisis intraarterial con r-proUK, entre pacientes con ictus <6 horas de ocluida la arteria cerebral media. Heparina fue administrada tanto a los

pacientes que recibieron la r-proUK como a los que recibieron placebo. En el análisis primario, intención de tratar, 40 % de los 121 pacientes tratados con r-proUK y 25 % de los 59 controles presentaron un puntaje de Rankin modificado: 0 a 2, a los 90 días ($P=0,043$).

La recanalización de la arteria cerebral media fue lograda en 66 % de los pacientes tratados con r-proUK y 18 % de los pacientes en el grupo control ($P<0,001$). HIC con deterioro neurológico a las 24 horas del tratamiento ocurrió en 10 % de los pacientes que recibieron r-proUK y en 2 % en el grupo control ($P=0,06$). No hubo diferencias en la mortalidad en ambos grupos. La FDA no ha aprobado el medicamento y el r-proUK no está actualmente disponible para uso clínico (91-93).

El *Emergency management stroke (EMS) bridging trial*, incluyó una administración de rt-PA intravenosa precoz, en una dosis más baja seguida de la administración intraarterial y sugirió que la combinación logra la recanalización con buena seguridad. Falta probar la eficacia (94).

La mayoría de los centros que están realizando trombótesis intraarterial, usan rt-PA, aun cuando no existen suficientes datos provenientes de estudios aleatorizados, controlados, doble ciegos, que demuestren su eficacia y seguridad. La administración intraarterial de al menos un agente trombolítico específico parece ser de algún beneficio en el tratamiento de pacientes con IIA cuidadosamente seleccionados secundarios a oclusión de la arteria cerebral media. La utilidad de la combinación de agentes trombolíticos por vía intravenosa e intraarterial, no está establecido. Los equipos y los médicos experimentados que se requieren para administrar trombótesis intraarterial, no son ampliamente disponibles. El tiempo consumido en trasladar el paciente a un centro con estas facilidades es crucial. Las limitaciones pueden disminuir la utilidad en tratar por vía intraarterial a los pacientes con ictus isquémico agudo (95-98).

En conclusión, la trombótesis intraarterial es una opción para el tratamiento de pacientes seleccionados con IIA, de <6 horas de instalado, debidos a oclusión de grandes vasos de la arteria cerebral media. Se debe reconocer que la trombótesis intraarterial no está aprobada por la FDA. Además el medicamento (prourokinasa recombinante) no está disponible para uso clínico. Por lo tanto extrapolar estos estudios al uso de rt-PA se basa en consenso soportado en series de casos. Estos mismos estudios sugieren que el

procedimiento puede ser útil en oclusiones de la arteria basilar. Este tratamiento requiere que el paciente esté en un centro que disponga de angiografía cerebral inmediata y neurorradiología intervencionista. Si el paciente es elegible para trombótesis intravenosa, la ruta intraarterial no debe ser la elegida de primera intención.

COMPLICACIONES

La complicación más seria y frecuente después de aplicar terapia trombolítica es la transformación hemorrágica o HIC sintomática. Tras la administración IV de rt-PA en las primeras tres horas que siguen al inicio de la isquemia cerebral, el riesgo absoluto está cuantificado como del 10,2 % en un metanálisis de los ensayos clínicos (99,100) y en un 5,2 % en una revisión de estudios observacionales (101). Los rangos van del 6,4 % al 19,5 % para los ensayos clínicos y del 2,7 % al 15,7 % para los estudios observacionales. Esta notable variabilidad en la frecuencia de HIC se debe en buena parte a la definición que se ha dado a la misma en los diferentes estudios. La clasificación más aceptada aparece en el Cuadro 7 (102). Es necesario considerar tres aspectos esenciales en la definición de la HIC para que esta identifique tan solo los casos relevantes. 1.- Aspecto radiológico: diversos estudios han demostrado que la hemorragia parenquimatosa tipo 2 (HP-2) es la única asociada a un empeoramiento del estado neurológico. 2.- Empeoramiento clínico: mínimo de cuatro puntos en la escala de NIHSS y que no exista otra causa evidente de empeoramiento. 3.- Que la hemorragia se presente en las primeras 36 horas de evolución. Es en este período cuando el rt-PA puede ser el responsable de la hemorragia (103).

Es de señalar, que la HIC sintomática es una complicación grave y con una mortalidad alrededor de un 50 % y se presenta en los pacientes con una puntuación alta en la escala de NIHSS y signos radiológicos precoces de isquemia. Estos pacientes tendrían igualmente un mal pronóstico funcional sin tratamiento trombolítico y este le da una oportunidad de mejorar. A pesar de aumentar la tasa de HIC sintomática, el tratamiento trombolítico no aumenta la mortalidad de los pacientes tratados y aumenta la proporción de los que sobreviven sin discapacidad significativa (104).

En el Cuadro 8 aparecen los factores de riesgo para desarrollar una HIC sintomática luego de administrar trombótesis intravenosa (105).

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

El tratamiento de la HIC sintomática complicación del tratamiento trombolítico con rt-PA IV en pacientes con IIA aparece en el Cuadro 9 (106).

Otras complicaciones luego de la administración IV de rt-PA para tratamiento del IIA son relativamente infrecuentes, sin embargo, se debe tener en cuenta las siguientes situaciones:

Puede ocurrir una ruptura miocárdica, si el tratamiento con rt-PA IV se administra para tratar un IIA que sigue a un infarto del miocardio. Se puede producir un hemopericardio y taponamiento cardíaco. Esta complicación fatal se previene no administrando rt-PA para tratar pacientes con IIA que hayan sufrido recientemente, menos de 6 semanas, un infarto del miocardio (107).

Cuadro 7. Clasificación de las transformaciones hemorrágicas.

-
- Infarto hemorrágico 1 (IH-1): Petequias de pequeño tamaño observadas en los márgenes del infarto.
 - Infarto hemorrágico 2 (IH-2): Petequias confluentes en el interior del infarto sin efecto de masa.
 - Hematoma parenquimatoso 1 (HP-1): Hematoma que ocupa menos del 30 % del área de infarto con leve efecto de masa.
 - Hematoma parenquimatoso 2 (HP-2): Hematoma denso que ocupa más del 30 % del área de infarto con evidente efecto de masa.
 - Hematoma parenquimatoso remoto: Cualquier lesión hemorrágica fuera del área del infarto.
 - Transformación hemorrágica sintomática: Deterioro neurológico del paciente igual o superior a 4 puntos en la escala de NIHSS.
-

Cuadro 8. Factores de riesgo para desarrollar una HIC sintomática luego de administrar trombólisis IV.

-
- Agente y dosis del trombolítico.
 - Severidad clínica del ictus.
 - Cambios tomográficos precoces de isquemia cerebral.
 - Edad del paciente.
 - Momento y éxito de la recanalización.
 - Pacientes con hiperglicemia y/o fibrilación auricular.
-

Cuadro 9. Tratamiento de la HIC sintomática complicación de la trombólisis IV con rt-PA en pacientes con IIA.

-
- Suspenda la administración de rt-PA.
 - Solicite una TAC de cráneo sin contraste, una hematología y pruebas de coagulación.
 - Si el fibrinógeno es <200, administre 7-10 unidades de crioprecipitado.
 - Si hay una trombocitopenia <80 000, administre 6-8 unidades de concentrado plaquetario.
 - Solicite una interconsulta con neurocirugía.
-

Puede ocurrir sangrado en el sitio de una operación reciente, igualmente en el sitio de un trauma o fractura reciente o producida al caer el paciente al inicio del IIA. Un período de 2-13 días ha sido encontrado como un intervalo relativamente seguro para administrar rt-PA IV para tratar el IIA (108).

Hay un pequeño riesgo de angioedema después del tratamiento con rt-PA; este riesgo puede estar

asociado con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Se trata de reacciones idiosincrásicas y en la mayoría de los casos son leves y transitorias aun cuando algunos pacientes pueden desarrollar anafilaxis con edema importante en la lengua y la boca llegando a producir compromiso de la vía aérea. El edema usualmente es mayor del lado de la hemiparesia (109).

REFERENCIAS

1. Saver J. Time is brain-quantified. *Stroke*. 2006;37:263-266.
2. Furlan A. Time is brain. *Stroke*. 2006;37:2863-2864.
3. Meschia J. Camera in the emergency department: The evolution of stroke telemedicine. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:3-4.
4. Rothwell P, Buchan A. Mobile acute stroke units: Bringing the hospital to the patient. *Lancet Neurology*. 2012;11:382-383.
5. Gállego J, Herrera M, Jericó I, Muñoz R, Aymerich M, Martínez E. El Ictus en el siglo XXI. Tratamiento de urgencia. *An Sist Sanit Navar* 2008;31:15-30.
6. Furie K, Kasner S, Adams R, Albers G, Bush R, Fagan S, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2011;42:227-276.
7. Brito G, Gollo M, Troccoli M. Prevención de la enfermedad cerebrovascular o ictus isquémico. *Gac Med Caracas* 2003;111:1-10.
8. Rudd A, Hoffman A, Irwin P, Lowe D, Pearson M. Stroke unit care and outcome. *Stroke*. 2005;36:103-106.
9. Masjuan Vallejo J. Unidades de Ictus. *Neurología*. 2009;24:285-287.
10. García-Castrillo L, Aramburu F, Burillo-Putze G, Hermoso F, Montero J. Unidades de Ictus ¿Otra Unidad? *Emergencias*. 2004;16:1-3.
11. Isasia T, Vivancos J, Arco C. Cadena asistencial del Ictus. Protocolo de actuación en urgencias hospitalarias. *Emergencias*. 2001;13:178-187.
12. Díaz V, Illanes S, Reccius A, Manterola J, Cerda P, Recabarren C, et al. Evaluación de una unidad de tratamiento del ataque cerebral en un hospital universitario. *Rev Méd Chile*. 2006;134:1402-1408.
13. Hereira J, Troccoli M, Zambrano C, De Freitas J, Diaz F, Hernández J, et al. Unidades de Ictus. *Med Interna (Caracas)*. 2004;20:11-17.
14. Launois R, Giroud M, Megnigbeto A, Le Lay K, Presente G, Mahagne M, et al. Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke*. 2004;35:770-775.
15. Clark J, Smith R. Acute stroke units and early CT scans are linked to lower in-hospital mortality rates. *BMJ*. 2004;328:369.
16. Steiner T. Stroke unit design: Intensive monitoring should be a routine procedure. *Stroke*. 2004;35:1018-1019.
17. Silva Y, Puigdemont M, Castellanos M, Serena J, Suñer R, García M, et al. Semi-intensive monitoring in acute stroke and long-term outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19:23-30.
18. Montaner J, Álvarez-Sabin J. La escala de Ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. *Neurología*. 2006;21:192-202.
19. Albers M, Latchaw R, Jagoda A, Wechsler L, Crocco T, George M, et al. Revised and updated recommendations for the establishment of primary stroke centers. *Stroke*. 2011;42:2651-2665.
20. Dumont A, Jabbour P. Comprehensive stroke centers: Eliminating an apparent disparity in stroke care on weekends versus weekdays? *Stroke*. 2011;42:2380-2382.
21. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Keller I, Lesmeister M, Schlechtriemen T, et al. Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: A randomized controlled trial. *Lancet Neurology*. 2012;11:397-404.
22. Diez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: Do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(Suppl 1):31-39.
23. Martin-Schild S, Morales M, Khaja A, Barreto A, Hallevi H, Abraham A, et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? *J Emerg Med*. 2011;41:135-141.
24. Selim M, Molina C. Conundra of the penumbra and acute stroke imaging. *Stroke*. 2011;42:2670-2671.
25. Ustrell X, Serena J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:753-769.
26. Fisher M, Dávalos A. Emerging therapies for cerebrovascular disorders. *Stroke*. 2004;35:367-369.
27. Broderick J, Hacke W. Treatment of acute ischemic stroke. Part I: Recanalization strategies. *Circulation*. 2002;106:1563.
28. Hickenbottom S, Barsan W. Acute ischemic stroke therapy. *Neurologic Clinics*. 2000;19:379-397.
29. Leciñana M, Pérez GE, Diez-Tejedor E, Saposmkg, Tejada J, Egido B, et al. Recomendaciones para el tratamiento y prevención del Ictus, 2004. *Rev Neurol*. 2004;39:465-486.
30. Bogousslavsky J, Paciaroni M, Galiaí V. Thrombolysis in the treatment of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(Suppl 4):14-16.
31. Fulgham J, Ingall T, Stead L, Cloft H, Wijdicks E,

- Flemming K. Management of acute ischemic stroke. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1459-1469.
32. Adams H, Adams R, Brott T, del Zoppo G, Furlan A, Goldstein L, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:1056-1083.
 33. Kaste M. Thrombolysis: What more does it take? *Stroke.* 2005;36:200-202.
 34. Wardlaw J, Berge E, Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35:2914-2915.
 35. Dávalos A, Álvarez J, Martí J, Castillo J. Tratamiento intravenoso con activador del plasminógeno tisular en la isquemia cerebral aguda. *Med Clin (Barc).* 2003;120:1-5.
 36. Alberts M, Felberg R, Guterman L, Levine S, Wein TH, Staub L, et al. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II: Stroke intervention: State of the art. *Circulation.* 2008;118:2845-2851.
 37. Rha J, Saver J. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke.* 2007;38:967-973.
 38. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Guggin M, Chamorro A, et al. European stroke initiative recommendations for stroke management-Update 2003. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16:311-337.
 39. Goldstein L. Acute ischemic stroke treatment in 2007. *Circulation* 2007; 116: 1504-1514.
 40. Schellinger P, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina C, Neumann-Haefelin T, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows. *Stroke.* 2007; 38:2640-2645.
 41. Navarrete P, Pino F, Rodríguez R, Murillo F, Jiménez D. Manejo inicial del ictus isquémico agudo. *Med Intensiva.* 2008;32:431-443.
 42. Pexman J, Barber P, Hill M, Sevick R, Demchuk A. Use of the Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR.* 2001;22:1534-1542.
 43. Coutts S, Lev M, Eliasziw M, Roccatagliata L. ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT: Added value in predicting final infarct extent and clinical outcome. *Stroke.* 2004;35:2472-2476.
 44. Parsons M. Advanced brain imaging studies should be performed in patients with suspected stroke presenting within 4.5 hours of symptom onset. *Stroke.* 2011;42:2666-2667.
 45. Lyden P. Advanced brain imaging studies should not be performed in patients with suspected stroke presenting within 4.5 hours of symptom onset. *Stroke.* 2011;42:2668-2669.
 46. Latchaw R, Alberts M, Lev M, Connors J, Harbaugh R, Higashida R, Hobson R, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40:3646-3678.
 47. Zoppo GD. Plasminogen activators in ischemic stroke. *Stroke.* 2010;41(Suppl 1):39-41.
 48. Marder V, Jahan R, Gruber T, Goyal A, Arora V. Thrombolysis with plasmin. Implications for stroke treatment. *Stroke.* 2010;41(Suppl 1):45-49.
 49. Fan X, Yu Z, Liu J, Liu N, Hajjar K, Furie K, et al. Annexin A2. A tissue plasminogen activator amplifier for thrombolytic stroke therapy. *Stroke.* 2010;41(Suppl 1):54-58.
 50. Lanza G, Marsh J, Hu G, Scott M, Schmieder A, Caruthers S, et al. Rationale for a nanomedicine approach to thrombolytic therapy. *Stroke.* 2010;41(Suppl 1):42-44.
 51. Hitchcock K, Holland C. Ultrasound-assisted thrombolysis for stroke therapy. Better thrombus break-up with bubbles. *Stroke.* 2010;41(Suppl 1):50-53.
 52. Johnston SC. The economic case for new stroke thrombolytics. *Stroke.* 2010;41(Suppl 1):59-62.
 53. Bousser M. Antithrombotic strategy in stroke. *Thromb Haemost.* 2001;86:1-7.
 54. Connors J. Pharmacologic agents in stroke prevention, acute stroke therapy and interventional procedures. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(Suppl 1):87-101.
 55. Bambauer K, Johnston C, Bambauer D, Zivin J. Reasons why few patients with acute stroke receive tissue plasminogen activator. *Arch Neurol.* 2006;63:661-664.
 56. 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;333:1581-1587.
 57. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke (ECASS III). *N Engl J Med.* 2008;359:1317-1329.
 58. Clark W, Wissman S, Albers G, Jhamandas J, Madden K, Hamilton S, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset (ATLANTIS). *JAMA.* 1999;282:2019-2026.
 59. Fisher M, Hachinski V. European cooperative acute stroke study III: Support for and questions about a truly emerging therapy. *Stroke.* 2009;40:2262-2263.

60. Ingall T. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. Time is prime. *Stroke*. 2009;40:2264-2265.
61. Davis S, Donnan G. 4.5 hours. The new time window for tissue plasminogen activator in stroke. *Stroke*. 2009;40:2266-2267.
62. Kummer R. After European cooperative acute stroke study 3. *Stroke*. 2009;40:2268-2270.
63. 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. *Lancet*. 2004;363:768-774.
64. Graham G. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: A meta-analysis of safety data. *Stroke*. 2003;34:2847-2850.
65. Alexandrov A, Molina C, Grotta J, Garami Z, Ford S, Alvarez-Sabin J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004;351:2170-2178.
66. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 hours of acute ischaemic stroke (The third international stroke trial IST-3): A randomized controlled trial. *Lancet*. 2012 (May) published on line.
67. Wardlaw J, Murray V, Berge E, Del Zoppo G, Sandercock P, Lindley R, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 (May) published on line.
68. Kobayashi A, Wardlaw J, Lindley R, Lewis S, Sandercock P, Czlonkowska A. Oxfordshire community stroke project clinical stroke syndrome and appearances of tissue and vascular lesions on pretreatment CT in hyperacute ischemic stroke among the first 510 patients in The Third International Stroke Trial (IST-3). *Stroke*. 2009;40:743-748.
69. Lyden P. In anticipation of International Stroke Trial-3 (IST-3). *Stroke*. 2012;43:1691-1694.
70. Hemphill J, Lyden P. Stroke thrombolysis in the elderly: Risk or benefit? *Neurology*. 2005;65:1690-1691.
71. Sarikaya H, Arnold M, Engelter S, Lyrer P, Mattle H, Geordiadis D, et al. Outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke. *Stroke*. 2011;42:2498-2502.
72. Mishra N, Diener H, Lyden P, Bluhmki E, Lees K. Influence of age on outcome for thrombolysis in acute stroke. A controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trial Archive (VISTA). *Stroke*. 2010;41:2840-2848.
73. Mihout M, Cordonnier C, Girard-Buttaz I, Leys D. Thrombolysis for ischaemic stroke: Impact of the extension of the time-window in daily practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:227-228.
74. Sundseth A, Thommessen B, Ronning O. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke. *Stroke*. 2012;43:(June 14) published on line.
75. Feske S. Thrombolytic therapy of acute stroke. *Circulation*. 2012;125:2662-2666.
76. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS). *Stroke*. 2005;36:66-73.
77. Furlan A, Eyding D, Albers G, Al-Rawi Y, Lees K, Rowley H, et al. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS). *Stroke*. 2006;37:1227-1231.
78. Fiebach J, Al-Rawi Y, Wintermark M, Furlan A, Rowley H, Lindsten A, et al. Vascular occlusion enables selecting acute ischemic stroke patients for treatment with desmoteplase. *Stroke*. 2012;43:1561-1566.
79. Asplund K, Glader E, Norrving B, Eriksson M, Hulter-Asberg K, Stegmayr B, et al. Effects of extending the time window of thrombolysis to 4.5 hours. *Stroke*. 2011;42:2492-2497.
80. Kaste M. Reborn workhorse, CT, pulls the wagon toward thrombolysis beyond 3 hours. *Stroke*. 2004;35:357-359.
81. Molina C. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: From meta-analysis to the clinic. *Stroke*. 2010;41:103-104.
82. Seitz R, Meisel S, Moll M, Wittsack H, Junghans U, Siebler M. The effect of combined thrombolysis with rtPA and tirofiban on ischemic brain lesions. *Neurology*. 2004;62:2110-2112.
83. Molina C, Saver J. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:2311-2330.
84. Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen P, Luijckx G. Intravenous alteplase for stroke beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke*. 2007;38:2612-2618.
85. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Arto V, Curtze S, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke*. 2010;41:1450-1458.
86. Aiyagari V, Gorelick J. Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. *Stroke*. 2009;40:2251-2256.
87. Adams H, Zoppo G, Alberts M, Bhatt D, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adult with ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38:1655-1711.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

88. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. PROlyse in acute cerebral thromboembolism. *JAMA*. 1999;282:2003-2011.
89. Lisboa R, Jovanovic B, Alberts M. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2866-2871.
90. Novakovic R, Toth G, Purdy P. Review of current and emerging therapies in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2009;1:13-26.
91. Albers G, Goldstein L, Hess D, Wechsler L, Furie K, Gorelik P, et al. Stroke treatment academic industry roundtable (STAIR) recommendations for maximizing the use of intravenous thrombolytic and expanding treatment options with intra-arterial and neuroprotective therapies. *Stroke*. 2011;42:2645-2650.
92. Masjuan J, Leciñana A, García N, Zarza B, Díaz M, Martínez J, et al. Tratamiento trombolítico del ictus isquémico agudo en un centro sin experiencia previa. *Rev Clin Esp*. 2006;206:485-490.
93. Gómez M, Obach V. Trombólisis en el ictus isquémico. *Emergencias*. 2008;20:419-427.
94. The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: The interventional management of stroke study. *Stroke*. 2004;35:904-912.
95. Lo E, Broderick J, Moskowitz M. rt-PA and proteolysis in the neurovascular unit. *Stroke*. 2004;35:354-356.
96. Sattin J, Olson S, Liu L, Raman R, Lyden P. An expedited code stroke protocol is feasible and safe. *Stroke*. 2006;37:2935-2939.
97. Muengtawepong S, Dharmasaroja P, Kummark U. Outcomes of intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke with an integrated acute stroke referral network: Initial experience of a community-based hospital in a developing country. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:42-46.
98. Ware J, Hamel M. Pragmatic trials—guides to better patient care? *N Engl J Med*. 2011;364:1685-1687.
99. Marler J. NINDS Clinical trial in stroke. Lesson learned and future directions. *Stroke*. 2007;38:3302-3307.
100. Wardlaw J, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD000213.
101. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:2109-2118.
102. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352:1245-1251.
103. Khatri P, Wechsler L, Broderick J. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke*. 2007;38:431-440.
104. Bateman B, Schumacher C, Boden-Albala B, Berman M, Mohr J, Sacco R, et al. Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2006;37:440-446.
105. Mazya M, Egado J, Ford G, Lees K, Mikulik R, Toni D, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase. *Stroke*. 2012;43:1524-1531.
106. Al-Shahi R, You H. Hemostatic drug therapies for acute, nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:204-205.
107. Kasner S, Villar-Cordoba C, Tong D, Grotta J. Hemopericardium and cardiac tamponade after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology*. 1998;50:1857-1859.
108. Chalela J, Katzan I, Liebeskind D, Rasmussen P, Zaidat O, Suarez J, et al. Safety of intra-arterial thrombolysis in the postoperative period. *Stroke*. 2001;32:1365-1369.
109. Hill M, Lye T, Moss H, Barber P, Demchuk A, Newcommon N, et al. Hemi-oro-lingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*. 2003;60:1525-1527.