

ORIGINAL BREVE

Uso de fibrinolíticos en la enfermedad cerebrovascular isquémica, resultados de una serie de 23 pacientes. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Miguel Quiñones^{1,a}, Jacqueline Miranda^{1,a}, Manuel Moquillaza^{1,a}

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú¹

Médico especialista en Neurología^a

Con el objetivo de describir los resultados del uso de fibrinolíticos (alteplase endovenoso o rtPA) en pacientes con ECV isquémico, se realizó un estudio descriptivo, observacional y prospectivo en 23 pacientes que fueron diagnosticados con ECV isquémico, además se describieron los principales factores de riesgo y los porcentajes de recuperación usando las escalas de Rankin y Barthel modificados. Se encontró que el factor de riesgo más frecuente fue la hipertensión arterial. El tiempo total desde que se presentaron los síntomas hasta la administración del tratamiento tuvo una media de 168,78 minutos, la escala de NISSH aplicada a los pacientes tuvo un promedio de 2,1 puntos a las 24 horas, 1,26 puntos a los 7 días y 0,5 puntos a los 3 meses, 20 de los pacientes trombolizados obtuvieron un puntaje de 0-2 en la escala de Rankin de y de >95 en la escala de Barthel. Finalmente concluimos que el uso de fibrinolíticos en pacientes con ECV isquémico produce mejoría clínica y menor discapacidad evaluados por las escalas de Rankin y Barthel modificados.

Palabras clave: Accidente Cerebrovascular; Terapia Trombolítica; Factores de Riesgo; Activadores Plasminogénicos (fuente: DeCS BIREME).

Autor corresponsal: Manuel Moquillaza Valle. Dirección: Calle 05 número 505, Block 03 dpto 102, distrito El Rimac, Lima. Correo electrónico: mmoquillazavalle@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) representa actualmente la tercera causa de muerte, la primera causa de discapacidad física y la segunda causa de demencia en las personas adultas (1,2). Anualmente se estima que 15 millones de personas en el mundo sufren una ECV, de éstas, cinco millones mueren y otros cinco sufren una discapacidad permanente, lo cual repercute de forma muy significativa en las familias y en la sociedad (3).

La incidencia de la ECV varía en diferentes países y hay un incremento exponencial con la edad. Aproximadamente el 80% de los casos son de tipo isquémico y el 20% restante son de tipo hemorrágico.

La injuria cerebral isquémica es resultado de una cascada de eventos desde la depleción de energía a la muerte celular. Inicialmente después de la oclusión arterial, el núcleo central de baja perfusión es rodeado por un área de disfunción causado por disturbios metabólicos e iónicos, en el cual la estructu-

ra esta preservada, lo que es conocido como área de penumbra. En los primeros minutos el déficit clínico no necesariamente refleja daño irreversible, dependiendo de flujo sanguíneo residual y de la duración de la isquemia, la penumbra puede ser incorporada dentro del infarto si no se logra la perfusión (4,5).

Las terapias deben ir dirigidas a restaurar el flujo o función de esta zona de penumbra. El primer método para restaurar la perfusión cerebral es la lisis del coágulo con el objetivo de restablecer el flujo sanguíneo del tejido afectado. La terapia trombolítica intravenosa (IV) para ECV agudo es ahora aceptada. La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso del activador del plasminogeno (rtPA) intravenoso en 1996, partiendo de los resultados del NINDS rtPA Stroke Study, en el cual pacientes con ECV isquémico fueron tratados con placebo y rtPA (0,9 mg/kg IV, hasta un máximo de 90 mg) dentro de 3 horas de inicio de síntomas (6,7).

Para la evaluación clínica de estos pacientes se emplea antes, durante y después del tratamiento la National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) para uniformizar criterios de tratamiento y seguimiento.

Un reciente estudio prospectivo de la European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) 3, ha aprobado una nueva ventana terapéutica sobre el uso de rtPA (alteplase) de 3 a 4,5 horas. En estos estudios se observa que con las dosis recomendadas, dentro del tiempo recomendado y cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión de la American Academy of Neurology y la American Heart Association, se observa un mejor pronóstico clínico al cabo de tres meses del evento (8).

En nuestro país la experiencia con terapia trombolítica es muy limitada, sin embargo conocedores de la importancia del uso de este tratamiento en fase aguda de la ECV, nos propusimos realizar este trabajo, con el objetivo de describir los resultados del uso de rtPA en pacientes con ECV isquémico que han sido tratados con Alteplase en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y prospectivo en el HNGAI desde diciembre del 2003 (9) y hasta noviembre del 2009, en pacientes con terapia trombolítica para el manejo de ACV isquémico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Seleccionamos los pacientes según los criterios de la American Academy of Neurology y de la American Heart Association. Se incluyen pacientes mayores de 18 años, con

déficit neurológico medible y que este tenga menos de 4,5 horas de evolución. Se excluyen aquellos con una evolución mayor a este rango, Tomografía Axial Computarizada (TAC) cerebral que revele hemorragia o infarto extenso, hipertensión severa no controlada, coagulopatías, malformación arteriovenosa o aneurisma conocido, cirugía, trauma craneano severo y hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente.

El procedimiento se realizó en el HNGAI (Lima, Perú), un centro hospitalario de nivel IV donde se atienden pacientes con alto grado de complejidad, los pacientes ingresan por emergencia, pasando a en la Unidad de Trauma Shock, en donde se inician las medidas orientadas al mantenimiento de las funciones vitales y la vía aérea, para luego pasar a la unidad de cuidados de Enfermedad Cerebro Vasular.

PROCEDIMIENTO REALIZADO

A continuación se describe la dinámica de procedimiento realizado. El paciente ingresa por emergencia y es evaluado por el neurólogo de guardia quien asume el manejo del paciente. Inmediatamente se aplica la escala de NIHSS (National institute of Health Stroke Scale) para evaluar el déficit neurológico, esta escala se registra cada 15 minutos durante la primera hora después del tratamiento, luego a las 24 horas, a los siete días y a los tres meses consecutivamente.

En el servicio de emergencias se le realizó a todos TAC cerebral y pruebas de laboratorio (hemograma, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, glucosa, urea y creatinina en suero), electrocardiograma, radiografía de tórax, monitoreo de oximetría, oxígeno suplementario, colocación de sonda Foley si fuera necesario y dos vías venosas periféricas. La decisión de realizar el tratamiento lo determina el neurólogo de guardia contando con el consentimiento informado del paciente o familiar responsable. La dosis del rtPA fue de 0,9 mg/kg (dosis máxima de 90 mg) con una administración del 10% en bolo durante 1 minuto y el 90% restante en una hora, además de un monitoreo constante del paciente.

Para las variables cualitativas se utilizaron porcentajes, para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de resumen como la media. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics en su versión 18.

RESULTADOS

Durante el periodo destinado al estudio se incluyeron 23 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 14 (60,8%) fueron de sexo masculino y 9 (39,2%)

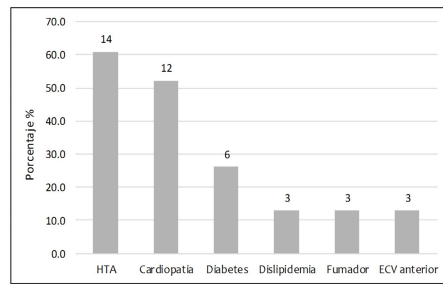


FIGURA 1. Principales factores de riesgo hallados en pacientes sometidos a tratamiento con fibrinolíticos por ECV isquémico en el HNGAI

fueron de sexo femenino, con un promedio de edad de 65,5 años (±17.5). Se dividió a los pacientes por grupos etarios de la siguiente forma 40-49 años: 2 pacientes, 50-59 años: 4 pacientes, 60-69 años: 6 pacientes, 70-79 años: 8 pacientes y mayores de 80 años con tres pacientes.

Los principales factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular hallados en nuestra serie se describen en la figura 1.

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al servicio de emergencia tuvo una media de 120,25 min (2 horas), el tiempo transcurrido desde llegada al servicio de emergencia hasta el inicio del tratamiento tuvo una media de 72,2 min (1,2 horas) y el tiempo total desde el inicio los síntomas hasta la administración del tratamiento tuvo una media de 168,78 min (2,8 horas).

La escala del NIHSS, tuvo un puntaje promedio de 2,1 a las 24 horas, de 1,26 a los siete días y de 0,5 a los 3 meses, donde un 43% de los pacientes evaluados es este periodo de tiempo mostraron un puntaje NIHSS de 0 puntos.

Los valores de las escalas de Rankin y Barthel modificado se muestran en la Tabla 1.

Escala	Pacientes	
	N	%
Escala de Rankin modificada		
0-2	20	86,9
3	2	8,7
>3	1	4,4
Score de Barthel		
<75	1	4,4
75-95	2	8,7
>95	20	86,9

DISCUSIÓN

El impacto de las enfermedades cerebrovasculares es catastrófico, pocas áreas de la medicina moderna han presenciado tantos avan-

ces en el tratamiento como el campo de las enfermedades cerebrovasculares. Con la disponibilidad de agentes trombolíticos se han incrementado de forma exponencial las posibilidades terapéuticas en el manejo de la enfermedad vascular isquémica (10).

El manejo inicial del paciente en fase aguda es de mucha importancia porque repercute de forma directa en la sobrevida y el estado funcional posterior del paciente y además en el de su familia, entonces es en esta etapa donde se debe de actuar para mejorar la calidad de vida (11).

En la mayoría de los estudios se ha demostrado el beneficio de uso de trombolisis en la fase aguda de ECV isquémico, con pocos efectos adversos salvo el riesgo de transformación hemorrágica que ocurre en 6,4% de pacientes tratados con rtPA intravenoso el cual a su vez depende de otras comorbilidades que presente el paciente.

El NINDS rtPA Stroke Study muestra mejoría de 4 puntos en la escala NIHSS o resolución de síntomas en 24 horas, acortamiento de hospitalización (De 12,4 a 10,9 días), una recuperación a los 3 meses después del ECV isquémico de 31% a 50% de pacientes tratados con rtPA, comparados con 20% a 38% de pacientes con placebo. Sin existir diferencia en la mortalidad en ambos grupos (12).

El European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS 1) estudió la administración de rtPA a dosis de 1,1 mg/kg hasta 6 horas, tras el inicio de los síntomas, en un estudio randomizado en 620 pacientes. No fue capaz de demostrar eficacia, sin embargo un análisis posterior de los pacientes con ECV con signos precoces de infarto se observaba un mejor resultado funcional en el grupo tratado.

En el ECASS 2 se randomizaron 800 pacientes con administración de rtPA a dosis de 0,9 mg/kg. No se encontró eficacia para obtener un resultado funcional excelente pero sí mejoraba la mortalidad (13,14).

La eficacia en el estudio ECAS 3 fue significativamente grande con rtPA (52,4%) comparado con el placebo (45,2%). El ECASS 3 trial representa un importante avance en el tratamiento de la ECV isquémico agudo. Los resultados proveen un nivel de evidencia B por el cual el uso intravenoso de rtPA puede ser seguro en pacientes tratados dentro de las 3 a 4,5 horas después de stroke (15,16).

En nuestra casuística tenemos una mediana de 168,8 minutos desde el inicio de la enfermedad hasta la aplicación de la medicación, lo cual está dentro de los límites establecidos, puesto que una serie de trabajos indican la ampliación de la ventana terapéuti-

terapéutica hasta 4,5 horas (17).

Dentro de los factores de riesgo de ECV isquémico el más frecuente observado es la hipertensión arterial seguido de enfermedades cardíacas en su mayoría producidas por cuadro de arritmias y en tercer lugar se encuentran la diabetes mellitus. Tuvimos un caso de transformación hemorrágica intracerebral, la cual fue pequeña (que corresponde al 4,3% de nuestros casos).

Encontramos que la cardiopatía fue la segunda causa de riesgo vascular para desarrollar ECV, esto se puede explicar porque los pacientes que presentaron arritmias pueden ser fibriladores crónicos ya nuestro grupo tenía un promedio de edad de 65.5±17.5, donde la prevalencia de la fibrilación auricular es mayor que en el adulto joven.

Hemos tenido también en el grupo dos pacientes con afección del sistema vertebrobasilar con componente cerebeloso marcado y con muy buena respuesta. Dentro de las secuelas la más frecuente y persistente fue la asimetría facial, tanto en los que puntuaron 1, 2 y 3 en la escala de NIHSS.

Como se puede ver en los resultados obtenidos la mayoría de los pacientes mejoró su NISSH a los 3 meses, con recuperación de 43% (NISSH de 0 a los 3 meses). Asimismo con las escalas de Rankin modificada se observa que el 87% de los pacientes presentaron un puntaje de 0-2 y con la escala de Barthel llegaron a un puntaje > 95 cerca de 87% de pacientes. En comparación con los estudios internacionales como el NINDS, ECASS 1, 2 y 3 se aprecia una buena respuesta al uso de trombolíticos en pacientes con ECV isquémico en cuanto a la morbilidad, ello debido a que los pacientes cumplieron los criterios de inclusión y se realizó el seguimiento de los pacientes en la unidad de ECV (19-23).

A pesar de que la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para el uso de tPA vía endovenosa en ECV isquémico desde hace 14 años, en la actualidad, sólo el 2% de los pacientes son tratados con este medicamento en los Estados Unidos (13), en el Perú este dato es similar ya que son pocos los medios hospitalarios que lo usan, siendo uno de los mayores limitantes en su uso la ventana terapéutica ya que la población en general así como los propios profesionales de la salud no están educados para tratar con la imperiosidad y premuras recomendadas.

Esto nos hace concluir en que tenemos que avocarnos a educar y crear conciencia en la población, paramédicos, enfermeras, médicos, y otros profesionales de la salud, además de insistir a nivel de nuestros hospitales en la organización de unidades especializadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. The atlas of heart disease and stroke. [Link]
- Power M. An Update on Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke. ACNR. 2004;4 (3): 36-37.
- Organización Mundial de la Salud. Preventing chronic diseases: a vital investment: global WHO report (2005) [Link]
- Van der Worp HB, Van Gijn J. Clinical practice. Acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2007; 357: 572-579
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006;367:1747-57.
- Khaja A. Acute Ischemic Stroke Management: Administration of Thrombolytics, Neuroprotectants, and General Principles of Medical Management. Neurol Clin. 2008;26: 943-96
- Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2000; 343(10): 710-22
- Del Zoppo GJ, Saver J, Jauch EC, Adams HP, on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2009; 40: 2945-48.
- Quiñones M ,Lira D ,Britto F, Villar A , Portillo R. Trombolisis con RT-PA en ECV isquémico en HNGAI ,Rev de neuropsiquiatría 2004 ;67:3-4.
- Manejo del paciente con enfermedad vascular cerebral aguda grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la sociedad española de Neurología 2001.
- Quiñones M, Bujaico E, Castañeda C, Vera J. Terapia trombolítica en un Hospital Nacional. Una nueva expectativa en la enfermedad vascular isquémica. Rev Per Neurol 2009; 11(1-3):13-18
- Chaves Sell F , Moreira Villalaz M, Sánchez Grillo R, Experiencia en el manejo agudo con trombolisis de la enfermedad vascular cerebral en un Hospital de Costa Rica. Revista Hondureña de Neurociencias 2001;5(1):9-12
- The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 2008;25:457-507.
- Werner Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Miroslav Brozman M, Dávalos A et al ,for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke .N Engl J Med 2008;359:1317-29
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, at el; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study . Lancet. 2007;369:275-282.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Milla'n M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 -4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. Lancet. 2008;372:1303-1309.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998;352:1245-51.
- Gregory W. Albers, Pierre Amarenco, J. Donald Easton, Ralph L. Sacco and Philip Teal. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest 2008;133:630-669
- Pandian JD, Sethi V, Dhillon R, Kaur R, Padala S, Chakravorty R, Singh Y. Is intravenous Thrombolysis feasible in a developing Country ? Cerebrovascu Dis 2005 ;20:134-136
- 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: 768-74
- Kaste M. Department of Neurology , Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland ECASS III : the third European Cooperative Acute Stroke Study International Journal of Clinical Practice, April 2003
- Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott T, Glyden PC, Grotta JC, et al, for the NINDS rt-PA Stroke Study Group Early stroke treatment associated with better outcome The NINDS rt-PA Stroke Study. Neurology 2000;55:1649-1655
- Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Treatment of Acute Stroke The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study. JAMA. 2000; 283(9):1145-1150.

FINANCIAMIENTO: Autofinanciado.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA: MQ, JM y MM participaron en el diseño del estudio, el análisis de los datos, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

Fibrinolíticos use in cerebrovascular disease ischemic, results of a series of 23 patients. Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital

In order to describe the results of the use of fibrinolytic (alteplase intravenous or rtPA) in patients with ischemic CVD, a descriptive, observational and prospective study was performed in 23 patients who were diagnosed with ischemic CVD, also were described the main risk factors and recovery rates using the modified Rankin scale Barthel. It was found that the most common risk factor was hypertension. The total time since the symptoms appeared to treatment administration had an average of 168.78 minutes, NISSH scale applied to the patients had an average of 2.1 points at 24 hours, to 1.26 points 7 days and 0.5 points at 3 months, 20 patients trombolizados average score was 0-2 at the Rankin scale and > 95 on the Barthel scale. Finally we conclude that the use of fibrinolytic in patients with ischemic CVD produces clinical improvement and less disability assessed by the modified Rankin scale Barthel.

Key words: Stroke; Thrombolytic Therapy; Risk Factors; Plasminogen Activators. (source: MeSH NLM)

CITA SUGERIDA.

Quiñones M, Miranda J, Moquillaza M. Uso de fibrinolíticos en la enfermedad cerebrovascular isquémica, resultados de una serie de 23 pacientes. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Rev méd panacea.2015; 5(1):32-35.