

Trombolisis en el ictus isquémico

MANUEL JESÚS GÓMEZ-CHOCO CUESTA, VÍCTOR OBACH BAURIER

Unitat d'Ictus. Institut Clínic de Neurociències. Hospital Clínic de Barcelona, España.

CORRESPONDENCIA:

Manuel J. Gómez-Choco Cuesta
Unitat d'Ictus. Institut Clínic de
Neurociències, Hospital Clínic
Villarroel 170
08036 Barcelona, España
E-mail:
gomezchoco@hotmail.com

El activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) endovenoso es el único fármaco actualmente aprobado para el tratamiento del ictus isquémico agudo dentro de las tres primeras horas del inicio de los síntomas. Sin embargo, ello sólo permite tratar un pequeño porcentaje de los pacientes con ictus. Las nuevas técnicas de imagen, especialmente la resonancia magnética, se presentan como una herramienta fundamental para la selección de candidatos a trombolisis más allá de las 3 horas del inicio de los síntomas. Las terapias intraarteriales también jugarán un papel importante en el tratamiento del ictus agudo en el futuro. [Emergencias 2008;20:419-427]

FECHA DE RECEPCIÓN:

1-4-2008

Palabras clave: Trombolisis. Ictus. Rt-PA.

FECHA DE ACEPTACIÓN:

9-7-2008

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

El activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) es el único tratamiento aprobado para el ictus isquémico de menos de 3 horas de evolución en el momento actual. En Estados Unidos se consiguió su aprobación en 1996 a raíz de los resultados del estudio *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS)¹, mientras que en Europa, la aprobación se realizó inicialmente de manera condicional dados los resultados no concluyentes obtenidos en los ensayos europeos del *European Cooperative Acute Stroke Study-I* (ECASS I)² y ECASS II³, y estuvo pendiente de los resultados en fase IV recogidos en el registro SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*). Sin embargo, el impacto real de la trombolisis en la práctica clínica habitual es escaso debido a que menos del 5% de los pacientes con ictus llegan a ser tratados con rt-PA⁴.

Trombolisis endovenosa. Estudios clínicos

El rt-PA es el fármaco actualmente empleado en la fibrinólisis endovenosa en el ictus isquémico (Tabla 1). Es un fármaco relativamente específico para la fibrina y tiene una vida media de 4-8 minutos, por lo cual se emplea en perfusión endovenosa durante una hora tras un bolus inicial del 10% de la dosis.

El ECASS-I² fue el primer estudio publicado que evaluó la eficacia del rt-PA en el ictus isquémico agudo. Se empleó rt-PA a dosis de 1,1 mg/kg o placebo en pacientes con ictus isquémico de menos de 6 horas de evolución, y se evaluó el grado de independencia funcional a los 90 días mediante la escala funcional de Rankin. En este estudio, se observó una tendencia no significativa favorable al rt-PA a presentar una discapacidad nula o mínima (Rankin 0-1) respecto al placebo. Esta diferencia fue significativa tras excluir 109 pacientes en los que se había violado algún criterio de inclusión; principalmente la presencia de signos de infarto extenso en la tomografía computarizada (TC) craneal. Las complicaciones hemorrágicas intracraneales y la mortalidad fueron mayores en los pacientes tratados con rt-PA.

El estudio del NINDS¹ es en el que basa la aprobación inicial del uso del rt-PA en el ictus isquémico. La dosis de rt-PA fue inferior a la del estudio ECASS-I (0,9 mg/kg, máximo 90 mg) y los pacientes debían de ser tratados dentro de las 3 primeras horas tras el inicio de los síntomas. La mitad de los pacientes recibieron el tratamiento en los primeros 90 minutos. El estudio se desarrolló en dos fases. En la primera, se valoró la mejoría clínica inicial a las 24 horas del tratamiento según la puntuación en la escala NIH (Tabla 2). El 47 % de

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento con rt-PA**Criterios de inclusión**

Pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 3 horas de evolución en los que no concorra alguno de los siguientes criterios de exclusión.

Criterios de exclusión para el tratamiento con rt-PA

1. Ictus o traumatismo craneoencefálico en los 3 meses previos.
2. Cirugía mayor en los últimos 14 días.
3. Historia de hemorragia intracraneal.
4. Presión arterial sistólica > 185 mm Hg.
5. Presión arterial diastólica > 110 mm Hg.
6. Síntomas menores o en mejoría.
7. Hemorragia intracraneal demostrada en TC o signos precoces de isquemia en > 1/3 territorio de la arteria cerebral media.
8. Hemorragia digestiva o gastrointestinal en los últimos 21 días.
9. Punción arterial en lugar no accesible a la compresión en los 7 días previos.
10. Crisis comiciales al inicio del ictus.
11. Tratamiento con anticoagulantes orales con TP > 15 seg.
12. Tratamiento con heparina en las 48 h previas y TTPa elevado.
13. El tratamiento con aspirina en las horas previas se considera riesgo de hemorragia.
14. Plaquetas por debajo de 100.000 mm³
15. Glucemia por debajo de 50 mg/dl.
16. Glucemia por encima de 400 mg/dl.
17. Necesidad de medidas agresivas para bajar la presión arterial.
18. Tratamiento con aspirina.

Pauta de administración de rt-PA

- Se administrarán 0,9 mg/kg (dosis máxima 90 mg).
- 10% de la dosis total se administra en bolo durante un minuto.
- El resto de la dosis se administra en infusión continua durante una hora.
- No se administrará heparina, aspirina o anticoagulantes orales en las siguientes 24 h.

TC: tomografía computarizada. TTP: tiempo de protrombina. TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

los pacientes tratados con rt-PA y el 39% de los tratados con placebo presentaron una mejoría inicial (resolución completa de los síntomas o caída de más de 4 puntos en la escala de NIHSS). La recuperación fue completa en las primeras 24 horas en 16,8% y 2,7%, respectivamente. En la segunda parte del estudio se evaluó el número de pacientes que estaban asintomáticos o presentaban un déficit mínimo que no repercutía en sus actividades habituales (Rankin 0-1) a los 3 meses del tratamiento. El estudio fue favorable para el empleo de rt-PA. Por cada 100 tratamientos con rt-PA, 13 pacientes más se beneficiaron de un grado de recuperación Rankin 0-1 con respecto a los tratados con placebo. La incidencia de hemorragia cerebral sintomática en los pacientes tratados con rt-PA o placebo fue de 7% y 2%, respectivamente.

El beneficio del rt-PA fue independiente de la edad, factores de riesgo, gravedad del ictus, subtipos de ictus y presencia de signos hiperagudos de isquemia en la TC craneal⁵. Los pacientes con afectación neurológica basal moderada (NIHSS 10-14) fueron los que más se beneficiaron del tratamiento⁶.

En el estudio ECASS II³ se aplicó la dosis de rt-PA del NINDS y los criterios de inclusión y exclusión del ECASS I, y se insistió en el control estricto de la presión arterial y en la identificación de signos precoces de infarto agudo en la TC craneal. La ventana terapéutica fue de 6 horas. Se valoró a los 3 meses la discapacidad nula o mínima (Rankin 0-1) y los resultados fueron similares entre los grupos tratado y placebo. La diferencia fue significativa a favor del rt-PA cuando se consideró la incidencia de discapacidad nula a moderada (Rankin 0-2). La incidencia de hemorragia cerebral sintomática fue significativamente mayor en los pacientes tratados.

Ante estos resultados, el rt-PA se aprobó de manera condicional en Europa en el 2002 a la espera de evaluar los resultados de el registro SITS-MOST. Este registro ha recogido los datos de 6.483 pacientes tratados con rt-PA entre 2002 y 2006 en 14 países europeos. Su finalidad era determinar la eficacia y seguridad del rt-PA como tratamiento trombolítico en las primeras 3 horas del ictus en la práctica clínica habitual. Los resultados de este registro fueron comparados con los obtenidos en los ensayos clínicos de forma conjunta, y demostraron que el rt-PA es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento del ictus isquémico durante las tres primeras horas de clínica administrado por personal cualificado⁷. El número de pacientes a tratar con rt-PA intravenoso para evitar una muerte o dependencia sería de 11, si se trata en las primeras 6 horas, o de 7, si se limita el tratamiento a las 3 primeras horas⁸.

Factores asociados a complicaciones hemorrágicas tras la administración de rt-PA intravenoso

La hemorragia intracraneal es probablemente la complicación más temida tras el tratamiento con rt-PA. Tanne et al. analizaron 1.205 pacientes tratados con rt-PA en las primeras 3 horas. Las frecuencias de hemorragia intracraneal sintomática y asintomática fueron 6 y 7%, respectivamente. La glicemia basal, la historia de diabetes mellitus, la gravedad del ictus (NIH basal), un recuento bajo de plaquetas y la afectación isquémica de más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media en la TC craneal fueron los factores independientes predictores de hemorragia cerebral sintomática⁹. En el estudio NINDS, sólo la severidad clínica basal y la presencia de edema cerebral o efecto de masa en el TC craneal fueron las variables independientes asociadas a un mayor riesgo de hemorragia cerebral¹⁰. Es más controvertido si la edad o el uso previo de antiagregantes plaquetarios se asocia a

Tabla 2. Escala NIH

Nivel de consciencia	Puntos
Alerta	0
Responde a mínimos estímulos verbales	1
Requiere estímulos repetidos o dolorosos	2
Respuestas reflejas o falta de respuesta	3
Nivel de consciencia-Preguntas orales (¿En qué mes vivimos?, ¿Qué edad tiene?)	
Ambas respuestas correctas	0
Una respuesta correcta	1
Ninguna respuesta correcta	2
Nivel de consciencia-órdenes motoras (“cierre los ojos”, “cierre la mano haciendo un puño”)	
Ambas órdenes correctas	0
Una orden correcta	1
Ninguna orden correcta	2
Mirada conjugada	
Normal	0
Paresia parcial de la mirada	1
Paresia total o desviación forzada de la mirada conjugada	2
Visual	
No alteración visual	0
Hemianopsia parcial	1
Hemianopsia completa	2
Ceguera total	3
Paresia facial	
Movimiento normal y simétrico	0
Borramiento surco nasogeniano o mínima asimetría al sonreír	1
Parálisis total o casi total de la zona inferior de la hemicara	2
Parálisis completa zona superior e inferior de la hemicara	3
Paresia extremidad superior (ordenar levantar y extender el brazo) (Puntuar cada brazo por separado)	
Mantiene brazo elevado durante 10 s	0
Claudica en menos de 10 s, no llega a tocar la cama	1
Claudica en menos de 10 s, llega a tocar la cama	2
Mínimo movimiento	3
Ausencia total de movimieto	4
Paresia extremidad inferior (ordenar levantar y extender a 30°) (Puntuar cada pierna por separado)	
Mantiene la posición 5 s	0
Claudica en menos de 5 s, no contacta con la cama	1
Claudica en menos de 5 s, contacta con la cama	2
Mínimo movimiento	3
Ausencia total de movimieto	4
Disimetría	
Ausente	0
Presente en una extremidad	1
Presente en 2 extremidades	2
Sensibilidad	
Normal	0
Leve o moderada hipoestesia	1
Hipoestesia severa o anestesia	2
Lenguaje	
Normal	0
Afasia leve	1
Afasia severa (imposible comunicación)	2
Mutista	3
Disartria	
Normal	0
Leve o moderada, entendible	1
Severa o ininteligible	2
Negligencia (visual, táctil, espacial)	
Sin alteraciones	0
Extinción de una modalidad	1
Extinción de más de una modalidad	2

S: segundos.

un incremento de hemorragia cerebral, como se concluye a partir de datos del estudio ECASS II¹¹, ya que trabajos posteriores no parecen corroborarlo^{12,41}. En los casos en que se violan los criterios de inclusión del protocolo NINDS, la presencia de hemorragia sintomática puede incrementarse hasta el 38%¹³.

¿Trombolisis en ictus de más de 3 horas?

El estudio *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventonal Therapy in Isquemic Stroke* (ATLANTIS)¹⁴ evaluó la eficacia y seguridad del rt-PA en una ventana de 3 a 5 horas tras el inicio de los síntomas, tiempo no incluido en el estudio NINDS. En este estudio se emplearon dosis de 0,9 mg/kg y se excluyeron aquellos pacientes que presentaban signos de isquemia en más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media, al igual que en el estudio ECASS II. Este estudio no encontró diferencias en la discapacidad que presentaban los pacientes a los 3 meses del tratamiento, y por tanto no apoya el uso de rt-PA por encima de las 3 horas del inicio de los síntomas cuando se usa la TC craneal como técnica de neuroimagen basal.

El beneficio del tratamiento disminuye paulatinamente a medida que avanza el tiempo incluso dentro de las 3 primeras horas del ictus¹⁵. Sin embargo, el análisis conjunto de los datos de los estudios mencionados anteriormente (NINDS, ECASS I y II y ATLANTIS) parece mostrar que el beneficio del rt-PA podría extenderse hasta las 4 horas y media del inicio de los síntomas¹⁶.

Con esta idea, se inició el año 2003 el estudio ECASS III por requerimiento de la Agencia Europea del Medicamento. Este estudio evalúa el papel del rt-PA (0,9 mg/Kg) contra placebo en pacientes con ictus isquémico de de 3 a 4 horas y media de evolución. El período de inclusión ha finalizado y próximamente dispondremos de sus resultados.

Selección de candidatos a tratamiento trombolítico mediante resonancia magnética de difusión-perfusión

Las secuencias de difusión y perfusión de la resonancia magnética (RM) pueden detectar áreas cerebrales de alteración de perfusión sin alteración de la difusión (desacoplamiento difusión-perfusión), que representarían áreas en las cuales hay una alteración del flujo cerebral (determinado por

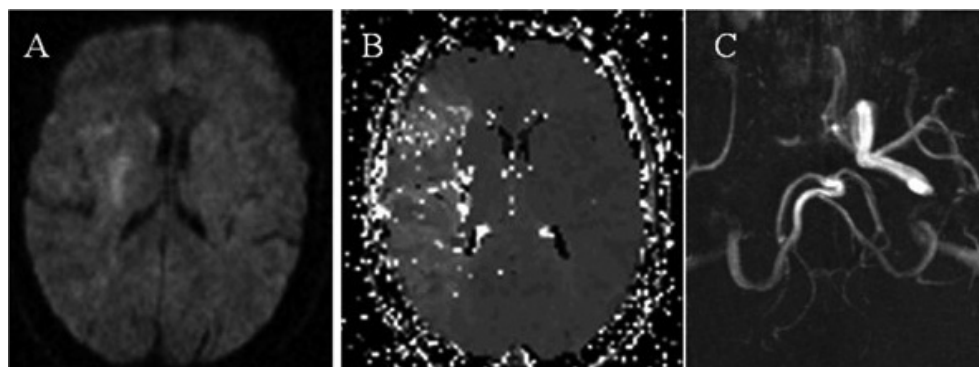


Figura 1. Importante desacoplamiento entre la imagen de difusión (A), y la de perfusión (B), en un paciente en el que la angiografía muestra una oclusión de la arteria carótida interna derecha (C).

las secuencias de perfusión) pero sin daño irreversible del parénquima cerebral (secuencia de difusión), y por tanto potencialmente salvables si se consigue restablecer el flujo cerebral¹⁷. Así, la persistencia de este desacoplamiento más allá de las 3 horas iniciales del ictus permitiría identificar de manera individualizada al candidato a recibir un tratamiento recanalizador¹⁸.

Con este fin, el estudio DEFUSE analizó las RM pretratamiento y postratamiento de 74 pacientes tratados con rt-PA entre las 3 y 6 horas tras el inicio de los síntomas. Se observó que la reperusión precoz en aquellos pacientes que presentaban un desacoplamiento difusión-perfusión (perfusión $\geq 120\%$ de la difusión) (Figura 1) se asociaba con una respuesta clínica favorable; hecho que no ocurría en los pacientes sin desacoplamiento difusión-perfusión. Este estudio también identificó que a pesar de que existiera un desacoplamiento difusión-perfusión con reperusión precoz, en aquellos pacientes que presentaban un gran volumen inicial de difusión o perfusión alterados (≥ 100 ml) tenían un peor pronóstico. De hecho, la reperusión precoz en este subgrupo de pacientes se asoció con más hemorragias intracraneales sintomáticas¹⁹.

Otro reciente análisis de 1.210 pacientes tratados con diferentes modalidades de tratamiento (menos de 3 h con TC, menos de 3 h con RM, más de 3 h con RM) muestra que el uso de la RM reduce la frecuencia de hemorragias intracraneales sintomáticas, y usada más allá de 3 horas se asocia a un mejor pronóstico²⁰.

Sin embargo, no hay datos procedentes de estudios randomizados doble ciego que justifiquen el uso de la RM en la práctica clínica actual. Los ensayos DIAS y DEDAS evaluaron si aquellos pacientes que presentan desacoplamiento perfusión-difusión entre 3 y 9 horas tras el comienzo de los síntomas, se podrían beneficiar de tratamiento trombolítico. El fármaco empleado fue desmote-

plase, un agente trombolítico derivado de saliva del vampiro *Desmodus rotundus* y que se caracteriza por su alta afinidad por la fibrina y vida media más larga que el rt-PA. En ambos estudios los pacientes tratados con desmoteplase presentaban una mejor recuperación a los tres meses que los pacientes tratados con placebo, especialmente con las dosis más altas del fármaco. Así mismo, en el estudio DIAS los pacientes tratados con desmoteplase presentaban tasas más altas de reperusión arterial, lo cual se correlacionaba con un mejor pronóstico final. No obstante, esta mayor tasa de reperusión en los pacientes tratados con desmoteplase no fue estadísticamente significativa en el estudio DEDAS, puede que en relación a una elevada tasa de reperusión en los pacientes tratados con placebo^{21,22}. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en un estudio posterior en fase III (DIAS-II)²³.

Acción trombolítica de los ultrasonidos

Se ha descrito una mayor incidencia de recanalización arterial en los pacientes monitorizados con ultrasonidos durante la administración de fármacos trombolíticos²⁴. Esta mayor recanalización obedecería a que los ultrasonidos facilitarían una mayor cavitación del trombo que permite una mayor concentración del agente lisante en el segmento arterial trombosado. El estudio CLOTBUST demostró que el empleo de ultrasonidos mediante doppler transcraneal asociado a rt-PA aumenta la recanalización arterial y mejora la respuesta clínica en las primeras dos horas tras el inicio del tratamiento con rt-PA. Del mismo modo los pacientes tratados con rt-PA y ultrasonidos presentaban una mejor recuperación funcional a los tres meses, aunque este punto deberá ser evaluado en futuros estudios²⁵.

Trombolisis intraarterial

La administración intraarterial de agentes trombolíticos se beneficia del efecto trombolítico mecánico de la introducción del propio catéter y de conseguir una mayor concentración local del fármaco. Esto se traduce en un mayor porcentaje de recanalizaciones, el 66% en el ensayo PROACT II frente al 27-70% de la trombolisis endovenosa²⁶. Los mayores inconvenientes de la administración intraarterial son la necesidad de contar con equipo de neurorradiología intervencionista y la demora adicional de 1,5 a 2 horas hasta el inicio del tratamiento.

En el *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism* (PROACT-I)²⁷ se incluyeron 40 pacientes, 26 recibieron 6 mg de pro-uroquinasa recombinante (rpro-UK, 6 mg) y heparina no fraccionada (HNF, dosis 1.000 U/h) y 14 recibieron sólo HNF. Se observó una mayor recanalización, estadísticamente significativa, en los pacientes tratados con rpro-UK y una tendencia hacia una mejor situación funcional (Rankin 0-1) y menor mortalidad.

En el PROACT-II²¹ se incluyeron 180 pacientes con los mismos criterios que en el PROACT-I, se emplearon dosis mayores de rpro-UK (9 mg) y menores de HNF (500 u/h). El porcentaje de recanalizaciones a las 2 h en el grupo tratado con rpro-UK y en el grupo tratado sólo con HNF fue del 66% y 18%, respectivamente. La mortalidad fue similar en ambos grupos y el porcentaje de pacientes asintomáticos o levemente discapacitados a los 3 meses (Rankin 0-2) fue mayor en los pacientes tratados con rpro-UK, a pesar de que presentaron un mayor número (no significativo) de hemorragias intracraniales sintomáticas. Estos datos deberían ser replicados en otros estudios y la *Food and Drug Administration* (FDA) todavía no ha aceptado su uso.

Trombolisis endovenosa e intraarterial combinadas

Varios estudios han evaluado la viabilidad de realizar un tratamiento endovenoso e intraarterial combinado. Esta estrategia combina el inicio rápido de la trombolisis con el tratamiento endovenoso y el probable beneficio de un mayor grado de recanalización con el procedimiento intraarterial en aquellos pacientes en los que el tratamiento endovenoso no haya sido eficaz. El *Emergency Management of Stroke* (EMS) *trial*²⁸ comparó trombolisis endovenosa e intraarterial combinadas frente a trombolisis intraarterial en las primeras 3 horas del ictus en pacientes con un NIHSS superior a 5,

y demostró que esta aproximación terapéutica es factible y puede ofrecer más grado de recanalización frente a un tratamiento intrarterial aislado. Los estudios IMS I²⁹ y II³⁰ han evaluado el tratamiento combinado con rt-PA endovenoso a dosis de 0,6 mg/kg (15% en bolus) durante 30 minutos en pacientes con ictus de menos de 3 horas de evolución y un NIHSS igual o superior a 10. Este tratamiento inicial era seguido de arteriografía y fibrinólisis intraarterial en aquellos pacientes que presentaban oclusión arterial. El tratamiento intraarterial debía ser iniciado antes de 5 horas del inicio de los síntomas. Ambos estudios sugieren que el tratamiento endovenoso e intraarterial combinado puede ofrecer ventajas frente al tratamiento endovenoso aislado. El estudio IMS III (www.ims3.org) evaluará la eficacia del tratamiento combinado (0,6 mg/kg endovenoso, máximo 60 mg seguido de tratamiento intraarterial) frente al tratamiento endovenoso aislado habitual (0,9 mg/kg, máximo 90 mg)³¹.

Trombolisis mecánica

Se han implementado diferentes dispositivos con el fin de realizar embolectomía mecánica en los pacientes con ictus agudo. El más conocido es el estudio MERCI³². En este estudio se incluyeron pacientes con oclusión arterial dentro de las primeras 8 horas del inicio de los síntomas. Este dispositivo ha demostrado una tasa de recanalización arterial del 48% (objetivo primario del estudio), pero no hay hasta el momento actual ensayos clínicos randomizados que evalúen el efecto clínico.

Trombolisis en la práctica clínica

Desde la aprobación por la FDA en 1996 del uso de rt-PA en el ictus isquémico de menos de 3 horas de evolución han aparecido numerosas publicaciones que muestran la experiencia del uso rutinario de la trombolisis. En general, los datos sobre la independencia funcional, mortalidad e incidencia de hemorragia intracranial sintomática a los 3 meses son similares a los publicados en los ensayos clínicos controlados.

Aunque hay trabajos que muestran una mayor mortalidad en los pacientes tratados con rt-PA en centros con poca experiencia (menos de 5 tratamientos trombolítico/año)³³, los resultados del estudio SIST-MOST no mostraron diferencias significativas en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas o el estado neurológico a los 3 me-

ses entre los centros experimentados o con limitada experiencia en el tratamiento trombolítico⁶.

Sin embargo, en la práctica clínica habitual existen algunas situaciones no contempladas en los ensayos clínicos en las que el tratamiento trombolítico podría tener su indicación³⁴. A continuación revisaremos los datos disponibles en la literatura relacionados con estas situaciones no habituales en la práctica clínica.

Trombolisis en la oclusión vertebrobasilar

La oclusión basilar se asocia a una mortalidad del 80-90%. Este hecho ha justificado la administración empírica de trombolíticos intraarteriales con ventanas terapéuticas de 12 e incluso 24-48 horas. En estos pacientes, la mortalidad se reduce a un 26-46% y se observa una evolución clínica favorable en un 50% de los casos³⁵. El porcentaje medio de recanalizaciones arteriales conseguidas es del 50%. Sin embargo, es posible que el tratamiento endovenoso consiga similares resultados clínicos a pesar de los menores porcentajes de recanalización arterial, gracias a que puede ser administrado mucho más rápidamente. Por ello, es materia de controversia cuál ha de ser el tratamiento adecuado para una oclusión vertebrobasilar, especialmente en casos de menos de 3 horas y se acepta que el tratamiento endovenoso pueda ser el de primera elección en estos casos³⁶.

Trombolisis en la oclusión de la arteria carótida interna

La trombolisis endovenosa es menos efectiva en la oclusión aguda de la arteria carótida interna que en la oclusión de arterias intracraneales. Linfante et al. administraron rt-PA endovenoso en las primeras 3 horas del ictus y observaron una recanalización del 88% en la oclusión aislada de la arteria cerebral media (n = 19), frente al 31%, si coexistía una oclusión de la arteria carótida interna ipsilateral (n = 17)³⁷. Es posible que estos pacientes pudieran beneficiarse en mayor grado de un tratamiento con trombolisis intraarterial con o sin trombolisis endovenosa asociada³⁸. El empleo de angioplastia con o sin "stenting" asociado también podría estar indicada en este grupo de pacientes³⁹.

Disecciones arteriales

En una revisión de 30 pacientes con disección carotídea, la evolución clínica y la aparición de efectos adversos fue similar a las del resto de pacientes sin disección^{40,41}. Aunque estos datos no permiten extraer una conclusión general, la sospecha clínica de una disección carotídea no sería

una contraindicación mayor para el uso de fármacos trombolíticos. En oclusiones carotídeas debido a disección arterial, la recanalización intraarterial por medio de implantación de un *stent* asociado o no a trombolisis intraarterial de la arteria cerebral media podría ser superior al empleo de tratamiento endovenoso aislado⁴².

Una situación diferente es el ictus en relación o como forma de presentación de una disección aórtica, un cuadro clínico difícil de reconocer en la evaluación urgente de un paciente con ictus agudo. Si bien hay pocos casos descritos en la literatura, el tratamiento trombolítico endovenoso está contraindicado, y se han descrito derrame pericárdico y taponamiento cardiaco como complicaciones⁴³.

Antecedentes recientes de cirugía mayor

Una historia en los 14 días previos de cirugía mayor o el uso de fármacos anticoagulantes en el momento del ictus son una contraindicación mayor para la administración de fármacos trombolíticos. Sin embargo, se han descrito buenos resultados de la trombolisis intraarterial en pacientes con antecedentes de cirugía mayor en los 5 días previos, aunque se observó hemorragia intracraneal en 2 de los 3 pacientes a los que se había practicado una craniectomía⁴⁴. A la luz de estos datos preliminares, la trombolisis intraarterial podría ser una opción terapéutica en pacientes con ictus de menos de 3 horas e historia reciente de cirugía mayor, (excepción hecha de la craniectomía), o en tratamiento con anticoagulantes.

En el caso de aquellos pacientes que han estado sometidos a un procedimiento menor y en un sitio compresible o accesible si hay complicaciones hemorrágicas, se puede llegar a plantear la trombolisis endovenosa.

Uso de fármacos anticoagulantes orales

El uso de fármacos anticoagulantes orales ha sido considerada una contraindicación mayor para la administración de fármacos trombolíticos en los ensayos clínicos¹⁻³. Sin embargo, pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales pueden ser candidatos a tratamiento trombolítico si el INR inferior o igual a 1,7, según las guías de la *American Stroke Association*⁴⁵.

Trombolisis en el anciano y en la edad pediátrica

Los ensayos clínicos randomizados de tratamiento trombolítico habitualmente han excluido a los pacientes mayores de 80 años. Sin embargo, el ictus es muy prevalente en este grupo de población⁴⁶. Varios trabajos han evaluado la eficacia y

las complicaciones del tratamiento trombolítico en pacientes ancianos⁴⁷⁻⁵⁰ incluido nuestro medio⁵¹. Todos ellos, y también un metaanálisis que incluye gran parte de estos de los estudios publicados⁵², han demostrado que los pacientes ancianos no muestran una mayor tasa de hemorragias intracraneales que los pacientes más jóvenes, si bien presentan una mayor mortalidad y dependencia a los tres meses del ictus. Ante la ausencia de estudios clínicos randomizados, actualmente no parece que la edad avanzada en sí misma deba ser una contraindicación absoluta para recibir tratamiento trombolítico y deba de considerarse junto a otras variables como la situación funcional y la comorbilidad del paciente.

Del mismo modo, los ensayos clínicos no incluían pacientes menores de 18 años. Sin embargo, algunos pacientes han sido tratados con éxito en algunos casos descritos en la literatura⁵³. Se ha estimado que un 1,6% de los niños con ictus han recibido tratamiento trombolítico en Estados Unidos, aunque el beneficio clínico en este grupo de pacientes no ha sido establecido⁵⁴.

Las guías 2008 de la *European Stroke Organization* recomiendan que el rt-PA pueda ser usado en pacientes menores de 18 años y mayores de 80 años, aunque se encuentra fuera de la actual licencia europea⁵⁵.

Síntomas menores o mejoría precoz de los síntomas

Algunos pacientes no reciben tratamiento trombolítico al presentar sintomatología leve y "estar demasiado bien para ser tratados". Sin embargo, hasta una cuarta parte de estos pacientes fallecen o no pueden ser dados de alta a su domicilio debido al empeoramiento clínico o a la persistencia de "síntomas menores"⁵⁶. Un 10% de los pacientes excluidos de tratamiento trombolítico por síntomas menores presentan deterioro neurológico con extensión del infarto durante las primeras 48 horas⁵⁷. Actualmente es materia de debate si estos pacientes deben ser tratados con rt-PA o no.

Crisis comiciales

La presencia de crisis comiciales ha sido considerada habitualmente una contraindicación para la trombolisis en los ensayos clínicos y en la práctica diaria. Ello es debido a la dificultad para diferenciar si los síntomas neurológicos son debidos a isquemia cerebral o a un fenómeno de Todd postcrítico. En el momento actual, las nuevas técnicas de neuroimagen pueden diferenciar aquellos pacientes que presentan crisis en relación a isquemia

cerebral aguda y que se podrían beneficiar de tratamiento trombolítico⁵⁸.

Embarazo

El uso de trombolíticos durante el embarazo preocupa por el potencial riesgo de ocasionar un desprendimiento de placenta y/o pérdida del feto. El rt-PA no cruza la barrera placentaria y estudios en animales no han mostrado teratogenicidad⁵⁹.

En una serie de 8 pacientes embarazadas que recibieron tratamiento fibrinolítico para el tratamiento de patología vascular cerebral (6 ictus isquémicos y dos trombosis de los senos venosos) hubo dos abortos espontáneos no relacionados con el tratamiento, y 7 de las 8 mujeres tuvieron una buena recuperación tras el ictus⁶⁰. Como todas las situaciones poco habituales, los datos son limitados y en cada caso se debe evaluar la balanza de riesgos y beneficios.

Conclusiones

El rt-PA endovenoso es el único tratamiento aprobado actualmente para el tratamiento del ictus isquémico agudo durante las primeras 3 horas. Sin embargo, su eficacia y la proporción de los pacientes tratados son limitados. Las nuevas técnicas de imagen y las técnicas intraarteriales se plantean en estos momentos como las herramientas que pueden permitir alargar la ventana terapéutica de las 3 horas para que más pacientes se puedan beneficiar de terapias recanalizadoras.

Bibliografía

- 1 The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-7.
- 2 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
- 3 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, 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.
- 4 Miró O, Gómez-Angelats E, Bragulat E, Gómez-Choco M, Obach-Baurier V, Sánchez M. The possibilities of fibrinolytic treatment within the first three hours following a stroke: is there a ceiling. *Rev Neurol* 2007;45:316-7.
- 5 The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for Acute Stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28:2119-25.
- 6 Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Mor-

- genstern LB, Lu M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1781-7.
- 7 Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet* 2007;369:275-82.
 - 8 Wardlaw JM. Overview of Cochrane thrombolysis meta-analysis. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S69-76.
 - 9 Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002;105:1679-85.
 - 10 Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:2109-18.
 - 11 Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001;32:438-41.
 - 12 Martí-Fabregas J, Bravo Y, Cocho D, Martí-Vilalta JL, Diaz-Manera J, San Román L, et al. Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials. *Cerebrovascular Dis* 2007;23:85-90.
 - 13 Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32:12-6.
 - 14 Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventive Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019-26.
 - 15 Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000;55:1649-55.
 - 16 Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
 - 17 Albers GW. Expanding the window for thrombolytic therapy in acute stroke. The potential role of acute MRI for patient selection. *Stroke* 1999;30:2230-7.
 - 18 Rother J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebich JB, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke. *Stroke* 2002;33:2438-45.
 - 19 Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Sklabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Ann Neurol* 2006;60:508-17.
 - 20 Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-5.
 - 21 Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS) A Phase II MRI-Based-9-Hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
 - 22 Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS). Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-31.
 - 23 Hacke W. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(suppl 2): 54. Abstract
 - 24 Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke* 2000;31:610-4.
 - 25 Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-8.
 - 26 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;282:2003-11.
 - 27 Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke* 1998;29:4-11.
 - 28 Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999;30:2598-605.
 - 29 IMS study investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke. The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-11.
 - 30 The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-35.
 - 31 IMS III trial (www.ims3.org).
 - 32 Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP. Fety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-8.
 - 33 Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M, et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality the German Stroke Registers Study Group. *Stroke* 2003;34:1106-13.
 - 34 De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Jan Luijckx G. Intravenous alteplase for stroke. Beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007;38:2612-8.
 - 35 Brandt T, von Kummer R, Muller-Kuppers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-81.
 - 36 Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion. A systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-8.
 - 37 Linfante I, Llinas RH, Selim M, Chaves C, Kumar S, Parker RA, Caplan LR, Schlaug G. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2002;33:2066-71.

- 38 Zaidat OO, Suarez JL, Santillan C, Sunshine JL, Tarr RW, Paras VH, et al. Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion. *Stroke* 2002;33:1821-7.
- 39 Lavallée PC, Mazighi M, Saint-Maurice J-P, Meseguer E, Abboud H, Klein IF, et al. Stent-Assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2007;38:2270-4.
- 40 Derex L, Nighoghossian N, Turjman F, Hermier M, Honnorat J, Neuschwander P, et al. Intravenous tPA in acute ischemic stroke related to internal carotid artery dissection. *Neurology* 2000;54:2159-61.
- 41 Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M, Schroth G, Locher TJ, Stepper F, et al. Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection: analysis of 9 patients and review of the literature. *Arch Neurol* 2002;59:549-53.
- 42 Lavallée PC, Msazighi M, Saint-Maurice JP, Meseguer E, Abboud H, Klein IF, et al. Stent-Assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2007;38:2270-4.
- 43 Gaul C, Dietrich W, Friedrich I, Sirch J, Erbguth FJ. Neurological symptoms in type A aortic dissections. *Stroke* 2007;38:292-7.
- 44 Chalela JA, Katzan I, Liebeskind DS, Rasmussen P, Zaidat O, Suarez JL, et al. Safety of intra-arterial thrombolysis in the postoperative period. *Stroke* 2001;32:1365-9.
- 45 American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-711.
- 46 Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C. A prospective community based study of stroke in Germany-The Erlangen Stroke Project(ESPro): incidence and case fatality at, 3 and 12 months. *Stroke* 1998;29:2501-6.
- 47 Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older. The tPA stroke Survey experience. *Stroke* 2000;31:370-5.
- 48 Berrouschot J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thoma G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (≥ 80 years) stroke patients. *Stroke* 2005;36:2421-5.
- 49 Sylaja PN, Cote R, Buchar AM, Hill MD, Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischemic stroke: Canadian alteplase for stroke effectiveness study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-9.
- 50 Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, Georgiadis D, Baumann A, Weder B, et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005;65:1795-8.
- 51 Gómez-Choco M, Obach V, Urrea X, Amaro S, Cervera A, Vargas M, et al. The response to IV rt-PA in very old stroke patients. *Eur J Neurol* 2008;15:253-6.
- 52 Engelter ST, Bonati LH, Lyrer P. Intravenous thrombolysis in stroke patients of ≥ 80 versus < 80 years of age—a systematic review across cohort studies. *Age and Ageing* 2006;35:572-80.
- 53 Carlson MD, Leber S, Deveikis J, Silverstein FS. Successful use of rt-PA in pediatric stroke. *Neurology* 2001;57:157-8.
- 54 Janjua N, Nasar A, Lynch JK, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke in children: data from the nationwide inpatient sample. *Stroke* 2007;38:1850-4.
- 55 The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
- 56 Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2497-9.
- 57 Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, Ovbiagele B, Alger JR, Villablanca P, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology* 2006;67:980-4.
- 58 Selim M, Kumar S, Fink J, Schlaug G, Caplan LR, Linfante I. Seizure at stroke onset: should it be and absolute contraindication to thrombolysis? *Cerebrovasc Dis* 2002;14:54-57.
- 59 Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:271-6.
- 60 Murugappan A, Coplin WN, Al-Sadat AN, McAllen KJ, Schwamm LH, Weschsler LR, et al. Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy. *Neurology* 2006;66:768-70.

Thrombolysis in ischemic stroke

Gómez-Choco M, Obach V

Intravenous tissue plasminogen activator (rt-PA) is the only drug currently approved for the treatment of acute ischemic stroke in the first 3 hours after onset of symptoms. However, only a small percentage of stroke patients are candidates for rt-PA therapy. Newer imaging techniques, particularly magnetic resonance imaging, offer essential tools for selecting patients who would benefit from thrombolysis more than 3 hours after the onset of symptoms. Intra-arterial techniques will also play an important role in treating acute stroke in the future. [Emergencias 2008;20:419-427]

Key words: Thrombolytic therapy. Stroke. Tissue plasminogen activator (rt-PA).