

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**TROMBOLISIS CON ALTEPLASA DENTRO DE LAS PRIMERAS 4,5
HORAS DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS DE ECV ISQUÉMICO, EN
PACIENTES ADULTOS MAYORES DE 18 AÑOS ADMITIDOS EN EL
HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO DESDE 01 ENERO DEL 2007
HASTA 31 DE DICIEMBRE DEL 2016.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

DR. GONZÁLEZ AYALA CARLOS LUIS

Director de Tesis:

Dr. Patricio Abad

Asesor Metodológico:

PhD Enrique Gea

QUITO, 13 DE DICIEMBRE DEL 2018

**TROMBOLISIS CON ALTEPLASA DENTRO DE LAS PRIMERAS 4.5
HORAS DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS DE ECV ISQUÉMICO, EN
PACIENTES ADULTOS MAYORES DE 18 AÑOS ADMITIDOS EN EL
HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO DESDE 01 ENERO DEL 2007
HASTA 31 DE DICIEMBRE DEL 2016.**

Agradecimiento

Agradezco en primer lugar a Dios, el cual me da cada día una nueva enseñanza y motivo por el cual seguir luchando y nunca rendirme, además la sabiduría e inteligencia para el beneficio de nuestros pacientes. Doy las gracias por tener a la mejor familia del mundo y mi dedicatoria de este logro a ellos, comienzo agradeciendo a mis padres Marina y Héctor, los cuales han sido mis ángeles que Dios me a enviado a cuidarme y guiarme en esta vida, con sus consejos y apoyo incondicional, no han permitido que decaiga cuando los problemas han sido un obstáculo para seguir con mis sueños. Mis hermanos Jeaneth, Fabián y Miryam, aunque no estemos todos y por circunstancia de trabajo no estemos el tiempo que deseamos, la unión entre hermanos que nuestros padres nos enseñaron, me han preparado y apoyado de muchas maneras y sin ustedes no hubiera conseguido este título. No puedo olvidarme dentro de mi familia agradecer a mis cuñados William y Paulina, a mis sobrinos Andrés, Genesis, Damaris, Allison, Britany y Luis Felipe, que han sido parte de este camino. Mi agradecimiento a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, con sus esfuerzos me ha llevado y a mis compañeros de promoción a culminar el postgrado de especialización, y a mi querido Hospital Metropolitano en especial mención a los doctores Patricio Abad, Carlos Nieto, Juan Moscoso, Vladimir Ullauri, Fernando Moscoso, y Fernando Jiménez, que en estos tres años me han dejado varias enseñanzas que me ayudaran en mi vida profesional, sin embargo más que esas enseñanzas, les agradezco más por los consejos para mejorar en mi vida personal y cada día tratar de ser mejor ser humano. Por último agradecer a mis amigos que me acompañaron en estos tres años, Tatiana, Cecilia, María José, Oscar, Heidi, Andrea y en especial a mis

amigos de toda la vida Edward y Cristian, que juntos nos dimos fuerzas en estos tres años y no permitimos que renunciáramos a este sueño, lo logramos amigos.

Tabla de contenidos

Agradecimiento	iii
Lista de tablas.	vii
Lista de gráficos.....	ix
Resumen	xi
Abstract.....	xiii
Capítulo 1 Introducción.....	1
Capítulo 2 Marco teórico	6
Enfermedad cerebrovascular (ECV).	6
Definición	6
Epidemiología.....	7
Factores de riesgo.....	8
Territorios cerebrovasculares.	11
Cuadro clínico.....	12
Evaluación del paciente con ECV.	15
Escalas pronósticas	17
Tratamiento.	21
Terapia fibrinolítica.	28
Capítulo 3	38
Objetivos.	38
Metodología.....	39
Operacionalización de variables.	39
Tipo de estudio.	41
Universo y muestra.	41
Criterios de inclusión.....	42
Criterios de exclusión.....	42
Procedimiento de recolección de información.....	42
Plan de análisis de datos.	43
Capítulo 4	44
Resultados.....	44
Capítulo 5	65

Discusión.....	65
Capítulo 6.....	75
Conclusiones.....	75
Capítulo 7.....	77
Recomendaciones.....	77
Anexos.....	78
Bibliografía.....	80

Lista de tablas.

Tabla 1 NIHSS DE INGRESO – NIHSS 24 HORAS.....	54
Tabla 2 NIHSS DE INGRESO – NIHSS 24 HORAS	54
Tabla 3 EFICACIA Y EDAD.....	55
Tabla 4 EFICACIA E INICIO DE TIEMPO DE TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO.....	55
Tabla 5 EFICACIA Y GÉNERO.....	56
Tabla 6 EFICACIA E IDENTIFICACIÓN CULTURAL.....	57
Tabla 7 EFICACIA Y FUMAR.....	57
Tabla 8 EFICACIA E HTA.....	58
Tabla 9 EFICACIA Y DM2.....	58
Tabla 10 EFICACIA Y DISLIPIDEMIA.....	59
Tabla 11 EFICACIA Y MEDICACIÓN ANTIAGREGANTE	59
Tabla 12 ASPECTS Y HEMORRAGIA INTRACEREBRAL.....	60
Tabla 13 EFICACIA Y ASPECTS.....	60
Tabla 14 EFICACIA Y NIHSS DE INGRESO.....	61
Tabla 15 NIHSS DE INGRESO Y HEMORRAGIA INTRACEREBRAL.....	62

Tabla 16 RESUMEN DE VARIABLES Y PRUEBAS ESTADISTICAS

UTILIZADAS.....62

Lista de gráficos.

Figura 1 Circulación Cerebrovascular.....	12
Figura 2 Algoritmo de diagnóstico de ECV isquémico	16
Figura 3 Algoritmo de tratamiento de ECV isquémico.....	28
Figura 4 Distribución de los pacientes por grupos de edad.....	44
Figura 5 Distribución de los pacientes por género	45
Figura 6 Distribución de los pacientes por identificación cultural	45
Figura 7 Distribución de los pacientes por hábito de fumar	46
Figura 8 Distribución de los pacientes por HTA.....	47
Figura 9 Distribución de los pacientes por DM2.....	47
Figura 10 Distribución de los pacientes por dislipidemia.....	48
Figura 11 Distribución de los pacientes por uso de medicación antiagregante.....	49
Figura 12 Distribución de los pacientes por NIHSS de ingreso	49
Figura 13 Distribución de los pacientes por NIHSS a las 24 horas	50
Figura 14 Distribución de los pacientes por eficacia del tratamiento	50
Figura 15 Distribución de los pacientes por tiempo de inicio de tratamiento fibrinolítico.....	52
Figura 16 Distribución de los pacientes por hemorragia posttrombolisis	53

Figura 17 Distribución de los pacientes por escala de ASPECTS..... 53

Resumen

Introducción: La Organización Mundial de la Salud, considera a la enfermedad cerebrovascular entre las primeras causas de morbilidad a nivel mundial. El desarrollo de nuevos tratamientos, como la trombolisis con alteplasa, se asociado con un mejor pronóstico y calidad de vida del paciente, razón por la cual, se debe hacer énfasis en tener información local de dicho tratamiento, para realizar protocolos que nos ayuden en la toma de decisiones.

Objetivo: Establecer la eficacia de la trombolisis con alteplasa, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ECV isquémico que se encuentran dentro de la ventana terapéutica, ingresados en el Hospital Metropolitano desde el año 2007 al 2016.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, individual, observacional, de corte transversal, con un universo que consta de 70 pacientes. Se utilizó los datos de la plataforma GEMA, y se aplicó dos escalas utilizadas para la valoración inicial en ECV isquémico (NIHSS y ASPECTS). Para las variables cualitativas se determinó la distribución de frecuencias y para las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión; las medidas de asociación utilizadas en nuestro trabajo son la prueba del chi cuadrado, Fisher, corrección de Yates y regresión logística. El análisis se realizó en el programa SPSS Statistics versión 23.

Resultados: Se estudió un total de 70 personas. La media de edad del grupo de estudio fue de 65 años con una desviación estándar de 16,28 años. El 57 % de las pacientes fueron hombres, el 91,4 % fue de identificación cultural mestizo, el 74,3 % no fumaba, el 12,9 % de las personas recibían antiagregación antes de la presentación de la ECV isquémica. Las comorbilidades de nuestros pacientes se distribuyeron de la siguiente

manera: el 54,3 % presentaba HTA, el 17,1 % tenían DM2 y el 20 % presentaban dislipidemia. El promedio al ingreso de la escala NIHSS fue de 12,14 con una desviación estándar de 5,201 puntos, a las 24 horas el promedio fue de 6,61 con una desviación estándar de 6,184 puntos. El éxito terapéutico de nuestra población fue del 70 %. Nuestro tiempo medio de inicio de tratamiento fibrinolítico con alteplasa fue de 165 minutos (2,75h), el 14,3 % presentó hemorragia luego de la administración de fibrinólisis con alteplasa. No se observó otro efecto adverso relacionado con este medicamento y el 40 % de los pacientes presentó un ASPECTS menor a 7. La escala ASPECTS demostró asociación estadísticamente significativa con la eficacia y riesgo de hemorragia, con una $p < 0,05$ y un Exp (B) de 0,144 (IC 95 % 0,046-0,451) y de 5,88 (IC 95 % 2,013-17,224) respectivamente. La variable eficacia y NIHSS de ingreso presentaba una $p=0,082$ con chi cuadrado, sin embargo aplicando regresión logística se demostró una asociación de protección estadísticamente significativa.

Conclusiones: Nuestro estudio demostró la eficacia del tratamiento fibrinolítico con alteplasa en los pacientes del Hospital Metropolitano que se encontraban en la ventana terapéutica; además de la utilidad de la escala NIHSS y ASPECTS para predecir el éxito terapéutico y riesgo de hemorragia, así como la obligación de aplicar estas escalas que mejoraran la capacidad funcional, pronóstico y nos ayudará en la toma de decisiones más precisas en el tratamiento de esta enfermedad.

Abstract

Introduction: The World Health Organization considers cerebrovascular disease among the leading causes of morbidity and mortality worldwide. The development of new treatments, such as thrombolysis with alteplase, is associated with a better prognosis and quality of life of the patient, which is why, emphasis should be placed on having local information of such treatment, to carry out protocols that will help us in the decision making.

Objective: To establish the efficacy of thrombolysis with alteplase, in patients older than 18 years with a diagnosis of ischemic CVD that are found within the therapeutic window, admitted to the Metropolitan Hospital from 2007 to 2016.

Methodology: A descriptive, individual, observational, cross-sectional study was conducted, with a universe consisting of 70 patients and a calculated sample of 52, which is why the entire universe was included in the study. Data from the GEMA platform was used, and two scales used for the initial assessment in ischemic CVD (NIHSS and ASPECTS) were applied. For the qualitative variables, frequency distribution, proportions, ratios and rates were measured; For the quantitative variables, measures of central tendency and dispersion were used; The measures of association used in our work are the chi-square test, Fisher, Yates and logistic regression. The analysis was carried out in the SPSS Statistics version 23 program.

Results: A total of 70 people were studied. The mean age of the study group was 65 years with a standard deviation of 16.28 years. 57% of the patients were men, 91.4% were mestizo cultural identification (n = 64), 74.3% (n = 52) did not smoke, 12.9% of the people received antiaggregation before the presentation of ischemic CVD. The

comorbidities of our patients were distributed as follows: 54.3% had arterial hypertension (n = 38), 17.1% had DM2 (n = 12) and 20% had dyslipidemia (n = 14).

The average on admission of the NIHSS scale was 12.14 with a standard deviation of 5.201 points, at 24 hours the average was 6.61 with a standard deviation of 6.184 points. The therapeutic success of our population was 70% (n = 49). Our average time of onset of fibrinolytic treatment with alteplase was 165 minutes (2.75h), 14.3% (n = 10) presented hemorrhage after the administration of fibrinolysis with alteplase. No other adverse effect related to this medication was observed and 40% (n = 28) of the patients presented ASPECTS less than 7.

The ASPECTS scale showed a statistically significant association with the efficacy and risk of bleeding, with $p < 0.05$ and Exp (B) of 0.144 (95% CI 0.046-0.451) and 5.88 (95% CI 2.013-17.224).) respectively. The variable efficacy and NIHSS of income presented a $p = 0.082$ with chi-square, however applying logistic regression showed a statistically significant protection association.

Conclusions: Despite not having much local information, our study demonstrated the efficacy of fibrinolytic therapy with alteplase in patients of the Metropolitan Hospital who were in the therapeutic window, in addition to the utility of the NIHSS and ASPECTS scale to predict therapeutic success and risk. of hemorrhage, as well as the obligation to apply these scales that will improve functional capacity, predict and help us in making more precise decisions in the treatment of this disease.

Capítulo 1

Introducción.

La enfermedad cerebral vascular (ECV) es un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de signos neurológicos focales, que persisten por más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular. Se clasifica en 2 subtipos: isquémico y hemorrágico. La isquemia cerebral es la consecuencia de la oclusión de un vaso y puede tener manifestaciones transitorias (ataque isquémico transitorio) o permanentes, lo que implica un daño neuronal irreversible (Arauz & Ruiz, 2012).

El ECV isquémico es definido como muerte celular atribuible a la isquemia, se basa en dos criterios: 1. Evidencia de una injuria focal isquémica en una distribución vascular definida del cerebro, médula espinal o retina, evidenciado por hallazgos de anatomía patológica o imagenológicos; o 2. Evidencia clínica de una injuria focal isquémica cerebral, de médula espinal o retina basada en síntomas que persistan más de 24 horas o hasta que se produzca la muerte cuando se han excluido otras causas. La importancia de que los síntomas estén presentes por más de 24 horas permite hacer el diagnóstico diferencial con el accidente isquémico transitorio (AIT) (Sacco et al., 2013).

Un estimado de 6.6 millones de estadounidenses ≥ 20 años de edad han tenido un accidente cerebrovascular (extrapolado a 2012 mediante el uso de datos NHANES 2009-2012). La prevalencia total de accidente cerebrovascular estimado es del 2.6%. El 2.5% de los blancos no hispanos, el 4,0% de los negros no hispanos, el 1.3% de los asiáticos / isleños del Pacífico, el 2.3% de los hispanos (de cualquier raza), el 4.6% de los indígenas americanos y el 4.6% de otras razas o personas multirraciales tenía una

historia de accidente cerebrovascular. De todos los accidentes cerebrovasculares, el 87% son isquémicos y el 10% son hemorrágicos intraparenquimatosa, mientras que el 3% son hemorragia subaracnoidea (SAH) (Mozaffarian et al., 2016) .

En América Latina, la epidemiología no es muy diferente a la encontrada en nuestro país, por ejemplo en Chile, la principal causa de muerte se debe a patología del sistema cardiovascular y corresponde a 27% de las defunciones por grandes grupos de causa de muerte (Oberreuter et al., 2014). En Ecuador, de acuerdo a los reportes del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), se registraron 3777 muertes por causas cerebrovasculares en el año 2014, representando el 6% de la mortalidad total, siendo la cuarta causa de muerte en hombres, la segunda en mujeres y la tercera causa de muerte en forma global.(INEC, 2014, p. 76-78)

El diagnóstico clínico de stroke comienza por la identificación de síndromes clínicos topográficos, de acuerdo a la región vascular comprometida (Muñoz-Collazos, 2012).

Se recomienda un protocolo organizado para la evaluación de emergencia de los pacientes con sospecha de ECV isquémico. El objetivo es completar una evaluación y comenzar el tratamiento fibrinolítico a los 60 minutos de la llegada del paciente a una sala de emergencia. Se debe usar una escala de calificación de stroke, preferiblemente la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (anexo 1) (Jauch et al., 2013), sin embargo también existen otras escalas que se pueden utilizar en la valoración inicial como la Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) (anexo 2).

La escala NIHSS se publicó en febrero de 2004, en la revista *Neurology*, como parte de un estudio alemán (German Stroke Study Collaboration), como modelo predictor

externo de supervivencia en pacientes con enfermedad vascular cerebral aguda isquémica. La recuperación temprana también se fundamenta de acuerdo con el valor inicial del puntaje del NIHSS (Sauceda & Zepeda, 2011).

Dicha escala se realiza de forma sistemática en la cabecera del paciente con ECV isquémico agudo. La puntuación obtenida, entre 0 y 34, es la suma de las puntuaciones de 11 ítems de la exploración neurológica. La suma de dichas puntuaciones será la puntuación final del paciente. Esta escala es ampliamente utilizada y de obligada realización en la valoración inicial del ictus isquémico, para la administración del tratamiento fibrinolítico. La mayoría de trabajos coinciden en la utilidad de la puntuación basal como factor pronóstico, la puntuación NIHSS a las 24 horas se correlacionó fuertemente con el pronóstico a los 3 meses (Tur et al., 2015).

Otra escala que valora pronóstico y riesgo de hemorragia posttrombolisis es la escala ASPECTS, para cada región que presenta cambios isquémicos tempranos en al menos dos cortes consecutivos, la puntuación general de 10 se reduce en 1, por lo tanto, una puntuación de 0 indicaría infarto de las 10 regiones. Originalmente, el puntaje fue desarrollado para la evaluación de lesiones estandarizadas en TC sin contraste (NCCT). Los primeros estudios describieron a la escala ASPECTS como un predictor del resultado funcional y la hemorragia intracraneal sintomática después de la trombólisis intravenosa con un umbral de ≤ 7 sugerido para identificar a los pacientes con alto riesgo (Schröder & Thomalla, 2017).

Sin embargo existen estudios que ponen en duda el punto de corte de las puntuaciones de dichas escalas, en el estudio NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) demostró que la extensión de los cambios isquémicos precoces (utilizando

la escala de ASPECT) no tenía ningún efecto sobre la respuesta terapéutica dentro de la ventana de 3 horas. (Alonzo et al, 2012)

Como vemos utilizando estas escalas se puede predecir tempranamente el pronóstico y utilidad de los pacientes sometidos a tratamiento con Activador Tisular del Plasminógeno (rt-PA). En América Latina la trombolisis está subutilizada, en Chile y a nivel de nuestra región se tiene pocos estudios y estadísticas que comparen la eficacia del tratamiento fibrinolítico con rt-PA (Guevara O et al., 2016).

La terapia trombolítica administrada hasta seis horas después del accidente cerebrovascular reduce la proporción de personas muertas o dependientes. Las personas tratadas dentro de las primeras tres horas obtienen un beneficio sustancialmente mayor con un tratamiento posterior (Wardlaw et al., 2014). La trombólisis intravenosa tiene la mayor relación riesgo-beneficio entre las terapias de reperfusión (Tsivgoulis et al., 2014).

Tres estudios validan la eficacia del tratamiento fibrinolítico en ECV isquémico, el primer estudio realizado fue el NINDS (1995) en donde se observó: que no hubo diferencias significativas entre el grupo que recibió rt-PA y el que recibió placebo en los porcentajes de pacientes con mejoría neurológica a las 24 horas, aunque se observó un beneficio para el grupo rt-PA a los tres meses para los resultados finales. En comparación con los pacientes que recibieron placebo, los pacientes tratados con rt-PA eran al menos 30 por ciento más propensos a tener mínima o ninguna discapacidad a los tres meses en las escalas de evaluación. La hemorragia intracerebral sintomática dentro de las 36 horas posteriores al inicio del accidente cerebrovascular ocurrió en el 6.4% de los pacientes que recibieron rt-PA. Se concluyó que a pesar de una mayor

incidencia de hemorragia intracerebral sintomática, el tratamiento con t-Pa intravenosa a las tres horas del inicio del accidente cerebrovascular isquémico mejoró el resultado clínico a los tres meses. Este resultado fue confirmado por el estudio ECASS II.

El tercer estudio fue el ECASS III (2008) afirmó: que el número de pacientes tratados con alteplasa fue más favorable que el placebo (52,4% vs 45,2%, odds ratio 1,34, IC 95%, 1,02 a 1,76, P = 0,04). En el análisis global, el resultado también mejoró con el alteplasa en comparación con el placebo (odds ratio: 1,28; IC del 95%: 1,00 a 1,65; p <0,05). La incidencia de hemorragia intracraneal fue mayor con alteplase que con placebo (Para cualquier hemorragia intracraneal, 27,0% vs 17,6%, P = 0,001, para hemorragia intracraneal sintomática, 2,4% frente a 0,2%, P = 0,008). Por lo que se concluyó que en comparación con placebo, el alteplasa intravenoso administrado entre 3 y 4,5 horas después del inicio de los síntomas mejoró significativamente los resultados clínicos en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo, el alteplasa se asoció más frecuentemente con hemorragia intracraneal sintomática.

Por lo tanto la recanalización arterial inducida por rtPA por vía intravenosa dentro de las primeras 24 horas en ECV isquémico agudo es un fuerte predictor de resultados favorables a los 3 meses (Yeo et al., 2013).

Capítulo 2

Enfermedad cerebrovascular (ECV).

Definición.

La enfermedad cerebrovascular, es un cuadro clínico que se caracteriza por síntomas y signos neurológicos focales que pueden ser transitorios o persistentes, en la cual existe una alteración de una o varias partes del sistema vascular cerebral.

Según (Muñoz-Collazos, 2012) “se clasifica a la ECV en 2 grandes grupos: isquémico que representa el 80% y hemorrágico en el 20%. Dentro del tipo hemorrágico podemos subclasificarlo como subaracnoideo e intraparenquimatoso, mientras que el isquémico etiopatológicamente puede ser producido por mecanismo cardioembólico, aterotrombótico, y lacunar”. “El ictus isquémico es debido a una falta de aporte de sangre a una determinada zona del parénquima encefálico, mientras que el ictus hemorrágico se debe a la rotura de un vaso sanguíneo encefálico con extravasación de sangre fuera del lecho vascular” (Ustrell-roig, 2007).

(Sacco et al., 2013) define a la ECV isquémica como un episodio de disfunción neurológica causada por un infarto focal cerebral, espinal o retiniano, que cumple los siguientes criterios 1. Evidencia de una injuria focal isquémica en una distribución vascular definida del cerebro, médula espinal o retina, evidenciado por hallazgos de anatomía patológica o imagenológicos; o 2. Evidencia clínica de una injuria focal isquémica cerebral, de médula espinal o retina basada en síntomas que persistan más de 24 horas o hasta que se produzca la muerte cuando se han excluido otras causas. La

importancia de que los síntomas estén presentes por más de 24 horas permite hacer el diagnóstico diferencial con el accidente isquémico transitorio (AIT).

Epidemiología.

Según la OMS las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo, se calcula que en 2015 murieron por esta causa 17,7 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a las ECV. Más de tres cuartas partes de las defunciones por ECV se producen en los países de ingresos bajos y medios.

En América Latina no cambia las estadísticas al ser las enfermedades cardiovasculares la principal causa de morbimortalidad. Países vecinos como Perú y Colombia presentan una mortalidad por causas cardiovasculares alrededor de 15 y 25 por ciento respectivamente. De todo este porcentaje global alrededor del 20 al 30% fueron por ECV.

Datos de nuestro país datos actualizados en el 2016 en el INEC demuestran que la ECV es la cuarta causa de muerte en la población adulta masculina con el 5.81% y la tercera causa de muerte femenina con el 7.01%, estadísticas que no se han modificado al reporte del año 2014, en donde se encontró una representación global del 6% de la mortalidad total, siendo la cuarta causa de muerte en hombres, la segunda en mujeres y la tercera causa de muerte en forma general.

Factores de riesgo.

Existen factores de riesgo en la ECV los cuales pueden ser modificables y no modificables. (Lufandt, Albarracín, Mancipe, & Mendoza, 2013) consideran entre los primeros a los siguientes:

1. Hipertensión arterial (HTA): Hay asociación directa entre aumento de la presión sistólica y diastólica principalmente la sistólica que aumenta con la edad y riesgo de presentar ECV en 2 a 4 veces que la población general. Las reducciones de las presiones se asocian a una disminución de incidencia de ECV tanto como primer episodio como recurrencia.
2. Diabetes Mellitus 2 (DM2): La asociación es del 15 al 30% de presentar ECV, además que aumenta el riesgo entre 1 a 3 veces. Según (Lufandt et al., 2013) “niveles superiores a 126 mg/dl están relacionados con un primer evento, mientras que niveles de hemoglobina glicosilada A1c superiores a 7% se relacionan con cuadros recidivantes”. El tratamiento farmacológico como no farmacológico para disminuir los niveles de glicemia disminuye el riesgo de presentar ECV.
3. Dislipidemia: Es controversial y no existe estudios que demuestren directamente el riesgo con ECV, sin embargo se ha demostrado que niveles elevados de colesterol LDL y HDL aumenta el riesgo y el tratamiento con estatinas disminuye dicho riesgo.
4. Tabaquismo: Se demuestra en algunos estudios que es un factor de riesgo independiente igual que la HTA, aunque en la mayoría de revisiones existe controversia sobre el riesgo directo con ECV.

5. Alcoholismo: Se presenta una asociación con la presentación del primer evento de ECV principalmente de tipo hemorrágico en los pacientes que ingieren grandes cantidades de alcohol, sin embargo no hay relación con cuadros recidivantes.

6. Actividad física: Es un factor modificable que se relaciona de manera indirecta con la ECV, ya que el sedentarismo aumenta el riesgo de HTA, DM2, alteraciones lipídicas y a su vez estas aumentan el riesgo de padecer ECV.

7. Enfermedad carotídea: Tiene una relación de hasta el 95% de riesgo de presentar ECV, y hasta el 5% de recurrencia.

8. Fibrilación auricular: Es la principal arritmia que se presenta en el adulto además de ser una de las principales causas de ECV isquémica de origen cardioembólico, el tratamiento con anticoagulantes disminuyen el riesgo tromboembólico.

9. Infarto agudo de miocardio: En los primeros días postinfarto agudo de miocardio existe un aumento del riesgo de formación de trombo intracavitario que puede embolizar y causar ECV isquémico.

Entre los principales factores de riesgo no modificables y los que ha mostrado mayor relación se encuentran la edad la cual a partir de los 55 años aumenta el riesgo en 2 veces por cada 10 años transcurridos y la etnia teniendo mayor riesgo los pacientes de raza negra y latinoamericanos comparados con las personas blancas de EEUU (Muñoz-Collazos, 2012).

(Proenza Fernández et al) citado en (Flores et al., 2018) concluyeron que los factores de riesgo que predominaron fueron: sexo femenino, el grupo de edades de 60-69 años el más significativo y la HTA fue la enfermedad que mayor incidencia tuvo en la

aparición de las ECV. Los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida más frecuente fueron el tabaquismo y la obesidad.

En Latinoamérica existen estudios que hacen referencia a factores de riesgo como el estudio ARENAS citado por (Flores et al., 2018), realizado por el Consejo de Stroke de la Sociedad Argentina de Cardiología, durante seis meses, con la participación de 84 centros de todo el país, con un registro de datos correspondientes a 1 235 pacientes. El principal factor de riesgo fue la hipertensión arterial sistémica (78,5%), seguida por el antecedente de enfermedad cardiovascular (34%), el tabaquismo (32%), la dislipidemia (31%), el ACV previo (22%), la diabetes (17%) y la fibrilación auricular (15%).

Al Igual que el estudio realizado en Argentina, en nuestro país (Ortiz Rodriguez, 2013) citado en (Flores et al., 2018) realizaron una investigación sobre los factores de riesgo para accidente cerebrovascular en pacientes con hipertensión arterial no controlada en el Hospital General “Ambato”, de Tungurahua, Ecuador, en el año 2012, se concluyó que el ECV es más frecuente en pacientes mayores de 65 años, del género femenino; la edad de los pacientes investigados varió entre los 13 y los 82 años de edad, con una media de 75 y una desviación estándar de 20 años, y se precisó que el grupo etario que presentó un por ciento mayor de accidente cerebrovascular es el de mayores de 65 años (64,79%). El tipo de ECV más frecuente fue el isquémico, con el 77,46% de los casos analizados.

Territorios cerebrovasculares.

La irrigación cerebrovascular (ver figura 1), está proporcionada por dos sistemas principales: a. carótida interna b. vertebrobasilar. (Arana & cols, 2011) menciona que las arterias carótidas internas se dividen en:

1. Arteria cerebral anterior (ACA): Irriga la porción orbitaria y medial del lóbulo frontal, y la cara medial del lóbulo parietal, el área perforada anterior, el rostrum y el cuerpo del cuerpo calloso, el septum pellucidum, la parte inferior y rostral del núcleo caudado y del putamen, y el brazo anterior y rodilla de la cápsula interna (Arana & cols, 2011).
2. Arteria cerebral media (ACM): Irriga la porción lateral de los giros orbitarios, y los lóbulos frontal, parietal, y temporal. La ACM da origen a las arterias medias y laterales que irrigan gran parte del putamen, el área lateral del globus pallidus, y la región adyacente a la cápsula interna (Arana & cols, 2011).
3. Arteria cerebral posterior (ACP): Esta arteria se une a las ramas posteriores de la arteria basilar. Da irrigación a la rodilla y el tercio anterior del brazo posterior de la cápsula interna, la porción rostral del tálamo, y a las paredes del tercer ventrículo (Arana & cols, 2011).

Como cita (Arana & cols, 2011): en el sistema vertebrobasilar, las arterias vertebrales cerca del extremo rostral del bulbo se unen para formar la arteria basilar. Antes de su unión dan origen a las arterias espinales anteriores que forman un tronco único, a las arterias espinales posteriores, y a las arterias cerebelosas posteroinferiores. A lo largo del trayecto de la arteria basilar emite ramas pontinas, la arteria auditiva interna, la arteria cerebelosa anteroinferior, y la arteria cerebelosa.

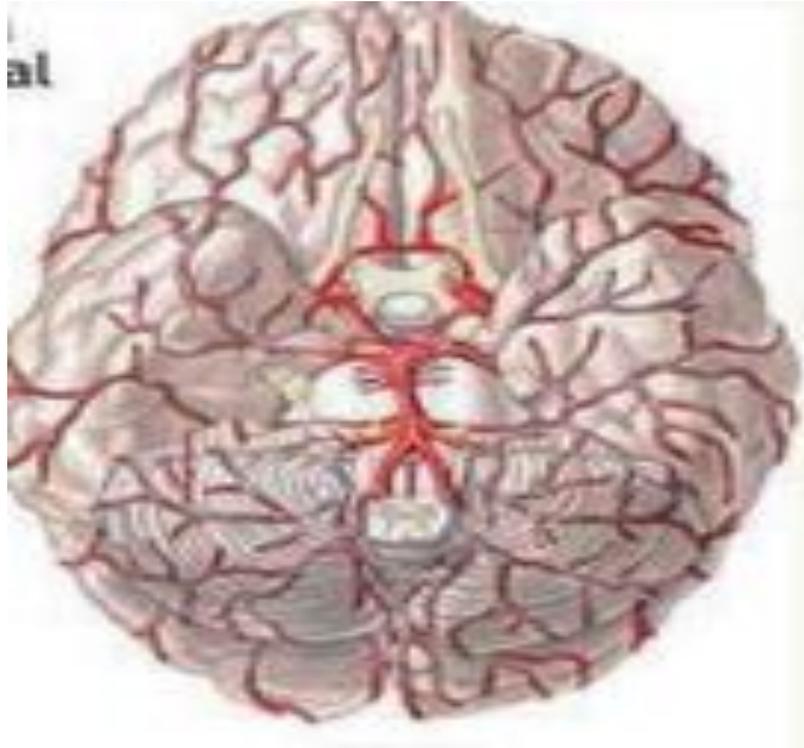


Figura 1. Circulación cerebrovascular.

Fuente: (Strejilevich, 2016)

Cuadro clínico.

El cuadro clínico de la ECV, va a estar caracterizado según el territorio vascular comprometido como se citó anteriormente, además debemos tener en cuenta que según el tipo sea hemorrágico o isquémico, nos van a guiar a ciertos cuadros sindrómicos.

La ECV hemorrágica representa el 30% de los casos, principalmente se asocia con personas hipertensas mal controladas, mayores de 50 años, que en el 25% de los casos inicia de forma abrupta y en un 75% de forma intermitente. Estas lesiones

hemorrágicas son puntiformes, pequeñas o grandes frecuentemente en ganglios basales y lóbulos cerebrales.

(Arana & cols, 2011) indica que la hemorragia asociada a HTA, produce la ruptura de vasos penetrantes de pequeño calibre, que van a confluir a grandes arterias cerebrales, por lo tanto las localizaciones más frecuentes van son en los ganglios basales, sustancia blanca subcortical, tálamo, cerebelo. Las hemorragias no asociadas a HTA pueden localizarse en cualquier sitio, sin embargo lo más característico es que se ubiquen en la sustancia blanca subcortical lobar.

(Arana & cols, 2011) refiere que la evaluación inicial del paciente con hemorragia intracerebral algunos signos y síntomas pueden orientar hacia la localización y las características del sangrado. Es posible ver algunos síndromes clínicos de acuerdo a la localización de la misma:

1. Hemorragia capsular o putaminal: Estos pacientes presentan una hemiplejía con compromiso facial y hemianestesia contralateral, hemianopsia homónima, y alteración de la mirada conjugada (Arana & cols, 2011).
2. Hemorragia talámica: El paciente puede presentar hemiparesia y hemianestesia contralateral, de menor intensidad que en los pacientes con hemorragia capsular (Arana & cols, 2011).
3. Hemorragias del tallo cerebral: La mayoría se ubican en el puente. Lesiones pequeñas causan cuadros devastadores con descerebración, pupilas mióticas, oftalmoplejía, y nistagmus en varias direcciones (Arana & cols, 2011).

En la ECV isquémica el cuadro clínico va a depender según la arteria cerebral comprometida por lo que vamos a tener las siguientes presentaciones clínicas:

1. Arteria cerebral anterior: Se va a caracterizar por presentar hemiparesia contralateral, pérdida de la sensibilidad de predominio en piernas.
2. Arteria cerebral media: El cuadro clínico principal va a ser hemiparesia contralateral fasciobraquiocrural, de predominio fasciobraquial con pérdida de la sensibilidad de las mismas características, si compromete el hemisferio dominante se producirá afasia global, sin embargo si no está comprometido dicho hemisferio provocara anosognosia y desorientación espacial. Además se presenta cuadrantopsia contralateral inferior.
3. Arteria cerebral posterior: Los hallazgos clínicos más frecuentes son hemianopsia homónima contralateral, cuadrantopsia superior, alteración de la memoria.
4. Arteria basilar: se produce ceguera bilateral, amnesia, hemiparesia contralateral con pérdida de sensibilidad, signos cerebelosos o bulbares ipsilaterales.
5. Arteria vertebral o cerebelosa posteroinferior: pérdida de la sensibilidad facial ipsilateral, ataxia, hemiparesia contralateral con pérdida de sensibilidad, se asocia con 80% con el síndrome de Wallenberg.
6. Arteria cerebelosa superior: marcha atáxica, mareo, hemiataxia ipsilateral, disartria, hemiparesia contralateral, somnolencia, parálisis de la mirada.
7. Arteria carótida interna: se presenta como ceguera ipsilateral variable, y como síndrome de la arteria cerebral media.

Evaluación del paciente con ECV.

La evaluación de pacientes con ECV se realiza desde al ambiente extrahospitalario, la AHA/ASA en su guía de manejo 2018 recomienda que exista protocolos adecuados, por parte de los servicios médicos de emergencia que acuden a domicilio a evaluar a los pacientes con diagnóstico probable de ECV, además de disminuir tiempos de llegada y realizar una derivación a centros hospitalarios que puedan entregar un tratamiento definitivo para disminuir la mortalidad y secuelas de estos pacientes (ver figura 2).

En el servicio de emergencia hospitalario el triage de los pacientes con sospecha de accidente cerebrovascular agudo deben clasificarse con la misma prioridad que los pacientes con infarto agudo de miocardio o traumatismo grave, independientemente de la gravedad de los déficits neurológicos.

La evaluación debe ser completa realizando una historia clínica completa en busca de factores de riesgo y causas que hayan provocado la ECV sea hemorrágico o isquémico, se realizara un diagnóstico clínico sindrómico de acuerdo a los signos y síntomas que presente el paciente, para tener una guía a que nivel de territorio vascular esta la lesión. Se complementara exámenes generales de sangre y de imagen que nos permitan evaluar posibles alteraciones y complicaciones si se instaura el tratamiento fibrinolítico si fuera el caso de ECV isquémica.

La AHA/ASA recomienda aplicar tiempos en la realización de todos estos procesos descritos anteriormente, para disminuir futuras secuelas que puedan tener los pacientes con ECV isquémica en proceso y aplicar escalas validadas internacionalmente que nos

permitan predecir complicaciones y eficacia del tratamiento con fibrinolisis con alteplasa. Dichos tiempos se resumen en lo siguiente:

1. Puerta al médico ≤ 10 minutos
2. Puerta al equipo de ictus ≤ 15 minutos
3. Puerta al inicio de TC ≤ 25 minutos
4. Puerta a interpretación de TC ≤ 45 minutos
5. Puerta al medicamento ($\geq 80\%$ de cumplimiento) ≤ 60 minutos
6. Entrada puerta a ictus a la unidad ≤ 3 horas

Si se optimiza un servicio integral descentralizado de trombolisis se puede lograr tasas de tratamiento y retrasos de tiempo similares para una población rural, como un sistema centralizado para una población urbana, mejorando el pronóstico del paciente (Hubert et al., 2016).

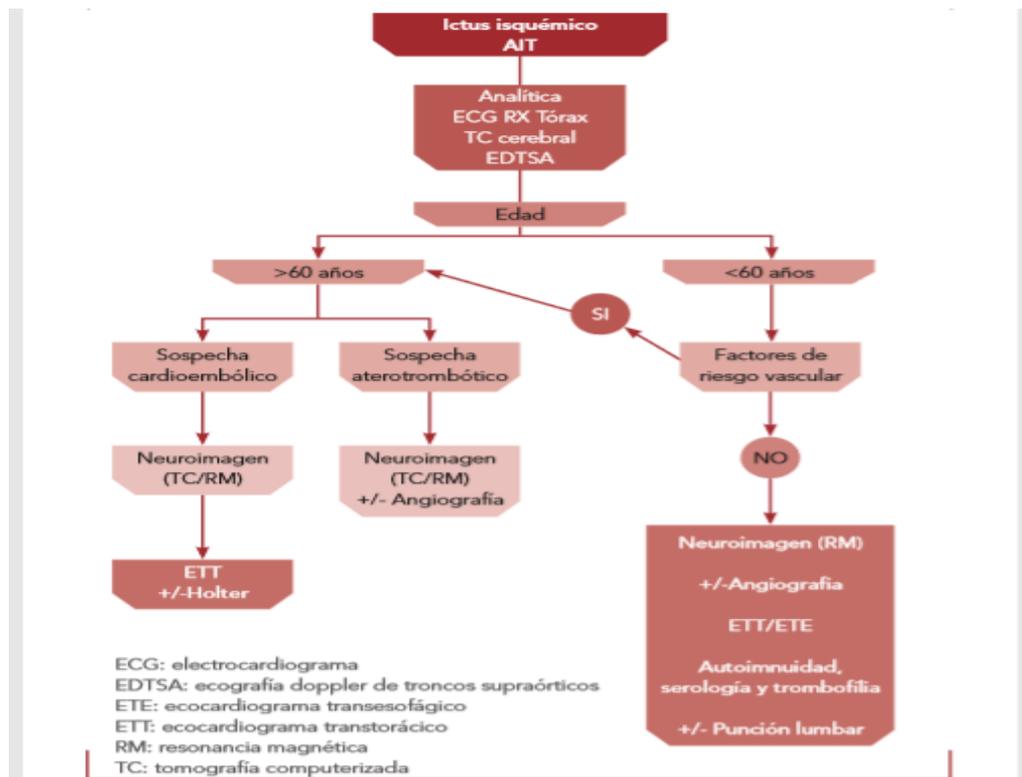


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico de ECV isquémico.

Fuente: (Díaz & Molina, 2015).

Escalas pronósticas

En pacientes con isquemia aguda de la circulación anterior, la extensión de los cambios isquémicos tempranos observados en Tomografía computarizada no contrastada antes del tratamiento, es un predictor tanto de resultados a nivel funcional así como el riesgo de hemorragia. Definimos como cambios isquémicos tempranos a la hipodensidad del parénquima cerebral y al edema cortical aislado (Schröder & Thomalla, 2017).

Barber et al elaboraron la escala The Alberta Stroke Program Early CT (ASPECTS), la cual describe los cambios isquémicos tempranos observados en Tomografía computarizada no contrastada, originalmente descritos como un importante predictor de hemorragia intracraneal sintomática después de la realización de trombolisis dentro de las 3 horas del inicio de los síntomas y posteriormente como predictor de buenos y malos resultados funcionales. La escala ASPECTS solo utiliza como cambios tempranos a la hipodensidad del parénquima cerebral.

(Schröder & Thomalla, 2017) describen a la escala ASPECTS como un sistema de puntuación de 10 puntos con regiones anatómicas distribuidas en el territorio ACM. La plantilla consta de 10 regiones anatómicamente definidas, 4 para estructuras subcorticales: caudado (C); lentiforme (L); cápsula interna (IC); cinta insular (I) y 6 para estructuras corticales en el territorio ACM, etiquetadas M1-M6.

Los primeros estudios describieron un umbral de ≤ 7 sugerido para identificar a los pacientes con alto riesgo de hemorragia posttrombolisis y mal pronóstico funcional,

sin embargo en el NINDS los resultados no demostraron una modificación del efecto del tratamiento en ventanas de tiempo de 3 o 6 horas con el puntaje de ASPECTS. Aun así, en el NINDS rtPA Stroke Study, los valores de ASPECT más altos se asociaron con un mayor beneficio del tratamiento con el tratamiento fibrinolítico (Prakkamakul & Yoo, 2017).

En el estudio ECAS II, no se observó un beneficio del tratamiento con ASPECTS > 7 o < 7 en los cohortes de 0 a 3 horas y de 3 a 6 horas, sin embargo, se observó una modificación del efecto del tratamiento por ASPECTS en la predicción de hemorragia intracerebral, lo que indica una probabilidad mucho mayor de hemorragia intracerebral relacionada con trombolisis en aquellos con ASPECTS < 7 (Dzialowski et al., 2006).

En nuestra región no se encuentra mucha información disponible sobre utilización de esta escala. (Guevara O et al., 2016) demostraron resultados parecidos en su estudio en Chile, en donde los pacientes con ASPECTS < 7 fueron excluidos debido a mayor riesgo de presentar hemorragias intracraneales en relación a la trombolisis intravenosa.

Debido a estos resultados controversiales la AHA/ASA no considera al puntaje de la escala ASPECTS para retrasar el tratamiento fibrinolítico, es así que la única imagen para contraindicación de dicha terapia es una alteración en un tercio de la ACM, por incremento de riesgo de hemorragia. Sin embargo se debe tener en cuenta el puntaje para predecir futuras complicaciones.

A pesar de su amplia aplicación esta escala tiene sus limitaciones: 1. el puntaje se limita a la circulación anterior, 2. no existe una distribución anatómica equitativa en la plantilla de puntaje, 3. No existe una buena relación con el volumen cerebral

lesionado, 4. baja sensibilidad en el período inicial después del evento cerebrovascular. Igualmente existen limitaciones interobservadores como es su experiencia en aplicar esta escala, conocimiento de síntomas de ECV isquémica.

Otra escala que es recomendada por la AHA/ASA en la valoración inicial y en los días posteriores al ictus es la NIHSS, que fue publicada en el año 2004 en la revista *Neurology*, puntúa de forma numérica la gravedad del ictus, nos ayuda en la toma de decisiones en lo que respecta al tratamiento fibrinolítico, así como nos da una idea sobre la supervivencia y recuperación temprana del paciente (Sauceda & Zepeda, 2011).

indica que la puntuación obtenida tiene un rango de 0 a 42, consta de 11 ítems de valoración neurológica, cada uno con puntuaciones diferentes, la suma total de estos ítems será el valor final. Como se mencionó en el párrafo anterior, 1. Determina la gravedad del ictus de la siguiente manera: Leve: 1-5, Moderado: 6-14, Grave: 15-20, Muy grave >20, 2. Necesidad de tratamiento fibrinolítico si cumple todos los criterios y el NIHSS se encuentra entre 4 y 25.

(DeGraba, Hallenbeck, Pettigrew, Dutka, & Kelly, 1999) demuestran el valor potencial de la puntuación inicial NIHSS en la identificación de los pacientes que probablemente progresarán, así como los que puedan mejorar en las primeras 24 y 48 horas. La frecuencia observada de empeoramiento clínico aumentó bruscamente por encima de una puntuación inicial de NIHSS de 7, con una probabilidad de empeoramiento mucho mayor con un puntaje de mayor o igual a 7 (63.4%) que con una puntuación menor de 7 (14.8%).

El estudio anterior concluye que el curso del déficit neurológico después del accidente cerebrovascular agudo depende de la gravedad del accidente cerebrovascular inicial y que existe una dicotomía en el resultado temprano con respecto a las puntuaciones NIHSS iniciales cuando los pacientes se estratifican en menor o igual a 7 y mayor a 7.

El punto de corte del NIHSS de 7 difiere un poco con datos actuales de factores predictivos de resultados desfavorables posttrombolisis. (Amitrano et al., 2016) concluye que dichos factores son: NIHSS > 12, la presencia de signo de hiperdensidad de la arteria cerebral media y la edad mayor de 70 años.

Las limitaciones del NIHSS es que se necesita personal entrenado que realice una valoración neurológica correcta ya que se puede disminuir o aumentar puntos, existe una puntuación más alta en los ECV de ACM izquierda que derecha, no presenta una valoración adecuada cuando existe compromiso de las arterias vertebrobasilares.

En este último punto de limitación del NIHSS en la circulación posterior se observó puntos de corte diferentes en referencia a un resultado favorable que fue <5 para pacientes con ECV de circulación posterior y <8 para pacientes con afectación de circulación anterior, confirmando la limitación referida anteriormente (Sato et al., 2008).

La evidencia demuestra la utilidad de esta escala, como cita (Tur et al., 2015): En su estudio se observó que la puntuación NIHSS a las 24 horas del inicio de los síntomas se correlacionaba fuertemente con el grado de independencia a los 3 meses (Rho = 0,746), sin tener ninguna asociación el puntaje de ingreso, se concluyó que valores altos de puntuación NIHSS (sobre todo a las 24 horas), edad y demora en el tiempo de

inicio de altepalsa son factores asociados a un peor pronóstico a los 3 meses en pacientes ECV isquemica tratados con fibrinolisis.

Al igual que la escala NIHSS nos ayuda en elegir pacientes óptimos para fibrinolisis, también nos sirve para ver el factor pronostico a las 6 horas, (Weimar, König, Kraywinkel, Ziegler, & Diener, 2004) en su artículo demuestran que ni la información sobre los factores de riesgo comorbilidades, ni los déficits neurológicos específicos, son mejores predictores independientes que la escala NIHSS. Esto respalda la precisión predictiva del NIHSS sin necesidad de corregir los desequilibrios en la composición de la escala.

Además de las utilidades anteriores de esta escala, existe una asociación significativa entre los puntajes del NIHSS y la presencia y ubicación de la oclusión de un vaso. Con una puntuación NIHSS de > 10 , es probable que se vea una oclusión de un vaso en la arteriografía, y con una puntuación de > 12 , su ubicación probablemente sea en el segmento basilar, carótida interna y arteria cerebral media segmento M1 y M2 (oclusión central) (Fischer et al., 2005).

Es importante validar la escala NIHSS y adaptarla a nuestra región. (Cincura et al., 2009), realizo en Brasil un estudio para validación y adaptación de dicha escala, obteniendo los mismos resultados que los observados a nivel mundial.

Tratamiento.

El tratamiento de una ECV de tipo isquémico en el hospital, debe comenzar primero con una valoración íntegra para identificación de pacientes que se beneficiaran de un

monitoreo más óptimo en una unidad de ictus o unidad de cuidados intensivos (ver figura 3).

(Díaz & Molina, 2015) indica los siguientes criterios de ingreso en una unidad de ictus:

1. déficit persistente,
2. inicio del ictus <48h en el caso de infartos cerebrales de la circulación anterior,
3. en infartos cerebrales de circulación posterior y con síntomas fluctuantes se puede ampliar este criterio temporal a 72h,
4. pacientes tratados con fibrinolisis,
5. No hay límite de edad,
6. pacientes sometidos a angioplastia.

En lo que respecta al AIT son criterios de ingreso: 1. alto riesgo de infarto cerebral evaluado mediante la escala ABCD2 (puntuación >4), 2. presencia de estenosis arterial marcada intra o extracraneal o evidencia por doppler transcraneal de bajo flujo en la arteria sintomática, 3. existencia de una cardiopatía embolígena mayor o necesidad de monitorización cardiológica, 4. episodios recurrentes de AIT (Díaz & Molina, 2015).

En cambio los pacientes que no se benefician de ingreso a una unidad de ictus por sus condiciones previas, o por su estado crítico y requieren monitoreo en cuidados intensivos son: 1. pacientes con demencia previa moderada-severa, 2. dependencia funcional previa (Escala de Rankin modificada igual o superior a 3), 3. enfermedad previa que comprometa la supervivencia, 4. daño neurológico irreversible, traumatismo craneoencefálico agudo, 5. Escala de Glasgow <9, 6. Necesidad de ventilación asistida o inestabilidad hemodinámica que requiera monitorización invasiva en UCI, 7. Cualquier proceso neurológico diferente de un ictus (Díaz & Molina, 2015).

Como se mencionó anteriormente el monitoreo en estas unidades es continuo, (Powers et al., 2018) indican en la guía de manejo de la AHA/ASA 2018 de pacientes con ECV isquémico agudo, las siguientes recomendaciones, para disminuir futuras secuelas y complicaciones:

1. **Hipoxia:** En estudios realizados se observa que en más del 50% de los pacientes con ECV presentas saturaciones de oxígeno <90%. Las causas comunes de hipoxia incluyen obstrucción parcial de la vía aérea, hipoventilación, aspiración, atelectasias y neumonía. Los pacientes con disminución de la conciencia o disfunción del tronco encefálico corren un mayor riesgo de compromiso de la vía aérea por alteración de la movilidad orofaríngea y pérdida de reflejos protectores, solo se debe proporcionar oxígeno suplementario para mantener la saturación de oxígeno > 94%.
2. **Hipertermia:** Es considerado como un factor de mala evolución a corto plazo, en diferentes metaanálisis se demuestra aumento de mortalidad en pacientes con temperaturas >37°C en las primeras 24 horas. Las fuentes de hipertermia (temperatura > 38 ° C) deben identificarse y tratarse, y los medicamentos antipiréticos deben administrarse a una temperatura más baja en pacientes hipertérmicos con accidente cerebrovascular.
3. **Hipotermia:** Su beneficio en la actualidad no está bien establecida como medida de neuroprotección en ECV isquemica, solo se debe ofrecer en el contexto de estudios clínicos en curso.
4. **Hipertensión arterial:** No existe una cifra tensional que se debe mantener para prevención de complicaciones hemorrágicas, o mantener la perfusión cerebral.

Los candidatos a trombolisis con alteplasa deben mantener una TA sistólica <185 mmHg y PA diastólica <110 mmHg antes de que se inicie la terapia fibrinolítica, y mantener <180/105 mmHg durante las primeras 24 horas después del tratamiento. Se recomienda tratamiento con IECA, betabloqueante, nitroprusiato.

Se iniciara tratamiento definitivo luego de las primeras 48 horas de inicio del cuadro clínico, aunque se recomienda disminuir el 15% de la TA de ingreso en las primeras 24 horas. Algunas afecciones que puedan acompañar a la ECV, existe la necesidad de disminuir a valores casi normales de TA como la isquemia miocárdica, la disección aórtica y la insuficiencia cardíaca, ya que estas patologías pueden verse exacerbadas por la hipertensión arterial.

Por otro lado la hipotensión arterial es raro que se presente en pacientes con ECV isquemica, y nos debe hacer pensar en otras causas como disección aortica, síndrome coronario agudo, shock, arritmia, sin embargo se debe tratar la causa subyacente y al mismo tiempo corregir la hipotensión.

5. **Hiperglicemia:** Se presenta en más del 40% de pacientes que con ictus, principalmente en los diabéticos que en los no diabéticos. Actualmente tanto la ADA como la AHA recomiendan mantener normoglucemias durante las primeras 24 horas de sucedido el evento, aplicando protocolos de insulina y controles de glicemia estrictos para mantener la glucosa entre 140 a 180 mg/dl.
6. **Hipoglicemia:** Cuando esté presente, se debe realizar el respectivo descarte de que cause la sintomatología del paciente, ya que algunos síntomas y signos se pueden confundir. En la ECV isquémica es raro que se presente y se asocia con

uso de antidiabéticos. Los valores de glicemia menor a 60 mg/dl deben tratarse de inmediato en pacientes con ictus.

7. **Manejo de líquidos intravenosos:** Los pacientes se presentan en su mayoría normovolémicos e hipervolémicos, sin embargo en el paciente con hipovolemia se debe corregir con solución salina isotónica, debido a que puede producir hipoperfusión, empeorar la lesión isquémica y causar daños en otros órganos principalmente corazón y riñones.

Los controles clínicos de seguimiento hospitalario se debe realizar con la escala de Glasgow y NIHSS aplicado por el neurólogo a las 24 horas, 72 horas y al egreso hospitalario, o cuando exista déficit neurológico (Díaz & Molina, 2015).

En pacientes que no son candidatos a realizar tratamiento fibrinolítico, se debe realizar un manejo de prevención secundaria. Las guías NICE y ACC/AHA 2018 dan las siguientes recomendaciones:

1. **Antiagregación:** Se debe administrar aspirina 300 mg por vía oral, si no se puede utilizar la vía oral se administrara aspirina 300 mg por vía rectal o por vía enteral. A partir de entonces, la aspirina 300 mg debe continuarse hasta 2 semanas después del inicio de los síntomas de la ECV, momento en el que debe iniciarse el tratamiento antitrombótico definitivo a largo plazo. Cuando se realiza trombolisis intravenosa, se iniciará el tratamiento antiagregante 24 horas. Las personas que reciben el alta hospitalaria antes de las 2 semanas pueden comenzar el tratamiento a largo plazo antes.

Cualquier persona con una ECV isquémica aguda, para quien se haya informado dispepsia previa relacionada con la aspirina debe recibir un

inhibidor de la bomba de protones además de la aspirina, además los pacientes que sean alérgicos o intolerantes a la aspirina debe recibir un agente antiplaquetario alternativo (clopidogrel o dipiridamol).

Clopidogrel se recomienda como una opción para prevenir eventos vasculares oclusivos en personas que han tenido una ECV isquémica o que tienen enfermedad arterial periférica o enfermedad multivascular.

El dipiridamol se recomienda como una opción para prevenir eventos vasculares oclusivos en personas que han tenido una ECV isquémica solo si la aspirina y el clopidogrel están contraindicados o no son tolerados.

2. Anticoagulación: El tratamiento anticoagulante no debe usarse de forma rutinaria para el tratamiento del ictus agudo. Las personas consideradas con un riesgo particularmente alto de tromboembolismo venoso, deben someterse a revisiones periódicas si reciben anticoagulación profiláctica. “Se comenzará con Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en las primeras 24 h y en los hemorrágicos, si es posible, tras 48 h desde el evento” (Díaz & Molina, 2015). Casos particulares en los cuales se debe iniciar tratamiento anticoagulante a dosis completa inmediatamente, son las personas diagnosticadas con trombosis del seno venoso cerebral (incluidas las que tienen hemorragia cerebral secundaria), se comienza con HBPM y luego warfarina para mantener un INR 2–3, a menos que haya comorbilidades que impidan su uso.

Si la etiología es un síndrome antifosfolípido deben tratarse de la misma manera que las personas con accidente cerebrovascular isquémico agudo sin síndrome antifosfolípido.

Las personas con ECV isquémico incapacitante que se encuentran en fibrilación auricular deben recibir 300 mg de aspirina durante las 2 primeras semanas antes de considerar el tratamiento con anticoagulación, recomendación que cambiara según el riesgo de embolia de paciente.

3. Estatinas: el inicio inmediato del tratamiento con estatinas no se recomienda en personas con ECV isquémico agudo (se considera seguro comenzar a tomar estatinas después de 48 horas). Las personas que ya están recibiendo estatinas deben continuar con su tratamiento.

Las guías ACC/AHA 2018 y como cita (Díaz & Molina, 2015) recomiendan el alta de la unidad de ictus o de la UCI tras 48-72h de estabilizar al paciente. Luego será trasladado al domicilio o a la sala de hospitalización general donde: 1. se completará estudio diagnóstico, 2. continuará tratamiento rehabilitador, 3. se realizará educación al paciente y familiares.

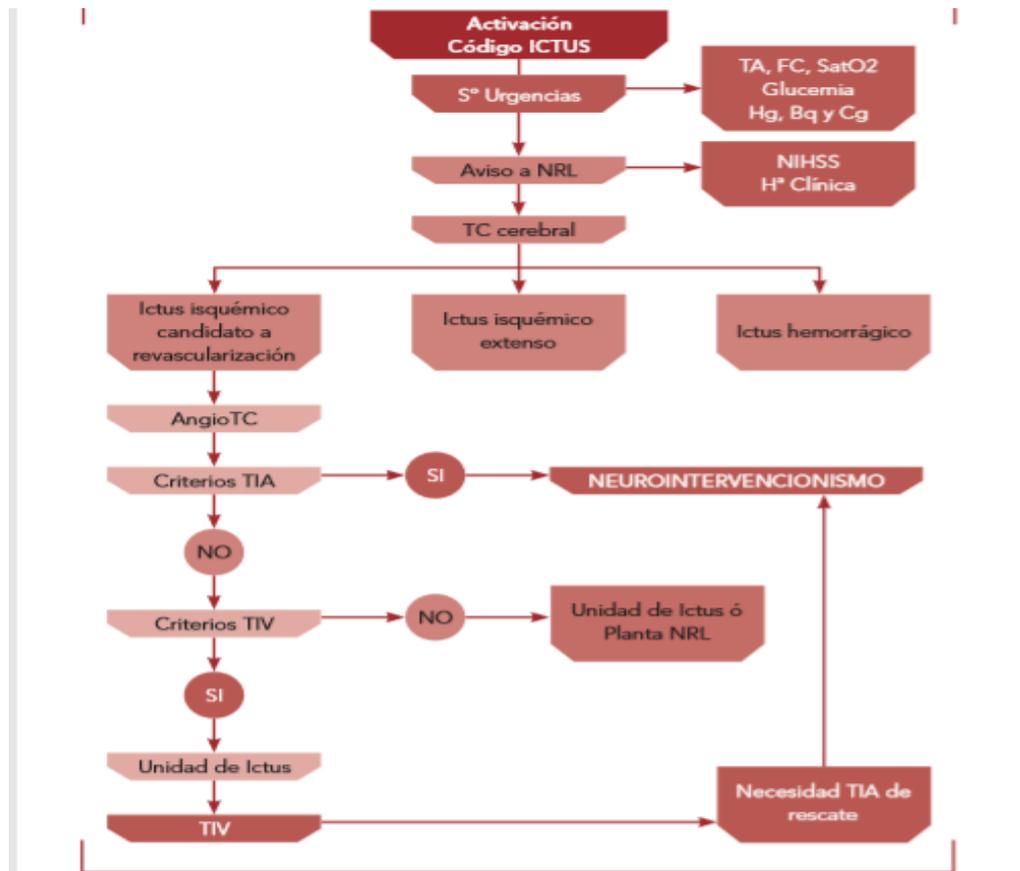


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de ECV isquémico.

Fuente: (Díaz & Molina, 2015).

Terapia fibrinolítica.

Después de realizar una evaluación global y tratar los factores de riesgo y descompensaciones hemodinámicas, debemos ofrecer un tratamiento definitivo como lo es la fibrinólisis con alteplasa en ECV isquemica, si se encuentra en la ventana terapéutica y cumple criterios para su administración.

Se realizará pruebas complementarias en las primeras horas del ictus isquémico agudo que tienen como objetivos fundamentales el descartar un ictus hemorrágico, así como

otras enfermedades que pueden simular un ictus y valorar la ausencia de contraindicaciones para la trombolisis intravenosa. Teniendo en cuenta que uno de los factores más importante para el éxito de la trombolisis en el ictus isquémico agudo es la administración precoz del fármaco (Díaz & Molina, 2015).

Si se requiere un tratamiento urgente con alteplasa no se puede retrasar la administración, si no se encuentra los exámenes básicos sanguíneos como plaquetas y tiempos de coagulación.

En relación al tiempo de inicio de tratamiento y pronóstico de los pacientes con ECV isquémico, el estudio realizado por (Wardlaw et al., 2014) encontró que en los pacientes que se inicia el tratamiento dentro de las tres horas de inicio del ECV isquémico, se obtiene un beneficio sustancialmente mayor que con un tratamiento posterior (OR 0.66, IC del 95%: 0,66 a 0,79). Este beneficio general fue evidente a pesar de un aumento en la hemorragia intracraneal sintomática, las muertes a los siete a 10 días y las muertes en el seguimiento final.

Actualmente la guía clínica de la ACC/AHA recomienda la administración intravenosa de rtPA en paciente con criterios de elección tan rápidamente como sea posible (tiempo puerta-aguja < 60') en una ventana de 0 a 3 h (Clase IA), en 3 a 4,5h (Clase IB), aun si se considera otro tratamiento adyuvante (Clase IA) (Díaz & Molina, 2015).

(Powers et al., 2018) indican la administración de alteplasa intravenoso (0.9 mg / kg, dosis máxima de 90 mg durante 60 minutos con el 10% inicial administrado en bolo durante 1 minuto) para pacientes seleccionados con ECV isquémica.

Estas recomendaciones fueron estudiadas por primera vez e incluida en los protocolos, por el estudio NINDS (1995), el cual consistió en 2 fases, la primera que evaluó la mejoría de los pacientes a las 24 horas después de la administración de alteplasa, según la mejoría en la escala NIHSS en 4 puntos o resolución del cuadro clínico. En la parte 1, no hubo diferencias significativas entre el grupo que recibió t-PA y el placebo en los porcentajes de pacientes con mejoría neurológica a las 24 horas.

Sin embargo, las comparaciones postestudio, de las puntuaciones medias de NIHSS mostraron una mejoría en la condición de los pacientes tratados con t-PA en comparación con los que recibieron placebo en la mayoría de los estratos de tiempo en la parte 1.

En la fase 2 si se encontró mejoría a los 3 meses y fue estadísticamente significativo a favor del tratamiento con alteplasa. La hemorragia cerebral a las 36 horas del tratamiento fue mayor en el grupo de estudio con alteplasa. La mortalidad fue menor en los pacientes tratados con trombolisis que placebo.

Este estudio concluye que a pesar de una mayor incidencia de hemorragia intracerebral sintomática, el tratamiento con t-Pa intravenosa dentro de las tres horas posteriores al inicio del accidente cerebrovascular isquémico, mejoró el resultado clínico a los tres meses.

Estos datos fueron confirmados y validados por (Hacke et al., 1998) en su estudio ECASS II, el cual evaluó pacientes con ECV isquémica, y los dividió a recibir alteplasa, el primer grupo dentro de las primeras 3 horas y el segundo grupo de 3 a 6 horas.

Los resultados de este estudio con dosis de alteplasa a 0.9 mg / kg no aumentó la mortalidad o la morbilidad, a pesar de un aumento de 2,5 veces en la hemorragia intracraneal sintomática. Los datos de seguridad son consistentes con los del ensayo NINDS. Estos resultados apoyan la opinión de que el alteplasa debe ser parte del tratamiento de rutina del accidente cerebrovascular isquémico agudo dentro de las 3 horas del inicio de los síntomas.

Según lo descrito anteriormente, la ventana terapéutica para tratamiento fibrinolítico con alteplasa en un inicio era de 3 horas, recomendación que actualmente no se toma en cuenta ya que la brecha terapéutica se aumentó a 4.5 horas, sin cambios en las dosis de alteplasa.

Este cambio en relación al aumento del tiempo terapéutico a 4.5 horas fue dado por (Holmes et al., 2008) en el estudio ECASS III. En dicho estudio se asignó a pacientes a dos grupos, el grupo de estudio recibió alteplasa y el control placebo, se evaluó la mejoría funcional según la escala de Rankin modificada a los 90 días.

Este estudio demostró, que en comparación con el placebo, la administración de alteplasa intravenoso administrado entre 3 y 4,5 horas después de la aparición de los síntomas mejoró significativamente los resultados clínicos en pacientes con ECV isquémico, con aumento de hemorragia intracerebral.

En definitiva todos los estudios demostraron una reducción del riesgo absoluto ≤ 3.0 h de 9.8% con un NNT de 10, >3.0 a ≤ 4.5 h de 5.2% con NNT de 19 y >4.5 h de 2.0% con un NNT de 50 respectivamente (Brunström & Carlberg, 2015).

En América Latina la trombolisis intravenosa está subutilizada, datos del Hospital San Juan de Dios de Chile demuestran que a los tres meses de seguimiento, el 66,4% de los pacientes sometidos a trombolisis tuvieron una evolución favorable, definida por tener de 0 a 1 puntos en la escala de Rankin modificada. La tasa de hemorragia intracerebral fue del 11,1%, incluido el 5,5% de la hemorragia intracerebral sintomática. Cuatro por ciento de los pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas sistémicas después de la trombolisis. La tasa de mortalidad fue del 14,8% (Guevara O et al., 2016).

En Colombia funcionalidad, los pacientes se benefician del manejo con rt-PA, puesto que se observa que el 48% presenta mejoría en la puntuación NIHSS igual o menor a 7 posttrombolisis. En estudios latinoamericanos la mejoría en la puntuación de la escala NIHSS a las 24 horas es del 60 % o más. Durante la estancia hospitalaria 4 pacientes presentaron transformación hemorrágica del ECV y se reportó una muerte intrahospitalaria secundaria a ello. La evaluación clínica previa al egreso se documentó con escala NIHSS, puntuación mínima de 0 y máxima de 22, promedio de 9 (Ruiz & Guarín Navas, 2017).

Estos estudios fueron la base para el inicio y mantenimiento de la terapia fibrinolítica con alteplasa sin embargo hay algunas indicaciones de la AHA/ASA que son discutibles:

Pacientes con ECV isquémica leve (NIHSS<5), en la cual no hay una indicación firme, por el contrario hay que evaluar los riesgos versus los beneficios, para la administración del tratamiento fibrinolítico. Sin embargo se debe ofrecer esta terapia

ya que como demuestra el SITS, hay buenos resultados funcionales a corto y a largo plazo.

Para tales pacientes que son tratados con alteplasa intravenosa, el riesgo de hemorragia intracraneal sintomática sigue siendo del 2% al 3%, sin embargo existe una reducción significativa de la disfunción a 3 meses, por tal motivo las pautas actuales de la AHA/ASA recomiendan la administración de alteplasa por vía intravenosa dentro de las 3 horas para los pacientes con síntomas leves incapacitantes, pero son indecisos sobre las personas con síntomas no discapacitantes (Powers, 2018).

Esta recomendación fue cambiada en el 2006 como lo cita (Reiff & Michel, 2017), anteriormente no se indicaba tratamiento con rt-pa en pacientes con NIHSS <6 (leve), sin embargo actualmente se considera tratamiento a pacientes con NIHSS <5, que presenten hemianopsia o afasia.

Otra recomendación que no es clara son los pacientes mayores de 80 años ya que en los estudios originales se excluyó a pacientes de dicha edad, pero no es un criterio o contraindicación para no dar el tratamiento.

Aunque los pacientes mayores de 80 años tienen resultados más deficientes, mayor mortalidad y mayores tasas de hemorragia intracerebral luego de la trombolisis que los de menos de 80 años de edad, en comparación con los sujetos control, la administración de alteplasa intravenoso ofrece una mejor oportunidad de ser independiente a los 3 meses en todos los grupos de edad (Demaerschalk et al., 2016).

En esta circunstancia (Wardlaw et al., 2014) concluye lo mismo de la recomendación anterior, demostrando que los participantes mayores de 80 años se benefician por igual

a los menores de 80 años, especialmente si se los trata dentro de las tres horas posteriores al accidente cerebrovascular, el tiempo es importante ya que mayor a 3 horas debe someterse a una evaluación exhaustiva ya que el riesgo puede ser mayor que el beneficio.

De todos estos estudios se demuestra que los factores asociados con resultados favorables a los 3 meses fueron: edad más temprana, puntaje NIHSS inicial más bajo y tiempo de recanalización más temprano (Yeo et al., 2013). Sin embargo existen estudios que demuestran la mejoría o empeoramiento clínico y pronóstico a largo plazo según la disminución en 4 puntos o más a las 24 horas del NIHSS de ingreso.

(Anticoli et al., 2016) revela una correlación lineal en la puntuación del NIHSS ($p < 0,00001$) entre el ingreso y a las 24 horas. Así que el mayor predictor de resultados buenos o malos fue la disminución del puntaje de admisión de NIHSS.

Igualmente (Tur et al., 2015) en su serie observó que la puntuación NIHSS a las 24 horas del inicio de los síntomas se correlacionaba fuertemente con el grado de independencia a los 3 meses con valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$). Llamó la atención que la correlación entre la puntuación NIHSS a la llegada con el pronóstico a 3 meses presentó una menor correlación que la puntuación NIHSS a las 24 horas, por lo que la situación clínica a las 24 horas tras el tratamiento fibrinolítico predice mejor el pronóstico funcional a los 3 meses que la gravedad del infarto inicial en pacientes tratados con fibrinólisis.

Después de describir todos los estudios, recomendaciones, y controles que se deben realizar en un paciente que se le va administrar alteplasa, un paciente elegible a dicha

terapia es: paciente que se encuentre en el intervalo de tiempo de 3 a 4,5 horas , ≤ 80 años de edad, sin antecedentes de diabetes mellitus y accidente cerebrovascular previo, puntaje NIHSS ≤ 25 , sin tomar ningún anticoagulante oral, y sin pruebas de imagen de lesión isquémica que afecta a más de un tercio del territorio ACM o evento hemorrágico. Estos criterios pueden no cumplirse y la evaluación del paciente debe ser individual.

Además de estos criterios se debe evaluar las contraindicaciones del tratamiento que son los siguientes:

Absolutos

- Hemorragia intracraneal en TC.
- Ventana terapéutica $> 4,5$ horas o tiempo de inicio de síntomas desconocido.
- NIHSS > 25 .
- Síntomas indicativos de hemorragia subaracnoidea aunque la TC sea normal.
- Tratamiento con HBPM en las 24 horas previas o TTP elevado.
- ECV en los 3 meses previos.
- Recuento de plaquetas por debajo de 100.000.
- Glucemia por debajo de 50 mg/dl o por encima de 400 mg/dl.
- PAS > 185 mm Hg /PAD > 110 mm Hg.
- Diátesis hemorrágica conocida.

- Tratamiento con anticoagulantes orales. Podría considerarse tratamiento con rt-PA si el INR es $< 1,7$.
- Hemorragia grave reciente o manifiesta.
- Historia de hemorragia intracraneal.
- Antecedentes de hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática.
- Historia de lesión del sistema nervioso central (aneurismas, neoplasias, cirugía intracraneal o espinal).
- Cirugía mayor o traumatismo significativo en los 3 meses previos.

En pacientes que se inicia tratamiento en el intervalo de 3 a 4.5 horas se añaden 2 contraindicaciones relativas. 1. Edad > 80 años, 2. Toma de anticoagulantes independientemente del INR (Díaz & Molina, 2015).

En pacientes sometidos a terapia fibrinolítica, los médicos deben estar preparados para tratar posibles efectos adversos emergentes, incluidas complicaciones hemorrágicas y angioedema que pueden causar obstrucción parcial de la vía aérea.

Si durante la infusión del rtPA o tras la finalización del mismo el paciente presenta disminución del nivel de conciencia, incremento del déficit neurológico, cefalea intensa, hipertensión arterial resistente y/o vómitos, se recomienda suspender la infusión de rtPA y realizar una TC cerebral urgente para descartar una hemorragia cerebral (Díaz & Molina, 2015), y pruebas de laboratorio sanguíneas, para tener el número de plaquetas, tiempos de coagulación, niveles de fibrinógeno. Dar tratamientos

de soporte como administración de crioprecipitados, ácido tranexámico, y si fuera el caso tratamiento quirúrgico.

Se han identificado que los siguientes factores se asocian con un riesgo mayor de hemorragia cerebral tras la administración de rt-PA: 1. Hiperglucemia, 2. antecedente de diabetes, 3. NIHSS > 22., 4. Hipertensión Arterial no controlada 4. Edad > 80 años, 5. Retraso del tratamiento, 6. Tratamiento previo con aspirina o anticoagulantes orales, 7. Antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva, 8. Baja actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (Atallah & Zurrú, 2012).

Si se presentara angioedema orolingual, se dará igualmente tratamiento farmacológico para resolver este cuadro anafiláctico, se utilizara corticoides, antihistamínicos, epinefrina y en último caso si no se resuelve el cuadro o desde un inicio pone en peligro la vida del paciente se procederá a intubación endotraqueal.

Capítulo 3

Objetivos.

General.

- Establecer la eficacia de la trombolisis con alteplasa en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ECV isquémico dentro de la ventana terapéutica ingresados en el Hospital Metropolitano desde el año 2007 al 2016.

Específicos.

- Demostrar la mejoría clínica con la escala NIHSS a las 24 horas de realizado la trombolisis con alteplasa
- Demostrar la frecuencia de hemorragia cerebral de pacientes sometidos a trombolisis con alteplasa.
- Demostrar diferencias según factores de riesgo, comorbilidades propios del paciente en el resultado final de mejoría clínica según escala NIHSS de pacientes sometidos a trombolisis con alteplasa.
- Demostrar la asociación de la escala ASPECTS antes de la realización de la trombolisis con beneficio del tratamiento y riesgo de hemorragia cerebral.

Metodología.

Operacionalización de variables.

VARIABLE ESPECÍFICA	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL			
		TIPO DE VARIABLE	CATEGORIA	ESCALA	INDICADOR
EDAD	Tiempo de existencia de alguna persona, o cualquier otro ser animado o inanimado, desde su creación o nacimiento, hasta la actualidad.	Cuantitativa	Continua	1. 18-40 años 2. 41 a 65 años 3. >65 años	Media Mediana Moda Desviación estándar
GÉNERO	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino	- Porcentaje - Frecuencia absoluta - Frecuencia relativa
IDENTIFICACIÓN CULTURAL	Conjunto de peculiaridades propias de una cultura o grupo que permiten a los individuos identificarse como miembros de este grupo	Cualitativa	Nominal	1. Blanco 2. Negro 3. Mestizo 4. Indígena	- Porcentaje - Frecuencia absoluta - Frecuencia relativa
FUMAR	Práctica donde el tabaco es quemado y acto seguido se prueba o inhala su humo, principalmente debido a que a través de la combustión se desprenden las sustancias activas (nicotina), que son absorbidas por el cuerpo a través de los pulmones.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	- Porcentaje - Frecuencia absoluta - Frecuencia relativa
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Enfermedad crónica	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No	- Porcentaje

	caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por encima de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular.				- Frecuencia absoluta -Frecuencia relativa
DIABETES MELLITUS	Grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	- Porcentaje - Frecuencia absoluta -Frecuencia relativa
DISLIPIDEMIA	Alteración de los niveles de lípidos en la sangre.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	- Porcentaje - Frecuencia absoluta -Frecuencia relativa
MEDICACIÓN ANTIAGREGANTE	Uso de aspirina, clopidogrel, ticagrelor, antes del ECV isquémico.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	- Porcentaje - Frecuencia absoluta -Frecuencia relativa
ESCALA NIHSS	Escala de evaluación de déficit neurológico y pronóstico en stroke.	Cuantitativa	Continua	1. 1-5: leve 2. 6-14: moderado 3. 15-20: grave 4. > 20: muy grave	Media Mediana Moda Desviación estándar
TRATAMIENTO FIBRINOLITICO CON ALTEPLASA	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la administración de la fibrinólisis	Cuantitativa	Continua	1. 0 - 3 horas 2. 3 - 4.5 horas	Media Mediana Moda Desviación estándar
EFEECTO ADVERSO: HEMORRAGIA CEREBRAL	Derrame de sangre en el cerebro, entre las membranas que recubren el cerebro, o entre	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	- Porcentaje - Frecuencia absoluta -Frecuencia relativa

	el cráneo y la cubierta del cerebro, después de la administración de alteplasa				
OTROS EFECTOS ADVEROS	Efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, relacionados con el uso adecuado de alteplasa, diferente a hemorragia cerebral.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	Porcentaje - Frecuencia absoluta - Frecuencia relativa
ESCALA ASPECTS	Escala pronóstica, terapéutica utilizada en stroke	Cuantitativa	Continua	1. > 7 puntos 2. < o igual a 7 puntos	Media Mediana Moda Desviación estándar

Tipo de estudio.

El presente, es un estudio individual, observacional de tipo descriptivo de corte transversal.

Universo y muestra.

Universo: El universo comprendió 70 pacientes con ECV isquémico que recibieron tratamiento fibrinolítico con alteplasa y cumplieron los criterios de inclusión y exclusión registrados en la base de datos del sistema informático de pacientes hospitalizados del Hospital Metropolitano GEMA desde el año 2007 al 2016.

Muestra: La muestra calculada con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 3% es 52, el tipo de muestreo es no probabilístico, por lo tanto se incluyó en el estudio a todo el universo.

$$n = \frac{N \times Z^2 \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + Z^2 \times p \times q}$$

$$n = \frac{70 \times 1.96^2 \times 0.05 \times 0.95}{0.03^2 \times (70-1) + 1.96^2 \times 0.05 \times 0.95}$$

$$n = \frac{12.773}{0.244} = 52$$

Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión de nuestro estudio son:

1. Edad \geq 18 años.
2. Diagnóstico confirmado de Stroke mediante clínica y estudios complementarios de imagen.
3. Tratamiento con alteplasa dentro de las 4.5 horas de inicio de síntomas.

Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión de nuestro estudio son:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Diagnóstico de Stroke no confirmado.
3. Tiempo de inicio de los síntomas sean mayor a 4.5 horas.

Procedimiento de recolección de información.

Previa autorización del Hospital Metropolitano, se obtuvo de cada paciente datos que consistieron en factores de riesgo, comorbilidades, medicación antiagregante, tiempo

de inicio de síntomas de ECV isquémico y tratamiento con alteplasa, escala de NIHSS al ingreso y 24 horas posttrombolisis, si existió recuperación total de cuadro clínico de ingreso o disminución en 4 puntos o más del NIHSS de ingreso, escala ASPECTS antes de la trombolisis, clínica de hemorragia cerebral confirmada por imagen, otros efectos adversos relacionados con alteplasa. Todos los datos fueron tomados de la base de datos del hospital Metropolitano de pacientes hospitalizados (GEMA) por el investigador, respetando siempre la confidencialidad del paciente, posteriormente fueron consolidados en hojas de registro para su posterior análisis estadístico. (Anexo 3)

Plan de análisis de datos.

Análisis univarial.

Los datos que se recolectaron se los adjuntó a una base de datos realizado en el programa estadístico SPSS statistics versión 23 donde se agrupó los datos obtenidos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Para las variables cualitativas, se realizó medidas de frecuencias absolutas, relativas y porcentajes, se representó mediante diagrama de barras. Para las variables cuantitativas se utilizó medidas de tendencia central y de dispersión.

Análisis bivarial.

Para las medidas de asociación se utilizó la prueba del chi cuadrado, Fisher, corrección de Yates y regresión logística.

Capítulo 4

Resultados.

Análisis univariar

Edad.

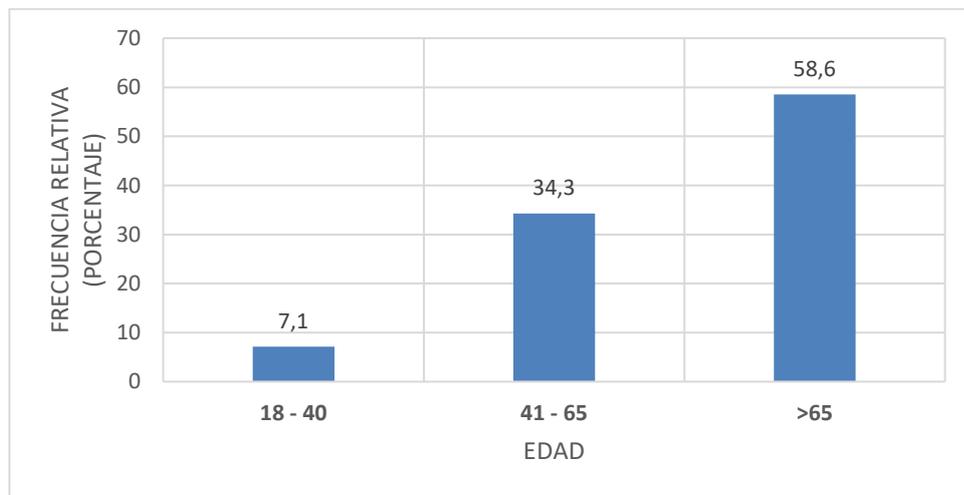


Figura 4. Distribución de los pacientes por grupos de edad.

Se estudió un total de 70 personas. Se estratificó a la población del estudio por grupos etarios. La mayoría de nuestra población se encuentra en el grupo de mayor a 65 años con un 58,6 %. La media del grupo de estudio fue de 65 años con una desviación estándar de 16,28 años. El valor mínimo fue 21 años y el máximo 89 años.

Género

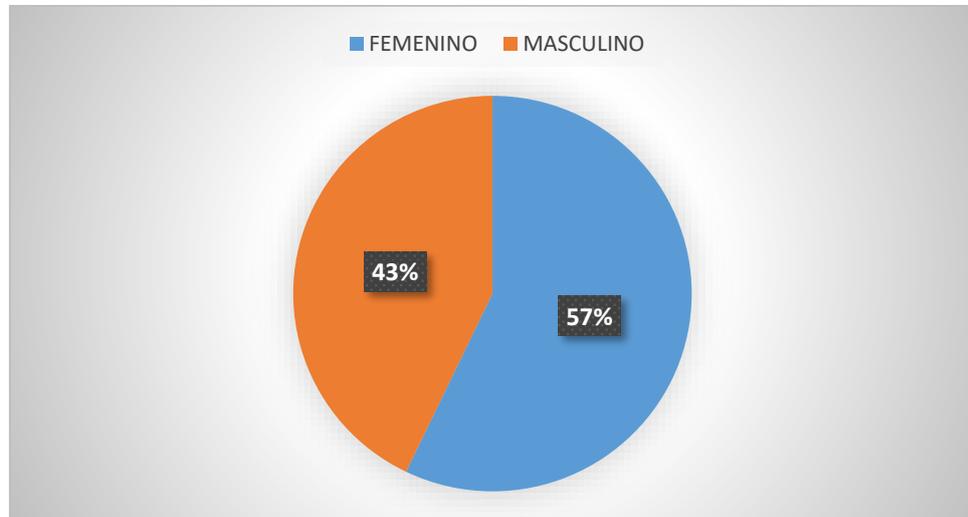


Figura 5. Distribución de los pacientes por género.

El 57 % de las pacientes fueron hombres y el 43 % fueron mujeres.

Identificación cultural.

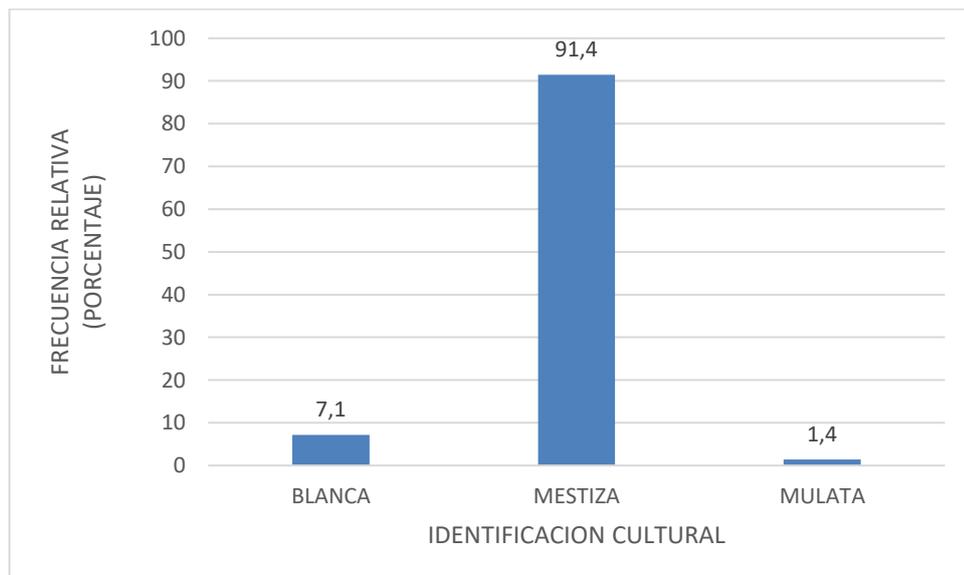


Figura 6. Distribución de los pacientes por identificación cultural.

De los 70 pacientes de nuestra población, el 91,4 % fue mestiza.

Fumar.

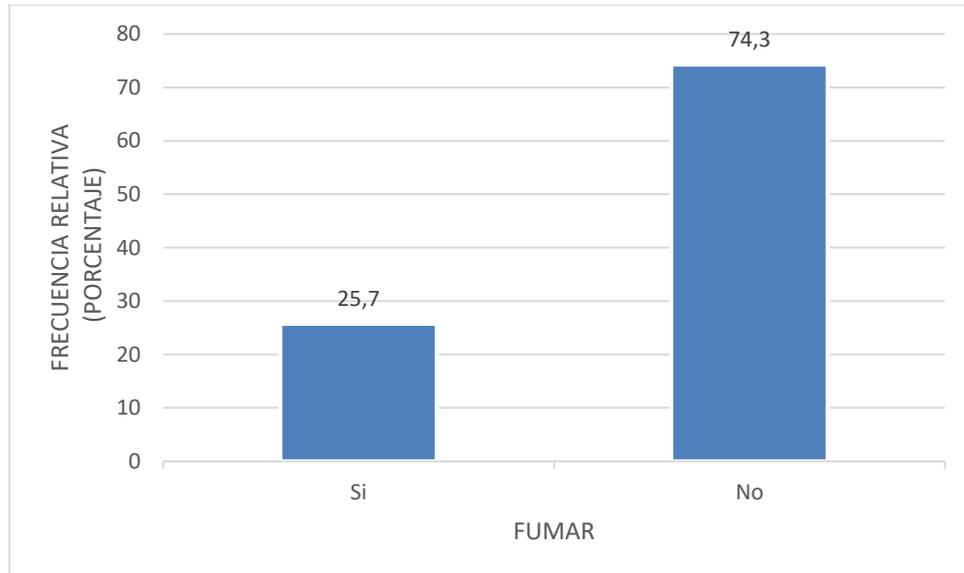


Figura 7. Distribución de los pacientes por hábito de fumar.

La mayoría de nuestra población es decir el 74,3 % no fumaba.

Comorbilidades.

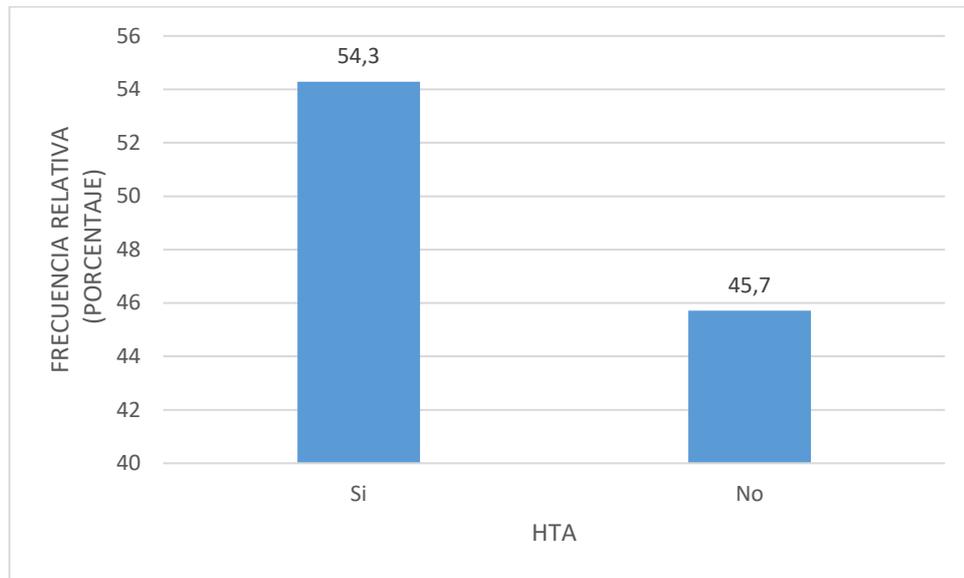


Figura 8. Distribución de los pacientes por HTA.

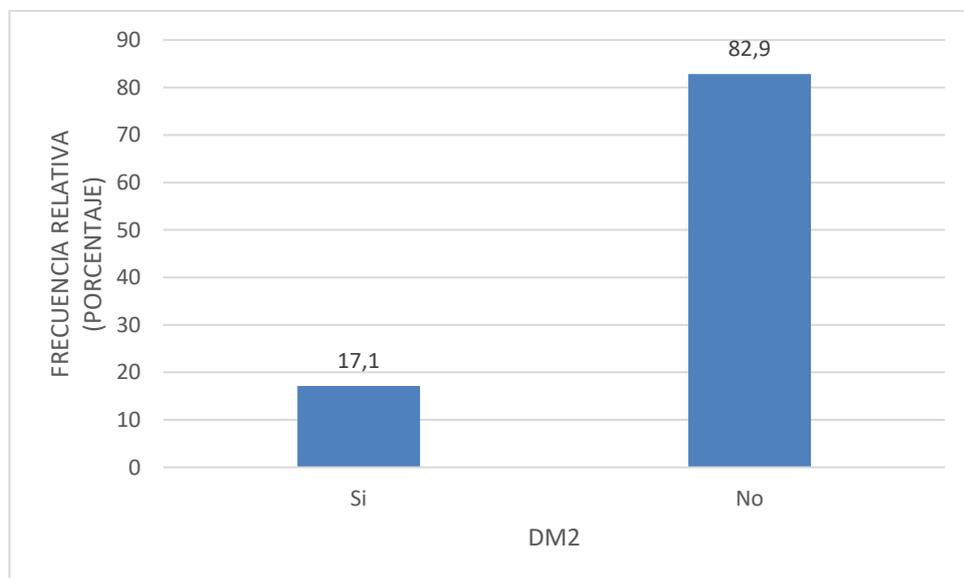


Figura 9. Distribución de los pacientes por DM2.

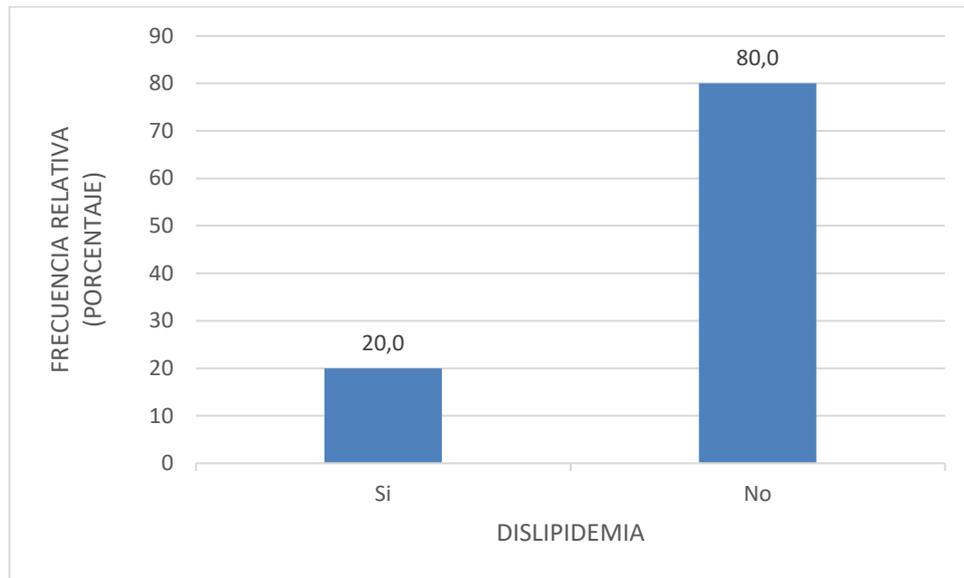


Figura 10. Distribución de los pacientes por dislipidemia.

La comorbilidades de nuestros pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: el 54,3 % presentaba HTA, el 17,1 % tenían DM2 y el 20 % presentaban dislipidemia.

Uso de medicación antiagregante.

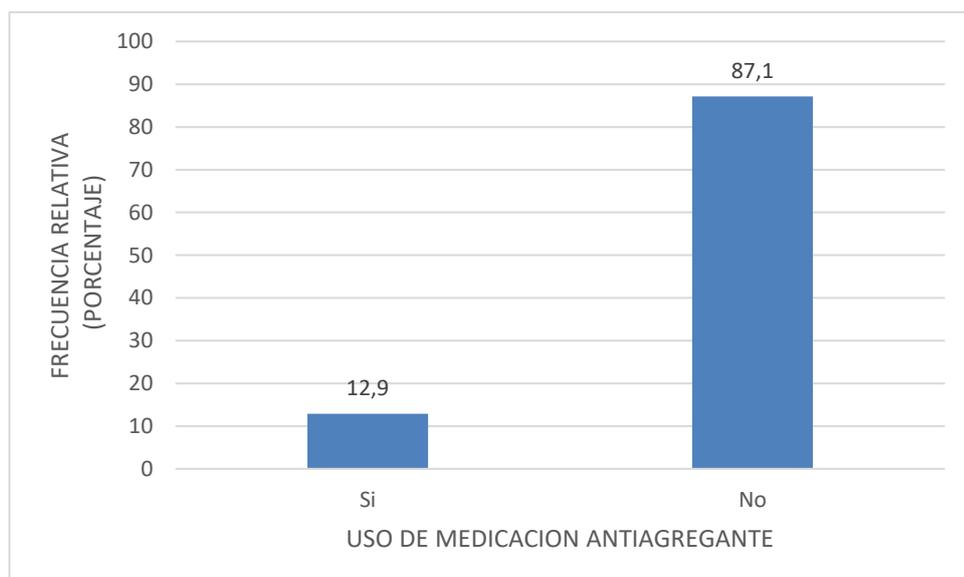
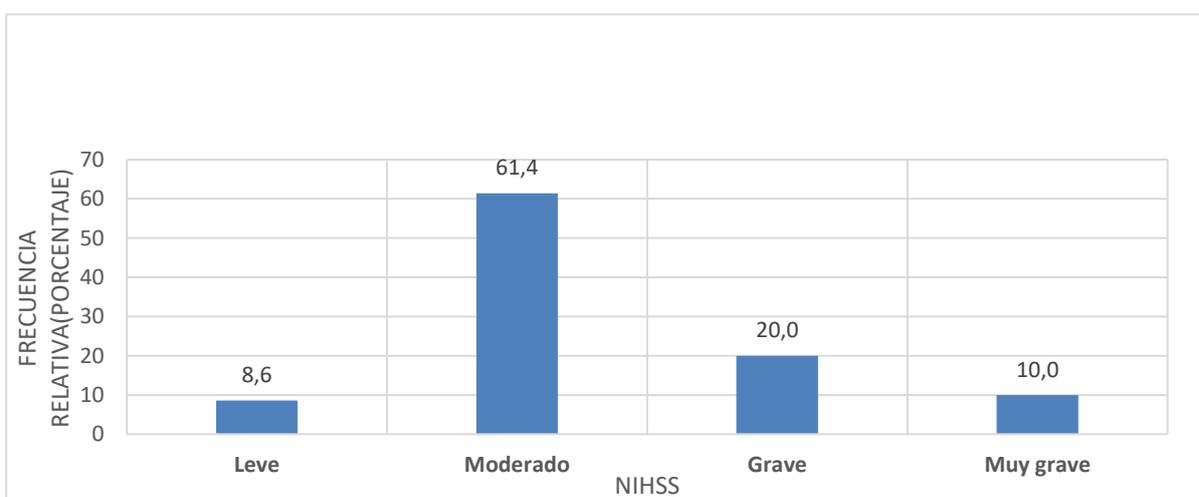


Figura 11. Distribución de los pacientes por uso de medicación antiagregante.

El 12,9 % de las personas recibían antiagregación antes de la presentación de la ECV isquémica y el 87,1 % no recibía.

NIHSS de ingreso.



El 61,4 % de los pacientes presentaban grado moderado de severidad dada por la escala NIHSS al ingreso, con un promedio al ingreso de 12,14 con una desviación estándar de 5,201.

NIHSS a las 24 horas.

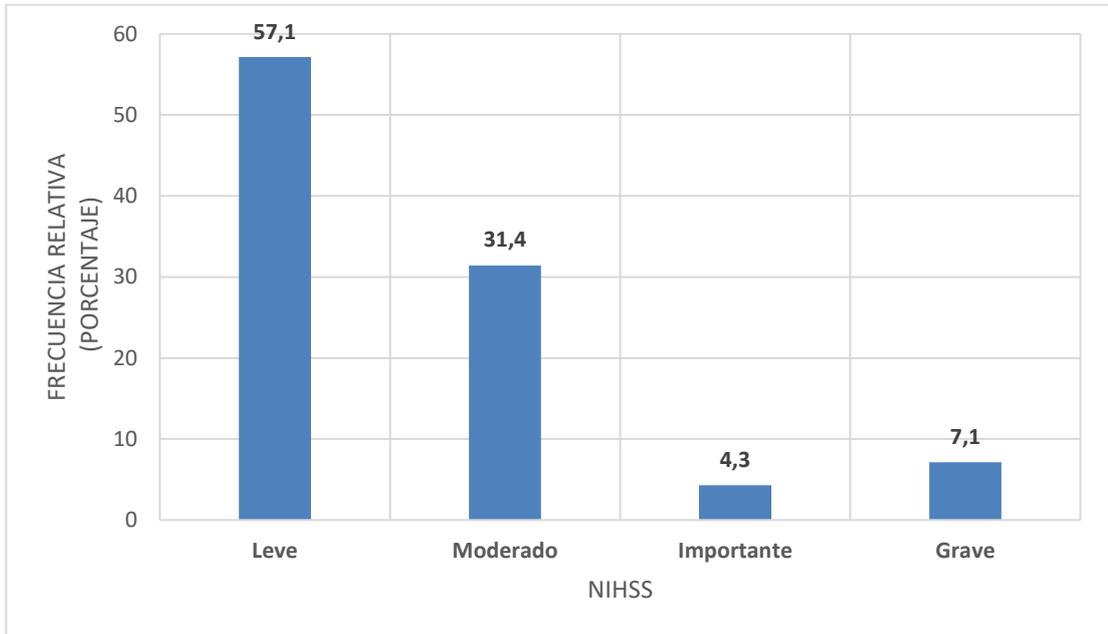


Figura 13. Distribución de los pacientes por NIHSS a las 24 horas.

El 57,1 % de los pacientes presentaban grado leve de severidad dada por la escala NIHSS a las 24 horas luego del tratamiento fibrinolítico, con un promedio a las 24 horas de 6,61 con una desviación estándar de 6,184.

Eficacia del tratamiento.

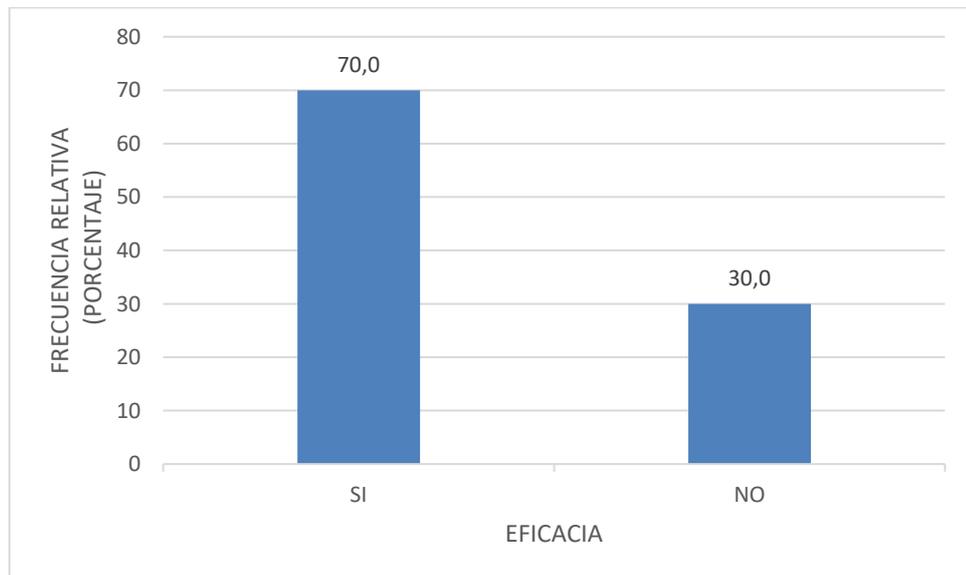


Figura 14. Distribución de los pacientes por eficacia del tratamiento.

El 70 % de nuestra población fue exitoso el tratamiento con alteplasa definido como la disminución 4 puntos o más en la escala de NIHSS a las 24 horas del ingreso, o recuperación total del cuadro clínico.

Tiempo de inicio de tratamiento fibrinolítico.

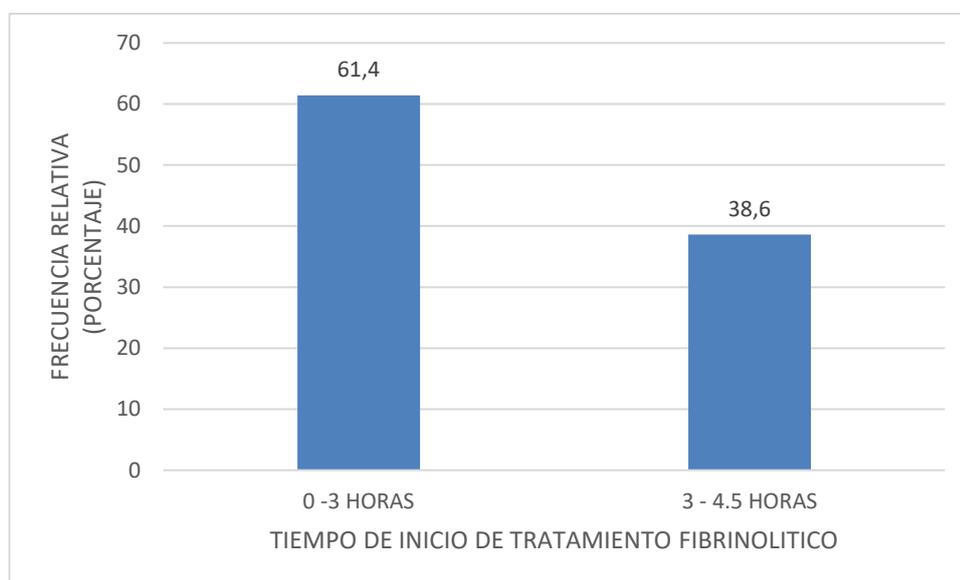


Figura 15. Distribución de los pacientes por tiempo de inicio de tratamiento fibrinolítico.

El 61,4 % recibió tratamiento antes de las tres horas, y el 38,6 % lo recibió después de las tres horas con un límite de 4,5 horas.

Hemorragia posttrombolisis.

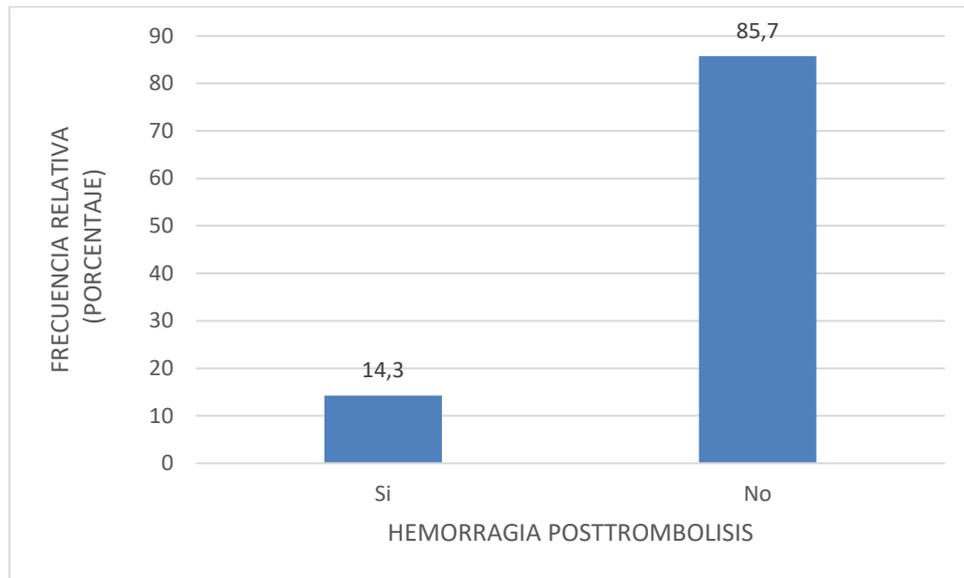


Figura 16. Distribución de los pacientes por hemorragia posttrombolisis.

De nuestra población el 14,3 % presentó hemorragia luego de la administración de fibrinólisis con alteplasa. No se observó otro efecto adverso relacionado con este medicamento.

ASPECTS.

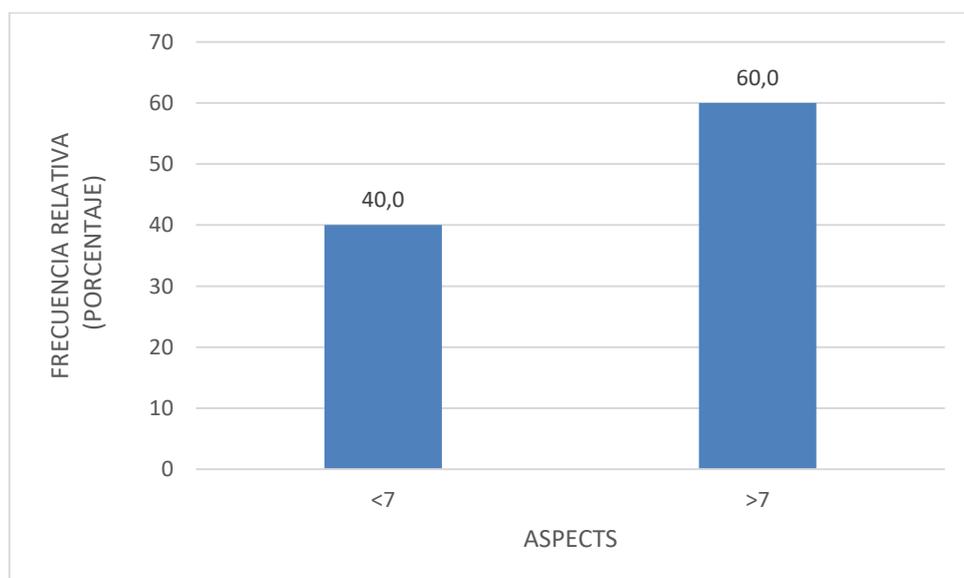


Figura 17. Distribución de los pacientes por escala de ASPECTS.

El 40 % de los pacientes presentó un ASPECTS menor a 7 y el 60 % una valoración mayor a 7.

Análisis Bivariar.

1. NIHSS DE INGRESO – NIHSS 24 HORAS

Asociación de eficacia del tratamiento con alteplasa.

Tabla 1.

	Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
NIHSS INGRESO	12,14	70	5,201	0,622
NIHSS 24 HORAS	6,61	70	6,184	0,739

Tabla 2.

t student	gl	Intervalo de confianza al 95 % límite inferior	Intervalo de confianza al 95 % límite superior	p*
11,816	69	4,595	6,462	0,000

*p<0,05 significancia estadística (asociación).

En nuestra población las medias de escala NIHSS al ingreso y a las 24 horas luego del tratamiento son: 12,14 y 6,61 respectivamente. El promedio de las diferencias entre las puntuaciones asignadas en las dos mediciones es 5,529 (teniendo en cuenta que se

toma como tratamiento eficaz una mejoría de puntuación mayor o igual a 4), y con una p de 0,000, se establece asociación de la eficacia de tratamiento.

EFICACIA Y EDAD.

Tabla 3.

Prueba	valor	p*	Exp (B)	95 % I.C. para EXP(B) límite inferior.	95 % I.C. para EXP(B) límite superior.
Regresión logística	0,827	0,363	1,499	0,627	3,584

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

No se encontró asociación significativamente estadística utilizando como prueba regresión logística, entre la eficacia del tratamiento fibrinolítico y los diferentes grupos etarios como se demuestra en la tabla 3 con una p=0,363, sin embargo aunque no es estadísticamente significativo se observó mayor fracaso terapéutico en el grupo de edad mayor a 65 años con un 19 % del 30 % total de fracasos que existieron.

EFICACIA E INICIO DE TIEMPO DE TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO.

Tabla 4.

Prueba	valor	p*	Exp (B)	95 % I.C. para EXP(B) límite	95 % I.C. para EXP(B) límite
--------	-------	----	---------	---------------------------------------	---------------------------------------

				inferior.	superior.
Regresión logística	0,003	0,957	0,972	0,339	2,781

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

Se utilizó regresión logística para buscar asociación entre el tiempo de inicio del tratamiento fibrinolítico y la eficacia de dicho tratamiento, reflejando una asociación que no es estadísticamente significativa con una $p=0,957$, se encontró más fracasos en el grupo de 0 a 3 horas con el 19 %, del 30 % de fracasos terapéuticos.

EFICACIA Y GÉNERO

Tabla 5.

Prueba	Valor	p*
Chi cuadrado	2,500	0,114
Corrección de continuidad de Yates**	1,736	0,188

0 casillas (0,0 %) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,00.

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

**** tamaño muestral menos de 200.**

No hubo relación entre las variables eficacia y género en nuestro grupo de estudio, se utilizó la prueba de chi cuadrado para buscar esta asociación sin embargo al tener una muestra menor a 200 se hizo una corrección de continuidad de Yates la cual nos dio una $p= 0,188$. Existió más eficacia en el género femenino con el 44 % del 70 % del total de eficacia de la población estudiada.

EFICACIA E IDENTIFICACIÓN CULTURAL.

Tabla 6.

Prueba	Valor	p*
Chi cuadrado	2,679	0,262

0 casillas (0,0 %) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,00.

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

No se encontró asociación entre las variables eficacia e identificación cultural, se utilizó chi cuadrado con una $p=0,2262$. Al ser nuestra población el 91,4 % mestiza, la eficacia del tratamiento fue mayor en este grupo.

EFICACIA Y FUMAR.

Tabla 7.

Prueba	Valor	p*
Chi cuadrado	0,912	0,34
Corrección de continuidad de Yates**	0,431	0,512

0 casillas (0,0 %) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,40.

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

**** tamaño muestral menos de 200.**

No existió asociación cuando se comparó las variables eficacia y hábito de fumar, se utilizó la prueba chi cuadrado la cual nos dio una $p= 0,34$ sin embargo al tener una muestra menor a 200 se realizó una corrección de continuidad de Yates, en la cual la $p=0,512$. Hubo más fracasos terapéuticos en los pacientes que no fumaban.

EFICACIA E HTA.

Tabla 8.

Prueba	Valor	p*
Chi cuadrado	0,044	0,834
Corrección de continuidad de Yates**	0	1

0 casillas (0,0 %) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,60.

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

**** tamaño muestral menos de 200.**

No existió asociación cuando se comparó las variables eficacia e HTA, se utilizó la prueba chi cuadrado la cual nos dio una $p= 0,834$ sin embargo al tener una muestra menor a 200 se realizó una corrección de continuidad de Yates, en la cual la $p=1$. Hubo más fracasos terapéuticos en los pacientes que tenían HTA con el 15 % del 30 % total de fallos terapéuticos.

EFICACIA Y DM2

Tabla 9.

Prueba	Valor	p*
Chi cuadrado	0,077	0,782
Prueba exacta de Fisher**		0,743

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

****1 casilla (25,0 %) ha esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,60.**

No existió asociación cuando se comparó las variables eficacia y DM2, se utilizó la prueba chi cuadrado la cual nos dio una $p= 0,782$ sin embargo al tener una muestra con valores esperados menores a 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher, en la cual la

p=0,743. Existió más éxito terapéutico en los pacientes que no presentaban DM2 con el 59 % del 70 % total de éxitos terapéuticos.

EFICACIA Y DISLIPIDEMIA

Tabla 10.

Prueba	Valor	p*
Chi cuadrado	2,058	0,151
Prueba exacta de Fisher**		0,202

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

****1 casilla (25,0 %) ha esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,20.**

No existió asociación cuando se comparó las variables eficacia y dislipidemia, se utilizó la prueba chi cuadrado la cual nos dio una p= 0,151 sin embargo al tener una muestra con valores esperados menores a 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher, en la cual la p=0,202. Existió más éxito terapéutico en los pacientes que no presentaban dislipidemia con el 53 % del 70 % total de éxitos terapéuticos.

EFICACIA Y MEDICACIÓN ANTIAGREGANTE.

Tabla 11.

Prueba	Valor	p*
Chi cuadrado	1,026	0,311
Prueba exacta de Fisher**		0,437

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

****1 casilla (25,0 %) ha esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,70.**

No existió asociación cuando se comparó las variables eficacia y uso de medicación antiagregante, se utilizó la prueba chi cuadrado la cual nos dio una $p=0,311$ sin embargo al tener una muestra con valores esperados menores a 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher, en la cual la $p=0,437$. Existió más éxito terapéutico en los pacientes que no usaban medicación antiagregante con el 53 % del 70 % total de éxitos terapéuticos.

ASPECTS Y HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

Tabla 12.

Prueba	Valor	p*	Exp (B)	95 % I.C. para EXP(B) límite inferior.	95 % I.C. para EXP(B) límite superior.
Regresión logística	10,484	0,001	5,889	2,013	17,224

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

Se realizó regresión logística binaria para buscar asociación entre las variables escala ASPECTS y presencia de hemorragia intracerebral posttrombolisis, la cual arrojó que existe una asociación estadísticamente significativa con una $p=0,001$. Los pacientes con un ASPECTS menor a 7 tuvieron 5,8 veces más riesgo de tener hemorragia postratamiento fibrinolítico que los pacientes con un ASPECTS mayor a 7 (IC 95 % 2,013-17,224).

EFICACIA Y ASPECTS

Tabla 13.

Prueba	valor	p*	Exp (B)	95 % I.C. para EXP(B) límite inferior.	95 % I.C. para EXP(B) límite superior.
Regresión logística	11,075	0,001	0,144	0,046	0,451

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

Se realizó regresión logística binaria para buscar asociación entre las variables eficacia y escala ASPECTS, la cual presentó que existe una asociación estadísticamente significativa con una p=0,001. Los pacientes con un ASPECTS mayor a 7 tienen un factor protector, es decir existe mayor eficacia del tratamiento fibrinolítico, que los pacientes con un ASPECTS menor a 7 (IC 95 % 0,046-0,451).

EFICACIA Y NIHHS DE INGRESO

Tabla 14.

Prueba	Valor	p*
Chi cuadrado	6,698	0,082

5 casillas (62,5 %) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,80.

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

No existió una asociación estadísticamente significativa entre las variables eficacia y NIHHS al ingreso, se determinó la chi cuadrado que arrojó una p=0,082. Se aplicó la regresión logística para ver el grado de asociación encontrando un Exp (B) de 0,761

con IC 95% 0,618-0,936, lo cual nos indica que existe mayor eficacia clínica con un NIHSS de ingreso menor.

NIHSS DE INGRESO Y HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

Tabla 15.

Prueba	Valor	p*
Chi cuadrado	5,526	0,137

3 casillas (37,5 %) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0,86.

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

No existió una asociación estadísticamente significativa entre las variables NIHSS de ingreso y hemorragia intracerebral, se aplicó chi cuadrado con una p=0,137, sin embargo el riesgo de hemorragia posttrombolisis aumentaron a partir de tener un NIHSS de ingreso moderado.

RESUMEN DE VARIABLES Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS.

TABLA 16.

Variable 1	Variable 2	Justificación	Prueba	Valor	p-valor*
Eficacia (cualitativa nominal)	Tiempo de tratamiento fibrinolítico (cuantitativa continua)	Diferencia en eficacia según tiempo de inicio de tratamiento.	Regresión logística	0,003	0,957

Eficacia (cualitativa nominal)	Edad (cuantitativa continua)	Diferencia en eficacia según edad de paciente.	Regresión logística	0,827	0,363
Eficacia (cualitativa nominal)	Género (cualitativa nominal)	Diferencia en eficacia según género.	Yates**	1,736	0,188
Eficacia (cualitativa nominal)	Identificación cultural (cualitativa nominal)	Diferencia en eficacia según identificación cultural.	Chi cuadrado	2,679	0,262
Eficacia (cualitativa nominal)	Fumar (cualitativa nominal)	Diferencia en eficacia según si presenta o no el hábito de fumar.	Yates **	0,431	0,512
Eficacia (cualitativa nominal)	HTA (cualitativa nominal)	Diferencia en eficacia si tiene diagnóstico o no de HTA.	Yates **	0	1
Eficacia (cualitativa nominal)	DM2 (cualitativa nominal)	Diferencia en eficacia si tiene diagnóstico o no de DM2.	Fisher***	0,077	0,743

Eficacia (cualitativa nominal)	Dislipidemia (cualitativa nominal)	Diferencia en eficacia si tiene diagnóstico o no de dislipidemia.	Fisher ***	2,058	0,202
Eficacia (cualitativa nominal)	Medicación antiagregante (cualitativa nominal)	Diferencia en eficacia si toma o no medicación antiagregante.	Fisher***	1,026	0,437
Eficacia (cualitativa nominal)	ASPECTS (cuantitativa continua)	Diferencia en eficacia según valor de ASPECTS.	Regresión logística	11,075	0,001
ASPECTS (cuantitativa continua)	Hemorragia intracerebral (cualitativa nominal)	Diferencia en presencia de sangrado según valor de ASPECTS	Regresión logística	10,484	0,001
Eficacia (cualitativa nominal)	NIHHS de ingreso (cualitativa nominal)	Diferencia de eficacia según NIHSS de ingreso.	Chi cuadrado.	6,698	0,082

Hemorragia intracerebral (cualitativa nominal)	NIHHS ingreso (cualitativa nominal)	de	Diferencia de eficacia según NIHSS de ingreso.	Chi cuadrado.	5,526	0,137
---	--	-----------	--	---------------	-------	-------

***p<0,05 significancia estadística (asociación).**

**** tamaño muestral menos de 200**

***** casillas con recuentos esperado menos de 5.**

***** tamaño muestral menos de 200.**

En resumen las variables que tuvieron significancia estadística fueron eficacia del tratamiento fibrinolítico, ASPECTS con eficacia y riesgo de hemorragia, con una $p < 0,05$. La variable eficacia y NIHSS de ingreso presentaba una $p = 0,082$ con chi cuadrado, sin embargo aplicando regresión logística se produjo una asociación de protección estadísticamente significativa. Las variables tiempo de inicio de tratamiento, edad, género, identificación cultural, hábito de fumar, HTA, DM2, dislipidemia uso de medicación antiagregante no tuvieron asociación estadísticamente significativa con eficacia con una $p > 0,05$. Por último el riesgo de hemorragia y NIHSS de ingreso no tuvieron asociación significativa con una $p > 0,05$.

Capítulo 5

Discusión.

La ECV es uno de los principales problemas a nivel sanitario, de acuerdo con la OMS constituye la segunda causa global de muerte (9.7 %), de las cuales 4.95 millones ocurren en países con ingresos medios y bajos (Arauz & Ruiz, 2012). Estos datos no difieren mucho de nuestra realidad, según el INEC en el 2016, la ECV representó la tercera causa de muerte en nuestro país. Datos alarmantes ya que los costos sanitarios aumentan por la discapacidad que produce esta patología.

En la actualidad esta discapacidad de los pacientes que presentan ECV isquémica, ha presentado una mejoría notable a corto y a largo plazo de su estado funcional, con la administración del tratamiento fibrinolítico con alteplasa aplicado dentro de las primeras 4,5 horas de inicio de los síntomas.

En nuestro país se viene aplicando este tratamiento por varios años en diferentes casas de salud, pero son pocos los estudios realizados localmente, que demuestren la eficacia temprana del tratamiento fibrinolítico con alteplasa, la asociación con diferentes comorbilidades y variables que presenta el paciente en el inicio del tratamiento, que puedan interferir con la obtención de resultados exitosos. Este motivo fue la razón de la realización de nuestro estudio en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito, pionero en dicho tratamiento.

Nuestro estudio consto de 70 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio del grupo de estudio fue de 65 años ya que el 58,6 % se encontraba en el grupo de mas de 65 años, teniendo en cuenta que según el INEC la población de la tercera edad representa el 2,2 % de nuestra población en el Ecuador. Estos datos de

edad del estudio concuerdan con la bibliografía internacional, en los estudios iniciales del tratamiento trombolítico, se encontró una edad promedio de 67, 68 y 64, 9 años en el NINDS, ECASS II y ECASS III respectivamente.

A nivel de Latinoamérica igualmente se encontró datos similares, en Colombia el estudio realizado por (Lufandt et al., 2013) el promedio de edad fue de 73 años y de 60,9 años en Chile en el estudio elaborado por (Guevara O et al., 2016).

En lo que concierne a los otros datos demográficos del estudio, hay una proporción similar entre hombres y mujeres con un el 57 % de las pacientes pertenecientes al sexo masculino. Esta proporción es similar a la observada en los estudios NINDS, ECAS II Y III, en los cuales incluso existe una proporción de 2:1 a favor del sexo masculino, sin embargo en estudios de países vecinos como Colombia y Chile el porcentaje de mujeres que presentaron un ECV isquémico y recibieron tratamiento fibrinolítico fue mayor a la de los hombres (Guevara O et al., 2016) (Vega et al., 2017).

En nuestro país el 77,4 % de la población es mestiza según la encuesta del INEC 2010, razón por la cual la mayoría de los participantes de nuestro estudio pertenecen a esta etnia, datos que obviamente no se relacionan con la literatura internacional ya que la mayoría de estudios son realizados en países de primer mundo, solo 1 estudio pionero reportó la etnia en sus variables y fue el estudio NINDS en el cual la mayoría de la población fue blanca no hispánica. En nuestro estudio solo 2 pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico fueron extranjeros.

Igualmente las comorbilidades de nuestra población se observa que la mayoría de los pacientes eran hipertensos (54,3 %), en segundo lugar la dislipidemia (29 %), seguido

de hábito tabáquico (25,7 %), DM2 (17,1 %). Esta distribución de las comorbilidades son similares a las encontradas en los estudios Latinoamericanos, sin embargo solo existe una diferencia notable en estudios realizados por grupos de trabajo fuera de Latinoamérica en donde se observa que el tabaquismo y el uso de medicación antiagregante se encuentran alrededor del 30 al 50%, diferencias que se pueden considerar por el nivel socioeconómico y de educación de estos países así como una mayor accesibilidad a los sistemas de salud. La HTA, dislipidemia y DM2 tuvieron porcentajes equivalentes en estos estudios.

Nuestro tiempo medio de inicio de tratamiento fibrinolítico con alteplasa fue de 165 minutos (2,75 h), cifras similares encontradas en el estudio de (Tur et al., 2015) donde el inicio de tratamiento fue de 151 minutos, lo que demuestra las acciones de forma rápida para iniciar precozmente el tratamiento fibrinolítico. Estos datos no se correlacionan con el NINDS, ECASS II Y III, ya que en el primer estudio citado se incluyo a pacientes dentro de las primeras y tres horas, en el tercer estudio se incluyeron a mas participantes dentro del rango de tiempo de > 3-4,5 horas, por motivos propios de los objetivos del estudio de aumentar el tiempo de ventana terapéutica, dichas razones hacen que los datos encontrados no sean similares a nuestro estudio.

Como se mencionó anteriormente la escala NIHSS nos ayuda en la valoración del paciente con ECV isquémico, los pacientes de nuestro estudio presentaron un promedio de NIHHS al ingreso de 12,14, demostrando que el 61,4 % de los pacientes presentaban grado moderado de severidad, datos que concuerdan con la literatura

internacional en que los NIHSS promedios fueron de 9 a 14 (Guevara O et al., 2016) (Amitrano et al., 2016).

El promedio de NIHSS a las 24 horas de administrado el tratamiento trombolítico con alteplasa fue de 6,61, con el 57,1 % de los pacientes que presentaban un grado de severidad leve a las 24 horas de iniciado el tratamiento, datos que son mejores a observados en el estudio realizado en Málaga por (Tur et al., 2015) en el cual el promedio de NIHSS a las 24 horas fue de 9,1, razones importantes que nos explican un pronóstico favorable que tendrán los pacientes sometidos a este tratamiento en nuestro Hospital.

Otra escala importante y poca utilizada en nuestro medio es la ASPECTS, nuestra población presentó un 40 % un valor de ASPECTS menor a 7, y el 60 % una valoración mayor a 7, información similar a la observada en los estudios realizados por (Dzialowski et al., 2006) y (Barber et al., 2000) en donde se observo una distribución similar con la mayor parte de pacientes con ASPECTS mayor a 7.

El efecto adverso más frecuente luego del tratamiento con alteplasa es la hemorragia intracerebral, en nuestra población el 14.3 % presento hemorragia luego de la administración de fibrinólisis con alteplasa, porcentajes que son iguales a los estudios en Chile y Colombia con 11,1 % y 12,5 % respectivamente. Dos estudios presentan diferencias comparados con nuestros resultados, en el NINDS la hemorragia intracerebral fue menor con un promedio entre el 3 % al 6 % y en el ECASS III fue mayor con el 27 %.

En lo que respecta a la eficacia del tratamiento con alteplasa definido como la disminución 4 puntos o más en la escala de NIHSS a las 24 horas del ingreso, o recuperación total del cuadro clínico, el 70 % de los pacientes de nuestro estudio tuvieron éxito terapéutico, el promedio de las diferencias entre las puntuaciones asignadas en las dos mediciones es 5,529 y con una p de 0.000, lo que demuestra asociación de la eficacia de tratamiento.

Datos alentadores y beneficiosos para disminución en la discapacidad de los pacientes, que comparados con el estudio NINDS en el que el éxito terapéutico a las 24 horas oscilaba entre el 42 al 51% y en el estudio hecho por (Hernández et al., 2017) el cual reporta mejoría del 48 % son mejores. Globalmente en Latinoamérica se reporta una tasa de éxito de 60 % o más. (Tur et al., 2015)) encontraron que la diferencia entre el NIHSS de ingreso y a las 24 horas y el NIHSS a las 24 horas son factores que se relacionan con disminución de la discapacidad a corto y largo plazo.

Una asociación discutible es la de edad y administración de tratamiento con alteplasa, en los estudios bases NINDS, ECAS II y III, no se incluyeron a pacientes mayores de 80 años, por disminución de eficacia de este tratamiento. (Vega et al., 2017) en su estudio encontró un riesgo de 2,36 veces mayor de riesgo de fracaso terapéutico en personas mayores de 70 años, igualmente (Lufandt et al., 2013) describe que el mayor casos de fallo en la terapia y discapacidad se encuentran en las personas entre 70 a 80 años, razones por las cuales era una contraindicación la administración de tratamiento a personas mayores de 80 años, sin embargo en el 2006 cambio la indicación por varios metaanálisis y estudios como el IST-3 que concluyen un beneficio en la terapia en personas mayores de 80 años.

En nuestro estudio no se encontró asociación significativamente estadística entre la eficacia del tratamiento fibrinolítico y los diferentes grupos etarios, sin embargo aunque no es estadísticamente significativo se observó mayor fracaso terapéutico en el grupo de edad mayor a 65 años con un 19 % del 30% total de fracasos que existieron. 8 paciente que tuvieron falla terapéutica tenían más de 70. Información que es similar a los descritos por la literatura internacional, con disminución de la tasa de éxito en las personas adultas mayores debido a varios factores y comorbilidades que presentan, pero tampoco se puede no ofrecer el tratamiento a este grupo etario, y aplica las recomendaciones de evaluar a estos pacientes y ver riesgos y beneficios antes de la administración del tratamiento.

El tiempo de inicio de la terapia fibrinolítica con alteplasa desde el inicio de los síntomas, no demostró asociación estadísticamente significativa, inclusive se encontró más fracasos en el grupo de 0 a 3 horas con el 19 % de fracasos terapéuticos, estos hallazgos difieren de estudios internacionales en la que existe una mayor eficacia en el grupo de 0 a 3 horas, pudo influir en estas diferencias las comorbilidades y severidad del cuadro de ingreso de estos pacientes. Además que existan menos fracasos terapéuticos en el grupo de >3 a 4,5 horas, da una razón de eficacia y seguridad para que el aumento de la ventana terapéutica indicada en el estudio ECAS III, se pueda aplicar en nuestro medio. Igualmente (Brunström & Carlberg, 2015) en su estudio confirma el beneficio de los pacientes que se administra alteplasa dentro de las 3 a 4, 5 horas.

No existen estudios que demuestren que la eficacia del tratamiento con alteplasa disminuya o sea mejor según el género o razas, inclusive las muestras poblacionales

en lo que tiene que ver a identificación cultural de los estudios pioneros son diferentes a la nuestra, por la cual no se puede extrapolar la información de esta variable. En nuestro estudio no se encontró una asociación significativa que influya en la eficacia del tratamiento entre género e identificación cultural.

Entre las comorbilidades de los pacientes con ECV isquémico, está bien demostrado los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentar esta enfermedad como es la HTA, dislipidemia, tabaco, diabetes, enfermedad arterial periférica, sin embargo al asociar estas variables con la influencia en la eficacia del tratamiento con alteplasa, no existen datos que demuestren que aumenten o disminuyan la eficacia, como lo describe (Amitrano et al., 2016) en su estudio, en el cual existió otras variables que influyeron en la eficacia como fue la severidad del cuadro por las escalas ASPECTS Y NIHSS y la edad mayor a 70 años.

Las comorbilidades de nuestro estudio como hábito tabáquico, HTA, DM2, dislipidemia y el uso de medicación antiagregante como prevención primaria no mostraron asociación estadísticamente significativa, pero los fracasos terapéuticos se encontraron con mayor frecuencia en los pacientes que presentaban HTA, dislipidemia y DM2, datos que son similares a la prevalencia de estas enfermedades en la ECV isquemica, y que no se asocian con significancia en la eficacia del tratamiento como en los estudios citados anteriormente.

La asociación entre el valor de la escala ASPECTS y modificación en la eficacia terapéutica, es muy discutido desde la creación de la escala, ya que existen estudios que apoyan el beneficio y su aplicación antes de iniciar el tratamiento trombolítico y otros que rechazan su uso, es más los resultados en este sentido tienen una dicotomía

marcada, razón por la cual en los algoritmos actuales y en las indicaciones de tratamiento con alteplasa no se considera el valor de ASPECTS. En los estudios iniciales NINDS Y ECASS II no hubo diferencias en el tratamiento con los valores de ASPECTS, sin embargo en el postestudio del NINDS se encontró una mayor eficacia del tratamiento con ASPECTS >7 (NNT: 5), datos similares encontrados en el estudio PROACT-II en el cual también se encontró modificación del tratamiento a favor de un ASPECTS mayor a 7. (NNT:3). (Barber et al., 2000) demuestran un riesgo de falla terapéutica de 82 veces en los pacientes con ASPECTS menos a 7. Estudios brasileños no demuestran asociación de ASPECTS con la eficacia del tratamiento (Amitrano et al., 2016).

Nuestro estudio al comparar la asociación de estas dos variables demuestran una relación estadísticamente significativa con una $p=0,001$, con una mayor eficacia del tratamiento en los pacientes con un ASPECTS >7 y un riesgo de 6,9 veces de fallo terapéutico en los pacientes con un ASPECTS menor a 7, datos que son parecidos a los estudios a favor de la utilización de esta escala, y que al ser pocos los estudios en nuestra región nos servirá como puntos de comparación para la toma y modificación de indicación y protocolos de tratamiento en esta enfermedad.

Otra función para lo cual fue validada la escala ASPECTS es el predecir el riesgo de hemorragia antes del inicio de la administración de alteplasa, una utilización menos controvertida como la demostración de modificación en la eficacia, en el estudio original de validación de la escala ASPECTS existió un riesgo de 14 veces de mas probabilidad de desarrollar hemorragia luego del tratamiento con alteplasa con un ASPECTS menor a 7 (Menon et al., 2011), datos corroborados en los estudios

realizados por (Dzialowski et al., 2006) y (Barber et al., 2000) donde se demostró un riesgo que oscilaba entre a 14 a 19 veces más riesgo de desarrollar hemorragia intracerebral con el mismo punto de corte de la escala ASPECTS citado en los estudios anteriores.

Nosotros obtuvimos como resultados en los pacientes con un ASPECTS menor a 7 un riesgo de 5,8 veces de tener hemorragia postratamiento fibrinolítico que los pacientes con un ASPECTS estadísticamente significativo, riesgo menor a los estudios citados; sin embargo, hay que considerar las características propias de la población.

Otros factores estudiados que van a determinar modificación en la eficacia terapéutica es el NIHSS de ingreso, no hay duda que a mayor NIHSS de ingreso el grado de discapacidad y mortalidad va a ser mayor, (Demaerschalk et al., 2016) demuestran que en pacientes con un NIHSS de ingreso mayor a 20 el riesgo de fracaso, discapacidad es mayor de los que presentan un NIHSS menor, por lo tanto concluyen que los pacientes con un NIHSS de ingreso de 22 hay que tener precaución en la administración de tratamiento y es una contraindicación con un valor mayor a 25. (Amitrano et al., 2016) en su estudio describe que un NIHSS de ingreso mayor a 12 tiene un riesgo de 19,4 veces de fallo terapéutico.

Datos de nuestro estudio reportaron que existe una asociación significativa con un riesgo de 1,3 veces más de falla terapéutica en pacientes con un NIHSS de ingreso mayor, este riesgo es menor a los reportados, tales resultados son diferentes ya que los pacientes de nuestro estudio solo 7 pacientes presentaron un NIHSS de ingreso mayor a 20.

Por último, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables NIHSS de ingreso y hemorragia intracerebral, sin embargo el riesgo de hemorragia posttrombolisis aumentaron a partir de tener un NIHSS de ingreso moderado, datos iguales observados en el estudio de (Demaerschalk et al., 2016) en el cual el riesgo de hemorragia aumento a partir de un NIHSS de ingreso mayor a 6 y fue estadísticamente significativo.

Capítulo 6.

Conclusiones.

- Se demostró la eficacia del tratamiento fibrinolítico con alteplasa en los pacientes de nuestra población del Hospital Metropolitano que se encontraban en la ventana terapéutica. El porcentaje de eficacia terapéutica fue del 70 %, mayor a las observadas en Latinoamérica y otros países.
- En los pacientes con ECV isquémico la escala ASPECTS no se utiliza de forma rutinaria en nuestro país; a pesar de esto indicó una asociación estadísticamente significativa para predecir riesgo de hemorragia y éxito terapéutico en nuestra población del Hospital Metropolitano.
- La escala NIHHS igualmente es subutilizada en nuestro medio; sin embargo, demostró ser un fuerte predictor de falla terapéutica utilizada al ingreso, igualmente como se mencionó anteriormente en la diferencia entre el ingreso y a las 24 horas, reportando la eficacia del tratamiento y utilidad de dicha escala.
- Las variables demográficas difirieron con la literatura internacional y no influyeron en la eficacia terapéutica.
- Las prevalencias de comorbilidades de los pacientes con ECV isquémico de nuestro hospital fueron iguales a las reportadas en estudios internacionales, con pequeñas diferencias, no hubo modificaciones de estas variables con respecto a eficacia clínica del tratamiento trombolítico con alteplasa.

- El porcentaje de hemorragia intracerebral en nuestra población es similar a las observadas en países latinoamericanos pero difieren de estudios en países no latinoamericanos.
- No hubo diferencias significativas entre el tiempo de instauración del tratamiento y cambios en la eficiencia terapéutica, incluso existieron menos éxitos relacionados con el tratamiento en el grupo de menos de 3 horas, datos que apoyan el aumento de la ventana terapéutica hasta 4,5 horas.

Capítulo 7.

Recomendaciones.

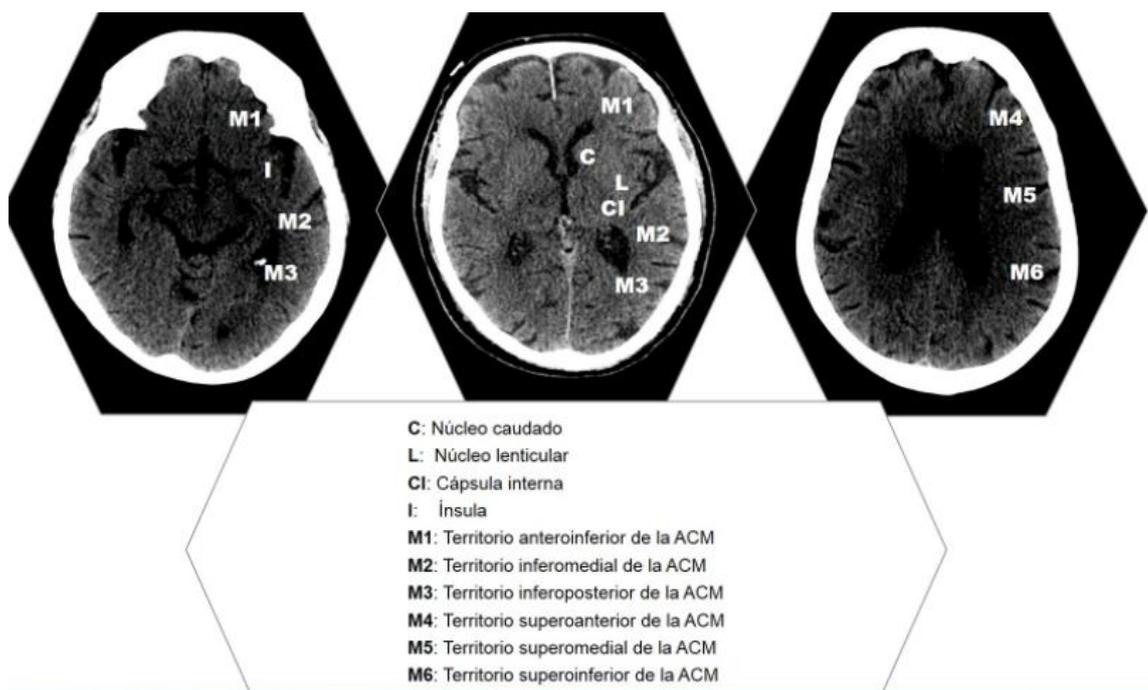
- Administración del tratamiento fibrinolítico con alteplasa que se encuentran en la ventana terapéutica de 4,5 horas desde el inicio de síntomas de stroke en nuestro país, teniendo en cuenta algunas variables de mal pronóstico como el NIHSS de ingreso alto y edad mayor a 70 años.
- Complementar la evaluación en todos los pacientes con las escalas NIHSS al ingreso, 24 horas y ASPECTS al ingreso, para mejorar el pronóstico de las personas sometidas al tratamiento fibrinolítico.
- Establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento, basándose en la evidencia científica actual, incluyendo cambios en los criterios de inclusión y exclusión originales de la terapia fibrinolítica, poniendo énfasis en factores de riesgo que pueden influir en la eficacia clínica del tratamiento, además de incluir de forma obligatoria en estos protocolos el reporte de las escalas NIHSS y ASPECTS.
- Establecer un registro electrónico completo en el sistema GEMA del Hospital Metropolitano, para la valoración integral neurológica de los pacientes sometidos a terapia de reperfusión con alteplasa, con lo cual disminuirá la discapacidad y va a mejorar el pronóstico de esta población.
- Socializar los resultados del estudio dentro como fuera del Hospital Metropolitano, con la aceptación y utilización de estas escalas además de la eficacia del tratamiento fibrinolítico, con lo cual mejorará el manejo de estos pacientes en nuestro país.

Anexos

Anexo 1: Escala NIHSS

1a Nivel de conciencia 0 = alerta 1 = obnubilado 2 = sin respuesta	4 Parálisis facial 0 = normal 1 = parésia menor 2 = parésia parcial 3 = parálisis completa	7 Ataxia 0 = ausente 1 = presente en un miembro 2 = en ambos miembros
1b Preguntas 0 = responde correctamente a ambas preguntas 1 = responde sólo una pregunta 2 = no responde ninguna	5a Fuerza brazo izquierdo 0 = sin déficit 1 = oscila antes de los 10 segundos 2 = cae antes de los 10 segundos 3 = no vence la gravedad 4 = sin movimiento	8 Sensibilidad 0 = normal 1 = pérdida leve 2 = pérdida significativa
1c Órdenes 0 = lleva a cabo ambas órdenes correctamente 1 = sólo una orden correctamente 2 = ninguna orden correctamente	5b Fuerza brazo derecho 0 = sin déficit 1 = oscila antes de los 10 segundos 2 = cae antes de los 10 segundos 3 = no vence la gravedad 4 = sin movimiento	9 Lenguaje 0 = normal 1 = afasia leve 2 = afasia grave 3 = afasia global
2 Mirada 0 = normal 1 = parálisis parcial de la mirada 2 = parálisis total de la mirada	6a Fuerza pierna izquierda 0 = sin déficit 1 = oscila antes de los 5 segundos 2 = cae antes de los 5 segundos 3 = no vence la gravedad 4 = sin movimiento	10 Disartria 0 = normal 1 = leve 2 = grave
3 Campo visual 0 = sin pérdida del campo 1 = hemianopsia parcial 2 = hemianopsia completa 3 = hemianopsia bilateral	6b Fuerza pierna derecha 0 = sin déficit 1 = oscila antes de los 5 segundos 2 = cae antes de los 5 segundos 3 = no vence la gravedad 4 = sin movimiento	11 Extinción/falta de atención 0 = normal 1 = leve 2 = grave

Anexo 2: Escala ASPECTS



Anexo 3: hoja de registro

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR				
HOSPITAL METROPOLITANO				
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA TESIS DE GRADO				
ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICA				
HC:		EDAD		SEXO
		TALLA		PESO
COMORBILIDADES:		HTA		DISLIPIDEMIA
		DM		ECG PREVIO (3 meses)
		IAM PREVIO		FA
		VALVULOPATIA		IC
		HIPERURICEMIA		AIT PREVIO (Amorricir fuqaz)
HABITOS		FUMADOR		EX FUMADOR
		ALCOHOL		EJERCICIO
MEDICACION HABITUAL		ANTICOAGULANTES (especifique)		
		ANTIAGREGANTES (especifique)		
		OTROS:		
LABORATORIO		AC. URICO		GLUCOSA INGRESO
IMAGEN		TAC		RMN
		ESCALA ASPECTS		
		TERRITORIO AFECTADO:		
NIHSS		INGRESO		1 HORA
		24 HORAS		EGRESO
RANKIN MODIFICADO		INGRESO		EGRESO
ECOCARDIOGRAMA		VOLUMEN INDEXADO AI		FEVI
		ESTENOSIS VM		INSUFIC. VM
		ESTENOSIS VA		INSUFIC. VA
		DISFUNCIÓN DIASTÓLICA		HAP
		TROMBO INTRACAVITARIO		CONTRASTE ESPONTÁNEO
		FORAMEN OVAL PERMEABLE		TRANSTORNOS MOTILIDAD
		CARDIOMIOPATIA (HIPERTROFICA, DILATADA, INFILTRATIVA)		
STAF				
FIBRINOLISIS		TIEMPO DE INICIO		
		EFECTOS ADVERSOS		HEMORRAGIA CEREBRAL
				OTROS
MEDICACION POST ECV		Especifique		
MUERTE				
ASPECTS		INGRESO		

Bibliografía.

1. Arauz, A., Ruiz, A. (2012). Enfermedad cerebrovascular. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 55(3), 11-21. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2012/un123c.pdf>
2. Sacco, R., Kasner, S., Broderick, J. (2013). An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Aha journal*, 44, 2064-2089. Recuperado de <http://stroke.ahajournals.org/content/44/7/2064>
3. Mozaffarian, D., Benjamin, E., Go, A. (2016). Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Aha journal*, 132, e1-e324. Recuperado de <http://circ.ahajournals.org/content/early/2015/12/16/CIR.0000000000000350>
4. Oberreuter, G., Silva, N., Caba, S. (2014). Accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con trombo intracavitario: Experiencia con tratamientos distintos en fase aguda. *Revista Medicina Chile*, 142, 1200-1204. Recuperado de <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v142n9/art15.pdf>
5. INEC. (2014). Anuario de Estadísticas Vitales - Nacimientos y Defunciones 2014. Recuperado el 5 de Junio de 2017 de <https://www.pucevirtual.edu.ec/wp-content/uploads/2017/03/apa.pdf>
6. Texas Heart Institute. (2016). Recuperado el 5 de Junio de 2017 de http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Cond/stokrsp.cfm
7. Muñoz, M. (2012). Enfermedad cerebrovascular. *Guía Neurológica Colombiana*, 1(12), 205-237. Recuperado de <https://www.acnweb.org/guia/g1c12i.pdf>

8. Jauch, E., Saver, J., Adams, H. (2013). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Aha journal*, 44, 870-947. Recuperado de <http://stroke.ahajournals.org/content/44/3/870.long>
9. The National Institute of Neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine*, 333(24), 1581-1587. Recuperado de <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199512143332401>
10. Hacke, W., Kaste, M., Fieschi C. (1998). Randomized double-blind placebo controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*, 352 (91369), 1245–51. Recuperado de [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736\(98\)08020-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736(98)08020-9/fulltext)
11. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E. (2008). Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after Acute Ischemic Stroke (ECASS III). *NEJM*, 359 (13), 1317-1329. Recuperado de <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0804656>
12. Guevara, C., Bulatova, K., Aravena, F. (2016). Trombolisis intravenosa en accidente cerebrovascular isquémico agudo en un hospital público de Chile: Análisis prospectivo de 54 casos. *Revista de Medicina Chile*, 144, 442-450. Recuperado de <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v144n4/art04.pdf>
13. Tsivgouli, G., Allema, J., Katsanos, A. (2014). Comparative efficacy of different acute reperfusion therapies for acute ischemic stroke: a comprehensive benefit–risk analysis of clinical trials. *Brain and Behavior*, 4(6), 789–797. Recuperado de

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4178251/pdf/brb30004-0789.pdf>

14. Wardlaw, J., Murray V., Berge, E. (2014). Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Collaboration*, 7 (CD000213), 1-108. Recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000213.pub3/epdf/standard>
15. Leciñana, M., Egido, J., Casado, I. (2014). Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Elsevier*29(2),102-122. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-guia-el-tratamiento-del-infarto-S0213485311004063>
16. Alonzo, C., Ameriso, S., Atallah, A. (2012). Consenso de Diagnóstico y Tratamiento Agudo del Accidente Cerebrovascular Isquémico. *Revista Argentina de Cardiología*, 80(5), 1-17. Recuperado de <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/2894.pdf>
17. Yeo, L., Paliwal, P., Teoh, H. (2013). Timing of recanalization after intravenous thrombolysis and functional outcomes after acute ischemic stroke. *JAMA*, 70(3), 253-358. Recuperado de <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1476563>
18. Gallardo, A., García, N., de la Cruz, C. (2015). Análisis de factores asociados al pronóstico a largo plazo en el ictus isquémico fibrinolizado. *Emergencias*, 27(0),34–38. Recuperado de [file:///C:/Users/windos/Downloads/Emergencias-2015_27_1_34-38%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/windos/Downloads/Emergencias-2015_27_1_34-38%20(1).pdf)
19. Schroder, J., Gotz, T. (2017). A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Frontiers in*

- Neurology*, 7(245), 1–7. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5226934/pdf/fneur-07-00245.pdf>
20. Castañeda, O., Figueroa, S., Aguilar, V. (2011). Utilidad pronóstica de la escala neurológica para evaluación de la enfermedad vascular cerebral. *Medicina Interna de México*, 27 (4), 343-348. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim114e.pdf>
21. Pérez, E., Carvajal, N Ferrer. (2018). Factores de riesgo asociados a la enfermedad cerebrovascular en pacientes del Policlínico “Marta Abre. *Acta Médica del Centro*, 12 (2), 148-155. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2018/mec182e.pdf>
22. Gadhia, R., McCane, D., Lee, J. (2018). The HOPES Registry- Houston Methodist Hospital Outcomes- based Prospective Endpoints in Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27 (11), 1-4. Recuperado de <file:///F:/ARTICULOS%20TESIS/hope%20registro%20stroke%202018.pdf>
23. Cincura, C., Pontes-Neto, O., Neville, I. (2009). Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, Modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The Role of Cultural Adaptation and Structured Interviewing. *Cerebrovascular diseases*, 27 (0), 119–122. Recuperado de <https://www.karger.com/Article/Abstract/177918>
24. Fischer, U., Arnold, M., Nedeltchev, K. (2005). NIHSS Score and Arteriographic Findings in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 36 (0), 2121-2125. Recuperado de <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.STR.0000182099.04994.fc>

25. Fonarow, G., Pan, W., Saver, J. (2012). Comparison of 30-Day Mortality Models for Profiling Hospital Performance in Acute Ischemic Stroke With vs Without Adjustment for Stroke Severity. *JAMA*, 308 (3), 257-264. Recuperado de <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1217240>
26. Sato, S., Toyoda, K., Uehara, T. (2008). Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology*, 70 (0), 2371-2376. Recuperado de http://n.neurology.org/content/70/24_Part_2/2371
27. Álvarez, J., Cacho, A., Egocheaga, I. (2009). Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Ictus en Atención Primaria (Vol 1). Recuperado de http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_466_Ictus_AP_Lain_Entr_compl.pdf
28. Josephson, A., Hills, N., Johnston, S. (2006). NIH Stroke Scale Reliability in Ratings from a Large Sample of Clinicians. *Cerebrovascular disease*, 22 (0), 389–395. Recuperado de <https://www.karger.com/Article/Abstract/94857>
29. Weimar, C., König, I., Kraywinkel, K. (2004). Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score Within 6 Hours After Onset Are Accurate Predictors of Outcome After Cerebral Ischemia. *Stroke*, 35 (0), 158-162. Recuperado de <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.STR.0000106761.94985.8B>
30. DeGraba, T., Hallenbeck, J., Pettigrew, K. (1999). Progression in Acute Stroke Value of the Initial NIH Stroke Scale Score on Patient Stratification in Future Trial. *Stroke*, 30 (0), 1208-1212. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10356101>
31. Smith, E., MD, Saposnik, G., MD, MSc, Jan Biessels, G. (2017). Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease. *Stroke*, 48 (0), e44-

- e71. Recuperado de <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/STR.000000000000116>
32. Escudero, D., Marqués, I., Taboada, F. (2008). Actualización en hemorragia cerebral espontánea. *Med Intensiva*, 32(6), 282-95. Recuperado de <http://www.medintensiva.org/es-pdf-S0210569108709562>
33. Diener, H., Foerch, Ch., Riess, H. (2013). Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *The lancet*, 13(0), 1-12. Recuperado de [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(13\)70101-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(13)70101-7/fulltext)
34. Yaghi, S., MD, Willey, J., Cucchiara, B. (2017). Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 48 (0), e43-e61. Recuperado de <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STR.000000000000152>
35. Vega P., J. D., Ramos S., Á. A., Ibáñez P., E. A., & Cobo M., E. A. (2017). Factores asociados al ataque cerebrovascular isquémico entre los años 2013 a 2016: estudio de casos y controles. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24(6), 574–582. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.04.001>
36. Prakkamakul, S., & Yoo, A. J. (2017). ASPECTS CT in Acute Ischemia: Review of Current Data. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 26(3), 103–112. Recuperado de <https://doi.org/10.1097/RMR.000000000000122>
37. Díaz, L. F., & Molina, A. M. (2015). Protocolo de manejo del ictus isquémico agudo (Vol. 1). Recuperado de <http://www.tiemposcerebro.es/wp-content/uploads/2016/04/P-23.pdf>

38. Tur, A. G., Casares, N. G., De La Cruz Cosme, C., Parras, M. J., Ruiz, F. T., Vergara, E. R., ... Fernández, Ó. F. (2015). Análisis de factores asociados al pronóstico a largo plazo en el ictus isquémico fibrinolizado. *Emergencias*, 27(1), 34–38. Recuperado de <https://docplayer.es/54696364-Analisis-de-factores-asociados-al-pronostico-a-largo-plazo-en-el-ictus-isquemico-fibrinolizado.html>
39. Lufandt, A., Albarracín, R., Mancipe, L. C., & Mendoza, A. M. (2013). Correlación de los factores de riesgo con los factores pronósticos en evento cerebrovascular. *Revista Colombiana de Medicina Física de Rehabilitación*, 23(1), 59–69. Recuperado de <http://www.revistacmfr.org/index.php/rcmfr/article/view/75/67>
40. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., ... Tirschwell, D. L. (2018). 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* (Vol. 49). Recuperado de <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000158>
41. Hubert, G. J., Meretoja, A., Audebert, H. J., Tatlisumak, T., Zeman, F., Boy, S., ... Müller-Barna, P. (2016). Stroke Thrombolysis in a Centralized and a Decentralized System (Helsinki and Telemedical Project for Integrative Stroke Care Network). *Stroke*, 47(12), 2999–3004. Recuperado de <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014258>
42. Arora, R., Salamon, E., Katz, J. M., Cox, M., Saver, J. L., Bhatt, D. L., ... Libman, R. B. (2016). Use and Outcomes of Intravenous Thrombolysis for

- Acute Ischemic Stroke in Patients ≥ 90 Years of Age. *Stroke*, 47(9), 2347–2354.
Recuperado de <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012241>
43. NICE Pathways Guidelines. (2018). Acute Stroke (Volumen 1), 1–14.
Recuperado de <https://pathways.nice.org.uk/pathways/stroke/acute-stroke>
44. Amitrano, D., Silva, I. R. F. da, Liberato, B. B., Batistella, V., Oliveira, J., Nascimento, O. J. M., ... Nascimento, O. J. M. (2016). Simple prediction model for unfavorable outcome in ischemic stroke after intravenous thrombolytic therapy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 74(12), 986–989.
Recuperado de <https://doi.org/10.1590/0004-282x20160152>
45. Reiff, T., & Michel, P. (2017). Reasons and evolution of non-thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Emergency Medicine Journal*, 34(4), 219–226.
Recuperado de <https://doi.org/10.1136/emermed-2015-205140>
46. Brunström, M., & Carlberg, B. (2015). Thrombolysis in acute stroke (II). *The Lancet*, 385(9976), 1394–1395. Recuperado de [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60715-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60715-2)
47. Márquez, B. D. P., Giné, G. T., & Rodríguez, M. B. (2017). Neurología Argentina. *Neurología Argentina*, 9(1), 58–60. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.10.003>
48. Demaerschalk, B. M., Kleindorfer, D. O., Adeoye, O. M., Demchuk, A. M., Fugate, J. E., Grotta, J. C., ... Smith, E. E. (2016). Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke (Vol. 47)*. Recuperado de <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000086>

49. Ruiz, E. A. H., & Guarín Navas, E. G. (2017). Trombólisis intravenosa en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico: Experiencia de un Hospital del Caribe Colombiano Intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke: Experience from a Colombian Caribbean Hospital. *Acta Neurol Colomb*, 33(1), 3–7. Recuperado de <https://doi.org/10.22379/24224022122>
50. INEC. (2016). Estadísticas Vitales Registro Estadístico de Nacidos vivos y Defunciones 2016. *Inec*, 1, 315. Recuperado de http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2016/Presentacion_Nacimientos_y_Defunciones_2016.pdf
51. Benjamin, E., Blaha, M., Chiuve, S., & Et Al. (2017). Resumen de estadísticas de 2017 Enfermedad del corazón y ataque cerebral. *Circulation. Comité de Estadísticas de Ataque Cerebral de La American Heart Association.*, 2–7. Recuperado de <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
52. Powers, W. (2018). Intravenous Alteplase for Mild Non disabling Acute Ischemic Stroke A Bridge Too Far?. *JAMA*, 320 (2), 141-143. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29998321>
53. Menon, B. K., Al-Ajlan, F. S., Najm, M., Puig, J., Castellanos, M., Dowlathshahi, D., ... Demchuk, A. M. (2018). Association of clinical, imaging, and thrombus characteristics with recanalization of visible intracranial occlusion in patients with acute ischemic stroke. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 320(10), 1017–1026. Recuperado de <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12498>

54. Organización Panamericana de la Salud. (2014). Perfil de enfermedades cardiovasculares en México, 2014(1), 99–100. Recuperado de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/MEXICO-PERFIL-ECV-2014.pdf>
55. Khatri, P., Kleindorfer, D. O., Devlin, T., Sawyer, R. N., Starr, M., Mejilla, J., ... Zaidi, S. (2018). Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits the PRISMS randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 320(2), 156–166. Recuperado de <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8496>
56. Menon, B. K., Puetz, V., Kochar, P., & Demchuk, A. M. (2011). ASPECTS and Other Neuroimaging Scores in the Triage and Prediction of Outcome in Acute Stroke Patients. *Neuroimaging Clinics of North America*, 21(2), 407–423. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.nic.2011.01.007>
57. Barber, P., Demchuk, A., Zhan, J. (2000). Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet*, 355 (0), 1670-1674. Recuperado de [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)02237-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)02237-6/fulltext)
58. Dzialowski, I., Hill, M. D., Coutts, S. B., Demchuk, A. M., Kent, D. M., Wunderlich, O., & Von Kummer, R. (2006). Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: Prognostic value of the Alberta Stroke Program early CT score in ECASS II. *Stroke*, 37(4), 973–978. Recuperado de <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000206215.62441.56>

59. Puetz, V., Dzialowski, I., Hill, M. (2009). The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned?. *World Stroke Organization International Journal of Stroke*, 4 (0), 354–364. Recuperado de https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1111/j.1747-4949.2009.00337.x?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=wsoa
60. Takayanagi, S., Ochi, T., Hanakita, S., Suzuki, Y., & Maeda, K. (2014). The Safety and Effectiveness of Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator (0.6 mg/kg) Therapy for Elderly Acute Ischemic Stroke Patients (\geq 80 Years Old) in the Pre-endovascular Era. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 54(6), 435–440. Recuperado de <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2013-0264>
61. Socioeconómico, P. D. Y. (2014). Colombia, perfil de enfermedades cardiovasculares Colombia: perfil de enfermedades cardiovasculares perfil demográfico y socioeconómico (1) pirámide de población (2010) (2) Población total (2010): 46.294.841 (3) Porcentaje de población de 30 a 69 años (2010): 41,1 (4) Esperanza de vida al nacer (años) (2013): Total: 74,0 Hombres: 70,4 Mujeres: 77,7 (5) Población alfabetizada (15 años o más) (%) (2011): 93,6 (6) Ingreso nacional bruto (2012): MORTALIDAD PREMATURA POR TODAS LAS CAUSAS (2010), 2014(1), 99–100. Recuperado de <http://bit.ly/1tiiNoT>
62. Ustrell-roig, X. (2007). Ictus . Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares, 60(Vi), 753–769. Recuperado de http://appswl.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13108281&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=105&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v60n07

a13108281pdf001.pdf&anuncioPdf=ERROR_publi_pdf

63. Coupland, A. P., Thapar, A., Qureshi, M. I., Jenkins, H., & Davies, A. H. (2017). The definition of stroke. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *110*(1), 9–12. Recuperado de <https://doi.org/10.1177/0141076816680121>
64. National Stroke Association (2014). Explicando el ataque cerebrovascular (Vol 1). 1.17. Recuperado de https://www.stroke.org/sites/default/files/resources/ExplainingStrokeBrochure_spanish.pdf
65. Broeg-Morvay, A., Mordasini, P., Slezak, A., Liesirova, K., Meisterernst, J., Schroth, G., ... Fischer, U. (2017). Does antiplatelet therapy during bridging thrombolysis increase rates of intracerebral hemorrhage in stroke patients? *PLoS ONE*, *12*(1), 1–12. Recuperado de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170045>
66. Arana & cols. (2011). Guías de practica clínica basadas en la evidencia enfermedad cerebrovascular. *Medicine*, *10*(89), 6016–6022. Recuperado de [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(11\)70214-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(11)70214-1)
67. Anticoli, S., Cristina Bravi, M., Perillo, G., Siniscalchi, A., Pozzessere, C., Romana Pezzella, F., ... Cartoni, D. (2016). Effect of Cardioembolic Etiology on Intravenous Thrombolysis Efficacy for Acute Ischemic Stroke. *Current Neurovascular Research*, *13*(3), 193–198. Recuperado de <https://doi.org/10.2174/1567202613666160506125426>
68. The IST-3 collaborative group. (2013). Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised

- controlled trial. *The Lancet*, 12 (0), 768-776. Recuperado de <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1474-4422%2813%2970130-3>
69. Furlan, A., Higashida, R., Wechsler, L. (1999). Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 282(21), 2003-2011. Recuperado de <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/192156>
70. INEC. (2010). Estadística Demográfica en el Ecuador. Recuperado de <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/wpcontent/descargas/Libros/Demografia/documentofinal1.pdf>
71. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY. (2011). On behalf of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 4, 1158–1192. Recuperado de doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364
72. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, Towfighi A, Whiteley WN, Zahuranec D. (2018). Effect of dysphagia screening strategies on clinical outcomes after stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49, XXX– XXX. Recuperado de doi: 10.1161/STR.0000000000000159

73. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. (2014). Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*, *311*, 1632–1640.
74. Xian Y, Xu H, Lytle B, Blevins J, Peterson ED, Hernandez AF, Smith EE, Saver JL, Messe SR, Paulsen M, Suter RE, Reeves MJ, Jauch EC, Schwamm LH, Fonarow GC. (2017). Use of strategies to improve doorto-needle times with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke in clinical practice: findings from Target: *Stroke*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, *10*, e003227. Recuperado de doi: 10.1161/ CIRCOUTCOMES.116.003227.
75. . Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarría VV, Demchuk AM, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffe C, Pandian J, Billot L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J. (2016) ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Me*, *374*, 2313–2323. Recuperado de doi: 10.1056/NEJMoa1515510
76. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G, SITS-MOST investigators. (2007). Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in

- Stroke-Monitoring Study (SITSMOST): an observational study. *Lancet*, 369, 275–282. Recuperado de doi: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4.
77. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, Rapp K, Ernstrom K, Rzesiewicz T, Parker S, Concha M, Hussain S, Agarwal S, Meyer B, Jurf J, Altafullah I, Raman R. (2016). Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke*, 2016, 47, 2888–2895. Recuperado de doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014200.
78. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D, Ringleb P. (2010). SITS Investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*, 9, 866–874. Recuperado de doi: 10.1016/S1474-4422(10)70165-4.
79. 168. Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, Jensen JK, Ravn GM, Grønning BA, Chabriat H, Chang KC, Davalos AE, Ford GA, Grotta J, Kaste M, Schwamm LH, Shuaib A. (2015). DIAS-3 Investigators. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 14, 575–584. Recuperado de doi: 10.1016/S1474-4422(15)00047-2.
80. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, Thommessen B, Amthor KF, Ihle-Hansen H, Kurz M, Tobro H, Kaur K, Stankiewicz M, Carlsson M, Morsund Å, Idicula T, Aamodt AH, Lund C, Næss H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. (2017). Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3,

randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*, 16, 781–788.

Recuperado de doi: [10.1016/S1474-4422\(17\)30253-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30253-3)