PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ALTEPLASE, EVALUADA CON LA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (ANTES, A LOS SIETE Y NOVENTA DÍAS DE LA INTERVENCIÓN) Y CORRELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL AGUDA ISQUEMICA, PREVIOS, EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL METROPOLITANO, DURANTE EL PERIÓDO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2007 Y DICIEMBRE 2012.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

LARA PINTO MIGUEL, Estudiante de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina

Director de Proyecto de Disertación:

Dr. Carlos Heredia, Neurólogo del Hospital Metropolitano de la Ciudad de Quito - Ecuador y Docente de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Analista Metodológico:

Dr. Marcos Serrano, Neurólogo del Hospital Carlos Andrade Marín de la Ciudad de Quito – Ecuador y Docente de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

QUITO, 2013

DEDICATORIA

A mis padres por haberme apoyado durante toda la carrera han sido fuerza, perseverancia, comprensión y guía. Por ser personas excepcionales les dedico este trabajo con todo mi esfuerzo.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores el Dr. Carlos Heredia y el Dr. Marcos Serrano ejemplos de docentes y personas, por ser parte fundamental en la realización de ésta tesis.

INDICE GENERAL

pp.

Portada ……. i

Dedicatoria……... ii

Agradecimientos…….. iii

Índice General……..... iv

Título…….…..…... vii

Abreviaciones…...…..……..…….. viii

Resumen…..……...……. ix

Introducción…….…… 11

CAPITULOS:

1 MARCO TEÓRICO…….. 12

Incidencia y prevalencia…… 12

Factores de riesgo…….. 14

Fisiopatología del ictus……. 19

Puntos claves para el manejo del paciente con enfermedad

cerebro vascular aguda isquèmica 20

Tratamiento…….. … 22

Eficacia…… 24

2 EL PROBLEMA…… 29

2.1 Descripción del problema de estudio……..…..…….. 29

2.2 Justificación de la Investigación…….…….…..……. 29

2.3 Problema de la Investigación.…….…..…….. 31

2.4 Hipótesis de la Investigación…….…… 31

2.5 Objetivos de la Investigación……..... 31

2.5.1 Objetivo General…….…… 31

2.5.2 Objetivo Específico…….…… 32

3 METODOLOGÍA…….. 33

3.1 Operacionalización de las variables de estudio……. 34

3.2 Población y Muestra……...…….. 36

3.3 Tipo de estudio……...… 36

3.3.1 Procedimientos de información de recolección …… 36

3.3.2 Procedimiento de intervención ……. 37

3.4 Plan de análisis de datos……... 37

3.5 Criterios de inclusión…… 37

3.6 Criterios de exclusión……..…38

4 ASPECTOS BIOÉTICOS…….. 39

5 PACIENTES Y MÉTODOS……40

6 RESULTADOS…….. 41

7 DISCUSIÓN…….. 47

8 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES …… 55

9 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO……. 56

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA…….……57

ANEXOS…….. 62

TABLA I: Clasificación del Infarto Cerebral …….. 63

ANEXO I: Indicaciones y Contraindicaciones de Trombolisis…… 64

ANEXO II: Registro SIECV – SITS del Ictus……. 65

ANEXO III: Escalas Neurológicas……..... . 70

ANEXO IV: Niveles de evidencia…….72

ANEXO V: Cuadro de comparación de los distintos estudios aleatorizados y controlados…….....73

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN:

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ALTEPLASE, EVALUADA CON LA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (ANTES, A LOS SIETE Y NOVENTA DÍAS DE LA INTERVENCIÓN) Y CORRELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL AGUDA ISQUEMICA, PREVIOS, EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL METROPOLITANO, DURANTE EL PERIÓDO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2007 Y DICIEMBRE 2012.

LUGAR:

A realizarse en el HOSPITAL METROPOLITANO de la Ciudad de Quito, Ecuador

AUTOR:

Miguel Ángel Lara Pinto, Estudiante de la Facultad de Medicina, en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

DIRECTOR DE PROYECTO DE DISERTACIÓN:

Dr. Carlos Heredia, Neurólogo del Hospital Metropolitano de la Ciudad de Quito - Ecuador y Docente de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

ANALISTA METODOLÓGICO:

Dr. Marcos Serrano, Neurólogo del Hospital Carlos Andrade Marín de la Ciudad de Quito – Ecuador y Docente de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

ABREVIACIONES

1. *AHA:* American Heart Association.
2. *AIT:* Ataque isquémico transitorio.
3. *ARA II:* antagonista de receptores de angiotensina II.
4. *ASA:* American Stroke Association.
5. *AVISA:* Años de vida saludable perdidas ajustables por discapacidad.
6. *Colesterol HDL:* higth density level, colesterol de alta. densidad.
7. *PAD:* Presión arterial diastólica.
8. *DM:* Diabetes Mellitus.
9. *ECV:* Enfermedad cerebro vascular.
10. *FA:* Fibrilación auricular.
11. *FR:* factores de riesgo.
12. *HTA:* Hipertensión Arterial.
13. *IECA:* inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
14. *INEC:* Instituto Nacional de Estadisticas y Censos.
15. *RRR:* Reducción de riesgo relativo.
16. *PAS:* Presión arterial sistólica.
17. *tPA:* activador del plasminogeno tisular.
18. *ECASS I II III:* Estudio Corporativo Europeo del Infarto Cerebral Agudo
19. *NINDS:* Instituto Nacional del Ictus y Desordenes Neurológicos
20. *SITS-ISTR:* Tratamientos Seguros Implementados en el Ictus, auditoria basada por Internet del Registro Internacional del Ictus

PONTIFICIA UNIVERSIDAD DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

PROTOCOLO DE DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÒN DEL TÌTULO DE MÈDICO CIRUJANO

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ALTEPLASE, EVALUADA CON LA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (ANTES, A LOS SIETE Y NOVENTA DÍAS DE LA INTERVENCIÓN) Y CORRELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL AGUDA ISQUEMICA, PREVIOS, EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL METROPOLITANO, DURANTE EL PERIÓDO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2007 Y DICIEMBRE 2012.

Autor: Lara Pinto Miguel

Fecha: Noviembre 2012

RESUMEN:

El presente proyecto de investigación tiene como objetivo valorar la eficacia del tratamiento con ALTEPLASE, evaluada con la escala de Rankin modificada (antes, a los siete y noventa días de la intervención) y correlación con los factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral aguda isquémica para lo que se recolectará la información a base del registro SIECV- SITS del Ictus (anexo 2) de los expedientes clínicos en el Hospital Metropolitano en el período comprendido entre enero 2007 y diciembre 2012.

Se tomará como universo la población total de pacientes con enfermedad cerebro vascular aguda isquémica que recibieron tratamiento trombolítico con ALTEPLASE (activador tisular del plasminógeno humano) (n = 34), durante el período mencionado.

Tipo de estudio:

Se realizara un estudio de cohorte histórica: analítico.

El estado neurológico, será medido por la Escala Rankin Modificada, teniendo en cuenta otras variables como los factores de riesgo asociados. El análisis de datos se realizará por medio del programa **SPSS, *Statical Package for the Social Sciencies, versión 18***

INTRODUCCIÓN:

Según la O.M.S., la enfermedad cerebro vascular (ECV) es el desarrollo rápido de signos clínicos de disturbios de la función cerebral focal o global, con síntomas que persisten 24 horas o más, o que llevan a la muerte sin ninguna otra causa evidente que el origen vascular. Además es la patología que presenta mayor carga de enfermedad por causa específica en mayores de 74 años, medidos en AVISA (años de vida saludable perdidos ajustados por discapacidad).

La manera más simple de clasificar la ECV es dividirla en isquémica (85%) y hemorrágica (15%). En la ECV hemorrágica están incluidas la hemorragia intraparenquimatosa y la hemorragia subaracnoidea espontánea. Otra entidad que también hace parte de la ECV es la trombosis de senos venosos y venas cerebrales.[1]

Actualmente, el tratamiento aprobado para la enfermedad cerebrovascular aguda isquémica incluye: manejo en una Unidad de Ictus, trombolisis con la administración intravenosa de activador del plasminógeno tisular (tPA), dentro de las 3 primeras horas del comienzo de los síntomas; o aspirina dentro de las 48 horas del iniciado el evento.[2,3]

---

[1] Turren José; Talledo Leandro; González Angel; Gundián José; Remuñán Carmen; Comportamiento y Manejo de la Enfermedad Cerebrovascular en una Unidad de Cuidados Intensivos; *Rev Cub Med Int Emerg* (Cuba); 2004; 3(2); 32-43.

[2] Acheampong Paul; Ford Gary; Pharmacokinetics of alteplase in the treatment of ischaemic stroke; *Expert Opin Drug Metab Toxicol* (England); 2012; 8(2); 271-81.

1. MARCO TEÓRICO

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Las diferencias en la incidencia de la ECV dependen de la edad, el género, la mezcla de razas en la población, los factores de riesgo para cada una de las poblaciones y los criterios diagnósticos utilizados. La prevalencia de la ECV es función de la relación entre la incidencia y la mortalidad.[4]

La ECV sigue siendo la segunda causa de mortalidad a nivel mundial después de la enfermedad isquémica del corazón, lo que representó el 9,7% de las muertes durante el 2004 y se estima que aumentará a 12,1% para el año 2030. Es el tercer mayor contribuyente a la discapacidad en los países de ingresos medios y altos.[5]

En Ecuador el total de egresos anuales fue de 140/1000 habitantes para el año 2010, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC).

---

[3] Castaño Carlo; Dorado Laura; Guerrero Cristina; Millan Mónica, Gomis Meritxell; Castellanos Mar MD; et al; Mechanical Thtombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlussions of the anterior circulation; A pilot study; *Stroke* (Spain); 2010; 41(8); 1836-1840**.**

[4] Varona Arche José Felipe; Ictus en el paciente adulto joven. Etiología y pronóstico a largo plazo; Tesis Doctoral; Madrid; 2003; 1 -170.

[5] R.G. Nogueira; L.H. Schwamm; and J.A. Hirsch; Endovascular Approaches to Acute Stroke, Part 1: Drugs, Devices, and Data; *AJNR* (USA); 2009; 30; 649-661.

El 75 % de los casos de ECV isquémico ocurren como primer episodio y el 25% restante son casos recurrentes. La tasa de recurrencia de la enfermedad es del 7 al 10 % por año; siendo más alta durante el primer año. Se reporta un riesgo de recurrencia entre el 30 y el 50 % para los sobrevivientes a cinco años.

Se estima que 530.000 personas sufren cada año un accidente cerebrovascular isquémico nuevo en los EE.UU. y en promedio cada 40 segundos alguien en el mismo país tiene un accidente cerebrovascular. En términos de mortalidad, es la cuarta entre todas las causas de muerte después de las enfermedades cardiacas, cáncer y enfermedades crónicas respiratorias en los EE.UU. Sin embargo, sigue siendo la primera causa de discapacidad neurológica en adultos de países desarrollados. Alrededor del 80% de los pacientes vuelven a casa, pero la mitad de ellos necesita ayuda permanente o temporal en el hogar. Los datos del Framingham Heart Study demostró que la incidencia de accidente cerebrovascular se está reduciendo con el tiempo: en particular, la incidencia ajustada por la edad del primer evento isquémico nuevo por 1000 personas-año se ha reducido de 7,6 para hombres y 6,2 para las mujeres en el período 1950-1977 a 6,2 por hombres y 5,1 para las mujeres en el período 1990-2004. Sin embargo, una revisión sistemática reciente ha demostrado una disminución del 42% en la incidencia de accidente cerebrovascular en las últimas cuatro décadas en países de altos ingresos y un incremento superior al 100% en la incidencia de accidente cerebrovascular en los países de ingreso bajo a medio. Por el contrario la gravedad del accidente cerebrovascular no varió a través de estos períodos.

En países desarrollados, la incidencia anual va entre 1.6 y 2.7/1000 habitantes. El aumento de la edad es un importante factor de riesgo con tasas de incidencia y prevalencia que se duplican con cada década adicional a los 45 años alcanzando niveles de 14.3/1000 y 120/1000 de la población general, respectivamente, en las personas de más de 75 años.[6]

FACTORES DE RIESGO

Actualmente los llamados factores de riesgo (FR) de las ECV se han clasificado de la forma siguiente:

1. Factores no modificables: edad avanzada, género (masculino y femenino), herencia y raza.

2. Factores modificables: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, enfermedades cardíacas (isquémicas, valvulares y arrítmicas), hábito de fumar, sedentarismo, obesidad, alcoholismo entre otros.

La hipertensión arterial (HTA) es el único factor de riesgo modificable más importante para la enfermedad cerebrovascular. La HTA aporta el 60% de todos los eventos cerebrovasculares (a través de los siguientes mecanismos: ateroma en las carótidas, arterias vertebrales y el arco aórtico; friabilidad de las pequeñas arterias cerebrales, disfunción

---

[6] Varona Arche José Felipe; Ictus en el paciente adulto joven. Etiología y pronóstico a largo plazo; Tesis Doctoral; Madrid; 2003; 1 -170

ventricular izquierda y la fibrilación auricular). Existe una relación estrecha, continua y lineal aproximadamente entre la presión arterial (PA) y la incidencia de la enfermedad cerebrovascular.

En el estudio (ONTARGET) y el estudio (TRANSCEND), que comparan el uso de telmisartan 80 mg frente a 10 mg de ramipril y telmisartan 80 mg versus placebo respectivamente, el subgrupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular mostró una reducción del ictus recurrente en comparación con ramipril 10 mg (HR 0,91, IC 95%, 0.79 a 1.05). [7]

El estudio LIFE compara losartán frente a atenolol en 9.193 pacientes hipertensos con un seguimiento medio de 4,8 años, demostró que el losartán redujo significativamente el riesgo al 25% en comparación con atenolol.

En otro estudio con 9193 hipertensos se comparó los efectos del ARA II frente a un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos. Hubo un 13% de reducción del ictus entre los pacientes tratados con ARA II en comparación con los que recibieron un antagonista de los receptores beta-adrenérgicos, que incluía un 25% (RR 0.75; 95% IC 0.63 a 0.89) de reducción la enfermedad cerebrovascular.

---

[7] Di Legge Silvia; Koch Giacomo; Diomedi Marina; Stanzione Paolo; Sallustio Fabrizio; Review Article Stroke Prevention: Managing Modifiable Risk Factors; *Stroke Research and Treatment* (Italy); 2012; 2012(2012); 1-15.

En el estudio PROGRESS, alrededor de 6.000 pacientes hipertensos recibieron tratamiento con (perindopril 4 mg ± indapamida 2,5 mg) en comparación con placebo. El tratamiento redujo el riesgo al 43% de presentar ictus.

El riesgo anual de enfermedades cerebrovasculares en pacientes con FA está en un 3-8% al año. La FA es la causa mas frecuente de ACV isquémico de origen cardiembólico, debido a su elevada prevalencia en la población general.

La FA no reumática, considerada clásicamente no inocua, presenta un riesgo 5 veces superior de enfermedad vascular cerebral. Está demostrado que la FA constituye la arritmia cardíaca más prevalente en el anciano. Sin embargo existen estudios, que señalan que la FA constituye un factor de riesgo independiente de enfermedad vascular cerebral, aunque en determinadas circunstancias la FA puede ser simplemente un epifenómeno marcador de aterosclerosis.[8]

La eficacia de la warfarina sobre el placebo ha demostrado una reducción del riesgo de ictus del 4,5% en los controles hasta el 1,4% en pacientes con dosis ajustadas.

Las anormalidades de los lípidos séricos han sido tradicionalmente consideradas como factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria pero no para enfermedad cerebro vascular.

---

[8] Wang H.; Wang D.; Fraser K.; Swischuk J.; Elwood P.; Emergent Combined Intracranial Thrombolysis and Carotid Stenting in the Hyperacute Management of Stroke Patients with Severe Cervical Carotid Stenosis; *AJNR* (USA); 2007; 28; 1162-1166.

Estudios epidemiológicos inicialmente no encontraron ninguna asociación consistente entre los niveles de colesterol y enfermedad cerebrovascular. Posteriormente en ciertos estudios prospectivos se mostro aumentos en la incidencia de ictus isquémicos con niveles altos de colesterol total (> 240 a 270 mg / dl) al igual que en estudios de Cohorte realizados en 352.033 individuos, encontrándose un aumento del 25% de tener ictus isquémicos por cada 1-mmol / L (38.7-mg/dL) que se eleva en el colesterol total. Sólo unos pocos estudios han analizado la relación entre el colesterol LDL (el principal componente del colesterol total) y el ictus isquémico.[9]

En el estudio Copenhagen City Heart se encontró una reducción del 47% de enfermedad cerebrovascular isquémica por cada aumento de 1 mmol / L en el colesterol HDL.

Las estatinas se recomiendan para prevenir la enfermedad cerebrovascular por primera vez en pacientes de alto riesgo con reducción LDL-C (clase I, nivel de evidencia A, ver anexo IV). El uso de estatinas con efectos hipolipemiantes es recomendable para reducir el riesgo de enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares en pacientes con ictus. En estos pacientes, el objetivo es la reducción de al menos el 50% en el LDL-C o de C-LDL <70 mg / dl (Clase IIa, nivel de evidencia B). Los pacientes con ictus con bajos niveles de HDL-C pueden ser considerados para el tratamiento con niacina o gemfibrozilo (Clase IIb, nivel B).

---

[9] Goldstein Larry; Adams Robert; Alberts Mark; Appel Lawrence; Brass Lawrence; Hart Robert; et al; Primary Prevention of Ischemic Stroke; *Circulation* (USA); 2006; 113; 873-923.

Las personas con diabetes mellitus (DM) tipo 2 tienen tanto un aumento de la susceptibilidad a la aterosclerosis como una mayor prevalencia de factores de riesgo aterogénico, en especial la hipertensión, la obesidad y lípidos sanguíneos anormales.

En estudios epidemiológicos prospectivos y de casos control, se evidenció que personas con diabetes tienen el doble de riesgo de enfermedad cerebrovascular tromboembólico, en comparación con aquellos que no tienen diabetes.

En el sub-estudio de 3577 pacientes diabéticos (de una población total de 9541 participantes en el estudio HOPE) hubo una reducción de presentar Ictus en un 33% (95% IC 10 a 50; *P :* 0.0074) previo a un evento cardiovascular o un factor de riesgo adicional.[10]

En pacientes con DM tipo 2 con antecedentes de Ictus y AIT, es recomendado el control de la glucosa (clase I, nivel de evidencia B). Se deben alcanzar niveles de HbA1c <6,5% en pacientes diabéticos con antecedentes de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo vascular. Sobre la base de los conocimientos actuales se recomienda mantener una PA <130/80 mm Hg en los pacientes con DM tipo 2.[11]

---

[10] Di Legge Silvia; Koch Giacomo; Diomedi Marina; Stanzione Paolo; Sallustio Fabrizio; Review Article Stroke Prevention: Managing Modifiable Risk Factors; *Stroke Research and Treatment* (Italy); 2012; 2012(2012); 1-15.

[11] Goldstein Larry; Adams Robert; Alberts Mark; Appel Lawrence; Brass Lawrence; Hart Robert; et al; Primary Prevention of Ischemic Stroke; *Circulation* (USA); 2006; 113; 873-923.

Prácticamente cada evaluación multivariable de los factores de riesgo para enfermedad cerebro vascular (por ejemplo, Framingham, Cardiovascular Health Study, y el Honolulu Heart Study) han identificado al tabaquismo como un factor de riesgo para el accidente cerebrovascular isquémico. Un meta-análisis de 32 estudios estimaron el RR de 1.9 (95%: 1,7 a 2,2) de presentar Ictus en fumadores frente a los no fumadores.

FISIOPATOLOGIA DEL ICTUS

La privación absoluta de oxígeno y glucosa al tejido neuronal activa una serie de cascadas patológicas que conllevan a la extensión de la muerte neuronal. Entre estas vías con un papel crítico en el daño isquémico, especialmente en la zona de penumbra están la sobreactivación de receptores de glutamato, la acumulación intracelular de iones calcio, el reclutamiento de células inflamatorias, el aumento de la producción de radicales libres y procesos patológicos de apoptosis.

Debido a que el glutamato actúa como un mediador en la lesión isquémica, factores que promueven su liberación, así como de sus sitios de acción, se convierten en blancos para la intervención terapeutica.

Existen mecanismos fundamentales de muerte celular tras la exposición a fenómenos nocivos: la necrosis y la apoptosis; sin embargo cada vez se atribuye mayor papel a los mecanismos de apoptosis, una vez demostrados los fenómenos de muerte tardía a pesar del

restablecimiento del flujo sanguíneo cerebral regional. Además, esta vía de muerte celular puede ser predominante en el área de penumbra isquémica, en la que existe energía residual, cuando los tratamientos, bien sea la reperfusión o la inhibición de los mediadores de la cascada isquémica mediante neuroprotectores no son suficientes para eliminar por completo las alteraciones bioquímicas producidas en las células afectadas ni para bloquear sus efectos nocivos a largo plazo.[12]

PUNTOS CLAVES PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR AGUDA ISQUÉMICA:

El medico de emergencias realizara una rápida anamnesis del paciente y/o sus acompañantes:

- Estado neurológico previo (Escala de Rankin modificada (anexo 3).
- Hora de inicio de los síntomas (o si es al despertar, la ultima vez que fue visto en su situación basal).
- Hora de llamada al sistema sanitario.
- Hora de primera atención.

---

[12] R.G. Nogueira; L.H. Schwamm; and J.A. Hirsch; Endovascular Approaches to Acute Stroke, Part 1: Drugs, Devices, and Data; *AJNR* (USA); 2009; 30; 649-661.

- Síntomas actuales y fármacos.

- Rápida exploración física general comprobando la función **ABC** (vía aérea permeable, ventilación apropiada, circulación adecuada), actuando en consecuencia, valorando la necesidad de proteger la vía aérea y previsión de soporte ventilatorio en pacientes con bajo nivel de conciencia y viabilidad clínica.

La exploración neurológica deberá buscar los signos y síntomas sugestivos de ictus:

- Hemiparesia.

- Paresia facial.

- Hemihipoestesia.

- Afasia / disartria.

- Ceguera mono o binocular.

- Hemianopsia.

- Vértigo.

- Diplopía.

- Ataxia.

- Cefalea y/o disminución del nivel de conciencia acompañado de alguno de los síntomas previos.

Se deberá utilizar diferentes escalas neurológicas cuyo objetivo es trasladar el conjunto de alteraciones neurológicas presentes en cada paciente a una puntuación global (cuantificación del déficit) en cada exploración sucesiva de forma que permita valorar objetiva y dinámicamente la intensidad del déficit neurológico.

Se diseñan con dos finalidades fundamentales: describir la situación neurológica inicial del paciente con el fin de predecir su evolución y cuantificar la mejoría en el déficit neurológico para poder establecer comparaciones.[13]

Dentro de las escalas más utilizadas encontramos a las: escala de NIHSS, Barthel, Rankin Modificada entre otras; la última nombrada es la que se utilizara en el presente estudio.

El cuadro clínico está determinado por la localización y el tamaño de la lesión cerebral. Dependiendo del territorio arterial afectado, los síntomas serán distintos. En el apartado Tabla I se describe los cuadros clínicos resultantes de la afectación de grandes vasos.

TRATAMIENTO

[13] Montaner J., Álaverz Sabin J.; La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español; *Neurologia*; 2006; 21(4); 192 - 202.

Para definir un buen tratamiento las dos estrategias fundamentales son: 1) reducir al mínimo el efecto deletéreo de la isquemia en las neuronas, 2) restablecer el flujo de sangre tan pronto como sea posible. Por otra parte, se abren nuevas perspectivas basadas en terapias endovasculares mecánicas. Mientras tanto, en las unidades donde se trata los eventos han demostrado claros beneficios para los pacientes y es necesario ampliar su implantación en la mayoría de los hospitales.

La fibrinolisis fisiológica es regulada por una serie de interacciones moleculares entre el t-PA, plasminógeno,PAI-1, alfa2-antiplasmina y fibrina. En ausencia de fibrina, el t-PA activa pobremente el plasminógeno por tratarse de un agente "fibrinespecífico". Sin embargo, al formarse la fibrina, el t-PA y plasminógeno se unen al coágulo y, de forma ordenada y secuencial, se produce la activación del plasminógeno.

El ALTEPLASE es el tratamiento que cumple con los 2 objetivos mencionados anteriormente siendo un fármaco recombinante del tejido de origen natural activador del plasminógeno (t-PA) producido por células vasculares. [14], [15]

La alta afinidad del t-PA por el plasminógeno en presencia de fibrina permite la activación eficaz de la fibrina del coágulo, mientras que no se produce en plasma una eficaz activación

---

[14] Figueroa-Reyes Tatiana; Sáez David; Mansilla Eloy; Sánchez Rodrigo; Nogales-Gaete Jorge; Delgado Iris; Experiencia de trombolisis sistematizada en infarto cerebral agudo en un hospital público de Chile; *Rev Med Chile* (Chile); 2011; 139; 1118-1127.

[15] Castaño Carlo; Dorado Laura; Guerrero Cristina; Millan Mónica, Gomis Meritxell; Castellanos Mar MD; et al; Mechanical Thtombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlussions of the anterior circulation; A pilot study; *Stroke* (Spain); 2010; 41(8); 1836-1840.

del plasminógeno. A diferencia de la plasmina libre, que es rápidamente inhibida por la alfa2-antiplasmina, la plasmina formada sobre la superficie de la fibrina tiene sus lugares de unión de lisina y su lugar activo ocupado, por lo que es lentamente inactivada por la alfa2-antiplasmina. La cadena sencilla de t-PA una vez en la superficie de la fibrina es rápidamente convertida a cadena doble.

Otras propiedades del t-PA son la activación del sistema del complemento y activación de plaquetas in vivo. [16, 17, 18, 19, 20, 21]

EFICACIA

---

[16] Figueroa-Reyes Tatiana; Sáez David; Mansilla Eloy; Sánchez Rodrigo; Nogales-Gaete Jorge; Delgado Iris; Experiencia de trombolisis sistematizada en infarto cerebral agudo en un hospital público de Chile; *Rev Med Chile* (Chile); 2011; 139; 1118-1127.

[17] Castaño Carlo; Dorado Laura; Guerrero Cristina; Millan Mónica, Gomis Meritxell; Castellanos Mar MD; et al; Mechanical Thtombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlussions of the anterior circulation; A pilot study; *Stroke* (Spain); 2010; 41(8); 1836-1840**.**

[18] Segura Tomás; Calleja Sergio; Jordan Joaquin; Spain Recommendations and treatment strategies for the management of acute ischemic stroke; *Expert Opin.Pharmacother* (Spain), 2008; 9(7); 1071 – 1085.

[19] Baker William; Thrombolytic Therapy: State-of-the-Art Review; *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* (California); 2002; 8(4); 291-314.

[20] Werner Hacke; Markku Kaste; Erich Bluhmki; Miroslav Brozman; Antoni Dávalos; Donata Guidetti; et al; Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke; *N Engl J Med* (Germany); 2008; 359; 1317-1329.

[21] J. Latour-Péreza; y P. Galdos Anuncibayb; Thrombolysis in acute ischemic stroke in centers lacking a stroke unit: referral to reference center or on-site treatment?; *Elsevier* (Spain); 2011; 36(5); 324 – 328.

Es el único tratamiento autorizado para la trombolisis en el ictus. Se necesitan más datos, particularmente en los ancianos, para comprender mejor la relación entre la farmacocinética y los efectos farmacodinámicos en el accidente cerebrovascular.

Dentro del estudio ECASS III en el que se incluyó un total de 821 pacientes y se asignaron aleatoriamente a 418 para el grupo que recibió alteplase y 403 para el grupo de placebo con una mediana de tiempo para la administración de alteplase de 3 horas 59 minutos, se obtuvo un resultado favorable en pacientes que recibieron alteplase a diferencia de aquellos que recibieron placebo (52,4% frente a 45,2%, odds ratio, 1,34, 95% intervalo de confianza [IC], 1,02 a 1,76; P = 0,04). La mortalidad no fue significativamente diferente entre los grupos de placebo y alteplase (7,7% y 8,4%, respectivamente, p = 0,68). [22]

De igual forma mediante la escala Rankin modificada se evaluó la mejoría neurolólogica a los 90 días valorándola a esta como resultado favorable a la puntuación de 0 a 1 y un resultado desfavorable a la puntuación de 2 a 6.

De los 418 pacientes en los que se incluye 62.4% hipertensos, 14.8% diabéticos y 12.7% con Fibrilación Auricular, 219 pacientes del grupo de alteplase (52,4%) tuvieron un resultado favorable en comparación con 182 de los 403 pacientes del grupo placebo (45,2%), en los que se incluyen 62.8% hipertensos, 16.6% diabéticos y 13.6% con

[22] Millán Mónica; Dorado Laura; Dávalos Antoni; Fibrinolytic Therapy in Acute Stroke; *Curr Cardiol Rev*; 2010; 6(3); 218–226.

fibrilación auricular; Lo que representa una mejora absoluta de 7,2 puntos porcentuales (odds ratio, 1,34, 95% intervalo de confianza [IC], 1,02 a 1,76; riesgo relativo, 1,16, IC del 95% CI, 1,01 a 1,34; P = 0,04). El resultado final fue una puntuación de 0 ó 1 favorable para el tratamiento trombolìtico.

ECASS III es el segundo ensayo aleatorizado (después del ensayo NINDS) que mostró una eficacia significativa del uso de alteplase intravenosa en pacientes con Ictus cerebrovascular. ECASS III y SITS-ISTR confirman la eficacia del alteplase intravenoso administrado entre 3 a 4,5 horas después de la aparición de síntomas de apoplejía. Se asoció con una mejoría clínica, sin una mayor tasa de hemorragia intracraneal. [23]

En ECASS III la media de inicio del procedimiento fue de 239 minutos, con 27% de hemorragias totales, 2,4% de las cuales fueron significativas, con una mediana de puntaje NIHSS de ingreso de 12 y la mortalidad fue de 7,7%.

El tratamiento precoz sigue siendo esencial. La eficacia de la trombolisis es dependiente del tiempo. El tratamiento con alteplase es casi dos veces más eficaz cuando se administra dentro de las primeras 1,5 horas después de la aparición de un accidente cerebrovascular.

En conclusión, los resultados del estudio ECASS III apoyan el uso de trombolisis a través de una amplia gama de los subgrupos de pacientes en los que incluyen pacientes con

[23] Acheampong Paul; Ford Gary; Pharmacokinetics of alteplase in the treatment of ischaemic stroke; *Expert Opin Drug Metab Toxicol* (England); 2012; 8(2); 271-81.

diabetes, accidente cerebrovascular previo, hipertensión, el tabaquismo, el uso de fármacos antiplaquetarios, y fibrilación auricular).[24]

En un estudio en Latinoamérica de los 19 pacientes tratados con trombolisis el 73.7% eran hipertensos, 15.8 % diabéticos, 21.1% presentaban dislipidemia y el 5% tenía fibrilación auricular; Se afirma que la evolución de los pacientes medida en escala de Rankin modificada muestra una favorable evolución entre el ingreso y los 90 días de evolución. Al ingreso dos pacientes (10,5%) estaban en RANKIN 3, doce (63,2%) en RANKIN 4 y cinco pacientes (26,3%) en RANKIN 5. Al momento del egreso, 15 pacientes (78,9%) tenían un valor RANKIN menor o igual a 2, dos RANKIN 3, uno RANKIN 4. Un paciente falleció al 6° día posttrombolisis, evolucionando con infarto maligno de arteria cerebral media (Rankin 6). La comparación de la condición clínica de los pacientes entre el egreso y los 90 días muestra diferencias estadísticamente significativas $p < 0,001$. De igual forma los datos muestran que la mejoría en la escala NIHSS entre los 30 días y los tres meses de seguimiento es estadísticamente significativa $p < 0,001$.[25]

En otro estudio del tratamiento trombolítico, administrado hasta seis horas después del accidente cerebrovascular isquémico, redujo el número de pacientes muertos o

---

[24] Bluhmki Erich, Chamorro Angel, Dávalos Antoni, Machnig Thomas, Sauce Cristopher; et al; Stroke Tratament With Alteplase given 3.0-4.5 hours after onset of acute Ischaemic Stroke (ECASS III): (Alemania, Francia, España Suiza) additional outcomes and subgroups analysis of a randomised controlled trial; *Lancet Neurol;* 2009; 8; 1995-102.

[25] Figueroa-Reyes Tatiana; Sáez David; Mansilla Eloy; Sánchez Rodrigo; Nogales-Gaete Jorge; Delgado Iris; Experiencia de trombolisis sistematizada en infarto cerebral agudo en un hospital público de Chile; *Rev Med Chile* (Chile); 2011; 139; 1118-1127.

dependientes (Rankin modificada 3 a 6) al final del seguimiento entre tres y seis meses (OR 0,84, IC del 95%: 0,75 a 0,95).[26]

En un estudio retrospectivo de 957 pacientes, el 41% (389) tenían cardioembolia, el 23% (217) presentaban una aterosclerosis de arterias grandes, y el 11% (101) una enfermedad de pequeño vaso (EPV), mientras que la presencia de hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y ataques isquémicos transitorios se distribuía por igual, por lo que se evidenció eficacia en el tratamiento trombolítico asociado aun un mejoramiento clínico con una puntuación de ≤ 2 en la escala de Rankin modificada. [27]

Por último en un estudio del ASA en donde se estudia el síndrome metabólico (obesidad central, hipertensión arterial, hiperglucemia y dislipidemia aterogénica), concluyen que este síndrome se asocia con una mayor resistencia del tratamiento intravenoso con t-PA para Ictus.[28]

Se expone un cuadro de comparación de los distintos estudios aleatorizados y controlados que utilizaron t-PA en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular en su fase aguda. (Ver anexo V)

---

[26] Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E Trombolisis para el accidente cerebrovascular isquémico agudo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.

[27] Satu Mustanoja, Atte Meretoja, Jukka Putaala, Outcome by Stroke Etiology in Patients Receiving Thrombolytic Treatment. Descriptive Subtype Analysis. *Stroke.* 2011; 42:102-106.

[28] Arenillas Juan F; Sandoval Patricio; Pérez de la Ossa Natalia; Millán Mónica; The Metabolic Syndrome Is Associated With a Higher Resistance to Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Women Than in MenThrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Women Than in Men (USA); *Stroke* 2009, 40; 344-349.

2. EL PROBLEMA

2.1 Descripción del problema de estudio

En nuestro medio no hay estudios que midan el grado de mejoría o discapacidad aguda funcional y que hayan recibido tratamiento fibrinolìtico, lo que dificulta proporcionar información basada en evidencia a profesionales de salud, familiares y pacientes que ayude a comprender mejor la evolución de esa enfermedad, los riesgos y beneficios de la intervención con ALTEPLASE

2.2 Justificación

Los estudios epidemiológicos sobre la ECV en Latinoamérica se han visto limitados por diferentes razones como escasos recursos humanos y económicos y sus resultados podrían subestimar el verdadero impacto de esta enfermedad. A pesar de esto la OPS ha considerado la ECV como una verdadera epidemia.

ECV sigue siendo un serio problema en salud pública por los costos y las repercusiones sobre la calidad de vida de las sociedades en general.

Los datos de la literatura médica ponen de manifiesto que sus causas están bastante bien definidas, aunque, en la mayoría de los estudios, una gran proporción de pacientes no llegan a tener un diagnóstico etiológico preciso, incluso tras un estudio apropiado. Su pronóstico parece bueno, excelente en algunas series. Pero a largo plazo, no hay datos claros de su mortalidad, su recurrencia y sus secuelas funcionales residuales.

El estudio y seguimiento durante un periodo de tiempo de pacientes que sufren ictus permite extraer conclusiones de los factores de riesgo para mortalidad, repetición de nuevos episodios vasculares (cerebrales o extracerebrales), incapacidad física o psíquica y limitación en la calidad de vida.

Por tanto, dada la extraordinaria importancia de evaluar la evolución de estos pacientes, la finalidad del presente estudio enfatiza el curso clínico y funcional posterior a la trombolisis con t-PA durante el seguimiento de dichos pacientes.

Sumar a ello el análisis de los factores de riesgo conocidos previos al ictus cerebral proporciona información adicional la misma que traducida en términos sencillos aportaría información importante a familiares, pacientes y profesionales de la salud sobre el grado de mejoría clínica y complicaciones más probables posteriores al tratamiento trombolítico. [29]

[29] Varona Arche José Felipe; Ictus en el paciente adulto joven. Etiología y pronóstico a largo plazo; Tesis Doctoral; Madrid; 2003; 1 -170.

2.3 Problema de investigación

¿Qué tan diferente es el pronóstico a los siete y noventa días del tratamiento con ALTEPLASE frente a la situación funcional previa a dicha intervención?

2.4 Hipótesis

El tratamiento con ALTEPLASE en pacientes con enfermedad cerebro vascular aguda isquémica es eficaz en pacientes con y sin factores de riesgo previos al evento, que recibieron dicho tratamiento cuando comparamos la situación funcional neurológica, con la escala Rankin modificada, inmediatamente de sucedido el ictus y a los siete y noventa días de la trombolisis.

2.5 Objetivos de la investigación

2.5.1 Objetivo general

- Medir el estado funcional neurológico en pacientes con o sin factores de riesgo para enfermedad cerebro vascular aguda isquémico tratados con ALTEPLASE comparando la situación funcional previa y posterior al tratamiento con dicho medicamento.

2.5.2 Objetivo específico

- Evaluar el grado de eficacia en los pacientes con enfermedad cerebro vascular isquémica aguda pos- trombolisis al antes, a los 7 días y a los 3 meses del tratamiento.

- Correlacionar los factores de riesgo previos a la enfermedad vascular cerebral aguda isquémica con la situación funcional a los tres meses del tratamiento trombolítico.

3. METODOLOGÍA

En el estudio que propongo, en primer lugar compararemos las puntuaciones obtenidas con la escala de Rankin modificada, inmediatamente posterior al ictus con la observadas a los siete y noventa días de la intervención trombolítica, para ello emplearemos la prueba de comparación Scheffe. En cualquier caso se aceptará un $p \leq 0,05$ como significativa. Esta comparación nos indicará en que medida la trombolísis es eficaz, ya que esperaríamos que las puntuaciones a los siete y noventa días sean significativamente menores.

Como segundo análisis estableceremos las correlaciones (ρ = rho de Pearson o Coeficiente de Correlación Intraclase = CCI) entre las puntuaciones obtenidas con la escala de Rankin modificada y los factores de riesgo para enfermedad vascular cerebral.

3.1 Operacionalización de variables del estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Años cumplidos a la fecha	Cuantitativa	Mediana, media, desviación estándar, varianza, rango, asimetría y curtosis
Género	Características fenotípicas varón o mujer	Cualitativa	Proporción
Infarto	Necrosis tisular del parénquima cerebral secundario a una obstrucción del flujo sanguíneo	Cualitativa	Proporción
Hipertensión arterial	Aumento sostenido de la presión sistólica y/o la diastólica en el	Cualitativa	Proporción

	árbol arterial.		
Dislipidemia	Valores plasmáticos de lípidos en sangre mayores de 100mg/dl	Cualitativa	Proporción
Diabetes tipo 2	Valores de glicemia en sangre: Basal: ≥ 126 mg/dl Posprandial: ≥ 200 mg/dl	Cualitativa	Proporción
Tabaquismo	Consumo de 1 o más tabacos al día	Cualitativa	Proporción
Fibrilación auricular	Contracción rápida e irregular de la pared muscular de las aurículas	Cualitativa	Proporción

3.2 Población y Muestra

Se tomará como universo la población total de pacientes con enfermedad cerebro vascular aguda isquémico que recibieron tratamiento trombolítico con ALTEPLASE (n =34), en el Hospital Metropolitano, en el período comprendido entre enero 2007 y diciembre 2012.

3.3 Tipo de estudio

Se realizará un estudio de una cohorte histórica; analítico

3.3.1 Procedimientos de información de recolección

Se recolectará la información a base del registro SIECV- SITS del Ictus (anexo 2) de los expedientes clínicos de pacientes que sufrieron enfermedad cerebro vascular aguda isquémica y recibieron trombolisis con ALTEPLASE, archivándolos en hoja de Excel.

Se obtendrán datos como: género, edad, factores de riesgo, hora de inicio del infarto, hora de inicio de trombolisis y grado de déficit neurológico antes, a los siete y noventa días del tratamiento con ALTEPLASE.

3.3.2 Procedimiento de intervención

En el presente estudio no se realizará ninguna intervención terapéutica

3.4 Plan de análisis de datos

Se procesaran datos en el programa **SPSS, (*Statical Package for the Social Sciencies, Chicago, II)*** versión 18 en español.

3.5 Criterios de Inclusión

(Ver anexo I)

- Pacientes de 18 a 80 años con diagnóstico de enfermedad cerebro vascular aguda isquémica atendidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Metropolitano, en el período comprendido entre enero 2007 y diciembre 2012.
- Pacientes que recibieron tratamiento trombolítico con ALTEPLASE dentro de las primeras 4.5 horas de iniciado los síntomas.
- Pacientes con o sin factores de riesgo conocidos previo al inicio del ictus cerebral.
- Pacientes con seguimiento a los 3 meses del ictus cerebral.

3.6 Criterios de Exclusión

(Ver anexo I)

- Pacientes niños y jóvenes.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebro vascular hemorrágica.
- Pacientes que no recibieron tratamiento trombolítico con ALTEPLASE
- Pacientes con incapacidad física previa.

4. ASPECTOS BIOÉTICOS:

Se pedirá autorización al Departamento de Docencia del Hospital Metropolitano para el uso de los expedientes clínicos con fines académicos y de investigación científica. Se mantendrá en el anonimato los datos personales de los participantes en estudio.

5. PACIENTES Y METODOS

Después de excluir a pacientes con hemorragia cerebral, los pacientes con síntomas sugerentes de ictus agudo son identificados por personal de emergencia del Hospital y simultáneamente se comunica al Neurólogo de turno. Este último solicita TC y exámenes de laboratorio. En todos los pacientes se registraron tiempos de: 1) inicio de síntomas; 2) llegada a admisión del Hospital; 3) TRIAGE; 4) primera evaluación por Neurólogo; 5) Laboratorio; 6) Tomografía e 7) inicio de Trombolisis.

Se realizó TC sin contraste en todos los pacientes. La tomografía fue evaluada por el equipo de Neurología de turno. Los pacientes fueron evaluados con Escala de NIHSS al ingreso y se administró Alteplase (activador del plasminógeno tisular recombinante humano) (rt-PA) a dosis 0,9 mg/kg, dosis máxima de 90 mg, hasta las 4.5 horas de iniciado los síntomas.

Según los datos obtenidos en los archivos clínicos se obtuvieron valores de Rankin entre 0-6 al ingreso, 7dias, y 90 días postrombolisis. La evaluación al alta fue realizada por un neurólogo, todos los controles fueron presenciales. Se realizó TC de control a las 22-36 horas, siete días postrombolisis o antes, en caso de deterioro clínico.

Entre el período de estudio comprendido entre Enero del 2007 – Diciembre 2012 se realizó trombolisis a 34 pacientes. Los datos de todos los pacientes se consignaron en base EXCEL.

6. RESULTADOS

Este estudio incluye 34 pacientes (18 hombres y 16 mujeres), con una edad media de 62,4 años (DE ± 15,4) que presentaron Ictus y fueron tratados con ALTEPLASE.

17 pacientes (50%) presentaron HTA; 12, (35,3%) D.M; 9, (26,5%) Dislipidemia; 9, (26.5%) antecedentes de tabaquismo; 6, (17,6%) FA; y 2, (5.9%) presentaron ICC. (Tabla 1)

TABLA 1: DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON Y SIN TRATAMIENTO TROMBOLITICO

	N	%
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	17	50%
DIABETES MELLITUS	12	35.3%
DISLIPIDEMIA	9	26.5%
TABAQUISMO	9	26.5%
FIBRILACIÓN AURICULAR	6	17.6%
INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA	2	5.9%

11 (32.4%) pacientes presentaron valores de 6 a 11 puntos; 20 (58.8%) de 12 a 18 puntos y 3 (8.8%) presentaron > 18 puntos, según la escala de NIHSS medida esta al ingreso.

A continuación se muestran los porcentajes y número de pacientes con ictus valorados con la escala de Rankin al ingreso, a los 7 y 90 días (Tabla 2,3 y 4).

TABLA 2: PORCENTAJE Y NÚMERO DE PACIENTES CON ICTUS VALORADOS CON LA ESCALA DE RANKIN AL INGRESO.

Discapacidad ligera (2)	Discapacidad moderada (3)	Discapacidad moderadamente severa (4)	Discapacidad severa (5)
n: 1 (2.9%)	n: 7 (20.6%)	n: 16 (47.1%)	n : 10 (29.4%)

TABLA 3: PORCENTAJE DE LA ESCALA DE RANKIN A LOS 7 DÍAS EN PACIENTES CON ICTUS TRATADOS CON TROMBOLISIS

Asintomáticos (0) **Sin síntomas significativamente discapacitantes (1)** **Ligera discapacidad (2)**	**Discapacidad moderada y discapacidad moderadamente severa (3-4)**	**Muerto (6)**
n: 24 (70.5%)	n: 8 (23.5%)	n: 2 (5.9%)

TABLA 4: PORCENTAJE Y NÚMERO DE PACIENTES CON ICTUS VALORADOS CON LA ESCALA DE RANKIN A LOS 90 DÍAS TRATADOS CON TROMBOLISIS.

Asintomático (0)	**Sin Síntomas Significativamente Discapacitantes (1)**	**Ligera Discapacidad (2)**	**Discapacidad Moderada (3) Discapacidad Moderadamente Severa (4)**
n: 9 (28.1%)	n: 10 (31.2%)	n: 9 (28.1%)	n: 4 (12.5%)

En la siguiente tabla se analizan las correlaciones entre factores de riesgo modificables y no modificables y escala de Rankin Modificada al ingreso, a los 7 días y 90 días postrombolisis, mediante el coeficiente de correlación intraclase y rho de Pearson ($p>0.05$). (tabla 5).

TABLA 5: LAS CORRELACIONES CON LOS FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES TRATADOS CON TROMBOLISIS FUERON:

	FACTORES DE RIESGO					
	CCI					
ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (n=34)	**HTA**	**DIABETES MELLITUS**	**DISLIPIDEMIA**	**FA**	**TABAQUISMO**	**ICC**
Ingreso	0.92	0.95	0.82	0.86	1	1
7 días	0.82	1	1	0.86	0.96	0.97
90 días	1	1	1	0.87	0.82	1

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (n=34)	EDAD (rho de Pearson)	GENERO CCI
Ingreso	(0.28)	0.8
7 días	(0.10)	1
90 días	(0.12)	0.9

Al realizar la comparación de la escala de Rankin modificada existe diferencias de medias antes del tratamiento, a los 7 días (p=0.00), y a los 90 días (p=0.00). Sin embargo no existe diferencias de medias en la comparación entre los 7 y 90 días (p=0.94). (Tabla 6)

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ALTEPLASE, EVALUADA CON LA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (ANTES, A LOS SIETE Y NOVENTA DÍAS DE LA INTERVENSIÓN) Y CORRELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL AGUDA ISQUEMICA, PREVIOS, EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL METROPOLITANO, DURANTE EL PERIÓDO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2007 Y DICIEMBRE 2012.

TABLA 6: COMPARACIÓN DE LA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA ANTES A LOS 7 Y 90 DIAS DESPUÉS DE LA TROMBOLISIS

PROMEDIO	PROMEDIO	F	(p)
ANTES DEL TRATAMIENTO	7 DIAS DESPUES DEL TATAMIENTO	2.4	0.00
4.03	1.71		
ANTES DEL TRATAMIENTO	90 DIAS DESPUES DEL TRATAMIENTO	1.66	0.00
4.03	1.59		

Prueba de comparación Scheffe

7. DISCUSIÓN

El aumento en la magnitud y en la gravedad de las enfermedades vasculares, ha sobrepasado todas las expectativas, particularmente en América Latina, en donde el problema creció en forma tan rápida que puede considerarse una epidemia.

Sin embargo en lo que a países en vías de desarrollo se refiere, como es el caso del contexto latinoamericano, es clara la ausencia de estudios epidemiológicos de campo con una adecuada metodología.

Para que un paciente con enfermedad cerebro vascular aguda se beneficie de las nuevas terapéuticas, que deben ser iniciadas dentro de las primeras horas, los médicos deben estar preparados para su diagnostico.

Los médicos interesados en el manejo e investigación de pacientes con Enfermedad cerebro vascular deben distinguir entre sus dos formas, isquémica versus hemorrágica y diferenciar los subtipos y variedades etiológicas que pueden diferir en su manejo.

Algunas características clínicas pueden sugerir que se trata de un evento hemorrágico o isquémico, sin embargo estos datos no son específicos y no aseguran un diagnóstico correcto, aún con el uso de escalas específicas. Una identificación precisa del tipo de Ictus es crítica para el manejo inicial de estos pacientes.

Se debe administrar trombolisis en pacientes con Ictus isquémico debido a que su fisiopatología es ocasionada a la formación de un trombo en un vaso sanguíneo. A pesar de haber sido utilizada de forma esporádica en los últimos 50 años, la evidencia de la efectividad de la terapia trombolítica solo ha sido constatada recientemente después de la revisión sistemática de los resultados de 12 de los 14 ensayos clínicos controlados realizados en la era post-TC, que sugieren que, aunque la terapia trombolítica con activador del plasminógeno tisular humano recombinante, está asociada con unos 70 casos sintomáticos de hemorragia intracraneal (cerca de 50 fatales) por cada 1000 pacientes tratados, su uso está relacionado con mayor supervivencia libre de dependencia entre los 3 y 6 meses posteriores al infarto cerebral.[30]

Sin embargo el rt-PA intravenoso ha demostrado ser útil en estudios doble ciego. En principio, la terapia trombolítica deberá realizarse siempre en un hospital con recursos humanos y técnicos para un control y monitorización adecuados de pacientes sometidos a este tratamiento. Esto implica la posibilidad de vigilancia continuada por un neurólogo, la presencia de un neurocirujano localizado, y recursos para el diagnóstico y tratamiento de complicaciones hemorrágicas.

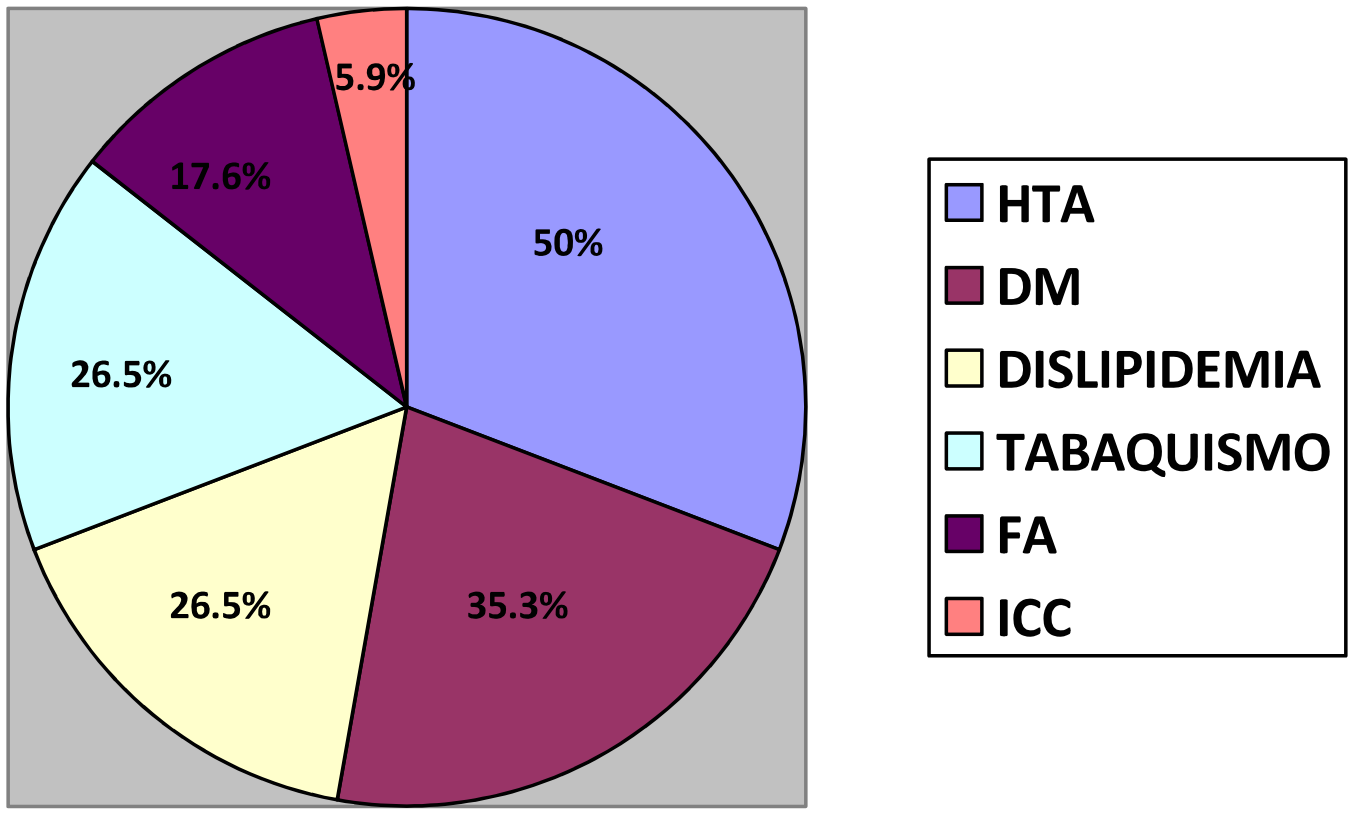
En el estudio de cohorte histórica; analítico, observacional que propongo, en donde no existe grupo control con una población de estudio de apenas 34 pacientes, las limitaciones y

---

[30] García-Santibáñez Rocío; Bjerre Christian; Santibáñez Valeria; Bernabé Carolina, Santibáñez-Vásquez Rocío; Activador del Plasminógeno tisular, realidad actual. Estudio transversal retrospectivo entre los años 2007-2009 en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo; Rev S.E.N.(Ecuador); Volumen 20, Número 1-3, 2011.

los posibles sesgos estadísticos son posibles, sin embargo se describe una recuperación funcional con trombolisis administrada hasta 4.5 horas de iniciado los síntomas del Ictus.

DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON Y SIN TRATAMIENTO TROMBOLITICO



Existe una predominancia de la enfermedad en el sexo masculino y en el sexto decenio de vida, la gran prevalencia de hipertensión arterial como principal factor de riesgo modificable concuerda con otras publicaciones nacionales e internacionales.

La gran prevalencia de esta variable puede ser explicada por varios factores entre ellos hábitos dietéticos e índices de masa corporal altos. La D.M se encuentra en segundo lugar

en prevalencia y esto se vuelve especialmente importante si se considera la posibilidad de que una gran parte de estos pacientes padezca de síndrome metabólico, lo que aumentaría 2.5 veces el riesgo de sufrir ictus en comparación a la población en general.

Así que, los resultados que se presentan en este estudio basados en pacientes tratados en un hospital privado demostraron los siguientes factores de riesgo, siendo, la HTA (50%) el factor de riesgo modificable más importante; seguido de la D.M (35,3%); Dislipidemia (26,5%); antecedentes de tabaquismo (26.5%); FA (17,6%); y ICC (5.9%); lo que es comparable con estudios extranjeros como ECASS III en donde de los 418 pacientes del grupo que recibió trombolisis 62.4% eran hipertensos, 14.8% diabéticos y 12.7% con Fibrilación Auricular y en el grupo control 62.8% hipertensos, 16.6% diabéticos y 13.6% con fibrilación auricular; de igual forma dentro del estudio ECASS II del total de pacientes que recibieron tratamiento con trombolisis 52.8% presentaron HTA; 21.3% D.M; 21.8% F.A y dentro del grupo control 50.1 % eran hipertensos; 21.0% diabéticos y 25.3% presentaron F.A.[31]

En otro estudio hecho en Latinoamérica (Chile) tenemos que de los 19 pacientes tratados con trombolisis el 73.7% eran hipertensos, 15.8 % diabéticos, 21.1% presentaban dislipidemia y el 5% tenía fibrilación auricular.[32]

---

[31] Bluhmki Erich, Chamorro Angel, Dávalos Antoni, Machnig Thomas, Sauce Cristopher; et al; Stroke Tratament With Alteplase given 3.0-4.5 hours after onset of acute Ischaemic Stroke (ECASS III): (Alemania, Francia, España Suiza) additional outcomes and subgroups analysis of a randomised controlled trial; *Lancet Neurol;* 2009; 8; 1995-102.

[32] Figueroa-Reyes Tatiana; Sáez David; Mansilla Eloy; Sánchez Rodrigo; Nogales-Gaete Jorge; Delgado Iris; Experiencia de trombolisis sistematizada en infarto cerebral agudo en un hospital público de Chile; *Rev Med Chile* (Chile); 2011; 139; 1118-1127.

El análisis mediante el coeficiente de correlación intraclase demuestra una alta y demasiado alta correlación entre los factores de riesgo modificables y no modificables estudiados y los valores de la escala de Rankin Modificada medida al ingreso, a los 7 días y 90 días postrombolisis sin embargo esto se compara con lo que nos dice el estudio de ECASS III en donde apoya el uso de trombolisis a través de una amplia gama de los subgrupos de pacientes con diabetes, accidente cerebrovascular previo, hipertensión, tabaquismo, el uso de fármacos antiplaquetarios, y fibrilación auricular.

Esto de igual forma se compara con un estudio retrospectivo de 957 pacientes, en donde la presencia de factores de riesgo como HTA, D.M, hipercolesterolemia y ataques isquémicos transitorios se distribuía por igual, por lo que se evidenció eficacia en el tratamiento trombolítico asociado aun un mejoramiento clínico con una puntuación de ≤ 2 en la escala de Rankin modificada.

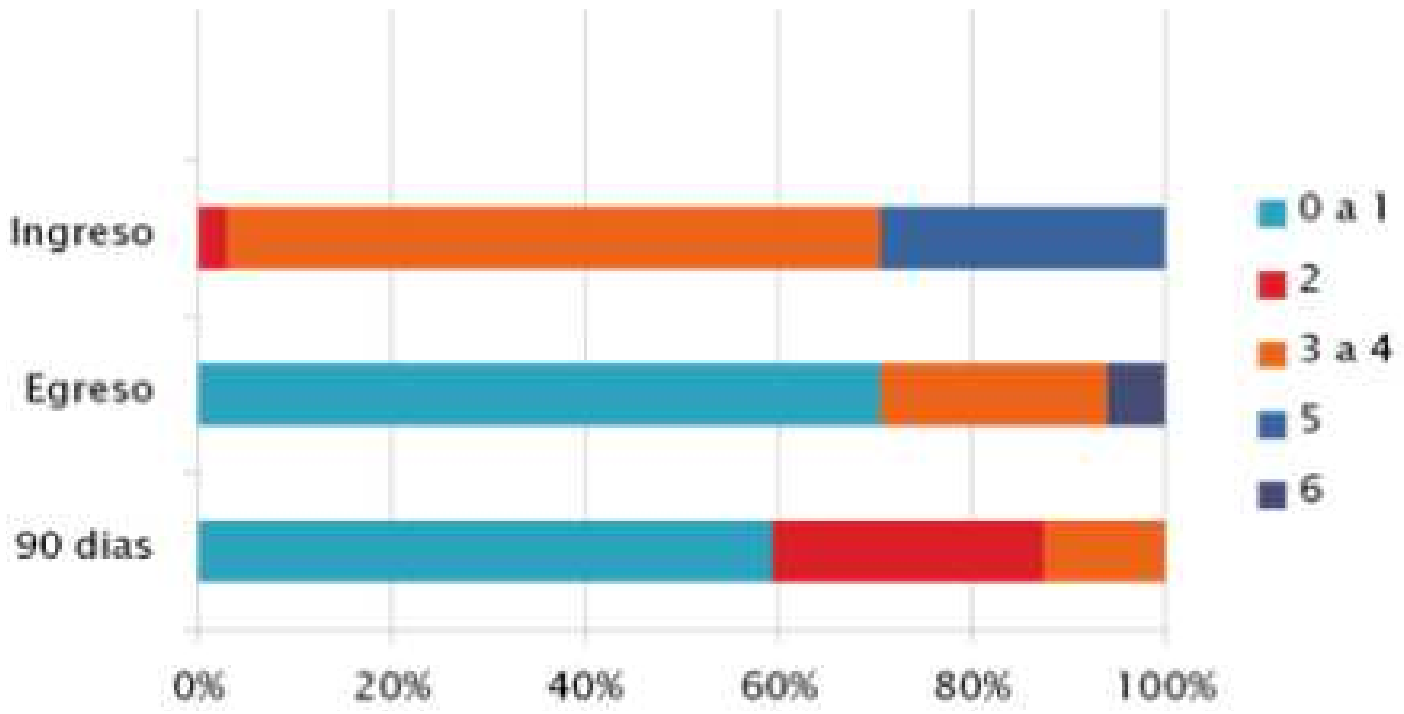
Es necesario insistir y dejar en claro que la muestra es muy pequeña susceptible a sesgos estadísticos. De los 34 pacientes tratados con trombolisis 58.8% presentaron NIHSS de 12 a 18 puntos, y valores de la escala de RANKIN 3, 4 y 5. Resultados similares se encontraron en el estudio ECASS III en donde la mediana de puntaje NIHSS de ingreso es de 12 puntos.

Al realizar la evaluación a los 7 días del tratamiento con trombolisis, se observa mejoría del déficit neurológico con mayoría en Rankin 0 y 1. Sin embargo 2 pacientes fallecen al segundo y tercer día de administrado el rt-PA, con Rankin al ingreso de 5 y 4 respectivamente.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ALTEPLASE, EVALUADA CON LA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (ANTES, A LOS SIETE Y NOVENTA DÍAS DE LA INTERVENSIÓN) Y CORRELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL AGUDA ISQUEMICA, PREVIOS, EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL METROPOLITANO, DURANTE EL PERIÓDO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2007 Y DICIEMBRE 2012.

A los 90 días del tratamiento trombolítico los datos obtenidos de la evolución de la Escala de Rankin varían favorablemente en comparación con los encontrados al ingreso y 7 días. En el estudio ECASS III el resultado final fue una puntuación de 0 ó 1 favorable para el tratamiento trombolìtico.

PORCENTAJE DE PACIENTES AL INGRESO, 7 Y 90 DÍAS, VALORADOS CON LA ESCALA DE RANKIN.



En el NINDS 2 presento mejorías significativas a los 3 meses en todas las escalas, ECASS I en su análisis estadístico global demostró un resultado favorable al tratamiento mRS (p=0.044), NIHSS (p=<0.001).

ECAAS III, informa de un beneficio en la escala modificada de Rankin 0-1 a los 3 meses a favor de la fibrinólisis aplicada entre 3 y 4.5 horas desde el inicio de los síntomas con OR

1.34 (1.02-1.76). De igual en el estudio Latinoamericano el cual nos muestra mejoría clínica valorada con la escala estudiada al egreso y a los 90 días. (Rankin < 2). [33]

Hay que tomar en cuenta que en el presente estudio no se analizan datos sobre hallazgos de imagen, únicamente se toma en cuenta la clínica medida con la escala ya mencionada.

No existen datos que determinen el costo directo o indirecto de la enfermedad en el Ecuador, pero es correcto pensar que si se crean programas de prevención de ictus, enfocados en enfrentar los principales factores de riesgo, definitivamente se ahorraran muchos recursos, para obtener un análisis más profundo de la epidemiología ecuatoriana en cuanto al Ictus, futuras investigaciones deberían utilizar un modelo prospectivo de estudio, evaluando las distintas variables a las que se ve expuesta la sociedad.

Como punto final se debe afirmar que aunque se evidencia que este tratamiento es muy útil, aun falta mucho para poder implementarlo en casas de salud publica donde es necesario implementar unidades de ictus que cumplan con todos los requerimientos necesarios para el tratamiento adecuado de la enfermedad; que se puedan efectuar los exámenes diagnósticos todos los días del año a cualquier hora y que el personal encargado del cuidado del paciente, se encuentre especialmente instruido en el tratamiento rápido del Ictus.

---

[33] Bluhmki Erich, Chamorro Angel, Dávalos Antoni, Machnig Thomas, Sauce Cristopher; et al; Stroke Tratament With Alteplase given 3.0-4.5 hours after onset of acute Ischaemic Stroke (ECASS III): (Alemania, Francia, España Suiza) additional outcomes and subgroups analysis of a randomised controlled trial; *Lancet Neurol;* 2009; 8; 1995-102.

En los hospitales una vez abordados estos problemas, se podría implementar este tratamiento, que si bien puede resultar costoso, es capaz de detener y revertir una posible discapacidad, hecho que a largo plazo resulta favorecedor, no solo para la salud del paciente, si no para el desarrollo económico de la sociedad.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La trombolisis es eficaz como tratamiento trombolitico hasta 4.5 horas de iniciados los síntomas. La incapacidad funcional es mínima a los 90 días, valorada con la escala de Rankin Modificada.

- Independientemente de los factores de riesgo modificables y no modificables el paciente es beneficiado de dicha terapia.

- En este estudio se encuentran resultados muy semejantes a los reportados en países de Sudamérica, y el resto del mundo sobre la HTA como factor de riesgo muy relevante. Esto demuestra lo importante que es promover la realización de estudios propios, que nos permiten reconocer nuestras particularidades y así intervenir sobre factores de riesgo modificables con adecuados programas de atención y prevención sanitaria.

- Se deberían realizar estudios complementarios en los que se analicen datos de imagen con datos clínicos; con una muestra mucho más grande obtenida en pacientes de varias casas de salud en los que se realicen trombolisis.

- Es muy importante realizar un estudio de trombolisis en nuestro medio en el que se indique comparaciones de las escalas existentes para el diagnóstico del Ictus, su eficacia clínica y su exhaustiva valoración.

9. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

- Dentro de las limitaciones del estudio el tamaño de la muestra es únicamente de 34 pacientes que fueron ya tratados con trombolisis, por lo que al realizar un análisis estadístico no se puede valorar eficacia del tratamiento sin antes compararlo con placebo u otro trombolitico.

- Al realizar una revisión del registro SIECV- SITS del Ictus, dependíamos de la apreciación de los médicos, por lo que puede existir un sesgo estadístico.

- Dentro de las fortalezas, el apoyo brindado por parte de los tutores y personal del Hospital Metropolitano fue mayor siendo este tema de importancia en mortalidad y morbilidad a nivel mundial.

- Con este estudio queda marcada la base de investigación para futuros estudios de trombolisis en el Ecuador.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Acheampong Paul; Ford Gary; Pharmacokinetics of alteplase in the treatment of ischaemic stroke; *Expert Opin Drug Metab Toxicol* (England); 2012; 8(2); 271-81.

2. Albers Gregory; Amarenco Pierre; Easton J. Donald; Sacco Ralph; Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition); *Chest;* 2008; 133; 630-669.

3. Arenillas Juan F; Sandoval Patricio; Pérez de la Ossa Natalia; Millán Mónica; The Metabolic Syndrome Is Associated With a Higher Resistance to Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Women Than in MenThrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Women Than in Men (USA); *Stroke* 2009, 40; 344-349.

4. Baker William; Thrombolytic Therapy: State-of-the-Art Review; *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* (California); 2002; 8(4); 291-314.

5. Bluhmki Erich, Chamorro Angel, Dávalos Antoni, Machnig Thomas, Sauce Cristopher; et al; Stroke Tratament With Alteplase given 3.0-4.5 hours after onset of acute Ischaemic Stroke (ECASS III): (Alemania, Francia, España Suiza) additional outcomes and subgroups analysis of a randomised controlled trial; *Lancet Neurol;* 2009; 8; 1995-102.

6. Castaño Carlo; Dorado Laura; Guerrero Cristina; Millan Mónica, Gomis Meritxell; Castellanos Mar MD; et al; Mechanical Thtombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlussions of the anterior circulation; A pilot study; *Stroke* (Spain); 2010; 41(8); 1836-1840.

7. Chacón Raham; Uribe Carlos; Berrío Alfredo; Salinas Fabio; Celis Jorge; Enfermedad Cerebrovascular; Guías de Practica Clinica basadas en la evidencia; Proyecto ISS – ASCOFAME (Colombia); 1996.

8. Di Legge Silvia; Koch Giacomo; Diomedi Marina; Stanzione Paolo; Sallustio Fabrizio; Review Article Stroke Prevention: Managing Modifiable Risk Factors; *Stroke Research and Treatment* (Italy); 2012; 2012(2012); 1-15.

9. Figueroa-Reyes Tatiana; Sáez David; Mansilla Eloy; Sánchez Rodrigo; Nogales-Gaete Jorge; Delgado Iris; Experiencia de trombolisis sistematizada en infarto cerebral agudo en un hospital público de Chile; *Rev Med Chile* (Chile); 2011; 139; 1118-1127.

10. Fuentes B, Masjuan J, de Leciñana MA, Simal P, Egido J, Díaz-Otero F, et al; Benefits of Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke related to extra cranial internal carotid dissection. Dream or reality?; *Int J Stroke* (Spain); 2012; 7(1); 7-13.

11. García-Santibáñez Rocío; Bjerre Christian; Santibáñez Valeria; Bernabé Carolina, Santibáñez-Vásquez Rocío; Activador del Plasminógeno tisular, realidad actual. Estudio transversal retrospectivo entre los años 2007-2009 en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo; Rev S.E.N.(Ecuador); Volumen 20, Número 1-3, 2011.

12. Goldstein Larry; Adams Robert; Alberts Mark; Appel Lawrence; Brass Lawrence; Hart Robert; et al; Primary Prevention of Ischemic Stroke; *Circulation* (USA); 2006; 113; 873-923.

13. Henri MH Spronk; Danielle van der Voort; and Hugo ten Cate; Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex Relationship; *Thrombosis Journal* (Netherlands)*;* 2004; 2(12); 1-10

14. Hernández Roberto; Fernández Carlos; Baptista Pilar; Metodología De La Investigación, Editorial McGraw-Hill Interamericana; Tercera Edicion, 2003.

15. J. Latour-Péreza; y P. Galdos Anuncibayb; Thrombolysis in acute ischemic stroke in centers lacking a stroke unit: referral to reference center or on-site treatment; *Elsevier* (Spain); 2011; 36(5); 324 – 328.

16. Keris Valdis; Rudnicka Svetlana; Vorona Vladimirs; Enina Gertrude; Tilgale Biruta; Fricbergs Juris; Combined Intraarterial/Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke; *AJNR Am J Neuroradiol* (Letonia); 2001; 22; 352–358.

17. Millán Mónica; Dorado Laura; Dávalos Antoni; Fibrinolytic Therapy in Acute Stroke; *Curr Cardiol Rev*; 2010; 6(3); 218–226.

18. Montaner J., Álaverz Sabin J.; La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español; *Neurologia*; 2006; 21(4); 192 - 202.

19. Pineda E. B.; De Alvarado E. L.; De Canales H.; Metodología De La Investigación; Manual para el desarrollo de personal de salud; Serie PALTEX para Ejecutores de Programas de Salud N° 35; 1994.

20. R.G. Nogueira; L.H. Schwamm; and J.A. Hirsch; Endovascular Approaches to Acute Stroke, Part 1: Drugs, Devices, and Data; *AJNR* (USA); 2009; 30; 649-661.

21. Rodríguez López A. J.; Cuba Hospital Clínico Quirúrgico Docente «Amalia Simoni Argilagos» Camagüey; Factores determinantes del pronóstico en el ictus isquémico en Cuba; *Mapfre Medicina* (Cuba); 2005; 16(1); 15-23.

22. Satu Mustanoja, Atte Meretoja, Jukka Putaala, Outcome by Stroke Etiology in Patients Receiving Thrombolytic Treatment. Descriptive Subtype Analysis. *Stroke.* 2011; 42:102-106.

23. Scheperjansa Filip; Pekkolab Johanna; Mustanojaa Satu; Putaala Jukka; Marjaana Tiainena; Ollilaa Leena; et al; IV Thrombolysis-Bridging and Endovascular Treatment for Occlusive Internal Carotid Artery Dissection with Tandem Occlusion; *Case Reports in Neurology* (Finland); 2012; 4; 4 – 13.

24. Segura Tomás; Calleja Sergio; Jordan Joaquin; Spain Recommendations and treatment strategies for the management of acute ischemic stroke; *Expert Opin.Pharmacother* (Spain), 2008; 9(7); 1071 – 1085.

25. Sicard Kenneth; and Fisher Marc † †; Emerging drugs for acute ischemic stroke; *Expert Opinion on Emerging Drugs* (USA); 2009; 14 (1); 33 - 42

26. Tedgui Alain; The role of inflammation in atherothrombosis: implications for clinical practice; *Vasc Med* (France); 2005; 10(1); 45 – 53.

27. Turren José; Talledo Leandro; González Angel; Gundián José; Remuñá*n* Carmen*;* Comportamiento y Manejo de la Enfermedad Cerebrovascular en una Unidad de Cuidados Intensivos; *Rev Cub Med Int Emerg* (Cuba); 2004; 3(2); 32-43.

28. Varona Arche José Felipe; Ictus en el paciente adulto joven. Etiología y pronóstico a largo plazo; Tesis Doctoral; Madrid; 2003; 1 -170.

29. Wang H.; Wang D.; Fraser K.; Swischuk J.; Elwood P.; Emergent Combined Intracranial Thrombolysis and Carotid Stenting in the Hyperacute Management of Stroke Patients with Severe Cervical Carotid Stenosis; *AJNR* (USA); 2007; 28; 1162-1166.

30. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E; Trombolisis para el accidente cerebrovascular isquémico agudo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.

31. Werner Hacke; Markku Kaste; Erich Bluhmki; Miroslav Brozman; Antoni Dávalos; Donata Guidetti; et al; Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke; *N Engl J Med* (Germany); 2008; 359; 1317-1329.

ANEXOS

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ALTEPLASE, EVALUADA CON LA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (ANTES, A LOS SIETE Y NOVENTA DÍAS DE LA INTERVENSIÓN) Y CORRELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL AGUDA ISQUEMICA, PREVIOS, EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL METROPOLITANO, DURANTE EL PERIÓDO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2007 Y DICIEMBRE 2012.

TABLA I

CLASIFICACION DEL INFARTO CEREBRAL: CORRELACION DE SINDROMES CLINICOS, TERRITORIO Y ETIOLOGÌA

Tipos de infarto cerebral	Síntomas y signos	Territorio	Causas
Infartos lacunares (LACI)	Déficit motor puro. Déficit sensitivo puro. Déficit sensitivo motor. Ataxia-hemiparesia. Disartria-mano torpe	Ganglios basales. Protuberancia	Lipohialinosis. Microateromas
Infartos totales de la circulación anterior (TACI)	Disfunción cerebral cortical (afasia, discalculia, alteraciones visuoespaciales). Hemianopsia homónima. Déficit motor y/o sensitivo, por lo menos en dos regiones (cara, miembro superior o inferior)	Territorio superficial y profundo de ACM y ACA. Territorio superficial y profundo de ACM	Embolia. Trombosis
Infartos parciales de la circulación anterior (PACI)	Dos o tres componentes del TACI. Disfunción cerebral cortical Déficit sensitivo motor más limitado que LACI (p. ej. monoparesia)	Porción superior e inferior de la ACM	Embolia. Trombosis
Infartos de la circulación posterior (POCI)	Afectación ipsilateral de uno o más nervios craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral (síndrome alterno). Alteraciones de la mirada conjugada, alteraciones oculares nucleares o intemucleares. Síndrome cerebeloso. Hemianopsia homónima uni o bilateral	Territorio vertebrobasilar: Cerebelo Tronco encefálico Lóbulos occipitales	Embolia. Trombosis

E. Diez Tejedor; Clasificación de las Enfermedades Cerebrovasculares; Acta Neurol (Colombia); 2001; 17(4); 342.

ANEXO I

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE TRATAMIENTO TROMBOLITICO CON rtPA

Main inclusion criteria

Acute ischemic stroke

Age, 18 to 80 years

Onset of stroke symptoms 3 to 4.5 hours before initiation of study-drug administration

Stroke symptoms present for at least 30 minutes with no significant improvement before treatment

Main exclusion criteria

Intracranial hemorrhage

Time of symptom onset unknown

Symptoms rapidly improving or only minor before start of infusion

Severe stroke as assessed clinically (e.g., NIHSS score >25) or by appropriate imaging techniques*

Seizure at the onset of stroke

Stroke or serious head trauma within the previous 3 months

Combination of previous stroke and diabetes mellitus

Administration of heparin within the 48 hours preceding the onset of stroke, with an activated partial-thromboplastin time at presentation exceeding the upper limit of the normal range

Platelet count of less than 100,000 per cubic millimeter

Systolic pressure greater than 185 mm Hg or diastolic pressure greater than 110 mm Hg, or aggressive treatment (intravenous medication) necessary to reduce blood pressure to these limits

Blood glucose less than 50 mg per deciliter or greater than 400 mg per deciliter

Symptoms suggestive of subarachnoid hemorrhage, even if CT scan was normal

Oral anticoagulant treatment

Major surgery or severe trauma within the previous 3 months

Other major disorders associated with an increased risk of bleeding

Werner Hacke; Markku Kaste; Erich Bluhmki; Miroslav Brozman; Antoni Dávalos; Donata Guidetti; et al; Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke; N Engl J Med (Germany); 2008; 359; 1317-1329.

ANEXO II

Registro SIECV-SITS del Ictus

Forma de identification del paciente

(Para uso interno exclusivo. Esta información no se debe incluir en el FRC)

Información del Paciente		
Nombre del paciente		
Apellido del paciente		
Fecha de nacimiento	Día-Mes-Año	
No. de Seguridad Social /Identificación Personal única		
Sexo	Hombre ☐	Mujer ☐
Teléfono del paciente		
Teléfono celular del paciente		
Persona para contactar al paciente	Nombre	Tel/cel
No de expediente tratamiento SITS No (NET) (provisto por la base de datos)		

Registro SIECV-SITS del Ictus - Forma de Registro de Caso (FRC)

Todos los pacientes con ictus (no para trombolisis i.v.) – Versión de protocolo mínimo

2.1 Identificación del Centro

Nombre del Centro (Hospital)		
Persona que completa el FRC	Nombre	Título
	E-mail	

2.2 Identificación del Paciente *(complete esto siempre en el FRC, aún cuando no se use en base de datos)*

Datos del Paciente	Edad (años)	Hombre ☐	Mujer ☐
No de expediente de tratamiento SITS (NET) (provisto por la base de datos)			

2.3 Tipo de intervención aguda

Sin intervención específica		☐
Trombolisis I.v.– *Use la forma de protocolo de trombolisis I.v.*		
Unidad de ictus- UCI		☐
Trombolisis I.A.		☐
Trombectomía		☐
Hemicraniectomía		☐
Carotidea endarterectomía		☐
Angioplastia con stent intracraneal		☐
Angioplastia con stent extracraneal		☐
Cualquier otra intervención específica	☐	Cuál:

2.4 Logística

Inicio del ictus (si es desconocido, mejor estimado)	D-M-A*	HH:MM** (24 h)	Inicio del ictus es desconocido ☐
Arrivo al hospital	D-M-A	HH:MM (24 h)	

2.5 Puntuación de la escala de Rankin Modificada? *(antes del inicio del evento)*

0. Totalmente asíntomático	☐
1. Sin síntomas significativamente incapacitantes	☐
2. Ligera incapacidad, pero no requiere ayuda considerable de otra persona, puede caminar	☐
3. Discapacidad moderada, requiere ayuda de otra persona, puede caminar	☐
4. Discapacidad moderadamente severa, requiere ayuda de otra persona, no puede caminar	☐
5. Discapacidad severa, encamado	☐
9. Desconocido	☐

Incapacidad previa (Rankin Modificada 0-5) tiene una causa diferente al ictus	Si ☐	No ☐	Desconocido ☐

2.6 Tipo de ictus

1. Infarto isquémico	☐
2. Hemorrágia	☐
3. AIT	☐
9. Desconocido (ejemplo, no se realizó toma de imagen)	☐

2.7 Actual Participación en un ECA del ictus

Estudio de prevención	☐ Cuál:	Estudio del ictus agudol	☐ Cuál:
Otro Estudio	☐ Cuál:	Estudio desconocido	☐
Sin participación en ningún estudio	☐		

1 **Severidad del ictus*** de ser posible utilice NIHSS *(última página)* al inicio (Opcional)**	
0. Sin déficit neurológico	☐
1. Déficit neurológico ligero *(Correspondiente a NIHSS 0-5)*	☐
2. Déficit neurológico moderado *(Correspondiente a NIHSS 6-11)*	☐
3. Déficit neurológico moderadamente severo *(Correspondiente a NIHSS 12-18)*	☐
4. Déficit neurológico severo *(Correspondiente a NIHSS >18)*	☐
Puntuación total NIHSS	:
No puntuación dada	☐

2 **Factor de riesgo anterior al inicio del ictus (Opcional)**				
Factor de riesgo	**Explicación**	**Si**	**No**	**Desconocido**
Hipertensión	Diagnóstico de hipertensión	☐	☐	☐
Diabetes	Diagnóstico de diabetes	☐	☐	☐
Hiperlipidemia	Diagnóstico de hiperlipidemia	☐	☐	☐
Tabaquismo +	Fumador al momento del establecimiento del ictus	☐	☐	☐
Ex Fumador	Ex Fumador, lo abandonó antes del establecimiento del ictus	☐	☐	☐
Ictus previo anterior a 3 meses	Diagnóstico previo del ictus (basado en síntomas clínicos)	☐	☐	☐
Ictus previo en el lapso de 3 meses	Diagnóstico previo del ictus (basado en síntomas clínicos) dentro de los últimos 3 meses	☐	☐	☐
IAT previa/Amaurosis fugax	Diagnóstico previo de IAT o Amaurosis fugax	☐	☐	☐
Fibrilación auricular	Diagnóstico de fibrilación auricular (permanente o paroxística)	☐	☐	☐
Insuficiencia cardíaca congestiva	Diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva	☐	☐	☐

Datos del egreso o 7 días			
Egreso antes de los 7 días	☐	D-M-A	HH:MM (24 h)
7 días	☐		

Severidad del ictus* de ser posible utilice NIHSS *(última página)* al egreso/7 (Opcional)**	
0. Sin déficit neurológico	☐
1. Déficit neurológico ligero *(Correspondiente a NIHSS 0-5)*	☐
2. Déficit neurológico moderado *(Correspondiente a NIHSS 6-11)*	☐
3. Déficit neurológico moderadamente severo *(Correspondiente a NIHSS 12-18)*	☐
4. Déficit neurológico severo *(Correspondiente a NIHSS >18)*	☐
Puntuación total NIHSS	:
No puntuación dada	☐

Diagnóstico del inctus al egreso (CIE 10):			
Ataque isquémico transitorio (AIT)	AIT de Arteria Vertebral (circulación posterior)	G45.0	
	AIT de arteria carotidea (circulación anterior)	G45.1	
	AIT Múltiple/bilateral	G45.2	
	Amaurosis fugax/ Ceguera Monocular	G45.3	
	AIT, sin poderse especificar	G45.9	
Infarto isquémico	Infarto cerebral , enfermedad de grandes vasos con estenosis carotídea significativa (>50% NASCET)	I63.0	
	Infarto cerebral, otra enfermedad de grandes vasos	I63.3	
	Infarto cerebral, émbolo cardíaco	I63.4	
	Infarto cerebral, vasos pequeños/lacunar	I63.5	
	Infarto cerebral, trombosis de seno venoso	I63.6	
	Infarto cerebral, otros/ causas poco comunes	I63.8	
	Infarto cerebral, múltiple/ causa desconocida	I63.9	
Hemorrágia	Hemorragia intracerebral profunda en hemisferio cerebral	I61.0	
	Hemorragia intracerebral superficial en hemisferio cerebral	I61.1	
	Hemorragia del tallo cerebral	I61.2	
	Hemorragia Cerebelar	I61.4	
	Hemorragia Intraventricular	I61.5	
	Hemorragia Intrancerebral, localización múltiple	I61.6	
	Hemorragia Intrancerebral, otro tipo	I61.8	
	Hemorragia Intrancerebral, tipo desconocido	I61.9	
Hemorragia subaracnoidea	Sin Especificar	I60.9	
Territorio vascular involucrado	Anterior ☐ Posterior ☐ Derecho ☐ Izquierdo ☐		
Otro diagnóstico (no ictus)	Proporcionar código CIE 10 si el diagnóstico no es un ictus		

3/07/2009 *Spanish* – 3

4.1 Datos del egreso o 7 días – Seguimiento a los 3 meses

Puntuación de la escala de Rankin Modificada	7 días/egreso	3 meses
0. Totalmente asintomático	☐	☐
1. Sin síntomas significativamente discapacitantes	☐	☐
2. Ligera discapacidad, pero no requiere ayuda considerable de otra persona, puede caminar	☐	☐
3. Discapacidad moderada, requiere ayuda considerable de otra persona, puede caminar	☐	☐
4. Discapacidad moderadamente severa, requiere ayuda considerable de otra persona, incapaz de caminar	☐	☐
5. Discapacidad severa, encamado	☐	☐
6. Muerte	☐	☐
7. Vivo Rankin Modificada desconocido	☐	☐
9. Desconocido	☐	☐

4.2 Eventos nuevos dentro de 3 meses

1. Ictus nuevo desde el egreso		☐
2. Infarto al miocardio desde el egreso		☐
3. Crisis epilepticas desde el egreso		☐
4. Otro evento:	Proporcionar CIE 10:	

4.3 Si muere, hora y causa de la muerte *(dentro de 3 meses)*

Fecha de la muerte (de no conocerse proporcione la mejor estimación)		D-M-A	HH:MM (24h)
Causa primaria de la muerte	1. Infarto cerebral		☐
	2. Hemorragia Cerebral		☐
	3. Infarto cerebral y hemorragia, no especificado		☐
	4. Infarto al miocardio		☐
	5. Embolia Pulmonar		☐
	6. Pneumonía		☐
	7. Otra causa vascular		☐
	8. Desconocido		☐
	9. Otra causa:	Proporcionar CIE 10:	

* Si no se sabe exactamente, proporcione el último día en que se supo que el paciente estuvo sin síntomas, o la mejor estimación de su estado físico

** De no conocerse con exactitud, indique la última vez que el paciente estuvo asintomático o no escriba nada

*** La puntuación de la severidad se validará por el uso paralelo de NIHSS, realizado por examinadores entrenados

.1

NIH – Escala de infarto cerebral (NIHSS)			
Explicación		Anterior al tratamiento	Al egreso o después de 7 días
1.a. Nivel de conciencia 0: Alerta 1: No alerta, pero atiende al mínimo estímulo 2: No alerta, requiere de estímulos continuos para atender 3: Coma			
1.b. Preguntas de orientación (pregunte al paciente el mes y su edad) 0: Contesta ambas correctamente 1: Contesta una correctamente 2: Ambas incorrectas			
1.c. Ordenes sencillas (Pida al paciente que abra/cierre los ojos & abrir/cerrar el puño) 0: Obedece ambas correctamente 1: Obedece una correctamente 2: Ambas incorrectas			
2. Orientación de la mirada (sólo movimiento ocular horizontal) 0: Normal 1: Parálisis parcial de la mirada 2: Paresia total de la mirada o desviación forzada de la mirada			
3. Prueba del campo visual 0: Sin pérdida de campo visual 1: Hemianopsia parcial 2: Hemianopsia completa 3: Hemianopsia bilateral (ceguera incluyendo ceguera cortical)			
4. Paresia facial (Pida al paciente que muestre los dientes/levante las cejas y apriete los ojos) 0: Movimiento simétrico normal 1: Parálisis menor (pliegue nasolabial aplanado, sonrisa asimétrica) 2: Parálisis parcial (parálisis total o casi total de la parte baja de la cara) 3: Parálisis completa de uno o ambos lados (ausencia de movimiento facial en la cara superior e inferior)			
5. Función motora – Brazo 0: Normal (extiende brazos a 90° (o 45°) durante 10 segundos sin bajarlos) 1: Lo eleva 2: Poco esfuerzo contra la gravedad 3: Sin esfuerzo contra la gravedad 4: Sin movimiento 9: No se puede examinar (articulación atrofiada o el miembro amputado) (no agregar puntuación)	**Derecho**		
	Izquierdo		
6. Función motora – Pierna 0: Normal (sostiene la pierna en posición de 30°durante 5 segundos sin moverla) 1: La eleva 2: Algo de esfuerzo contra la gravedad 3: Sin esfuerzo contra la gravedad 4: Sin movimiento 9: Inestable (Articulación atrofiada o miembro amputado) (no agregar puntuación)	**Derecho**		
	Izquierdo		
7. Ataxia del miembro 0: Sin ataxia 1: Presente en un miembro 2: Presente en dos miembros			
8. Sensorial (Use aguja para probar los brazos, piernas, tronco y cara- compare lado con lado) 0: Normal 1: Disminución en sensación de ligera a moderada 2: Pérdida sensorial de severa a total			
9. Congruencia del lenguaje (Pida al paciente que describa un cuadro, mencione artículos, lea enunciados) 0: Sin afasia 1: Afasia de ligera a moderada 2: Afasia severa 3: Mudo			
10. Disartria (Pida al paciente leer varias palabras) 0: Articulación normal 1: Palabras arrastradas de ligero a moderado 2: Casi ininteligible o incapaz de hablar 9: Intubado o con otra barrera física (no agregar puntuación)			
11. Extinción y distracción (Antes Desorientación) (Use doble estimulo visual o sensorial) 0: Normal 1: Distracción o extinción a estimulación simultanea y bilateral en una de las modalidades sensoriales 2: Semi-distracción severa o semi-distracción a más de una modalidad			
Puntuación Total			

ANEXO III

ESCALAS NEUROLÓGICAS

Escala de Rankin modificada

0	Asintomático
1	Incapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas, capaz de realizar su trabajo y actividad habituales
2	Incapacidad ligera: incapaz de realizar todas sus actividades previas, capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda.
3	Incapacidad moderada: requiere alguna ayuda, capaz de caminar sin ayuda de otra persona
4	Incapacidad moderadamente grave: incapaz de caminar sin ayuda, incapaz de atender sus necesidades sin ayuda
5	Incapacidad grave: limitado a la cama, incontinencia, requiere cuidados de enfermería y atención constante.
6	Muerte

Guía de Práctica Clínica para el Manejo de pacientes con Ictus en Atención Primaria; Ministerio de Salud y Plítica Social (Madrid;) 2009; 25

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ALTEPLASE, EVALUADA CON LA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (ANTES, A LOS SIETE Y NOVENTA DÍAS DE LA INTERVENSIÓN) Y CORRELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL AGUDA ISQUEMICA, PREVIOS, EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL METROPOLITANO, DURANTE EL PERIÓDO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2007 Y DICIEMBRE 2012.

NIHSS

Nivel de conciencia	Alerta	0	Pierna izquierda	No claudica. BM 5	0
	Somnoliento	1		Claudica. BM 4	1
	Estuporoso	2		Algún esfuerzo contra gravedad. BM 3	2
	Coma	3		Sin esfuerzo contra gravedad. BM 2-1	3
Preguntas LOC	Responde ambas correctamente	0		Ningún movimiento. BM 0	4
	Responde una correctamente	1	Pierna derecha	No claudica. BM 5	0
	Incorrecto	2		Claudica. BM 4	1
Órdenes LOC	Realiza ambas correctamente	0		Algún esfuerzo contra gravedad. BM 3	2
	Realiza una correctamente	1		Sin esfuerzo contra gravedad. BM 2-1	3
	Incorrecto	2		Ningún movimiento. BM 0	4
Mirada	Normal	0	Ataxia de miembros	Ausente	0
	Parálisis parcial de la mirada	1		Presente en una extremidad	1
	Desviación oculocefálica	2		Presente en dos extremidades	2
Campos visuales	Sin déficit campimétricos	0		Si está presente se localiza en:	
	Cuadrantanopsia	1		Brazo derecho (1: sí; 0: no)	
	Hemianopsia homónima	2		Brazo izquierdo (1: sí; 0: no)	
	Hemianopsia homónima bilateral, ceguera	3		Pierna derecha (1: sí; 0: no)	
Parálisis facial	Movimientos normales y simétricos	0		Pierna izquierda (1: sí; 0: no)	
	Paresia ligera	1	Sensibilidad	Normal	0
	Parálisis parcial	2		Hipoestesia ligera a moderada	1
	Parálisis completa	3		Hipoestesia severa o anestesia.	2
Brazo izquierdo	No claudica. BM 5	0	Lenguaje	Normal, sin afasia	0
	Claudica. BM 4	1		Afasia ligera a moderada	1
	Algún esfuerzo contra gravedad. BM 3	2		Afasia severa. Broca, Wernicke...	2
	Sin esfuerzo contra gravedad. BM 2-1	3		Afasia global o mutismo	3
	Ningún movimiento. BM 0	4	Disartria	Articulación normal	0
Brazo derecho	No claudica. BM 5	0		Ligera a moderada	1
	Claudica. BM 4	1		Severa o anartria	2
	Algún esfuerzo contra gravedad. BM 3	2	Extinción	Sin anormalidad	0
	Sin esfuerzo contra gravedad. BM 2-1	3		Parcial (sólo una modalidad afectada)	1
	Ningún movimiento. BM 0	4		Completa (más de una modalidad)	2

Sin deficit neurològico: 0; Deficit neurològico ligero: 0-5; D. moderado: 6-11; D.Moderado Severo: 12-18; D. Severo: >18.

Montaner J., Álaverz Sabin J.; La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español; Neurologia; 2006; 21(4); 192 - 202.

ANEXO IV

Niveles de Evidencia

Classification	Definition
Class I	Conditions for which there is evidence for and/or general agreement that the procedure or treatment is useful and effective
Class II	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment
Class IIa	The weight of evidence or opinion is in favor of the procedure or treatment.
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence or opinion.
Class III	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure or treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful
Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials
Level of evidence B	Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies
Level of evidence C	Consensus opinion of experts
Level of evidence for diagnostic recommendation A	Data derived from multiple prospective cohort studies that used a reference standard applied by a masked evaluator
Level of evidence for diagnostic recommendation B	Data derived from a single grade A study or one or more case–control studies or studies that used a reference standard applied by an unmasked evaluator
Level of evidence for diagnostic recommendation C	Consensus opinion of experts

Werner Hacke; Markku Kaste; Erich Bluhmki; Miroslav Brozman; Antoni Dávalos; Donata Guidetti; et al; Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke; N Engl J Med (Germany); 2008; 359; 1317-1329.

ANEXO V

Cuadro de comparación de los distintos estudios aleatorizados y controlados que utilizaron t-PA en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular en su fase aguda.

Estudio	n	Dosis	Tiempo	Resultado a 3 meses	Hemorragia IC
NINDS[15]	624	0,9 mg/kg	< 3 h	Positivo 39% vs 26%	6,4% vs 0,6%
ECASS[16]	620	1,1 mg/kg	< 6 h	No diferencia 36% vs 29%	20% vs 7%
ECASS 2[17]	800	0,9 mg/kg	< 6 h	No diferencia 40,3% vs 36,6%	8,8% vs 3,4%
ATLANTIS[18]	613	0,9 mg/kg	3-5 h	No diferencia 34% vs 32%	11,4% vs 4,7%

Federico Michel; Martin A. Nogues; Jorge J.Asconapè; Manuel Maria Fernando Pardal; Jose Biller; TRATADO DE NEUROLOGIA CLINICA 2003; 34; 445-454.

Todas las cifras a la izquierda pertenecen al t-PA y a la derecha al placebo n: numero de pacientes participantes en el estudio. NINDS empleó como objetivo primario una escala global mezcla de la escala de Barthel, Rankin, Glasgow y NIHSS. Los datos expuestos representan los pacientes con escala de Rankin modificada 0-1 a 3 meses de evolución. ECASS y ECASS 2 emplearon como objetivo primario una puntuación entre 0 y 1 en la escala de R. modificada a los 90 días. ATLANTIS empleo como objetivo primario una puntuación en la escala NIHSS 0-1 a 90 días.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ALTEPLASE, EVALUADA CON LA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (ANTES, A LOS SIETE Y NOVENTA DÍAS DE LA INTERVENSIÓN) Y CORRELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL AGUDA ISQUEMICA, PREVIOS, EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL METROPOLITANO, DURANTE EL PERIÓDO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2007 Y DICIEMBRE 2012.