

# Primeros casos del manejo agudo con trombolisis endovenosa del accidente cerebrovascular isquémico en la Clínica Internacional

Marco Huertas<sup>a,c</sup>, Nilton Custodio<sup>a,b,c</sup>, David Lira<sup>a,b,c</sup>, Alfonso Gallo<sup>d</sup>, Rosa Montesinos<sup>a,e</sup>, Liliana Bendezú<sup>a,c</sup>

## RESUMEN

Se describen los primeros cuatro casos tratados con rTPA, así como sus resultados y complicaciones clínicas inmediatas, tras 24 horas de evolución y tres meses después. Determinamos la gran dificultad que existe para intervenir pacientes con menos de tres horas de evolución por la escasa información del público general y los mismos médicos con respecto al manejo agudo de la enfermedad vascular cerebral, sin embargo demostramos que es posible de realizar en la mayoría de los centros hospitalarios del país con los recursos actuales y estimulando la creación de unidades especializadas en el manejo de esta enfermedad.

**Palabras claves:** Accidente cerebro-vascular, hemiplejía, evolución clínica, trombolisis.

## ABSTRACT

We describe the first four patients treated with rTPA and those results and complications that were seen

immediately, 24 hours and three months later. It was clear how difficult was to treat patients during the first three hours of stroke onset, since most of the general population and sometimes even physicians, lack information regarding the modern and right management of acute stroke. However we demonstrated that it is possible to use thrombolysis in almost every hospital in the country with nearly the same resources we already have, and promoting the creation of stroke units.

**Key words:** Stroke, hemiplegia, clinical evolution, thrombolytic therapy.

## INTRODUCCIÓN

Se ha calculado que anualmente, 15 millones de personas en todo el mundo sufren o padecen un accidente cerebrovascular (ACV)<sup>1</sup>. Solo en el 2004, el ACV causó 5,7 millones de muertes en todo el mundo (9,7% de la mortalidad total)<sup>2</sup>. Entre los países de Latinoamérica, Brasil y México

a. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima. Perú.

b. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima. Perú.

c. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima. Perú.

d. Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica Internacional. Lima. Perú.

e. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima. Perú.

tienen las poblaciones más numerosas y la mayor cantidad de muertes por ACV, con 129.200 y 33.000 casos anuales, respectivamente<sup>3</sup>. Se prevé que la cantidad de ACV por año aumente dramáticamente a medida que la población envejece<sup>2</sup>, y se ha estimado que las muertes debidas a enfermedad cardíaca isquémica y ACV en Latinoamérica casi se triplicarán para el año 2024<sup>4</sup>. En el Perú, el reporte del servicio de neurología del hospital Guillermo Almenara Irigoyen de un estudio prospectivo de 11 años revela que el ACV representa el 38.10% (1517 de 3973) del total de pacientes hospitalizados, siendo el 76.20% (n=1156) para ACV isquémico y el 23.80% (n=361) para ACV hemorrágico, con una mortalidad de 5.36% y 24.10% para ACV isquémico y hemorrágico respectivamente<sup>5</sup>. El único tratamiento específico aprobado para el infarto cerebral agudo es la trombolisis intravenosa con activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA)<sup>6</sup>. Sin embargo, el uso del rTPA se asocia a complicaciones hemorrágicas cerebrales y sistémicas, por lo que su uso se debiera limitar estrictamente al cumplimiento de protocolos validados y establecidos. El grupo de pacientes que ha mostrado un mayor beneficio clínico con esta terapia son aquellos de menor edad, en los que el rTPA se administra antes de los 90 minutos de iniciado el ACV, que cursen con infartos cerebrales no masivos, sin hiperglicemia y que presenten un adecuado control de las cifras de presión arterial<sup>7,8</sup>. El presente reporte está referido a los 4 primeros casos con trombolisis intravenosa en la clínica Internacional, desde Julio del 2010.

## PRESENTACIÓN DE CASOS

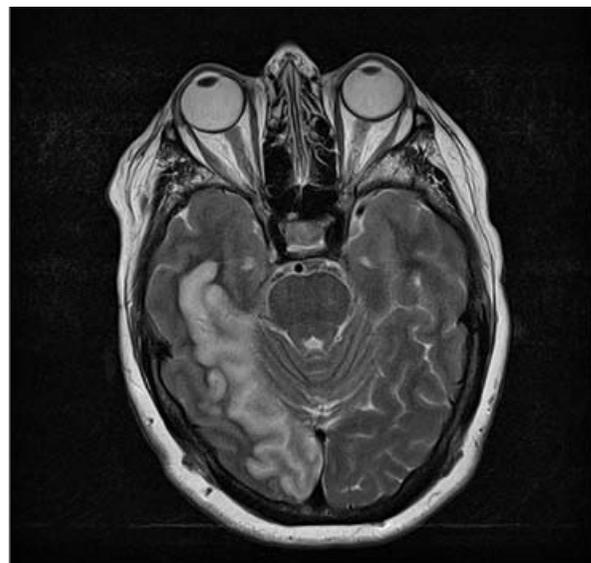
Seleccionamos los pacientes según los criterios de la European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)<sup>9</sup> y del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)<sup>6</sup>; se aplicó la escala del National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), donde un puntaje de 0 da cuenta de un examen neurológico normal, mientras que un puntaje de 42 representa a un paciente tetrapléjico y en coma; y la escala de Barthel, donde un puntaje de 0 indica severa dependencia y 100 independencia funcional, para evaluar el déficit neurológico y funcional, al inicio, 24 horas después y a los tres meses de realizada la trombolisis. Se incluyen pacientes mayores de 18 años, con déficit neurológico evaluable con menos de tres horas de evolución. Se excluyeron aquellos con una evolución mayor a tres horas, tomografía computarizada (TC) cerebral que revele hemorragia o infarto extenso, hipertensión arterial severa no controlada, coagulopatías, malformación arteriovenosa o aneurisma conocido, cirugía, trauma craneano severo y hemorragia gastrointestinal o genitourinaria recientes. En el Servicio de Emergencias se realizaron, pruebas de laboratorio (hemograma, Tiempo de Protrombina, Tiempo Parcial de Tromboplastina, creatinina, urea, electrolitos, perfil hepático), electrocardiograma, radiografía de tórax, TC cerebral, monitoreo de oximetría, oxígeno suplementario, colocación de sonda Foley y dos vías venosas periféricas y luego fueron transferidos a la unidad de cuidados inten-

sivos, donde se realizó ecocardiograma y ecodoppler de carótidas, y se administró rTPA a una dosis de 0.9 mg/kg, pasando el 10% en bolo y el 90% restante en una hora<sup>6,7,9</sup>. En el seguimiento se realizó, según disponibilidad, TC cerebral o imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral con o sin difusión.

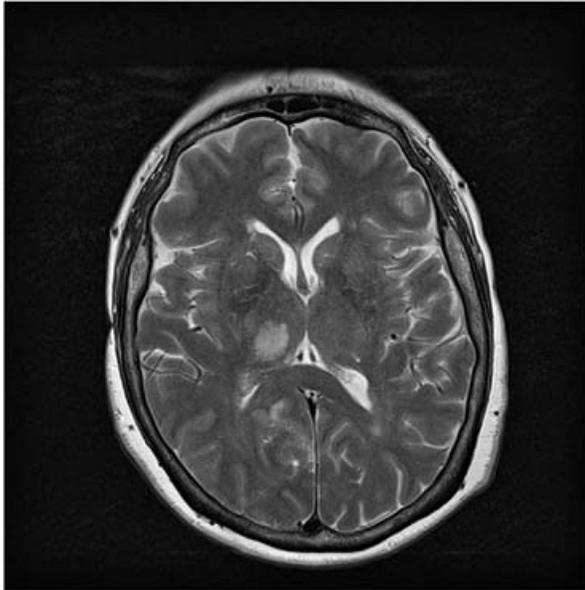
**Caso 1:** Mujer de 65 años de edad, antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento regular con irbesartan/hidroclorotiazida 300/25 mg QD, ingresa al servicio de emergencia con tiempo de enfermedad de 2 horas, caracterizado por sensación de quemazón en miembro superior izquierdo, seguido de déficit motor del hemicuerpo izquierdo asociado a dolor de cabeza tipo opresivo predominio occipital, náuseas, no vómitos. Examen Clínico al ingreso: PA 170/ 100 mmHg. Despierta, atenta, entiende ordenes simples y complejas, lenguaje fluente disártrico. Hemiparesia izquierda (3/5), Hiperreflexia osteotendinosa derecha, Babinski positivo derecho, hemihipoestesia táctil y hemihipopalestesia izquierda, disestesias y alodinea en hemicuerpo izquierdo. Además presentaba heminegligencia izquierda y hemianopsia homónima izquierda. Los puntajes de NIHSS: 12 y Barthel: 30. La TC cerebral sin contraste no reveló alteraciones. El puntaje NIHSS a la hora de la trombolisis fue 10 y Barthel de 50. La IRM cerebral al tercer día

El único tratamiento específico aprobado para el infarto cerebral agudo es la trombolisis intravenosa con activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA)<sup>6</sup>.

**Figura 1.** IRM en T2, evidenciando infarto de lóbulo temporal derecho.



**Figura 2.** IRM en T2, evidenciando infarto de región talámica derecha.



La administración de agentes trombolíticos en pacientes con ACV isquémico se basa en que aproximadamente el 80%, son el resultado de una trombosis intravascular.

en T2 evidencia infarto temporal derecho (figura 1) y talámico derecho (figura 2). El examen clínico al tercer mes: Despierta, atenta, entiende ordenes simples y complejas, lenguaje fluente. Hemiparesia izquierda (2/5), dolor neuropático en hemicuerpo izquierdo, y hemianopsia homónima izquierda y los puntajes de NIHSS: 4 y Barthel: 100.

**Caso 2:** Varón de 82 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial en tratamiento con atenolol 100 mg BID, amlodipino 10 mg QD y ácido acetilsalicílico 100 mg QD, celulitis de miembro inferior derecho hace 2 meses la cual requirió hospitalización para tratamiento parenteral. Ingresó al servicio de emergencia con un tiempo de enfermedad de 1 hora caracterizado por cefalea intensa, dificultad para deambular, debilidad en hemicuerpo derecho y compromiso progresivo del lenguaje. El examen Clínico al ingreso: PA 160/ 65 mmHg. FC 64x' FR 18x', somnoliento, afasia mixta, hemiplejía derecha, hiperreflexia osteotendinosa derecha, Babinski positivo derecho. El puntaje de NIHSS: 23, y Barthel 35. La TC cerebral evidencia tenue hipodensidad en región perisilviana izquierda (figura 3). Los exámenes de sangre del protocolo fueron normales y a las 2 horas y 55

minutos de iniciado el cuadro clínico se inicia trombolisis obteniendo una respuesta favorable con una NIHSS de 12 y Barthel de 55 a la hora de la trombolisis. Al día siguiente se realiza TAC cerebral de control con hipodensidad compatible con infarto dependiente de arteria cerebral media izquierda (figura 4). En el tercer mes, el puntaje NIHSS fue de 21 y Barthel 85.

**Caso 3:** Varón de 64 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y angina de pecho, en tratamiento regular con amlodipino 10 mg QD y ácido acetilsalicílico 100 mg QD. Ingresó al servicio de emergencia por déficit motor izquierdo evolutivo de 1 hora, y presión arterial de 170/90 mmHg. En el examen clínico: Despierto, orientado, hemiparesia izquierda flácida, babilinski ipsilateral, hemihipoestesia, NIHSS 8 pts. La TC cerebral es normal. Los exámenes de sangre del protocolo fueron normales y se inicia sonotrombolisis durante una hora. Paciente permanece estacionario, sin variación en el puntaje NIHSS a la hora. En el transcurso de 2 horas, desarrolla alteración súbita del nivel de conciencia y elevación de los niveles de presión arterial (220/110 mmHg) y la TC sangrado intralésional en infarto del territorio de la arteria cerebral media derecha. Los familiares solicitaron transferencia a hospital de EsSalud, por lo que se perdió el seguimiento.

**Caso 4:** Varón de 66 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus, y 7 horas antes de acudir al servicio de emergencia un episodio de ataque isquémico transitorio del territorio carotideo, caracterizado por hemiparesia izquierda de 5 minutos de duración. Admitida a emergencia por hemiparesia y hemihipoestesia izquierda progresiva de una hora de evolución. En el examen clínico: PA 180/90 mmHg, despierta, orientada, disartria espástica, asimetría facial izquierda, hemiparesia izquierda flácida, arrefléxica proporcional con hemihipoestesia, con puntaje NIHSS de 8 y Barthel de 65. La TC cerebral y los exámenes de sangre fueron normales, y se inicia trombolisis. A la hora de iniciado el tratamiento se obtiene 12 puntos en la escala NIHSS y 40 en Barthel. Al tercer mes el puntaje NIHSS fue de 1 y 100 en Barthel.

## DISCUSIÓN

El ACV es la principal causa de discapacidad en la población adulta. El riesgo de ACV aumenta con la edad de forma exponencial. Aproximadamente 29% de personas de 65 años o mayores con ACV mueren al primer año posterior al evento<sup>1,2</sup>. En 1995 el NINDS publicó los resultados del estudio clínico multicéntrico que permitieron la aprobación por la FDA del uso de rTPA a 0.9 mg/peso para el tratamiento agudo del ACV en etapa aguda<sup>6,10</sup>. Posteriormente en 1998 este procedimiento fue aceptado en Canadá y Europa<sup>11</sup>. La administración de agentes trombolíticos en pacientes con ACV isquémico se basa en que aproximadamente el

80%, son el resultado de una trombosis intravascular. En un meta-análisis sobre el tratamiento con trombolíticos en pacientes con ACV isquémico se demostraron beneficios significativos en pacientes que recibieron rTPA durante las primeras 6 horas posterior al inicio de los síntomas, aunque el beneficio mayor y el riesgo menor de conversión a hemorragia se demostró en pacientes tratados dentro de las primeras 3 horas del inicio de la sintomatología<sup>12,13</sup>. En todos nuestros casos, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de la trombolisis fue menor a 3 horas, y la mejora en el puntaje NIHSS a los 3 meses, solo se pudo realizar en 3 pacientes, de los cuales se observa una franca mejoría en 2 pacientes y una leve mejoría en uno; sin embargo la independencia funcional, según el puntaje de Barthel es notoria en los tres casos seguidos a 3 meses. Estos resultados coinciden con los reportes internacionales<sup>7,8,10</sup>, y con la serie de 8 pacientes del hospital Almenara, en los cuales se produjo un empeoramiento del puntaje NIHSS en 2 casos; sin embargo no se reporta los resultados de la independencia funcional<sup>14</sup>.

Uno de los estigmas de la utilización de rTPA en ACV isquémico es la edad. A pacientes mayores de 80 años con ACV isquémico el tratamiento con rTPA no se les debe negar, por lo que nosotros decidimos incluir un paciente con 82 años de edad. En el estudio realizado por el NINDS, la edad no fue un predictor independiente de hemorragia intracerebral posttrombólisis<sup>6</sup>. En otro estudio retrospectivo publicado en el 2000 en el que se incluyeron 189 pacientes con ACV isquémico mayores de 80 años comparados con pacientes con ACV isquémico menores de 80 años, en el que ambos grupos recibieron trombólisis con rTPA, no se demostró diferencia en la incidencia de hemorragia o alteraciones funcionales<sup>15</sup>. En Latinoamérica existen reportes de casos exitosos de trombolisis en pacientes mayores de 80 años<sup>16</sup>, así mismo, la serie del hospital Almenara incluyó un paciente de 83 años de edad<sup>14</sup>. En nuestra opinión, el particular grupo de pacientes de más de 80 años de edad no debería ser excluido a priori de la opción de recibir terapia trombolítica considerando sólo su condición etaria, en especial si se cumplen con los criterios exigidos para la administración de rTPA. Creemos que lo más aconsejable en estos casos es tomar una decisión individual, evaluando aplicabilidad del tratamiento y riesgos caso a caso, tomando en cuenta variables como la expectativa de vida, condición mórbida previa, aspectos psicosociales, así como también la opinión informada del enfermo y su familia.

En el caso 3, el paciente presentó una complicación de transformación hemorrágica, evento esperado en el 6% de casos de individuos con ACV isquémico sometidos a trombolisis con rTPA<sup>6,9,17,18</sup>. Se podría discutir el antecedente de uso rutinario de ácido acetilsalicílico como factor asociado al riesgo de transformación hemorrágica, no obstante otro de los pacientes que no presentó esta complicación también usaba rutinariamente el ácido acetilsalicílico.

Esta serie de casos es el reporte inicial de un entusiasta grupo multidisciplinario de la clínica Internacional, pero es

**Figura 3.** TC cerebral sin contraste, previa a trombolisis: Se evidencia tenue hipodensidad en región perisilviana izquierda.



**Figura 4.** TC Cerebral posterior a trombolisis: se evidencia hipodensidad compatible con infarto dependiente de arteria cerebral media izquierda.



aún muy pequeña por lo que es difícil evaluar la conveniencia o no de la propuesta para el manejo rutinario del ACV con trombolisis; no obstante los resultados y complicaciones, son semejantes a los ya reportados. Como es de esperar, el mayor impedimento para aplicar este trata-

miento a un mayor número de pacientes fue la ventana de tiempo (tres horas) ya que tanto la población en general, como los médicos de la atención primaria (médicos de atención a domicilio, médicos de servicios de ambulancias y médicos de emergencias) no están educados para abordar la isquemia cerebral con la imperiosidad y premura recomendadas. Esto nos debe llevar a reflexionar en que tenemos que avocarnos a educar y crear conciencia en la población en general, pero sobre todo para-médicos, enfermeras, médicos de atención primaria, así como insistir en la organización de unidades especializadas en manejo de ictus.

### Referencias Bibliográficas

- World Health Organization. Deaths from stroke. In: *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Mackay J, Menash G (editors) Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_15\\_burden\\_stroke.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf). Acceso en febrero de 2011.
- World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. 2008. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf). Acceso en marzo de 2011.
- World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Disease and injury country estimates. Death and DALY estimates for 2004 by cause for WHO Member States. 2009. [http://www.who.int/entity/healthinfo/global\\_burden\\_disease/gbddeathdalycountryestimates2004.xls](http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/gbddeathdalycountryestimates2004.xls). Acceso en febrero de 2011.
- Yach D, Hawkes C, Gould CL y col. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004;291:2616-22.
- Deza L, Aldave R, Barrera J. Historia natural de la enfermedad vascular cerebral en el Perú: Estudio intrahospitalario de 1517 pacientes. *Rev neuropsiq* 2001;64:18-35.
- Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;14: 333: 1581-1587.
- Adams HP, Del Zoppo G, Alberts MJ, y col. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Circulation* 2007;115:e478-e534.
- Brainin M, Teuschi Y, Kaira L. Acute treatment and long-term management of stroke in developing countries. *Lancet Neurol* 2007; 6:553-561.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, y col. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
- Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1781-7.
- Kaste M. Thrombolysis: What more does it take. *Stroke* 2005;36: 200-202.
- Hacke W. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999; 53(7 Suppl 4): S3-S4.
- Adams HP. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83.
- Quiñones M, Bujaico E, Castañeda C, y col. Terapia trombolítica en un hospital nacional. Una nueva expectativa en la enfermedad cerebral vascular isquémica. *Rev Per Neurol* 2009; 11:13-18.
- Tanne D, Gorman MJ, Bates VE. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older: the tPA stroke survey experience. *Stroke* 2000; 31: 370-5.
- Reccius A, Illanes S, Jaramillo A, y col. Thrombolysis for stroke in 93 years old female. Report of one case. *Rev Med Chile* 2008;136:502-506.
- Wang X, Tsuji K, Lee SR y col. Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen reperfusion therapy for ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:2726-2730.
- Hamann GF, Okada Y, del Zoppo GJ. Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Flow Metab* 1996;16:1373-1378.