

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tratamiento actual del ataque cerebrovascular isquémico (ACV) agudo

LUIS ALFONSO ZARCO¹
FREDDY GONZÁLEZ²
JULIANA CORAL CASAS³

Resumen

El tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico (ACV) agudo cambió desde la publicación, en 1995, de los resultados del estudio NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke Trial*) con activador tisular del plasminógeno. En este artículo se hace una revisión de la fisiopatología del ACV isquémico agudo, la generación del edema, la evaluación clínica, las pruebas diagnósticas, los estudios clínicos, y los criterios de inclusión y de exclusión para la trombólisis intravenosa al cabo de tres horas del inicio de los síntomas.

Palabras clave: ataque cerebrovascular isquémico, trombólisis, escala del Instituto Nacional de Salud para Ataque Cerebrovascular (NIHSS).

Title:

Current treatment of acute stroke

Summary

The treatment of acute stroke changed since the publication in 1995 of the NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) for intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute stroke. We review the pathophysiology of brain ischemia, edema formation, clinical evaluation and diagnostic tests, thrombolysis trials, the inclusion and exclusion criteria of intravenous thrombolysis within three hours after the onset of symptoms in acute ischemic stroke.

Key words: stroke, thrombolysis, National Institutes of Health Stroke Scores (NIHSS).

-
- 1 Neurólogo, profesor asistente, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina.
 - 2 Residente IV, Departamento de Neurociencias, Unidad de Neurología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 3 Neuróloga, profesora instructora, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina.

Recibido: 30-03-2007

Revisado: 15-04-2008

Aceptado: 15-07-2008

Epidemiología

El ACV agudo constituye la tercera causa de muerte y la principal de discapacidad en los Estados Unidos. En ese país se presentan anualmente 500.000 casos nuevos y 200.000 casos recurrentes. En 2000 la prevalencia total del ACV se calculó en 4,7 millones de personas y los costos aproximados del tratamiento agudo y de las consecuencias a largo plazo se estimaron en US\$ 51,2 billones por año[1]. En el hemisferio occidental, el ACV es la causa más importante de discapacidad[2].

Además de las consecuencias catastróficas para el paciente y su familia, el gran impacto socioeconómico de esta patología es evidente.

Se espera un incremento en la incidencia y prevalencia del ataque cerebrovascular por el aumento en la expectativa de vida y, con ello, de la población de adultos mayores. Por todo lo anterior, un tratamiento efectivo para esta devastadora enfermedad es primordial[3].

Fisiopatología

Cascada isquémica

La reducción del flujo sanguíneo cerebral por debajo de ciertos valores es un evento crítico que origina una se-

rie de cambios funcionales, bioquímicos y estructurales que culminan en la muerte neuronal irreversible. Los eventos moleculares desencadenados por la isquemia focal aguda pueden resumirse en una cascada dependiente del tiempo (figura 1), caracterizada por disminución en la producción de energía, falla en las bombas iónicas y estimulación persistente de los receptores de glutamato que produce toxicidad sobre las neuronas del área comprometida[4]. La reducción del flujo sanguíneo cerebral priva a la neurona de sus principales sustratos energéticos: oxígeno y glucosa. La recaptación sináptica de glutamato es un proceso dependiente de energía; por lo tanto, en la isquemia se produce acumulación extracelular de glutamato, lo cual induce la estimulación de los receptores NMDA, AMPA, KAINATO y metabotrópico.

Posterior a la reducción del flujo sanguíneo cerebral, hay disminución de ATP, falla en la recaptación sináptica del glutamato, estimulación de los receptores NMDA y AMPA, ingreso masivo de sodio, agua y calcio, lo cual activa a las cinasas de proteínas dependientes de calcio (PKC) (fosfolipasa, PLA2, óxido nítrico sintetasa, SON, endonucleasas y proteasas), lo que origina una excesiva acumulación intraneuronal de sodio y calcio. El sodio y el cloro ingresan al citosol por canales iónicos

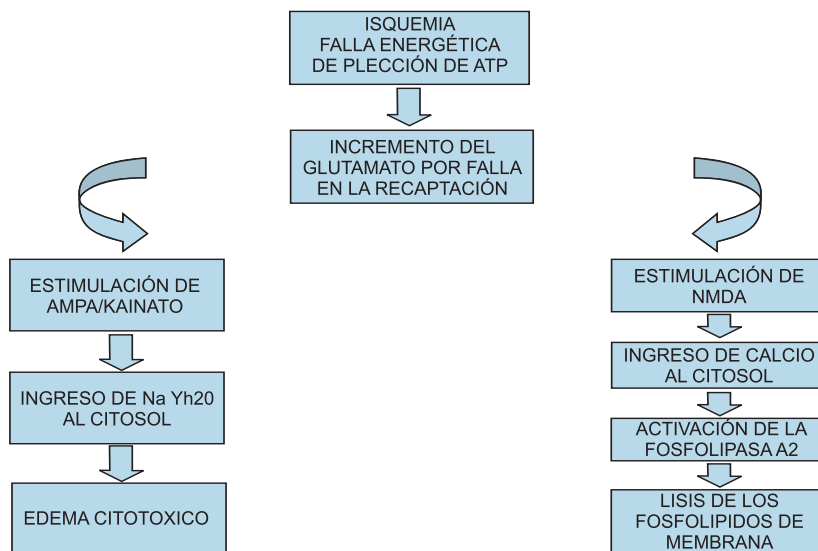


Figura 1. Cascada isquémica. Elaborado por Zarco L, González F, Coral J.

monovalentes, lo cual se acompaña de difusión pasiva de agua que produce edema citotóxico. El incremento del calcio intracelular activa fosfolipasas que lesionan la membrana celular, generan ácidos grasos libres y producen ácido araquidónico, prostaglandinas y leucotrienos. (Figura 2)

El calcio estimula la activación de proteasas que fragmentan el ADN y el citoesqueleto; además, activa lipooxigenasas, ciclooxigenasas, oxidasa de xantinas y sintetasas de óxido nítrico, lo cual resulta en acumulación de radicales libres muy citotóxicos (figura 3)

Los radicales libres lesionan la membrana mitocondrial interna, lo cual afecta la oxidación de proteínas que median en el transporte de elec-

tronos en la cadena respiratoria; concomitantemente, se produce edema de la mitocondria y liberación de citocromo C, el cual es un generador de apoptosis.

Con la isquemia se activan los leucocitos, los cuales producen citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina IB que, a su vez, inducen la expresión de moléculas de adhesión endotelial: ICAM-1, selectinas P y E, que permiten la adhesión de los macrófagos y monocitos al endotelio. Estos cruzan, luego, la pared del vaso e ingresan al parénquima, liberan mediadores inflamatorios y se producen radicales libres[5]. Todo lo anterior genera muerte celular[4], la cual es el resultado final de dos procesos principales: la necrosis y la apoptosis; la

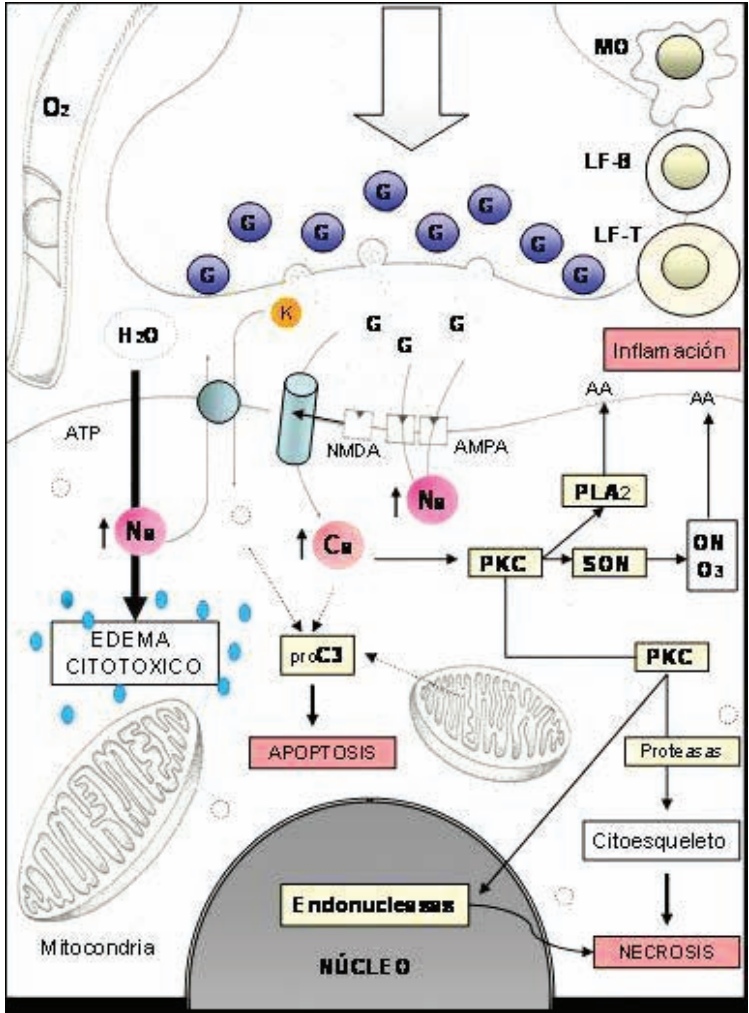


Figura 2. Cascada isquémica y necrosis celular. Elaborado por Zarco L, González F, Coral J.

necrosis predomina en el centro del infarto y la apoptosis predomina en el área de penumbra isquémica (figura 4).

La lesión mitocondrial inducida por la toxicidad generada por los factores previamente mencionados libe-

ra citocromo C al citosol; éste se une al Apaf1 y a la procaspasa 3, formando el apoptosoma, el cual activa la caspasa 3; y ésta, a su vez, genera la cascada apoptótica. Por otro lado, se activa la molécula SMAC-diablo que inhibe a la proteína inhibidora de la apoptosis.

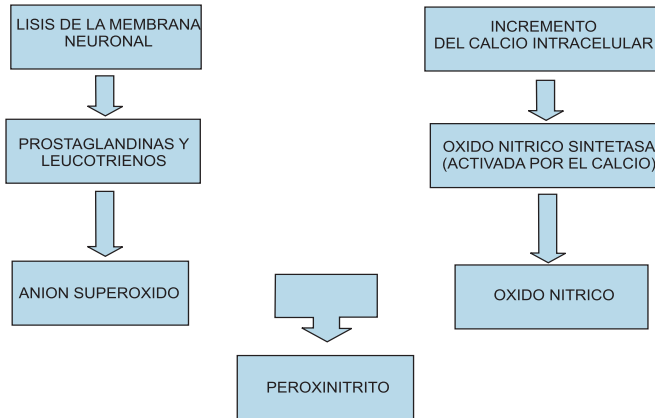


Figura 3. Generación de radicales libres en la isquemia. Elaborado por Zarco L, González F, Coral J.

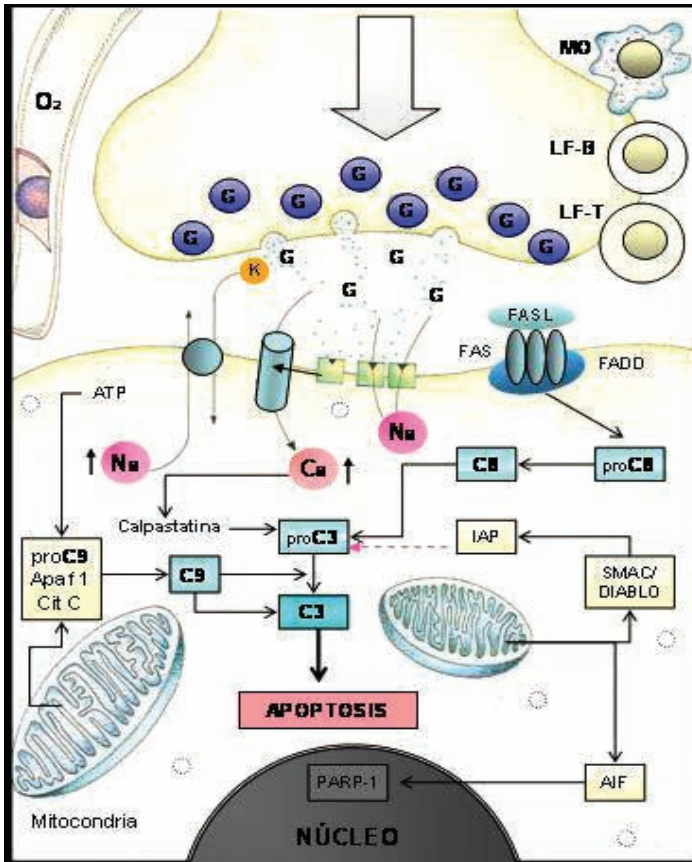


Figura 4. Activación de la apoptosis en isquemia. Elaborado por Zarco L, González F, Coral J.

La necrosis se origina por la falla energética; se acompaña de edema celular, edema del núcleo y la mitocondria, lesión del tejido vecino, lisis de la membrana celular e inflamación y disolución de los organelos.

Debido a la circulación colateral que reduce el grado de isquemia, en el área de penumbra isquémica hay energía suficiente para permitir la expresión de proteínas que median la apoptosis; ésta no se asocia a inflamación, ni tampoco a daño del tejido vecino. Se caracteriza por fragmentación de la cromatina, reducción de volumen y condensación del citoplasma, agregados de mitocondria y ribosoma, y condensación del núcleo. Los fragmentos celulares generados conforman el denominado “cuerpo apoptótico”.

La apoptosis se genera mediante una serie de cambios ordenados y estrechamente regulados por la expresión de genes que suprimen o promueven la muerte celular y la actividad de una familia de proteasas, dependientes de la cisteína y específicas del aspartato, denominadas caspasas. Hasta la fecha, se han descrito 14 enzimas diferentes de esta familia. Las caspasas activan factores que destruyen proteínas clave para la supervivencia celular y activan la maquinaria que degrada el ADN y lo divide en fragmentos de 180 pares de bases nitro-

genadas denominados fragmentos internucleosómicos.

Los genes que regulan la apoptosis incluyen los que previenen la muerte celular, como el *bcl-2*, y los que la promueven, como el *p53* y el *bax*. Una de las moléculas fundamentales para el inicio de la apoptosis es el citocromo C, el cual, en el daño mitocondrial, pasa de la mitocondria al citoplasma; allí se une al Apaf-1 para formar el apoptosoma, un complejo molecular constituido por citocromo C, Apaf-1, ATP y procaspasa 9. El apoptosoma activa a la caspasa 9, un iniciador de la apoptosis.

Existen proteínas, como el inhibidor neuronal de la apoptosis, que inhiben directamente la actividad de la caspasa 3 y protegen a las neuronas de la lesión isquémica.

El ACV isquémico fue la primera enfermedad neurológica en la que se describió la activación de una caspasa (caspasa 1). Posteriormente se ha demostrado la activación de las caspasas 3, 8, 9 y 11[6].

Penumbra isquémica

La penumbra isquémica se define como el área de tejido, potencialmente viable, con compromiso funcional que rodea el centro del infarto. La isquemia incluye áreas que se recupe-

ran espontáneamente, denominadas áreas de oligoemia benigna, y áreas que progresan a cambios irreversibles a menos que un tratamiento eficaz mejore rápidamente el flujo sanguíneo; éstas últimas se denominan áreas de penumbra. La progresión a infarto depende del grado de circulación colateral, la duración de la lesión y el metabolismo celular. La oligoemia benigna se asocia a flujo sanguíneo cerebral mayor de 17 ml por minuto por 100 g de tejido; la penumbra, a valores entre 10 y 17 ml por minuto por 100 g de tejido; y el centro del infarto, a menos de 10 ml por minuto por 100 g de tejido[7].

Edema cerebral

Además de los mecanismos expuestos previamente para explicar el edema citotóxico, la isquemia por estrés oxidativo genera la expresión de canales no selectivos, tales como el receptor tipo 1 para la sulfonilurea (SUR-1) y el NCca-ATP, los cuales permiten el ingreso masivo de sodio a la célula. La apertura de estos canales se efectúa 2 a 3 horas después del inicio de la lesión isquémica y se desencadena por la disminución del ATP.

El potasio sale de la célula a través de los canales no selectivos para cationes. Sin embargo, como el citosol se encuentra con carga negativa generada por macromoléculas y proteí-

nas, existe un mayor ingreso de sodio que genera un gradiente osmótico, el cual, a su vez, origina desplazamiento de agua al interior de la célula[9].

Por otro lado, la disfunción de los capilares cerebrales por la isquemia y la lesión por reperfusión produce una alteración progresiva en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que lleva a la formación de edema iónico, edema vasogénico y transformación hemorrágica.

La formación del edema iónico involucra el transporte de sodio a través de la barrera hematoencefálica, lo cual causa un gradiente eléctrico para el cloro y osmótico para el agua. Estos tres componentes: sodio, cloro y agua, se desplazan del espacio intravascular al extracelular, en donde han disminuido previamente por la formación del edema citotóxico. Durante el edema iónico, las uniones estrechas de los capilares se preservan y las macromoléculas no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Posteriormente, la disfunción endotelial conlleva a la formación de edema vasogénico por la alteración de la barrera hematoencefálica. Durante esta fase se desencadena extravasación de proteínas plasmáticas al espacio extracelular, y macromoléculas, como albúmina, IgG y dextrán, a las cuales la barrera es impermeable en condiciones normales y empiezan a propagarse rápidamente a través del endotelio.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la alteración de la permeabilidad endotelial: degradación de la membrana basal capilar por enzimas que se expresan en la isquemia, metaloproteinasas de la matriz, gelatinasa A y gelatinasa B, pinocitosis inversa, activación de la sintetasa inducible de óxido nítrico y neuronal, polimerización de la actina dependiente de la célula endotelial con generación de retracción y formación de espacios interendoteliales y alteración de las uniones estrechas[9].

Ayudas diagnósticas

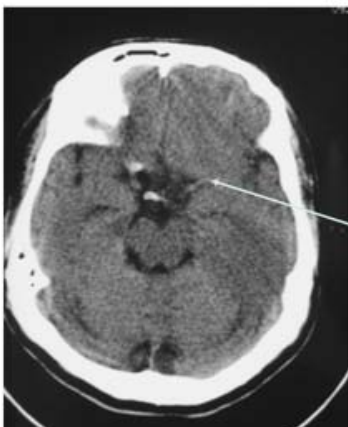
Aunque el diagnóstico del ACV agudo es esencialmente clínico, el papel de las neuroimágenes para entender la

fisiopatología y guiar la terapia es fundamental[2].

La tomografía computadorizada (TC) sigue siendo la técnica de neuroimagen más utilizada para la evaluación de los pacientes con ACV isquémico[12]. Se han desarrollado escalas cuantitativas basadas en los hallazgos de la escanografía cerebral con el objetivo de optimizar la selección de pacientes para trombólisis, tales como la escala de ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*)[13].

El ECASS (*European Cooperative Acute Stroke Study*) fue pionero en determinar la importancia de cuantificar los signos tempranos de isquemia (figura 5) para predecir el

Signos tempranos de isquemia en TAC



- Signo de la cuerda
- Hiperdensidad en la cerebral media izquierda
- Hipodensidad en territorio de la media izquierda con pérdida de la diferenciación entre sustancia blanca y gris

Figura 5. TC simple de cráneo que evidencia el signo de la cuerda en un paciente con ACV isquémico de la arteria cerebral media.

beneficio de la trombólisis intravenosa. En ese estudio, la decisión de agrupar en forma aleatoria los pacientes dependió de si tenían no más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media comprometido. Infortunadamente, investigaciones posteriores mostraron que tanto neurólogos expertos en ACV y radiólogos tienen dificultades para reconocer y medir estos cambios.

La escala ASPECTS se desarrolló con el objetivo de tener un instrumen-

to confiable y útil para medir los signos tempranos de isquemia en TC, mediante un puntaje para el ACV isquémico de circulación anterior. La escala es simple; utiliza dos cortes axiales: uno en el tálamo y los núcleos basales, y otro inmediatamente superior, en el que se observan los ventrículos laterales pero no los núcleos basales (figura 6).

En estos dos cortes, que por definición no son continuos, el territorio de la arteria cerebral media se divide

Cortes de TAC para el cálculo del aspects

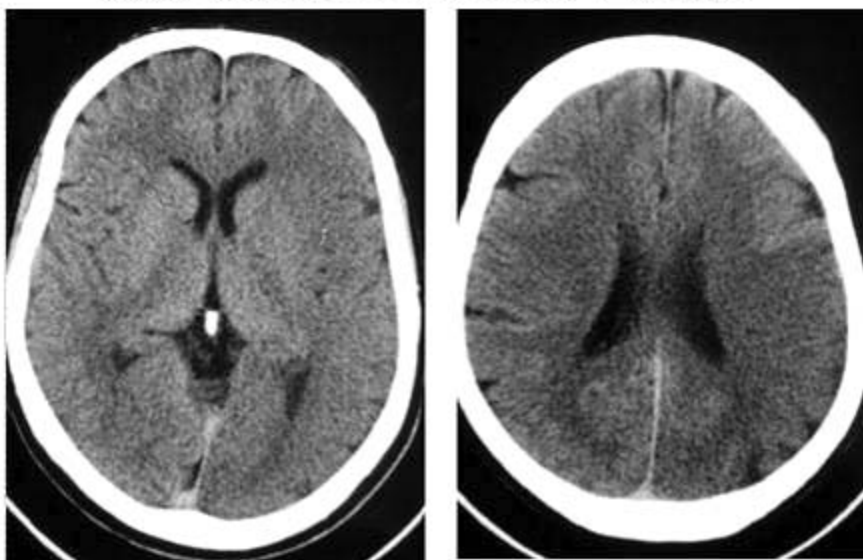


Figura 6. Cortes axiales, uno en el tálamo y los núcleos basales, y otro inmediatamente superior en el que se observan los ventrículos laterales pero no los núcleos basales. Paciente con ACV isquémico extenso de la arteria cerebral media izquierda. Puntaje en la escala ASPECTS de 1. Se observa en el corte de la izquierda borramiento del núcleo lenticular, brazo anterior de la cápsula interna, cabeza del núcleo caudado, corbatín de la ínsula, corteza anterior, lateral y posterior a la ínsula; en el corte de la derecha, compromiso del área lateral y posterior de la arteria cerebral media izquierda.

en 10 áreas de interés. La presencia de hipodensidad en el parénquima o edema focal en alguna de estas áreas resta un punto en la escala. Un puntaje de ASPECTS de 10 implica un estudio normal de TC y un puntaje de 0 indica compromiso difuso de todo el territorio de la cerebral media (figura 7).

El ASPECTS basal se correlaciona en forma inversa con la gravedad del ACV medido por la escala clínica de los *National Institutes of Health* (NIHSS) y, además, es factor pronóstico del riesgo de hemorragia intracraneal y del resultado funcional posterior a la trombólisis. La sensibilidad del ASPECTS para el pronóstico

funcional es de 78% y la especificidad de 96%. La confiabilidad interobservador e intraobservador de la escala es excelente ($k=0,71-0,89$) y superior a la regla de un tercio de la arteria[14].

Hill y colaboradores aplicaron la escala de ASPECTS en las tomografías de todos los pacientes incluidos en el estudio PROACT II (Phase II Randomized trial of recombinant Prourokinase by direct Arterial delivery in Acute middle Cerebral artery sTroke), para establecer un punto de corte que diferenciara los pacientes que se beneficiarían de la trombólisis. Los pacientes con puntaje en la escala de ASPECTS mayor de 7, tuvieron tres veces mayores posibilidad de ser in-

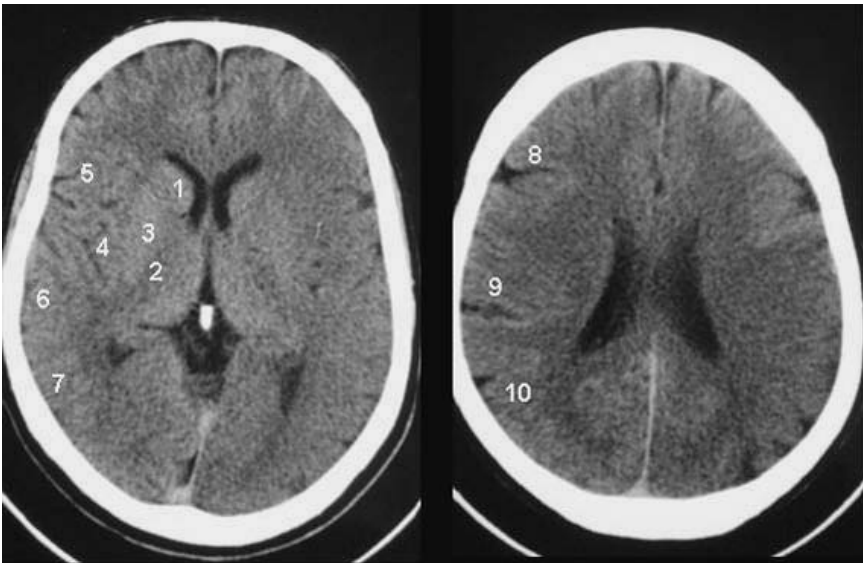


Figura 7. Los números ilustran las 10 áreas de interés en las que se divide el territorio de la arteria cerebral media para el cálculo del ASPECTS. La presencia de hipodensidad en alguna de estas áreas resta un punto en la escala.

dependientes después de la trombólisis[15]. Un puntaje igual o menor de 7 se asocia con un incremento claro en el riesgo de dependencia funcional[14]. La escala es útil para predecir mortalidad e independencia funcional a los 90 días[15].

La resonancia magnética (RM) también se ha utilizado ampliamente en los pacientes con sospecha de ACV. Las guías de 2003 para el manejo del ACV isquémico de la *American Stroke Association* y la *American Heart Association*, indicaban la necesidad de practicar estudios adicionales para determinar la utilidad de la resonancia magnética como sustituto de la TC en pacientes con dicho diagnóstico, debido a que la detección de hemorragia intracerebral aguda por resonancia no estaba completamente validada. Atendiendo a esta necesidad, se publicó un estudio que comparaba la detección de sangrado intracraneal mediante RM y TC, en el cual se encontró una sensibilidad del 100% para la resonancia. Los estudios posteriores han mostrado resultados similares[16]. Estos resultados sugieren que la resonancia magnética puede remplazar a la tomografía en la tamización inicial para hemorragia en pacientes con sospecha de ACV isquémico. Además de su utilidad en el diagnóstico de isquemia cerebral aguda, la resonancia magnética permite identificar microhemorragias previas, las cuales se asocian con un mayor ries-

go de sangrado sintomático posterior a la realización de trombólisis[17].

En la mayoría de los centros, la TC continúa siendo la prueba diagnóstica más utilizada. Sin embargo, los nuevos estudios sugieren que la resonancia magnética también puede usarse para detectar hemorragia intracerebral aguda y puede ser una alternativa a la tomografía.

Existe un acuerdo general en que los estudios de resonancia con difusión y perfusión son útiles en la evaluación diagnóstica de los pacientes con ACV, pero los aspectos logísticos, que incluyen la disponibilidad del equipo y los especialistas expertos en interpretar las pruebas, limitan su uso[12].

Importancia de las imágenes en la selección del tratamiento

Con la aprobación de la terapia trombolítica en la década de 1990, la esperanza de poder controlar o disminuir el impacto del ACV isquémico agudo tomó fuerza ya que esta terapia permitiría disminuir la frecuencia de las tasas de mortalidad y morbilidad y produciría un gran impacto a nivel de salud pública, familiar y personal.

A pesar de la implementación de la terapia con rtPA en muchos lugares del mundo, sólo un pequeño porcen-

taje de pacientes reciben los beneficios de terapéutica, con mínimo impacto en la salud pública.

De forma paralela, en el campo de las neuroimágenes se han logrado grandes avances en el estudio esta enfermedad con una aproximación más exacta de su estado fisiopatológico. En especial, con el desarrollo de técnicas de resonancia de difusión y de perfusión, se estableció de forma aproximada el área de penumbra

isquémica: el objetivo principal de las terapias disponibles (figuras 8a y 8b).

Lo anterior puede potencialmente extender los beneficios de las terapias actuales (trombólisis intravenosa, trombectomía mecánica o intervenciones combinadas).

Actualmente, los pilares fundamentales para el tratamiento con terapia trombolítica se sustenta en el tiempo de inicio de los síntomas (“ventana terapéutica”), la severidad de la presentación clínica y la utilización de la

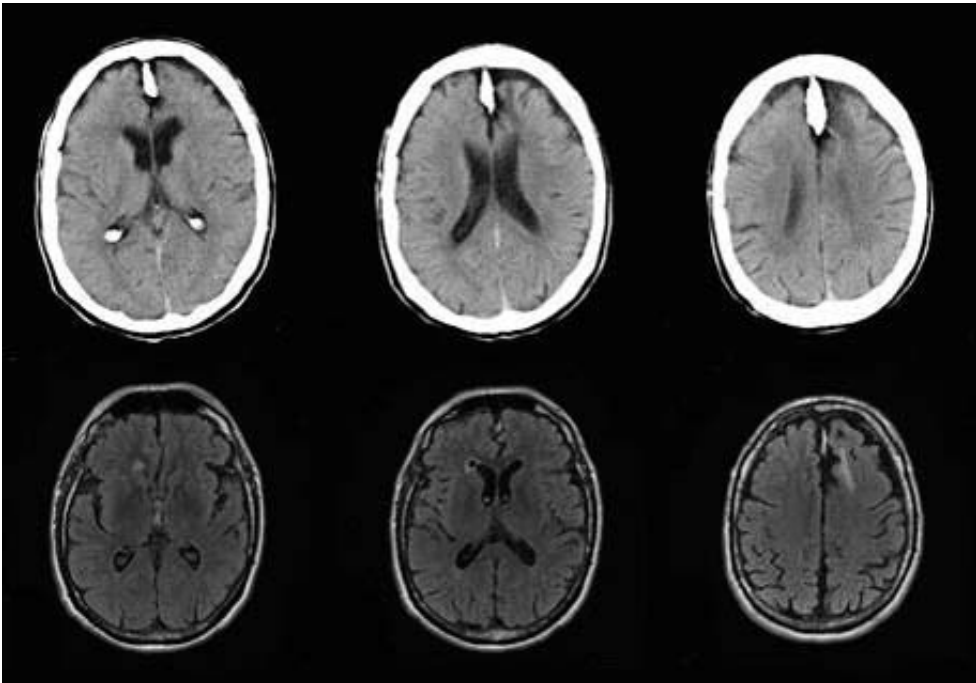


Figura 8a. Estudio realizado en paciente de 64 años de edad, que consultó por hemianopsia homónima derecha de 90 minutos de evolución. En las tres gráficas superiores se observa la tomografía cerebral simple y en las tres inferiores el FLAIR sin alteraciones isquémicas;

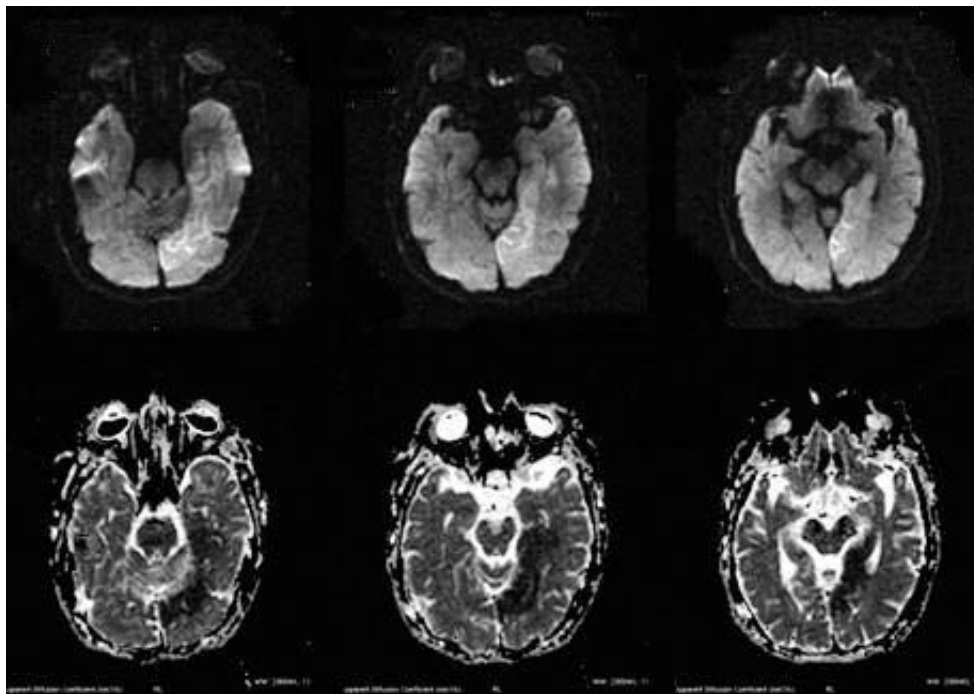


Figura 8b. En esta resonancia las tres gráficas superiores corresponden a la secuencia de difusión y las tres gráficas inferiores son las de perfusión por resonancia cerebral, las cuales evidencian lesión aguda en territorio de la arteria cerebral posterior izquierda. (Cortesía de Sonia Bermúdez, archivo docente, Fundación Santa Fe de Bogotá).

tomografía cerebral sin contraste como método de imagen.

A pesar de los desarrollos en las técnicas de imágenes, estos estudios no están incluidos en los protocolos de evaluación y de toma de decisiones terapéuticas para los pacientes, y la principal razón de esta posición es el consumo de tiempo adicional en estas valoraciones (“tiempo es cerebro”).

Lo anterior puede cambiar próximamente con la demostración de los

beneficios de instaurar terapias de reperfusión más allá de la ventana terapéutica actual, utilizando para ello una aproximación fisiológica, con el establecimiento del área de penumbra isquémica, lo cual significa tejido neuronal potencialmente recuperable con el tratamiento[35, 36].

Núcleo del infarto y penumbra isquémica

Como se mencionó previamente, se pueden identificar las áreas con distin-

to grado de compromiso. En el núcleo isquémico el tejido expuesto rápidamente desarrolla necrosis irreversible; alrededor del núcleo o centro del infarto, se encuentra el área de penumbra y la de oligoemia benigna, las cuales dependen de la circulación colateral[36, 37] y son muy susceptibles de recuperación en caso de instaurarse tratamiento de forma oportuna.

Con las técnicas de TC y resonancia magnética cerebral se puede establecer de forma aproximada y razonable el área de penumbra isquémica (figura 9).

Las anomalías detectadas por difusión son muy sensibles y específicas para determinar el núcleo isquémico o área de lesión irreversible; está confirmado, por estudios experimentales y en humanos, que sin tratamiento esta área rara vez se recupera.

Combinando las técnicas de difusión y perfusión por resonancia magnética se puede determinar el área de penumbra isquémica (figura 9). Esto se conoce como desequilibrio entre difusión y perfusión (*diffusion/perfusion mismatch*).

Actualmente hay datos disponibles que indican, que en ausencia de desequilibrio entre difusión y perfusión, las terapias instauradas no son útiles.

Aunque hay menos estudios publicados, varios autores han demostrado que la tomografía axial puede proporcionar información similar a la de la resonancia magnética.

Dos estudios demuestran la utilidad de establecer por estudios de imágenes el área de penumbra isquémica (desequilibrio difusión/perfusión) para guiar la terapia en pacientes que no son elegibles para tratamiento con el

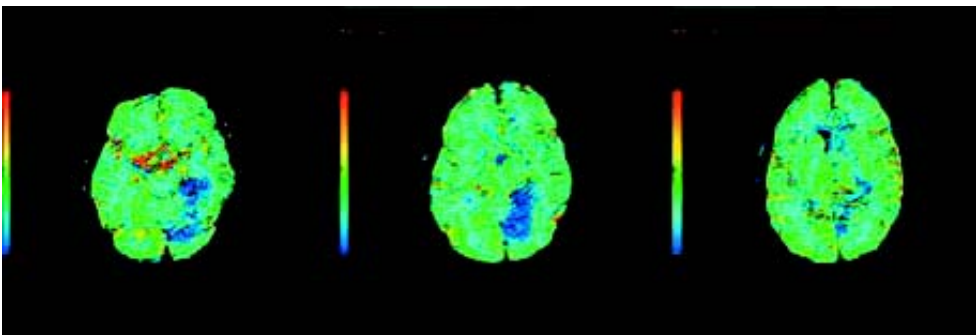


Figura 9. Imagen por resonancia magnética con difusión y perfusión.

protocolo actual de terapia con rtPA intravenoso, porque se encuentran por fuera de la ventana terapéutica de 3 horas[38].

En el estudio DIAS (Desmoteplase *in acute stroke trial*) se administró este agente trombolítico a dosis de 125 µg/kg y se comparó con un grupo control que recibió placebo; como criterios de inclusión se utilizaron: ventana terapéutica de 3 a 9 horas, anormalidad en la difusión menor de un tercio del territorio de la arteria cerebral media y presencia de penumbra isquémica o desequilibrio difusión/perfusión mayor de 20%. Pese a que el número de pacientes incluidos en el estudio fue bajo, ya que sólo se incluyeron 26 pacientes y se aleatorizaron así: 15 pacientes en el grupo de tratamiento y 11 pacientes al grupo placebo, el porcentaje de reperfusión (70%) y de desenlace fueron superiores en el grupo del tratamiento con respecto al grupo que recibió placebo.

Otra publicación reportó eficacia de la terapia trombolítica en pacientes con tiempo de evolución de 3 a 6 horas. Como criterio de selección se utilizó la presencia de desequilibrio difusión/perfusión mayor de 50% (n=43). Como medida de desenlace clínico se utilizó la escala de Rankin modificada, menor o igual a 2, y se comparó con la de los pacientes que recibieron protocolo de terapia trombolítica en menos de 3 horas, según las indica-

ciones del estudio NINDS (n=79). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Es así como el enfoque inicial de las neuroimágenes estaba determinado por el factor tiempo, pero gracias a los avances de estos estudios, éste ha sufrido un gran cambio y en la actualidad el enfoque está encaminado a evaluar el estado fisiopatológico del tejido para guiar las decisiones terapéuticas. Esto puede significar extender los beneficios de las terapias disponibles a un mayor número de pacientes[35-37].

Tratamiento

Historia y evidencia de la trombólisis

El objetivo central de las intervenciones terapéuticas en el accidente cerebrovascular isquémico es el área de penumbra isquémica[3]. La trombólisis está dirigida a la causa inmediata de 80% de los ACV isquémicos: la oclusión de una arteria cerebral por un trombo.

El concepto de deshacer trombos en esta patología data de 1950. Antes de 1990, en la mayoría de los estudios se utilizaba urocinasa o estreptocinasa, sin demostrarse ningún beneficio[8]. En 1995, se publicaron los resultados del *European Coopera-*

tive Acute Stroke Study (ECASS) I y del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) con activador tisular del plasminógeno recombinante para trombólisis intravenosa en ACV isquémico agudo; los siguieron el ECASS II en 1998 y el *Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke* (ATLANTIS) en 1999[3].

En 1996, la *Food and Drug Administration* aprobó el tratamiento con activador tisular del plasminógeno (rt-PA) por vía intravenosa para ACV isquémico agudo, con ventana terapéutica de tres horas en relación con el inicio del cuadro clínico. La base para esta aprobación fueron los resultados del NINDS, en el cual se trataron con rt-PA 624 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico dentro de las primeras tres horas de evolución; la dosis empleada fue de 0,9 mg/kg (dosis total máxima de 90 mg).

El estudio fue llevado a cabo en dos partes. En la primera, se aleatorizaron al grupo de tratamiento 291 pacientes; la medida de desenlace fue la mejoría neurológica a las 24 horas del tratamiento evidenciada por una disminución de 4 ó más puntos en la escala de los NIH. En la segunda parte, se enrolaron al grupo de tratamiento 333 individuos; la medida de desenlace fue el *odds ratio* global para un pronóstico favorable de recuperación neurológica a los tres meses determi-

nado por las escalas de Barthel, Rankin, Glasgow y NIHSS.

En la primera parte, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con rt-PA y el grupo placebo en cuanto al porcentaje de recuperación neurológica a las 24 horas. En la segunda parte, se confirmó el beneficio clínico a largo plazo con un *odds ratio* de 1,7 (IC 95% 1,2-2,6) para un pronóstico favorable. Los pacientes tratados con rt-PA tuvieron, por lo menos, 30% más de probabilidades de tener una mínima o ninguna discapacidad a los tres meses[10].

La trombólisis permite reducir en forma significativa la discapacidad por ACV isquémico. Sin embargo, se asocia a 6% de riesgo de hemorragia intracerebral. Este riesgo es aún mayor en pacientes que no cumplen estrictamente los criterios de selección. Pocos pacientes con ACV isquémico agudo acuden a las urgencias médicas dentro del tiempo de ventana terapéutica, por lo cual solamente el 2% de ellos son tratados actualmente con rt-PA[8].

Hacke y colaboradores hicieron un metanálisis para evaluar los resultados del NINDS y los dos ECASS, e incluyeron 2.044 pacientes, 1.034 tratados con rt-PA y 1.010 con placebo. Evaluaron el impacto del rt-PA en la reducción de discapacidad (puntaje en

la escala de Rankin menor o igual a 2 *versus* mayor o igual a 3), hemorragia intracranéa sintomática y mortalidad. El análisis fue estratificado para las ventanas terapéuticas de 0 a 3 horas y de 0 a 6 horas. Sin embargo, es difícil comparar las complicaciones hemorrágicas entre los ECASS y el NINDS debido a las diferencias en la definición de los eventos hemorrágicos sintomáticos. En este metanálisis la administración de rt-PA en las primeras 3 horas de ventana terapéutica se asoció con una reducción del 45% en el riesgo de tener un desenlace desfavorable (OR=0,55; IC 95% 0,41-0,72), mientras que la administración de rt-PA al cabo de 6 horas redujo en 37% el riesgo de discapacidad o muerte (OR=0,63; IC 95% 0,53-0,76), pero se asoció a un incremento significativo de hemorragia intracranéa (OR=3,23; IC 95% 2,39-4,37).

Una revisión sistemática de la literatura publicada por Cochrane, que comprendía todos los experimentos clínicos controlados de cualquier agente trombolítico comparado con placebo en pacientes con ACV isquémico, incluyó los siguientes estudios: NINDS, ECASS I, ECASS II, ATLANTIS A y B, PROACT I y II, *Australian Streptokinase Trials* (ASK), *Multicenter Acute Stroke Trial-Europe* (MAST-E), *Multicenter Acute Stroke Trial-Italy* (MAST-I), y varios estudios pequeños. Se analizaron 5.216 pacientes en 17 estudios, de los cuales, 2.889

fueron tratados con rt-PA. En este metanálisis, la terapia trombolítica administrada en las primeras 6 horas de iniciado el cuadro clínico redujo significativamente la proporción de pacientes con muerte o dependencia funcional (puntaje igual o mayor a 3 en la escala de Rankin) (OR=0,83; IC 95% 0,73-0,94). Para los pacientes tratados al cabo de las primeras tres horas del inicio del ACV, se concluyó que la terapia trombolítica fue más efectiva (OR=0,58; IC 95% 0,46-0,74).

La revisión sistemática de la literatura de los estudios grandes muestra un beneficio de la terapia trombolítica, aun al cabo de 6 horas del inicio del ACV. El riesgo de hemorragia intracranéa no se incrementó por el tiempo en los estudios ECASS y NINDS. En el metanálisis, la tasa de hemorragia intracranéa fue ligeramente superior para la ventana de 6 horas comparada con la de 3 horas (OR=3,23 *versus* 2,68), pero sin significancia estadística.

Se publicó recientemente un estudio realizado por Hacke y colaboradores en el cual se evaluó la eficacia de la trombólisis con desmoteplase entre las 3 y 4.5 horas después del inicio de los síntomas del ACV. Se incluyeron 821 pacientes, de los cuales 418 se aleatorizaron al grupo que recibió alteplase y 403 al grupo placebo, el promedio del tiempo para la administración del medicamento fue 3 horas

y 59 minutos. El resultado del estudio demostró que los pacientes que recibieron alteplase tuvieron un desenlace más favorable que los pacientes que recibieron placebo. (52,4% vs. 45,2% OR, 1.34; 95% intervalo de confianza [CI], 1.02 a 1.76; P=0.04. La incidencia de hemorragia intracraneal sintomática fue mayor en el grupo que recibió alteplase que el placebo 2,4% vs. 0,2%; P=0.008. La mortalidad fue similar en los 2 grupos. Se concluyó en este estudio que el uso de alteplasa IV administrada entre las 3 y 4.5 horas después del inicio de los síntomas del ACV mejora significativamente el estado funcional, aunque el uso de alteplase aumentó la tasa de hemorragia intracraneal sintomática.

Estos resultados sugieren que se puede ampliar la ventana terapéutica a 4.5 horas, se espera que este estudio modifique las guías actuales en la terapia trombolítica[43].

Se ha demostrado claramente la utilidad de la terapia trombolítica intravenosa con rt-PA en el ACV isquémico al cabo de tres horas del inicio de los síntomas. El número necesario de pacientes por tratar para evitar 1 muerte o discapacidad es de 7 en esta ventana terapéutica[11].

Nuevos conceptos y avances en trombólisis

Contrario al concepto tradicional, el uso previo de aspirina no incrementa

el riesgo de hemorragia intracraneal sintomática después de la administración de rt-PA[18]. Los estudios han demostrado que el rt-PA puede administrarse con un margen aceptable de seguridad en estas condiciones, cuando se respetan las guías para la selección de los pacientes[19].

Se ha reportado la presencia de angioedema oro-lingual en 9 de 176 pacientes tratados con rt-PA intravenoso. En la mayoría de los casos los hallazgos fueron leves y transitorios. El riesgo fue mayor en los pacientes tratados previamente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina[20]. Se han reportado otros casos de edema más grave de garganta o boca[21]. Sin embargo, el uso previo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no es una contraindicación para la administración de rt-PA[12].

Hacke y colaboradores encontraron que los subtipos de accidente cerebrovascular isquémico no influyen en la respuesta al tratamiento con rt-PA. Este hallazgo implica que la determinación del subtipo de ACV (por ejemplo, vaso pequeño, vaso grande, cardioembólico) no es un requisito para la administración de rt-PA. Los resultados de este estudio sugieren que los ACV menores también se benefician de la trombólisis[22].

Un reporte reciente del análisis combinado de varios estudios clínicos

con rt-PA sugiere que algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento más allá de las 3 horas de la ventana terapéutica actual. El límite de tiempo para un pronóstico favorable en ese análisis es de 4,5 horas[23]. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para ampliar a 4,5 horas la ventana terapéutica en las guías internacionales[12].

La revisión de los datos disponibles en la actualidad muestra que la trombólisis intraarterial se asocia a una reducción en la mortalidad y probabilidad de pronóstico favorable después de un accidente cerebrovascular, pero incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas[24] y no existe evidencia actual que indique que la trombólisis intraarterial sea superior a la intravenosa. La combinación de terapia intravenosa e intraarterial está siendo evaluada y se requieren estudios que sustenten una recomendación de tratamiento combinado.

Se han investigado nuevos agentes trombolíticos como desmotiplase, reteplase y tenecteplase, pero los datos prospectivos que hayan comparado estos fármacos con el rt-PA intravenoso son pocos[12].

Aunque la experiencia en la población infantil es limitada, los trombolíticos se han usado exitosamente en niños con ACV isquémico[25].

Los grandes estudios aleatorios y controlados de rt-PA incluyen pocos pacientes mayores de 80 años. La edad avanzada se ha asociado con un incremento en la mortalidad hospitalaria y mayor riesgo de hemorragia intracraneal. Sin embargo, en un estudio publicado recientemente de bancos de datos multicéntricos, el cual compara un grupo de pacientes mayores de 80 años tratados con rt-PA intravenoso con un grupo integrado por menores de 80 años tratados con el mismo medicamento, no se encontraron diferencias en la eficacia y tasa de hemorragia intracraneal (asintomática, sintomática y fatal) entre los dos grupos, aunque la mortalidad a tres meses fue más alta en los pacientes más viejos. Mediante análisis de regresión logística, en el mismo estudio se encontraron como factores independientes de pronóstico: la severidad del ACV, el tiempo de la trombólisis, las cifras de glucemia y el antecedente de enfermedad coronaria. La edad no se constituyó en un factor independiente de pronóstico[26].

El empleo exitoso y seguro del rt-PA intravenoso por neurólogos por fuera de centros académicos, en la práctica privada y hospitales comunitarios, ha sido controvertido[27-29]. Sin embargo, Dick y colaboradores publicaron un estudio de 101 sujetos con accidente cerebrovascular isquémico tratados con rt-PA intravenoso,

reunidos en tres hospitales de práctica comunitaria del área de Cleveland, entre 1997 y 2003. Encontraron en los pacientes, antes de ser tratados, una media de 10,8 en la escala del NIHSS, a las 24 horas después del tratamiento, la media fue de 3 y, al egreso del hospital, de 2,1. Sólo se presentaron 2 casos de hemorragia intracraneal sintomática. Esta práctica permitió elevar la tasa de pacientes tratados con trombólisis intravenosa de 4,7% a 10,3% en esa área, entre 1999 y 2003. Estos resultados permiten inferir que la trombólisis intravenosa con rt-PA puede administrarse en forma efectiva y segura por neurólogos en su práctica privada y en hospitales comunitarios por fuera de centros académicos[30].

Aproximadamente, una quinta parte de los ACV isquémicos se presentan en el territorio posterior; la oclusión de la arteria basilar causa el más devastador de estos eventos isquémicos. Sin tratamiento, la mortalidad de esta condición es de 90% y la probabilidad de independencia funcional es nula.

Un análisis sistemático de la literatura recientemente publicado demostró que la trombólisis intraarterial comparada con la intravenosa para el tratamiento de la oclusión de la arteria basilar, logra recanalizar el vaso más frecuentemente. Sin embargo, las tasas de supervivencia, muerte y depen-

dencia funcional son iguales para ambos tratamientos. La recanalización se logra en más de la mitad de los individuos con oclusión de la arteria basilar tratados tanto con trombólisis intraarterial como con trombólisis intravenosa, y entre 45% y 50% de los sobrevivientes logran independencia funcional. El efecto del tratamiento intravenoso no difiere mucho del intraarterial y representa, probablemente, la mejor opción que muchos centros pueden ofrecer a las víctimas de este tipo de ACV[31].

Tratamiento del ACV isquémico

Abordaje inicial

El éxito del tratamiento del ACV isquémico comienza con el reconocimiento temprano de los síntomas por parte de los familiares del paciente y la consulta oportuna a urgencias. La valoración inicial debe incluir el ABC: evaluación de la vía aérea, respiración y circulación. Se debe: determinar la saturación de oxígeno mediante pulsooximetría[4]; idealmente, monitorizar la tensión arterial y el electrocardiograma; canalizar dos venas[32]; tomar muestras de laboratorio para hemograma, pruebas de coagulación, glucemia y marcadores de isquemia miocárdica (clase I, evidencia B), electrolitos y función renal[4], y administrar soluciones isotónicas, como solución salina normal. Se debe evitar administrar glu-

cosa, la cual puede incrementar el edema cerebral[32].

La historia clínica adecuada y los exámenes general y neurológico completos son la piedra angular del diagnóstico. La presencia de déficit focal de inicio súbito en ausencia de trauma sugiere accidente cerebrovascu-

lar[4] (tabla 1). El primer paso en la evaluación diagnóstica inicial es confirmar que el compromiso neurológico obedece a un ACV isquémico y no a una hemorragia intracraneal. La presencia de cefalea intensa, vómito, coma al ingreso, terapia previa con warfarina y presión arterial sistólica por encima de 220 mm Hg, son ele-

Tabla 1
Patrones de compromiso neurológico frecuentes en pacientes con ACV

Hemisferio izquierdo (dominante) accidente cerebrovascular mayor o ramas corticales	Afasia Hemiparesia derecha Hipoestesia derecha Falta de atención, derecha Hemianopsia homónima derecha Compromiso de la mirada conjugada hacia la derecha
Hemisferio derecho (dominante) accidente cerebrovascular mayor o ramas corticales	Hemiparesia izquierda Hipoestesia izquierda Falta de atención, izquierda Hemianopsia homónima izquierda Compromiso de la mirada conjugada hacia la izquierda
Tallo cerebral	Compromiso motor o sensitivo en las cuatro extremidades Compromiso cruzado (pares craneales de un lado y vías largas del otro) Nistagmo y mirada disconjugada Ataxia Disfagia Disartria
Cerebelo	Ataxia apendicular ipsilateral Ataxia de la marcha
Compromiso subcortical profundo o de tallo cerebral	Déficit motor puro Déficit sensitivo puro Disartria mano, torpe Ataxia - hemiparesia

mentos que sugieren ACV hemorrágico. Segundo, ante la sospecha de accidente cerebrovascular isquémico, la evaluación debe ayudar a determinar la posibilidad de tratamiento con trombólisis[33].

En la anamnesis se debe hacer énfasis en el tiempo de inicio de los síntomas, lo cual es fundamental. Se debe considerar el tiempo de inicio a partir de la última vez que el paciente fue visto sin déficit neurológico. Cuando el déficit se presenta al despertar, el tiempo de inicio se considera desde la noche anterior antes de irse a acostar[32]. Se debe aplicar la escala de NIHSS para ACV (tabla 2), la cual es un instrumento estandarizado que permite registrar y medir la severidad del compromiso neurológico[34].

Esta escala es ampliamente usada y el puntaje inicial tiene un valor pronóstico importante. Aproximadamente, 60% a 70% de los pacientes con ACV isquémico con un puntaje inicial menor de 10, tienen un pronóstico favorable después de un año, comparados con sólo 4% a 17% de los que tienen un puntaje inicial mayor o igual a 20. La escala del NIH permite identificar los individuos con mayor riesgo de hemorragia intracraneal asociada a la trombólisis. En el NINDS, los sujetos con puntaje igual o mayor de 20 tuvieron mayor riesgo de hemorragia[33].

El siguiente paso es practicar un estudio de imágenes cerebrales, el cual es indispensable para descartar la presencia de hemorragia, realizar el diagnóstico diferencial, guiar el tratamiento y permitir la selección adecuada de los pacientes candidatos a trombólisis (clase I, nivel de evidencia A).

Como ya se mencionó anteriormente, el estudio de TC sigue siendo la prueba más utilizada para esta finalidad. El uso de resonancia magnética no debe retardar el tratamiento de un paciente que reúna los criterios de selección para trombólisis intravenosa (recomendación clase B)[12, 33]. Uno de los objetivos es practicar el estudio de TC, máximo, 25 minutos después de que el paciente haya ingresado a la unidad de urgencias y disponer de 20 minutos adicionales para su interpretación, de tal manera que el intervalo entre el ingreso del paciente y la interpretación de la TC no exceda los 45 minutos. Los pacientes requieren sólo un número limitado de pruebas de laboratorio como parte de la evaluación diagnóstica (tabla 3) (clase I, evidencia B).

Como el tiempo es vital, la espera de los resultados de tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina no debe retardar la trombólisis, a menos que se sospechen anomalías de la coagulación o el paciente esté recibiendo warfarina o heparina.

Tabla 2
Escala del NIH para ACV

Ítem	Aspecto evaluado	Respuesta y puntaje
1A	Nivel de conciencia	0: alerta 1: somnoliento 3: estuporoso 4: coma
1B	Orientación (dos preguntas)	0: ambas respuestas correctas 1: sólo una respuesta correcta 2: ambas respuesta incorrectas
1C	Ejecución de dos comandos	0: ejecuta ambas órdenes en forma correcta 1: ejecuta sólo una correctamente 2: no ejecuta ninguna
2	Mirada	0: normal 1: paresia de la mirada conjugada 2: parálisis completa de la mirada
3	Campos visuales	0: sin déficit 1: hemianopsia parcial 2: hemianopsia completa 3: hemianopsia bilateral
4	Expresión facial	0: normal 1: paresia facial menor 2: paresia facial parcial 3: paresia facial completa
5	Fuerza (brazo) a. izquierdo b. derecho	0: normal 1: desviación hacia abajo antes de 5 segundos 2: caída antes de 5 segundos 3: sin esfuerzo antigravitatorio 4: sin movimiento
6	Fuerza (pierna) a. izquierda b. derecha	0: normal 1: desviación hacia abajo antes de 10 segundos 2: caída antes de 10 segundos 3: sin esfuerzo antigravitatorio 4: sin movimiento
7	Ataxia apendicular	0: ataxia 1: ataxia en una extremidad 2: ataxia en dos extremidades
8	Sensibilidad	0: sin déficit sensitivo 1: déficit sensitivo leve 2: déficit sensitivo grave
9	Lenguaje	0: normal 1: afasia leve 2: afasia grave 3: afasia global o mutista
10	Articulación	0: normal 1: disartria leve 2: disartria grave
11	Inatención	0: ausente 1: leve (sólo una modalidad sensorial) 2: grave (dos modalidades)

Tabla 3
Estudios diagnósticos en la evaluación inicial del ACV

Para todos los pacientes:

TC de cráneo simple o RM cerebral en centros calificados
 Electrocardiograma y pruebas para detección de isquemia
 Glucemia
 Electrolitos séricos
 Pruebas de función renal
 Hemograma completo incluyendo recuento de plaquetas
 Tiempo de protrombina e INR
 Tiempo parcial de tromboplastina

En pacientes seleccionados:

Función hepática
 Prueba de embarazo
 Tamización para tóxicos
 Determinación sérica de alcohol
 Punción lumbar (en caso de sospecha de hemorragia subaracnoidea)
 Electroencefalograma (ante sospecha de crisis epiléptica)

Medidas generales de soporte y tratamiento de las complicaciones agudas

Muchas de estas medidas están basadas en consenso, por el limitado número de estudios que evalúen su utilidad.

Mantener una adecuada oxigenación tisular es de gran importancia; se recomienda lograr una saturación de O₂ igual o mayor de 92%, monitorizada con pulsoximetría (clase I, evidencia C).

En los individuos con depresión de la conciencia o disfunción bulbar que causen compromiso de la vía aérea, se recomienda la intubación orotra-

queal y asistencia respiratoria (clase I, evidencia C).

Se debe administrar oxígeno en los pacientes con hipoxemia. Los individuos sin hipoxemia no se benefician del oxígeno suplementario (clase I, evidencia C).

Se recomienda el monitoreo del ritmo cardíaco durante la evaluación inicial, para detectar fibrilación auricular y arritmias (clase I, evidencia C)[33].

Existe consenso en evitar tratamientos con agentes antihipertensivos, a menos que la cifra de tensión arterial sistólica sea mayor de 220 mm Hg o la tensión arterial diastólica sea mayor de 120 mm Hg. Para el caso

de los pacientes candidatos a trombólisis, existe acuerdo general en tratar la hipertensión sólo cuando la presión arterial sistólica sea igual o mayor de 185 mm Hg o la presión arterial diastólica sea igual o mayor de 110 mm Hg[12] (tabla 4).

Debe evitarse el uso de nifedipina sublingual por el riesgo de reducción impredecible y no controlada de la presión arterial (recomendación clase C).

En los pacientes que requieran disminución de las cifras de presión arterial, una meta razonable es lograr un descenso del 15%, aproximada-

mente, durante las primeras 24 horas del inicio del ACV.

Las cifras de glucemia mayores de 140 mg/dl en las primeras 24 horas del ACV se han asociado con un peor pronóstico; por lo tanto, se debe tratar con insulina ante cifras por encima de este nivel, con adecuada vigilancia para evitar la hipoglucemia (clase I, evidencia C).

En la actualidad, las estrategias que tienen por objetivo mejorar el flujo sanguíneo modificando las propiedades reológicas de la sangre (pentoxifilina) o incrementando la presión de

Tabla 4
Tratamiento de la hipertensión arterial en el ACV isquémico

Tensión arterial en mm Hg	Tratamiento
A. No candidatos a trombólisis	
Sistólica igual o menor de 220 o diastólica menor o igual de 120 mm Hg	Observar a menos que haya compromiso de otro órgano: infarto agudo de miocardio, disección aórtica, edema pulmonar, encefalopatía hipertensiva.
Sistólica mayor de 220 ó diastólica entre 121 y 140 mm Hg	Labetalol, 10 a 20 mg, IV, en 1 a 2 minutos Puede repetirse o doblarse cada 10 minutos (dosis máxima de 300 mg).
Diastólica mayor de 140 mm Hg	Nitroprusiato, 0,5 µg/kg minuto
B. Candidatos a trombólisis (pretratamiento)	
Sistólica mayor de 185 ó diastólica mayor de 110 mm Hg	Labetalol, 10 a 20 mg, IV, en 1 a 2 minutos Puede repetirse una vez.

perfusión (hemodilución), no han demostrado ser útiles (clase D)[33].

No obstante, hay acuerdo en que la hipoglucemia debe corregirse con solución salina normal (clase I, nivel de evidencia C).

Terapia trombolítica

La administración de rt-PA intravenoso a dosis de 0,9 mg/kg (dosis máxima to-

tal de 90 mg) es el tratamiento de elección para los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico adecuadamente seleccionado dentro de las primeras tres horas de evolución del cuadro clínico (clase I, nivel de evidencia A).

Debe evitarse cualquier retraso en el tratamiento del paciente (recomendación clase A)[12]. La selección está basada en los criterios enunciados en la (tabla 5).

Tabla 5

Criterios de selección para trombólisis intravenosa con rt-pa para ACV isquémico en ventana terapéutica de 3 horas

Criterios de inclusión

Accidente cerebrovascular isquémico con evolución igual o menor de 3 horas
Déficit neurológico cuantificable en la escala del NIH
TC de cráneo sin evidencia de hemorragia

Criterios de exclusión

Antecedentes de accidente cerebrovascular o trauma craneoencefálico en los últimos 3 meses
Antecedente de cirugía mayor en los últimos 14 días
Hemorragia gastrointestinal o del tracto urinario en los últimos 21 días
Historia de hemorragia intracraneal
Punciones arteriales en sitios no compresibles en los últimos 7 días
Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea
Mejoría rápida y espontánea del déficit o déficit neurológico menor o aislado
Convulsiones con compromiso neurológico posictal residual
Evidencia de sangrado activo o trauma agudo (fractura) al examen físico
Tratamiento previo con anticoagulantes e INR mayor a 1,7
Anticoagulación con heparina en las últimas 48 horas y PTT elevado
Recuento de plaquetas menor a 100.000 por mm³
Tensión arterial sistólica mayor de 185 mm Hg y diastólica mayor de 110 mm Hg
Tratamiento agresivo para lograr reducir la tensión arterial a los límites establecidos
Glucemia por debajo de 50 mg/dl o por encima de 400 mg/dl
Evidencia en el estudio de TC de infarto multilobar (hipodensidad mayor a un tercio del territorio de la cerebral media)

El protocolo de tratamiento se muestra a continuación en la (tabla 6).

Los pacientes con ACV mayor (puntaje en la escala del NIH mayor de 22) tienen un pronóstico desfavorable, independientemente si son tratados o no con trombólisis.

Los individuos con crisis epilépticas al inicio del ACV isquémico pue-

den ser candidatos a trombólisis si el clínico está seguro de que el déficit residual es secundario al ACV y no a un fenómeno posictal[33].

En la actualidad, ningún agente con efecto neuroprotector puede ser recomendado para el tratamiento de los pacientes con ACV isquémico (clase III, evidencia A).

Tabla 6
Protocolo para la administración del rt-PA

Calcular la dosis de rt-PA intravenoso a 0,9 mg/kg (máximo, 90 mg dosis total), aplicar el 10% de la dosis en bolo en un minuto y el resto en infusión continua en una hora.

Monitorizar el paciente en la unidad de cuidado intensivo.

Realizar valoración neurológica cada 15 minutos durante la infusión de rt-PA y posteriormente cada 30 minutos durante las primeras 6 horas; luego, cada hora en las primeras 24 horas del tratamiento.

Si el paciente desarrolla cefalea, náusea, vómito o hipertensión aguda durante la infusión, suspéndala y tome una TC urgente.

Medir la tensión arterial cada 15 minutos durante las primeras 2 horas, cada 30 minutos durante las siguientes 6 horas y, luego, cada hora dentro de las primeras 24 horas de tratamiento.

Si la tensión arterial diastólica se encuentra entre 105 y 120 mm Hg y la sistólica entre 180 y 230 mm Hg, se debe administrar 10 mg de labetalol IV en 2 minutos. Se puede repetir o doblar la dosis de labetalol cada 10 a 20 minutos, hasta un máximo de 300 mg. Una alternativa es colocar el bolo inicial de labetalol y seguir con infusión continua de 2 a 8 mg por minuto.

Si la tensión arterial diastólica se encuentra entre 121 y 140 mm Hg y la sistólica es mayor de 230 mm Hg, administrar 10 mg de labetalol en 2 minutos. Puede repetirse o doblarse la dosis de labetalol hasta un máximo de 300 mg. Una alternativa es colocar el bolo inicial de labetalol y seguir con infusión continua de 2 a 8 mg por minuto. Si no hay control, considerar inicio de nitroprusiato de sodio.

Si la tensión arterial diastólica es mayor de 140 mm Hg, iniciar infusión de nitroprusiato de sodio a 0,5 mg/kg por minuto.

Evitar o retardar la colocación de sonda nasogástrica, sonda vesical o catéteres intraarteriales.

Se recomienda la evaluación del estado nutricional basal y la instauración de medidas tendientes a corregir cualquier alteración nutricional existente (clase C) (12).

Trombólisis intraarterial

La trombólisis intraarterial es una alternativa en pacientes con tiempo de evolución menor de 6 horas en el territorio de la arteria cerebral media y que no son elegibles para terapia trombolítica IV. Esta opción de tratamiento requiere un centro con los recursos técnicos apropiados y personal calificado.

En pacientes con antecedente de cirugía reciente (menos de 14 días), la trombólisis IA es una estrategia de manejo razonable (nivel IIa, evidencia C).

Anticoagulantes

La evidencia actual muestra que la utilización temprana de medicación anticoagulante está asociada a un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas; de igual manera, no disminuye el riesgo de recurrencia temprana. Esto también incluye el subgrupo de pacientes con origen cardioembólico.

Los datos disponibles confirman que esta terapia no mejora el desenlace (clase III, evidencia A).

En pacientes con indicación para rt-PA, no se debe iniciar medicación anticoagulante en las primeras 24 horas posteriores a la trombólisis[33].

Antiagregantes plaquetarios

El inicio de aspirina en las primeras 48 horas desde el inicio del ACV, tiene impacto leve pero significativo en la disminución de la morbilidad y la mortalidad (dosis inicial de 325 mg) (clase I, evidencia A).

En caso de utilizar un trombolítico, la aspirina no se debe iniciar en las primeras 24 horas. Se recomienda la utilización de aspirina a largo plazo[33].

Intervención endovascular

La FDA ha aprobado recientemente un dispositivo para la extracción mecánica del coágulo del vaso obstruido (*MERCI Retrieval System*). A pesar de su aprobación, la utilidad clínica no se ha establecido con claridad (clase IIb, evidencia B) y se requieren estudios adicionales sobre esta técnica[41].

Terapias combinadas

El uso de doppler transcraneal ha demostrado amplificar el efecto del rt-PA[42], y se han logrado mayores tasas de recanalización del vaso, sin

obtener diferencias estadísticamente significativas en las medidas de desenlace a 3 meses. Esto ha justificado la realización de más estudios en esta área, con utilización adicional de microburbujas para amplificar el efecto sistémico[43] o de dispositivos endovasculares[44].

Bibliografía

1. Torner J. Epidemiology and risk factors for stroke. In: Adams H. *Handbook of cerebrovascular diseases*. Second edition. New York: Marcel Dekken; 2005;1-19.
2. Chalela J, Merino J, Warach S. *Update on stroke*. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:447-51.
3. Schellinger P, Kaste M, Hacke W. *An update on thrombolytic therapy for acute stroke*. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:69-77.
4. Brott T, Bogousslavsky J. *Treatment of acute ischemic stroke*. *N Eng J Med*. 2000;343:710-22.
5. Dugan LL, Choi DW. *Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes*. *Ann Neurol*. 1994;35:17-21.
6. Friedlander RM. *Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases*. *N Eng J Med*. 2003;348:1365-3.
7. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams K, Latronico N. *Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke a systematic review*. *Stroke*. 2006;37:1334-9.
8. Marler J. Thrombolysis for acute stroke. In: Adams H. *Handbook of cerebrovascular diseases*. Second edition. New York: Marcel Dekken; 2005;363-79.
9. Sinard J, Kent Th, Chen M, Tarasov K, Gerzanich V. *Brain oedema in focal ischemia molecular pathophysiology and theoretical implications*. *Lancet Neurol*. 2007;6:258-68.
10. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med*. 1995;333:1581-7.
11. Ringleb P, Schellinger P, Schranz C, Hacke W. *Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke useful or harmful?* *Stroke*. 2002;33:1437-41.
12. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein L. *Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke*. 2005 Guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association American Stroke Association. *Stroke*. 2005;36:916-21.
13. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. *Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy*. ASPECTS Study Group. *Lancet*. 2000;355:1670-4.
14. Rowley HA, Adler F, Eiliasziw M, Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Roberts H, Dillon W. *Election of acute ischemic stroke patients for intra arterial thrombolysis with pro urokinasa by using ASPECTS*. *Stroke*. 2003;34:1925-31.
15. Chalela J, Latour LL, Jeggeries N, Warach S. *Hemorrhage and early MRI evaluation from the emergency room (HEME-ER): a prospective, single center comparison of MRI to CT for the*

- emergency diagnosis of intracerebral hemorrhage in patients with suspected cerebrovascular disease.* Stroke. 2003;34:239-40.
16. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, Leary MC, Starkman S, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Liebeskind DS, Alger JR, Vinuela F. *Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application.* Stroke. 2002;33:95-8.
 17. Schmulling S, Rudolf J, Strotmann-Tack T, Grond M, Schneweis S, Sobesky J, Thiel A, Heiss WD. *Acetylsalicylic acid pre-treatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic stroke.* Cerebrovasc Dis. 2003;16:183-90.
 18. Graham GD. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data.* Stroke. 2003;34:2847-50.
 19. Hill M, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchik AM, Newcommon NJ, Green TL, Kenney C, Cole-Haskayne A, Buchan AM. *Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke.* Neurology. 2003;60:1525-7.
 20. Rudolf J, Grond M, Schmulling S, Neveling M, Heiss W. *Orolingual angioneurotic edema following therapy of acute ischemic stroke with alteplase.* Neurology. 2005;55:599-600.
 21. Hsia AW, Sachdev HS, Tomlinson J, Hamilton SA, Tong DC. *Efficacy of IV tissue plasminogen activator in acute stroke: does stroke subtype really matter?* Neurology. 2003;61:71-5.
 22. Hacke W, Donan G, Fieschi C, Kaste M, Von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S. *ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators.* Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet. 2004;363:768-774.
 23. Lisboa R, Jovanovic B, Alberts MJ. *Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke.* Stroke. 2002;33:2866.
 24. Nowak-Gottl U, Straeter R, et al. Nowak-Göttl U, Straeter R, Sebire G, Kirkham F. *Antithrombotic drug treatment of pediatric patients with ischemic stroke.* Paediatr Drugs. 2003;5:167-75.
 25. Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, Georgiadis D, Baumann A, Weder B, Müller F, Lüthy R, Arnold M, Michel P, Mattle H, Tettenborn B, Hungerbühler H, Baumgartner R, Sztajzel R, Bogousslavsky J. *Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis.* Neurology. 2005;65:1795-8.
 26. Grotta JC, Burgin WS, El-Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB, Malkoff M, Alexandrov AV. *Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: the Houston Experience 1996 to 2000.* Arch Neurol. 2001;58:2009-13.
 27. Katzan IL, Hammer MD, Furlan IL, Hixson ED, Abou-Chebl A, Nadzam DM. *Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke.* A Cleveland update. Stroke. 2003;34:799-800.
 28. Reed SD, Cramer SC, Blough DK, Blough D, Meyer K, Jarvik J, Wang D.

- Treatment with tissue plasminogen activator and patient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals.* *Stroke.* 2001;32:1832-40.
29. Dick AP, Straka J. IV rtPA for acute ischemic stroke. Results of the first 101 patients in a community practice. *The Neurologist.* 2005;11:305-8.
 30. Lindsberg PJ, Mattle H. *Therapy of basilar artery occlusion. A systematic analysis comparing intra arterial and intravenous thrombolysis.* *Stroke.* 2006;37:922-8.
 31. Wechsler L. *Medical management of acute ischemic stroke in American Academy of Neurology annual meeting (CD-ROM0. San Diego, 2006.*
 32. Adams HP, Adams RJ, Brott T, Del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein L, et al. *Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific state ment from the stroke council of the American Stroke Association.* *Stroke.* 2007;38:1655-711.
 33. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler J, Barsan W, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg A. *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale.* *Stroke.* 1989;20:864-70.
 34. González, G. *Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: from "time is brain" to "physiology is brain".* *Am J Neuroradiol.* 1996;27:728-35.
 35. Muir KW, Buchan A, von Kumer R, Rother J, Baron JC. *Imaging of acute stroke.* *Lancet Neurol.* 2006;5:755-68.
 36. Thurder M, Castillo M. *Imaging in acute stroke.* *Eur Radiol.* 2005;15:408-15.
 37. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees K, Soehngen M, Warach S. *Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase.* *Stroke.* 2005;36:66-73.
 38. Ribo M, Molina CA, Rovira A, Rovira A, Quintana M, Delgado P, Montaner J, Grivé E, Arenillas J, Álvarez-Sabín J. *Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator stroke treatment in the 3- to 6-hour window using multimodal transcranial Doppler/MRI selection protocol.* *Stroke.* 2005; 36:602-6.
 39. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP; *MERCI Trial Investigators.* *Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial.* *Stroke.* 2005;36:1432-8.
 40. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyer LA, Hill MD, Wojner AW; *CLOTBUST Investigators.* *Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke.* *N Engl J Med.* 2004;351:2170-8.
 41. Molina C, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, delgado-Mederos R, Arenillas J, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabín J. *Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator.* *Stroke.* 2006;37:425-9.
 42. Mahon BR, Nesbit GM, Barnwell SL, Clark W, Marotta TR, Weill A, et al. *North American clinical experience*

with the EKOS MicroLysUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24:534-8.

43. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D,

Larrue V, Lees K, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the ECASS Investigators. *Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2008;359:1317-1329.*