

## **Título: TROMBOLISIS EN EL ICTUS ISQUÉMICO**

### **Autores:**

Dra Leda Fernández Cué.  
Especialista de 1er. Grado en Neurología. Instructora.

Dr. José Luis Miranda Hernández.  
Especialista de 1er. Grado en Neurología. Instructor.

DrC. Jesús Pérez Nellar  
Especialista de 2º Grado en Neurología. Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular.

Servicio de Neurología  
Email: neuro@hha.sld.cu

### **Introducción**

En los últimos años, el manejo del ictus isquémico agudo ha sufrido un cambio radical; el avance más relevante en este campo ha sido el empleo de la trombolisis.

La terapia trombolítica con rtPA 0,9 mg/Kg. según el peso corporal administrada a los pacientes con ictus isquémico agudo en las 3 h siguientes al comienzo del accidente, mejora significativamente el pronóstico tras el ictus. Existen pruebas de que la trombolisis también puede ser eficaz hasta 6 h después del comienzo del accidente cerebrovascular en pacientes cuidadosamente seleccionados.

La estreptoquinasa, un trombolítico menos caro, está asociada a un riesgo inaceptable de hemorragia y de muerte por lo que se desaconseja su empleo.

En todos los lugares donde se realiza trombolisis es obligado contar con protocolos de actuación, ya que se requiere un grado de organización asistencial, y aún así sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con ictus isquémico se beneficia actualmente de este tratamiento.

## **Objetivos**

- Realizar trombólisis a más del 7 % de los ictus isquémicos atendidos en el hospital Hermanos Ameijeiras.
- Lograr que más del 60 % de los casos tratados con trombólisis sean independientes a los tres meses del ictus.
- Tener menos de 6 % de hemorragias sintomáticas post-trombólisis.

## **Desarrollo**

### **Estructura básica necesaria**

#### **Recursos materiales**

- Unidad de ictus con la dotación requerida para la atención aguda (definida en protocolo de atención del ictus agudo).
- Cuidados intensivos disponibles.
- TC disponible las 24 horas del día y los 7 días de la semana.
- TPA
- Labetalol o Enalapril endovenoso.

## **Recursos humanos**

- Neurólogo disponible las 24 horas del día y los 7 días de la semana.
- Neurocirujano disponible las 24 horas del día y los 7 días de la semana.
- Hematólogo consultable.

## **Estructura organizativa**

- Servicio de emergencia médica enlazado a la unidad de ictus.
- Código de ictus extrahospitalario e intrahospitalario con tiempos síntoma- puerta y puerta-TC adecuados.

## **Actuaciones médicas**

### **Selección de los pacientes**

- Edad > de 18 años.
- Diagnóstico clínico de ictus isquémico con existencia de déficit neurológico objetivo
- Inicio del episodio en los 180 minutos anteriores a la administración del fármaco (rt-PA).

### **Contraindicaciones y advertencias**

- Existencia de hemorragia intracraneal en el TC previo a la administración del fármaco.
- Ictus menor o con curso hacia la mejoría.

- Presentación clínica sugestiva de hemorragia subaracnoidea, incluso con TC normal.
- Existencia de sangrado activo.
- Existencia de diátesis hemorrágica, como por ejemplo: trombopenia menor de 100.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>, tratamiento previo con heparina y tiempo de protrombina alargado, tratamiento previo con anticoagulantes orales y tiempo de protrombina alargado.
- Realización de cirugía mayor o existencia de traumatismo importante (no craneal) en los 14 días previos.
- Realización de cirugía intracraneal o existencia de traumatismo craneoencefálico en los 3 meses previos.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o del tracto urinario en los 21 días previos.
- Punción arterial reciente en una localización que no permita compresión externa.
- Punción lumbar reciente.
- Existencia de presión arterial sistólica mayor de 185 mm Hg. o presión arterial diastólica mayor de 110 mm Hg. repetidas veces antes de la administración del tratamiento o cuando para mantener la presión por debajo de estos límites es necesario un tratamiento antihipertensivo muy agresivo (requiere tratamiento por vía intravenosa).
- Antecedentes de hemorragia cerebral de cualquier tipo.

- Hiperglucemia mayor de 400 mg/dL o hipoglucemia menor de 50 mg/dL.
- Pericarditis como complicación de infarto de miocardio.
- Existencia de crisis epiléptica al inicio del ictus.
- Existencia conocida de una malformación arteriovenosa cerebral o aneurisma cerebral.

### **Dosis del fármaco**

Se administrarán 0.9 mg/Kg. de peso con un máximo de 90 mg. El fármaco se infunde durante 60 minutos, aunque un 10 % del total administrado se inyecta émbolo intravenoso de 1 minuto entre 3 y 5 minutos antes del resto de la dosis.

### **Secuencia del proceso**

- Determinación del tiempo exacto de comienzo de la clínica y confirmación de que se va a administrar el rt-PA antes de 3 horas del inicio.
- Petición de analítica sanguínea para determinar hemograma con recuento plaquetario, TP y a PTT, glucemia (es válido BM-test).
- Realización de TC craneal sin contraste
- Exploración neurológica. (Escala NIH)
- Realización del TC craneal sin contraste.
- Confirmar que se cumplen los criterios de inclusión y que no existe ninguno de los criterios de exclusión.

- Exclusión de cualquier tipo de hemorragia cerebral. Si el paciente presentaba cefalea o nuchalgia intensas, o existe somnolencia importante, asegurarse de que no existe hemorragia subaracnoidea.
- Si existe una hipodensidad evidente sugestiva de infarto, reconsiderar la hora de inicio de la clínica y confirmar la evolución menor de 3 horas.
- Revisión de la analítica sanguínea.
  - ✚ Hematocrito
  - ✚ Recuento plaquetario
  - ✚ Glucemia
  - ✚ Tiempos de coagulación
- Revisar todos los criterios de selección de nuevo.
- Obtener el consentimiento informado
- Calcular dosis de TPA
- Monitorizar DTC
- Administración de rt-PA
  - ✚ Infundir 10 % de la dosis calculada en bolo intravenoso
  - ✚ No utilizar una dosis superior a 0.9 mg/kg. Esta dosis no se corresponde con la utilizada en el infarto agudo de miocardio
  - ✚ No utilizar una dosis superior a 90 mg
  - ✚ No administrar aspirina, heparina, o anticoagulantes orales durante las siguientes 24 horas

- Evaluación clínica

- ✚ Cada 15 minutos durante la infusión

- ✚ Cada 30 minutos las 6 h siguientes

- ✚ Cada 60 minutos hasta las 24 h

- Monitorizar la presión arterial durante las siguientes 24 horas, según el protocolo que posteriormente se adjunta

- Monitorizar el estado neurológico.

### **Terapia concomitante**

No se administrará heparina, anticoagulantes orales o aspirina durante las primeras 24 horas del comienzo de la clínica. Si se considera indicado la administración de heparina u otros anticoagulantes tras las primeras 24 horas, debería plantearse la realización de un nuevo TC cerebral para descartar componente hemorrágico antes de la administración de estos fármacos.

### **Control de la presión arterial**

#### **•Pre-tratamiento**

- ✚ Monitorizar la presión arterial cada 15 minutos. Antes de la administración del rt-PA debería ser menor de 185/110 mm Hg.

- ✚ Si la presión es mayor de 185/110 mm Hg se administrará uno o dos bolos de 10-20 mg de Labetalol EV. Si estas medidas no reducen la TA por debajo de 185/110 mm Hg. una hora antes de administrar el rTPA, el paciente no debería recibir trombolisis.

## •Durante y después del tratamiento

- ✚ Monitorizar la TA durante las primeras 24 horas; cada 15 minutos las dos primeras horas; cada 30 minutos las 6 horas siguientes; cada hora durante las 16 horas siguientes.
  - ✚ Si la TA diastólica es mayor de 140 mm Hg trasladar a UCI y comenzar infusión intravenosa de nitroprusiato sódico (0.5 -10 mg/kg/min).
  - ✚ Si la TA sistólica es mayor de 130 mm Hg y/o TA diastólica 121-140 mmHg, administrar 20 mg de Labetalol EV en bolo de 1 minuto. La dosis puede repetirse, incluso doblarse cada 10 minutos hasta un máximo de 150 mg. Alternativamente, tras el primer bolo de Labetalol, puede iniciarse una infusión de 2-8 mg/min de Labetalol que se continuará hasta que la TA sea controlada. En caso de no respuesta, administrar nitroprusiato.
  - ✚ Si la TA sistólica es 230-180 mm Hg y/o TA diastólica es 105/120 mm Hg en dos lecturas separadas 5-10 min, administrar bolo IV de 10 mg Labetalol. La dosis puede repetirse, incluso doblarse cada 10 minutos hasta un máximo de 150 mg. Alternativamente, tras el primer bolo de Labetalol, puede iniciarse una infusión de 2-8 mg/min de Labetalol que se continuará hasta que la TA sea controlada.
- Durante cualquiera de los tratamientos para controlar la HTA, la presión arterial debe monitorizarse con mediciones cada 15 minutos. Evitar la hipotensión.
  - Si en cualquier momento el médico sospecha hemorragia intracraneal, la infusión de rtPA debe ser detenida y debe solicitarse un TC de cráneo urgente.



## **Tratamiento de la hemorragia intracraneal**

- Sospechar la presencia de una hemorragia intracraneal si tras la administración de rTPA existe deterioro neurológico, aparición de cefalea, náuseas, vómitos o hipertensión arterial aguda.

### **Si se sospecha hemorragia intracraneal:**

- Parar la infusión de rt-PA, a menos que haya otra causa evidente de deterioro neurológico.
- Realizar inmediatamente TC intracraneal
- Solicitar analítica con tiempos de coagulación, recuento plaquetario, fibrinógeno, y pruebas cruzadas sanguíneas.
- Preparar la administración de 6-8 unidades de crioprecipitado rico en factor VIII.
- Preparar la administración de 6-8 unidades de plaquetas

### **Si se confirma la hemorragia intracraneal:**

- Obtener los resultados del fibrinógeno
- Considerar la administración de crioprecipitado o plaquetas
- Consultar a un hematólogo o a un neurocirujano
- Considerar cualquier otra medida terapéutica médico o quirúrgica necesaria

## **Actuaciones de enfermería**

- Registro exacto del comienzo de la clínica (registrar la última hora en que el paciente fue visto libre de sintomatología)

- Activar el sistema de evaluación del tratamiento trombolítico en el ictus
- Obtención de constantes y toma de la TA cada 15 minutos
- Petición de TC de cráneo sin contraste
- Petición de analítica sanguínea para determinar hemograma con recuento plaquetario, TP y a PTT, glucemia (es válido BM-test)
- Canalización de una vía intravenosa
- No administrar heparina, dicumarínicos o aspirina

#### **Actuación durante tratamiento con trombolítico**

- Canalizar una segunda vía IV con suero salino de mantenimiento en el brazo opuesto a la anterior
- Obtener el resultado del TC y las analíticas
- Si el paciente tomaba previamente dicumarínicos o heparina obtener resultados de los tiempos de coagulación
- Administrar rTPA, 10 % en bolo IV, seguido por el resto en infusión continua que se prolongara durante 60 minutos. La dosis total se calcula como 0.9/kg de peso y un máximo de 90 mg
- Constantes y escala neurológica cada 15 minutos durante las dos primeras horas tras el inicio de la infusión de rTPA

- No administrar heparina, dicumarínicos o aspirina durante las primeras 24 horas tras el inicio de la infusión de rTPA
- Mantener la TA en los límites 185/110 mm Hg. como se explica en el protocolo.
- Ingresar en una unidad de Ictus o UCI para monitorización

### **Ingreso en la unidad de ictus**

- Mantener control de constantes vitales y escalas neurológicas cada 15 minutos durante las dos primeras horas tras el inicio de la infusión de rt-PA
- Mantener control de constantes vitales y escalas neurológica cada 30 minutos durante 6 horas y cada 60 minutos durante las siguientes 16 horas tras el inicio de la infusión de rt-PA
- Evitar punciones arteriales o en localizaciones de difícil compresión. Evaluar orina, heces, contenido gástrico u otras secreciones en busca de material hemático.

Solicitar hematocrito si hay evidencia de sangrado.

- Avisar a neurólogo de guardia si existe deterioro neurológico, evidencia de sangrado o alteración de las constantes fuera del siguiente rango:

✚ TA sistólica > 185 mm Hg. o TA sistólica < 110 mm Hg.

✚ TA diastólica > 105 mm Hg o TA diastólica < 60 mm Hg

✚ Pulso < 50/min.

✚ Taquipnea > 24 respiraciones/min.

- Suero salino de mantenimiento, a razón de 50 ml/hora, a través de una vía periférica calibre 18-20 G.
- Monitorización electrocardiográfica.
- Dieta absoluta salvo para medicación.
- Reposo en cama.
- Si dolor, paracetamol a dosis de 650 mg cada 6 horas.
- Evitar heparina, aspirina o anticoagulantes orales en las primeras 24 h
- Antes de administrar terapia anticoagulante, si se considera necesaria pasadas las 24 horas, hay que solicitar un nuevo TC para excluir hemorragia cerebral.

## Indicadores

### EVALUACIÓN Y CONTROL

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% personal calificado disponible para la aplicación del PA	>95
Recursos materiales	% disponibilidad estudios necesarios en laboratorios según PA	≥ 90
	% disponibilidad equipos médicos para la aplicación del PA	≥90
	% disponibilidad medicamentos necesarios para aplicar el PA	>90
Recursos organizativos	% disponibilidad de la Planilla de Recolección Datos/paciente	100
	% disponibilidad Base de Datos para procesar la información	100
Indicadores de procesos		Estándar
% pacientes con Ictus agudo tratados con TPA/Total de ictus isquémicos atendidos		>5

% pacientes con Ictus agudo con tiempo medio inicio administración de TPA $\leq$ 120 min.	$\leq$ 120 min.
% pacientes con Ictus agudo tratados con TPA/Total ictus isquémicos atendidos x 100	>5
% pacientes con Ictus agudo tratados con nifedipina/Total de casos de ictus atendidos	0
% pacientes con Ictus agudo ingresados en UICTUS con estadía media < 3 días	100 < 3 días
% pacientes con Ictus agudo con estadía media total < 10 días	100 < 10 días
<b>Indicadores de resultados</b>	<b>Estándar</b>
% pacientes con ictus agudo tratados con TPA fallecidos	<5
% pacientes atendidos ictus agudo con hemorragia cerebral sintomática	<5
% pacientes con ictus agudo con estado de capacidad funcional a 3 meses según índice de Barthel	81-100

## Bibliografía

Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, Tatlisumak T, Paciaroni M, Caso V, Diener HC, Lees KR; (2015) VISTA Collaborators. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol*; 22:1048–1055. doi: 10.1111/ene.12577.

Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. (2003) Guidelines for the Early Management of Patients with Ischemic Stroke. A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*; 34: 1056-83.

Adelman EE, Scott PA, Skolarus LE, Fox AK, Frederiksen SM, Meurer WJ. (2016) Protocol deviations before and after treatment with intravenous

tissue plasminogen activator in community hospitals. *J Stroke Cerebrovasc Dis*; 25:67–73. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2015.08.036.

Albers GW, Bates VE, Clark WM et al. (2000) Intravenous tissue plasminogen activator for treatment of acute stroke. The Standard Treatment with Alteplase or Reverse Stroke (STARS) Study. *JAMA*; 283:1145-1150.

Blake L, Fitzsimmons BF, Yavagal D, Terry J, Farkas J, Lee SK, Baxter B, Wiesmann M, Knauth M, Heck D, Hussain S, Chiu D, Alexander MJ, Malisch T, Kirmani J, Miskolczi L, Khatri P. (2016) THERAPY Trial Investigators. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. *Stroke*; 47:2331–2338. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013372.

Boulouis G, Dumont F, Cordonnier C, Bodenat M, Leys D, Henon H.(2012) Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia in old stroke patients  $\geq$  80 years of age. *Journal of Neurology*; 259(7):1461-7.

Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA (2013) Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*; 368:893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.

Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E (2013) SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*; 368:904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1213701.

Fang J, Alderman MH. (2001) Trend of stroke hospitalization, United States, 1988- 1997. *Stroke*; 32:2221-6.

Fields JD, Khatri P, Nesbit GM, Liu KC, Barnwell SL, Lutsep HL, Clark WM, Lansberg MG. (2011) Meta-analysis of randomized intra-arterial thrombolytic trials for the treatment of acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *J Neurointerv Surg*; 3:151–155. doi: 10.1136/jnis.2010.002766.

Fuentes B, Tejedor ED. (2002) Re: Randomized controlled study of stroke unit versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke*; 33(7):1740-1741.

Groupe de Travail sur les services speciaux dans les hopitaux. (1982) Unités de traitement des accidents cerebro-vasculaires. Guide. Ministère de la Santé. Canada.

Hacke W, Kaste M, Olsen TS, Bogousslavsky J, Orgogozo JM. (2000) European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. *Cerebrovascular Disease*; 10: 335-51.

Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. (2013) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*; 44(3):870-947.

Jorgensen, H.; Nakayama, H.; Raaschou, H. et al.: (1995) The effect of a Stroke Unit: Reductions in mortality, discharge rate to Nursing Home, length of Hospital stay, and cost. *Stroke*; 26:1178-82.

Kellert L, Rocco A, Sykora M, Hacke W, Ringelb PA. (2011) Frequency of increased blood pressure levels during systemic thrombolysis and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*; 42:1702–1706. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604744.

Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. (2013) A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*; 368:914–923. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.

Li W, Lin L, Zhang M, Wu Y, Liu C, Li X, et al. (2016) Safety and preliminary efficacy of early tirofiban treatment after alteplase in acute ischemic stroke patients. *Stroke*; 47:2649–2651. doi: 0.1161/STROKEAHA.116.01441.



Lyerly MJ, Albright KC, Boehme AK, Bavarsad Shahripour R, Houston JT, Rawal PV, Kapoor N, Alvi M, Sisson A, Alexandrov AW, Alexandrov AV. (2014) Safety of protocol violations in acute stroke tPA administration. *J Stroke Cerebrovasc Dis*; 23:855–860. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.019.

Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, Frei D, Shownkeen H, Budzik R, Ajani ZA, Grossman A, Altschul D, McDougall C, Blake L, Fitzsimmons BF, Yavagal D, Terry J, Farkas J, Lee SK, Baxter B, Wiesmann M, Knauth M, Heck D, Hussain S, Chiu D, Alexander MJ, Malisch T, Kirmani J, Miskolczi L, Khatri P; THERAPY Trial Investigators (2016) . Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. *Stroke*; 47:2331–2338. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013372.

Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hasegawa Y, Nagahiro S, Okada Y, Truelsen T, Lindsten A, Ogawa A, Yamaguchi T;(2015) On behalf of the DIAS-J Investigators. Safety and tolerability of desmoteplase within 3 to 9 hours after symptoms onset in Japanese patients with ischemic stroke. *Stroke*; 46:2549–2554. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009917 3.

Sauser K, Levine DA, Nickles AV, Reeves MJ. (2014) Hospital variation in thrombolysis times among patients with acute ischemic stroke: the contributions of door-to-imaging time and imaging-to-needle time. *JAMA Neurol*; 71:1155–1161. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1528.

Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke (2015) A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke; a journal of cerebral circulation.

Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. (2013) ;44(3):870-947.

Stroke Unit Trialists' Collaboration (1997) How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. Stroke; 28: 2139-2144.

Stroke Unit Trialists' Collaboration. (1997) Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. BMJ; 314: 1151-1159.

Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II (STAIR-II). (2001) Recommendations for Clinical Trial Evaluation of Acute Stroke Therapies. Stroke; 32: 1598-1606.

The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. The Lancet. (2012) ;379(9834):2352-63.

Wardlaw JM, Carpenter T, Sakka E, Mair G, Cohen G, Shuler K, Palmer JM, Innes K, Sandercock PA. (2014) Imaging perfusion deficits, arterial patency and thrombolysis safety and efficacy in acute ischaemic stroke: an observational study of the effect of advanced imaging methods in the Third International Stroke Trial (IST-3), a randomised controlled trial. *Efficacy Mech Eval*;1(3). doi: 10.3310/eme.01030.

Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. (2012) Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. ;379(9834):2364-72.