



**UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado e Investigación

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO**

**TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL
ISQUÉMICO AGUDO CON FACTOR ACTIVADOR
DE PLASMINÓGENO: EFECTO SOBRE
PRONÓSTICO FUNCIONAL EN PACIENTES DEL
HOSPITAL REGIONAL “LIC. ADOLFO LÓPEZ
MATEOS”.**

Trabajo de Investigación que Presenta:

**DR. HIEHARD DOUGLAS JOAN RENDÓN
JIMÉNEZ**

Para Obtener el Diploma de la Especialidad

**MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRÍTICO.**

Asesor de Tesis:

DR. OTHÓN GAYOSSO CRUZ.

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES.



141.2009

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

En la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE Ciudad de México, se realizó un estudio clínico, longitudinal, prospectivo, comparativo, aleatorizado para evaluar la mejoría funcional de acuerdo a las escalas de Barthel, NIH y Rankin modificada, en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda tratados con Factor Activador de Plasminógeno tisular (Tenecteplase) a las 3 horas como máximo de haber iniciado su padecimiento así mismo realizándose seguimiento de los pacientes a las semanas 1, 2 y 4, en el período comprendido entre el 1ero de octubre del 2008 al 31 de Enero del 2010. **MATERIAL Y METODOS:** Durante el período señalado se captaron a los pacientes con enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico, en quienes se cumplieron criterios de trombolisis y previo consentimiento informado se administró factor activador de plasminógeno tisular (Tenecteplase) comparándolos con grupo control y mediante índices funcionales se evaluó a los pacientes mediante tres pruebas funcionales, dándoles seguimiento por una, tres y hasta cuatro semanas. **RESULTADOS:** Se captaron a 40 pacientes, dividiéndolos en dos grupos casos y controles, identificando además algunos factores de riesgo. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices y escalas para evaluar la función neurológica en relación al grupo control con una $p < 0.01$. **CONCLUSIONES** El uso del factor activador de plasminógeno tisular (Tenecteplase) en pacientes con enfermedad cerebrovascular es de gran utilidad para limitar el tamaño de la lesión y por lo tanto de la recuperación que se refleja en las pruebas de funcionalidad así como en los días de estancia hospitalaria. **PALABRAS CLAVE:** Trombólisis, Tenecteplase, Enfermedad Cerebrovascular.

SUMMARY

In the Intensive Care Unit of Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE Mexico City, conducted a clinical trial, longitudinal, prospective, randomized trial to assess functional improvement according to the Barthel scale, NIH and modified Rankin in patients with acute ischemic stroke treated with tissue plasminogen activator factor (Tenecteplase) for up to 3 hours of starting your condition so will monitor same patients at weeks 1, 2 and 4 in the period between 1st October 2008 to January 31, 2010. **MATERIAL AND METHODS:** During the indicated period were recruited patients with Stroke in whom thrombolysis criteria were met and informed consent was given tissue plasminogen activator factor (Tenecteplase) and compared with control group and using functional indexes. Patients were evaluated using three tests, giving up one, three, even four weeks. **RESULTS:** We captured 40 patients, dividing them into two groups, cases and controls, also identifying some risk factors. We found statistically significant differences in the rates and scales for assessing neurological function in relation to the control group at $p < 0.01$. **CONCLUSIONS** The use of tissue plasminogen activator factor (Tenecteplase) in patients with Acute Stroke is useful to limit the size of the lesion and therefore recovery is reflected in the functionality tests as well as in the days of hospital stay. **KEY WORDS:** Thrombolysis, Tenecteplase, Cerebrovascular Disease.

AGRADECIMIENTOS.

Siendo ésta la segunda tesis que realizo a lo largo de mi vida tengo que agradecer nuevamente a tantas personas que han hecho posible esto, ya que sin su ayuda yo no sería la persona que soy, por lo tanto, es necesario tomarme unos momentos para dedicarles unas palabras.

Primeramente; a Dios por la familia que me ha dado. Porque siempre ha estado conmigo en todas las pruebas difíciles que ha puesto a lo largo de mi existencia y por todas las bendiciones que me ha dado.

A mi Madre; ejemplo de bondad y honestidad y fortaleza. Por ser mi inspiración para alcanzar las metas que me he puesto. Gracias por enseñarme que todo se aprende sumado a un gran esfuerzo, es al final recompensado. Gracias a todo tu esfuerzo hoy tengo la oportunidad de triunfar, siguiendo el ejemplo que me diste de conservar la dignidad y entereza aunado a la sabiduría y capacidad de dar amor infinito. Recibe mi agradecimiento eterno por haberme dado la vida; tu tiempo y apoyo incondicional.

A mi Padre; que siempre fue un ejemplo de firmeza: "Confío plenamente que desde la gloria de Dios, puedas observar los logros que he tenido a lo largo de mi vida y congratularte en ellos, pues todos son por ti y para ti"... Mil gracias.

A mi hermana y sobrinos; por tanto tiempo que he robado a sus vidas, pero sobrepasado en mis oraciones. Gracias por sus sonrisas y abrazos. El esfuerzo es para ustedes.

A mi familia; por creer en que podía lograrlo. No tengo palabras para agradecer lo que me han dado.

A mis maestros; gracias por su confianza e infinita amistad y por enseñarme la sabiduría de ser un Médico comprometido con su profesión.

A los Doctores Gayosso, Brugada, Alvarado, González, Tejeda, Rubio; maestros ejemplares, formadores de hombres y médicos. Personas a quienes admiro y en quienes siento la

confianza del amigo, del maestro y del médico. Difícil combinación reunida en cada una de estas personas. Mi agradecimiento eterno, ha sido un honor haberles conocido, gracias.

A mis compañeros residentes; gracias por su amistad y por su tiempo, así como por compartir tantas aventuras, experiencias, desveladas y por hacerme más amena mi estancia en la Residencia.

A todos mis amigos pasados y presentes; pasados por ayudarme a crecer y madurar como persona, y presentes por estar siempre conmigo apoyándome en toda circunstancia posible, Porque son una parte fundamental, comparto esta alegría.

A Lluvia; por tu apoyo, comprensión y cariño que me han motivado a lograr lo que me proponga. Gracias por escucharme, por tus consejos y opiniones. Gracias por ser parte de mi vida, eres lo mejor que me ha pasado.

A las autoridades en general, pero en especial al área de Asistentes de la Dirección, por abrirme las puertas y confiar en mi capacidad; así como al Doctor Pliego por su amistad y apoyo al introducirme al campo de la investigación.

Estos agradecimientos no estarían completos sin antes mencionar al Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos", y a todo el personal que hace posible su funcionamiento, no sin olvidar al Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos. Reciban mi más sincero agradecimiento. Y por último, a cada uno de los enfermos que pusieron su vida en mis manos. Muchas gracias por creer y confiar en mí.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA MARCO TEORICO	9 10
OBJETIVOS	16
HIPOTESIS	18
JUSTIFICACIÓN	19
METODOLOGIA	21
RESULTADOS	29
ANALISIS	42
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIÓN	44
ANEXOS	45
BIBLIOGRAFIA	51

INTRODUCCIÓN

Hace más de 2,400 años el padre de la medicina, Hipócrates, reconoció y describió el accidente cerebrovascular como el "inicio repentino de parálisis". En tiempos antiguos el Accidente Cerebrovascular se conocía como apoplejía, un término general que los médicos aplicaban a cualquier persona afectada repentinamente por parálisis. Debido a que muchas condiciones pueden conducir a una parálisis repentina, el término apoplejía no indicaba diagnóstico o causa específica. Los médicos sabían muy poco acerca de la causa del accidente cerebrovascular y la única terapia establecida era alimentar y cuidar al paciente hasta que el mismo siguiera su curso. Hasta hace poco, la medicina moderna ha podido hacer muy poco por esta condición, pero el mundo de la medicina relacionada con los accidentes cerebrovasculares está cambiando y se están desarrollando cada día nuevas y mejores terapias. Hoy día, algunas de las personas que sufren un accidente cerebrovascular pueden salir del mismo sin incapacidad o con muy pocas incapacidades, si reciben tratamiento con prontitud. Los médicos pueden ofrecer a los pacientes y a sus familias algo que hasta ahora ha sido muy difícil de ofrecer: la esperanza. La primera persona en investigar los signos patológicos de la apoplejía fue Johann Jacob Wepfer. Nacido en Schaffhausen, Suiza, en 1620, Wepfer estudió medicina y fue el primero en identificar los signos "postmortem" de la hemorragia en el cerebro de los pacientes fallecidos de apoplejía. De los estudios de autopsias obtuvo conocimiento sobre las arterias carótidas y vertebrales que suministran sangre al cerebro. Wepfer fue también la primera persona en indicar que la apoplejía, además de ser ocasionada por la hemorragia en el cerebro, podría también ser causada por un bloqueo de una de las arterias principales que suministran sangre al cerebro. Así pues, la apoplejía vino a conocerse como Enfermedad Cerebrovascular. La ciencia médica confirmaría con el tiempo las hipótesis de Wepfer, pero hasta muy recientemente los médicos podían ofrecer poco en materia de terapia. Durante las dos últimas décadas, los investigadores básicos y clínicos, muchos de ellos patrocinados y financiados en parte por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidente Vasculares (National Institute of Neurological Disorders and Stroke - NINDS), han aprendido mucho acerca del accidente cerebrovascular. Han identificado los

principales factores de riesgo de esta condición médica y han formulado técnicas quirúrgicas y tratamientos a base de medicamentos para la prevención del accidente cerebrovascular. Pero quizá el acontecimiento nuevo más interesante en el campo de la investigación del accidente cerebrovascular es la aprobación de un tratamiento a base de medicamentos que puede invertir el curso del accidente cerebrovascular, si se administra en las primeras horas después de aparecer los síntomas. El ictus cerebral constituye una de las causas de mortalidad más frecuente en México y es el principal responsable de invalidez en el adulto. Se le llama Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) a cualquier trastorno del encéfalo focal o difuso, transitorio o permanente, causado por trastornos en la circulación cerebral vascular; que se presenta como un proceso agudo con los síntomas y signos característicos de la región afectada. La interrupción del flujo de sangre al cerebro puede ocasionar la muerte de las células cerebrales o lesionarlas debido a la falta de oxígeno. También pueden resultar afectadas las células cerebrales por una hemorragia en el cerebro o alrededor del mismo. Las alteraciones neurológicas resultantes se denominan accidentes vasculares cerebrales porque se afectan los vasos sanguíneos (vascular) y el encéfalo (cerebro). La enfermedad vascular cerebral es la causa más frecuente de incapacidad neurológica. Los factores que comportan mayor riesgo en las lesiones vasculares del cerebro son la hipertensión y la aterosclerosis. La incidencia de la enfermedad vascular cerebral ha disminuido durante las últimas décadas gracias a la concientización de las personas acerca de la importancia de controlar la presión arterial alta y los valores elevados de colesterol. Las primeras claves diagnósticas para el médico son los síntomas neurológicos súbitos y transitorios que sugieren una disfunción de un área específica del cerebro. A veces es necesario realizar pruebas complementarias para diferenciar de otros trastornos con síntomas semejantes, como los ataques epilépticos, los tumores, la migraña. Así de igual importancia es el tratamiento en la enfermedad vascular cerebral, por el sin fin de eventos que suceden en la misma, la zona que rodea la lesión, llamada zona de penumbra, donde se reduce el flujo cerebral y suceden una serie de eventos a nivel molecular, relacionado con la salida o entrada de iones, así como neurotransmisores, y cuando se logra proteger esta zona , la recuperación final de la misma, se ve manifiesta en la funcionalidad y pronóstico de los pacientes que la padecen. Con el auge de la tecnología y nuevos medicamentos, ahora la

neuroprotección, ha permitido disminuir el tiempo de hospitalización, así como las secuelas neurológicas, permitiendo una mejor calidad de vida, para ello actualmente no solamente podemos proteger la zona de penumbra sino realmente ofrecer un tratamiento que pueda revertir el proceso por el cual ocurre la enfermedad vascular cerebral isquémica: el lisis del trombo que ocluye la circulación a una zona del cerebro, con lo que se garantizará a los pacientes un menor grado de discapacidad y un aumento en la supervivencia.

PROBLEMA

¿En pacientes que cursan con enfermedad vascular cerebral isquémico agudo al administrar factor activador de plasminógeno por vía parenteral dentro de las primeras 3 horas de inicio del cuadro, mejorará el pronóstico funcional, en comparación a aquellos pacientes a los cuales no se les administra dicho fármaco, reduciendo así su estancia hospitalaria en el grupo de factor activador de plasminógeno en pacientes del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1º de octubre del 2008 al 31 de Enero del 2010?

MARCO TEÓRICO

La Enfermedad Vasculat Cerebral se refiere a un trastorno neurológico agudo, el cual puede ser transitorio o permanente y está dado como resultado de un proceso que afecta la circulación sanguínea y que reduce el flujo sanguíneo cerebral (FSC) al punto que el aporte del sustrato metabólico es incapaz de cubrir la demanda del tejido neuronal. Dos factores importantes deben considerarse con el propósito de comprender mejor la fisiopatología que se presenta en el evento vascular cerebral de tipo isquémico clásico, estos factores son la cinética cerebral de oxígeno y los aspectos neuroquímicos de la isquemia cerebral.

Cinética Cerebral De Oxígeno

La función neuronal se mantiene mediante la oxidación continua de sustratos químicos, proceso que consume oxígeno y que se expresa como el volumen de oxígeno consumido por minuto. El consumo de oxígeno (VO_2) disminuye en diversas condiciones que incluyen la hipotermia, la parálisis o el hipotiroidismo y aumenta así mismo durante el ejercicio, la fiebre, crisis convulsivas, agitación psicomotriz, lesiones hipotalámicas, aumento de los niveles de catecolaminas así como en la presencia de mediadores proinflamatorios. El oxígeno se transporta desde los pulmones hasta el tejido cerebral a través de la sangre. La cantidad de oxígeno transportado es el producto del contenido de oxígeno en sangre arterial por el gasto cardíaco. En condiciones normales, el contenido arterial de oxígeno (CaO_2) es de 20 ml/dl, mientras que el índice cardíaco (IC) normal es de 3.2 l/m²/min. Por consiguiente, el transporte de oxígeno (DO_2) normal es de 600 ml/O₂/m²/min ⁽¹⁾. La isquemia cerebral se define como un aporte inadecuado de oxígeno y sustratos al tejido cerebral en relación a sus necesidades de consumo. Cuando el FSC se deteriora, son activados mecanismos compensadores como la vasodilatación. Sin embargo, cuando la presión de perfusión cerebral cae a niveles que no pueden ser compensados por mecanismos de autorregulación locales, se incrementa la fracción de extracción de oxígeno (FEO_2) en un intento de mantener la concentración intracelular de oxígeno en niveles óptimos, sin embargo, este mecanismo compensador es superado por las demandas y en etapas críticas, cuando el aporte de oxígeno (DO_2) disminuye

progresivamente, el VO_2 se deteriora en forma paralela y la célula es incapaz de extraer más oxígeno, se inicia un metabolismo cerebral anaeróbico con producción de lactato, disminución del pH cerebral ⁽¹⁾ y activación de mecanismos neuroquímicos que también inducen lesión cerebral secundaria ^(1,2).

Aspectos Neuroquímicos De La Isquemia Cerebral.

Cuando el FSC disminuye por debajo de 10-12 ml/min/100 gr de tejido, se provoca depleción del trifosfato de adenosina cortical (ATP) que condiciona falla del transporte iónico transmembrana dependiente del mismo y salida de potasio con ingreso de sodio y agua al citoplasma. El aumento de sodio intracelular despolariza la neurona causando activación de los canales de calcio sensibles a voltaje que permiten el ingreso masivo de calcio y secundariamente liberación presináptica de glutamato, activación de receptores de glutamato, activación de la vía del ácido araquidónico, liberación de radicales libres de oxígeno y mayor lesión neuronal que llevan a la muerte celular ^(1, 2). Normalmente el glutamato actúa como neurotransmisor excitador, se une a su receptor en la membrana neuronal, interviene en la despolarización y posteriormente es depurado por los astrocitos. La concentración extracelular de glutamato es de 1-5 mmol/L, mientras que dentro de la célula es de 5-10 mmol/L. Esta concentración permanece estable gracias a la acción de la bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPasa que favorece el intercambio de iones por glutamato ⁽³⁾. La liberación no sináptica de glutamato ocurre en la neurona o en la glia, sin embargo, en presencia de isquemia cerebral su efecto sobre la membrana neuronal se incrementa debido tanto por mayor liberación como por alteración en su depuración. Este incremento en el glutamato local causa despolarización de la membrana, se activan los canales de calcio (Ca^{2+}) sensibles a voltaje y se favorece su ingreso al citoplasma; por otro lado también los organelos citoplasmáticos que guardan Ca^{2+} son estimulados para liberarlo con lo que se incrementa notablemente su concentración intracelular, lo que estimula una serie de reacciones bioquímicas que abarcan sobre todo, las vías de la xantiooxidasa y de la ciclooxigenasa, que produce superóxido y otros radicales libres. Estas sustancias altamente reactivas entrañan el peligro de lesionar las proteínas celulares, las membranas neuronales y

los ácidos nucleicos ^(3, 4). Durante la isquemia además, la fosfatidilcolina de las membranas celulares se degrada a ácidos grasos libres que pueden generar radicales libres y aumentar el daño neuronal. La peroxidación de lípidos es un proceso por medio del cual los radicales libres alteran la estructura de las cadenas laterales de los ácidos grasos de las membranas celulares. Esto a su vez altera la permeabilidad de la membrana, lo que impide aún más la recuperación de la célula durante la isquemia y/o reperfusión ⁽⁵⁾. En base a lo anterior, es evidente que son múltiples los mecanismos que intervienen en la lesión cerebral secundaria, por lo que consideramos se requieren medidas que permitan mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes. Una de ellas es la administración de medicamentos neuroprotectores y otra de esas medidas es la trombólisis con factor activador de plasminógeno tisular.

Terapia Trombolítica.

Existe evidencia de recientes estudios clínicos que demuestran que algunas subpoblaciones de pacientes con enfermedad vascular cerebral pueden beneficiarse con la administración de factor activador de plasminógeno tisular, un compuesto que convierte el plasminógeno en plasmina promoviendo la fibrinólisis, obviamente no todos los pacientes son candidatos a terapia trombolítica, pues así como sucede en el infarto agudo del miocardio, existe una ventana terapéutica para realizar la trombólisis, ya que numerosos estudios han demostrado que tras concluir ese tiempo de ventana el tratamiento trombolítico no es eficaz e incluso puede ser perjudicial al aumentar el riesgo de hemorragia por eso se debe realizar un protocolo para su realización adecuada al seleccionar adecuadamente a los pacientes puesto que dicha ventana es extremadamente breve (alrededor de 3 horas) ⁽⁶⁾ por lo que el optimizar tiempos beneficiará al paciente no solo en minimizar riesgos sino también en mejorar el pronóstico funcional al administrar la terapia trombolítica a pacientes seleccionados.

Para efectuar una terapia trombolítica debemos tener en cuenta varias cuestiones, en primer lugar debemos tener una clínica compatible con enfermedad vascular cerebral; en todos los pacientes que se sospeche enfermedad vascular cerebral se debe realizar Tomografía axial computarizada (TAC) o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), la tomografía suele ser

suficiente y en comparación con la resonancia magnética tiene mayor disponibilidad para su realización, es más rápida, menos susceptible a artefactos por movimiento y mucho menos costosa aunque la resonancia magnética tiene mayor sensibilidad para los cambios isquémicos agudos especialmente en la fosa posterior y en las primeras horas, ya que el edema citotóxico es detectable a los minutos después de inicio de la isquemia con un coeficiente de difusión reducido en la imagen.⁽⁶⁾

Farmacología del Factor Activador Del Plasminógeno.

El factor activador de plasminógeno o Tenecteplase es un activador tisular del plasminógeno recombinante humano, genéticamente modificado del factor activador de plasminógeno tisular, con una especificidad a la fibrina 14 veces mayor así como una vida media mucho más prolongada, asimismo tiene una resistencia 80 veces mayor a la inhibición por el inhibidor activador de plasminógeno tipo 1^(6, 7). es una glucoproteína que activa el plasminógeno directamente a plasmina. Cuando se administra por vía endovenosa, el Tenecteplase permanece relativamente inactivo en el sistema circulatorio. Una vez unido a la fibrina, se activa induciendo la conversión de plasminógeno a plasmina, conduciendo a la disolución del coágulo de fibrina; su alta especificidad a la fibrina le confiere la capacidad de inducir una lisis más rápida y completa con menor riesgo de complicaciones⁽⁷⁾. Se elimina rápidamente de la sangre circulante y se metaboliza principalmente en el hígado (depuración plasmática 550-680 ml/min). El t_{1/2} alfa, vida media plasmática relevante, es de 4-5 minutos. Esto significa que después de 20 minutos, menos de 10% del valor inicial está presente en el plasma. Su vida media larga permite su administración en un bolo único.

Experiencia Clínica.

El uso de Tenecteplase se esta haciendo cada vez más frecuente por todas las propiedades que le confieren mayor seguridad y eficacia, diversos estudios se han hecho para

probar su seguridad, efectividad así como determinar la dosis más segura, llevándose a dosis de 0.1, 0.2 y 0.4 mg/kg en dosis única sin observarse hemorragia intracraneal en las primeras 72 horas de su administración y sin demostrar cambios en la respuesta del paciente con respecto a la dosis administrada ^(7, 8), incluso se refiere en estos estudios que el riesgo de hemorragia es de aproximadamente el 6.4 % ⁽⁸⁾.

El Factor activador de plasminógeno tisular (Alteplasa) fue aprobado por la Food And Drug Administration (FDA) en junio de 1996 como un tratamiento seguro y efectivo si se administra dentro de las primeras 3 horas de inicio de los síntomas de Enfermedad vascular isquémica aguda ^(7,8), aunque también existen estudios que prolongan dicha ventana terapéutica a 6 horas sugiriendo un potencial beneficio en pacientes seleccionados ^(9,10).

Existe evidencia de varios estudios multicéntricos de la evolución favorable de los pacientes que se tratan a tiempo con factor activador de plasminógeno, reportándose un 31 al 50% de mejoría neurológica comparado con el 20-38% en los grupos con placebo, así mismo se reportaron complicaciones en dicho estudio las cuales fueron por hemorragia intracraneal sintomática la cual se reportó en un 6.4% de los pacientes ^(9, 10, 11). El riesgo de hemorragia intracraneal después de la trombólisis es mucho mayor en pacientes con múltiples zonas de isquemia así como de edad avanzada ⁽¹¹⁾.

El estudio por el cual se aprobó dicho medicamento fue en base a los resultados del estudio National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study en el cual 624 pacientes fueron tratados con rtPA (Alteplasa) de los cuales del 31 al 50% de ellos tuvieron una recuperación casi total en comparación con el 20 al 38 % de los pacientes en el grupo placebo, siendo el beneficio similar a un año ^(11,12,13).

El estudio PROACT II comparó el uso de Alteplasa contra uroquinasa como tratamiento trombolítico en pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, demostrando que ambos tratamientos son útiles para el manejo de enfermedad vascular cerebral isquémica aún cuando se instaure el tratamiento después de las 3 horas de inicio de los síntomas hasta las 6 horas ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

El estudio Standard Treatment with Alteplase to reverse stroke confirmó los beneficios clínicos del uso de Alteplasa ^(16,17).

Por otro lado también se sabe que incluso en Estados Unidos el uso rutinario de la trombólisis en pacientes con Enfermedad vascular cerebral isquémica es baja, alrededor del 1.12 % (observado en algunos estudios), esto debido a la poca difusión que se tiene y al miedo que generan las posibles complicaciones de administrar dicho tratamiento por lo que es prioritario contar con un protocolo de uso de agentes trombolíticos para estos enfermos ^(18, 19).

Incluso existen estudios en los cuales se refiere un beneficio adicional al uso de factor activador de plasminógeno tisular con el uso de bloqueadores de receptor de endotelina 1 esto al mejorar la neuroprotección en estos pacientes ⁽²⁰⁾.

Se sabe en la actualidad que el uso de fibrinolíticos en estos pacientes tiene un mayor beneficio que con el uso únicamente de ácido acetilsalicílico ^(21, 22), al restaurar el flujo sanguíneo, sin embargo se sabe que el tiempo de ventana para dicho tratamiento es corto (estipulado en alrededor de 3 horas) aunque con los nuevos avances de la ciencia y estudios realizados se ha intentado ampliar dicha ventana por diversos métodos ⁽²¹⁾. En la actualidad se está estudiando la trombólisis por medio de un catéter de infusión EKOS, el cual ha demostrado en un pequeño estudio multicéntrico una recanalización parcial o total de la circulación dentro de la primera hora en pacientes tras 13 horas de isquemia (esto en el 57% de los casos) lo que hace que la gran limitante para el tratamiento de estos pacientes, es decir el tiempo de ventana, ya no sea un factor determinante para el manejo de estos pacientes ^(22, 23, 24).

OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar la mejoría clínica sobre la función neurológica en pacientes con Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda a los cuales se les administró Factor activador de plasminógeno durante y después del Evento Vascul ar Cerebral en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido entre el 1ero de octubre del 2008 al 31 de Enero del 2010.

ESPECÍFICO:

- ⇒ Evaluar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de Barthel al momento del ingreso del paciente con Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido del 1º de Octubre de 2008 al 31 de Enero del 2010.
- ⇒ Evaluar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de Rankin al momento del ingreso del paciente con Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido del 1º de Octubre del 2008 al 31 de Enero del 2010.
- ⇒ Evaluar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de NIH al momento del ingreso del paciente con Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido del 1º de Octubre al 31 de Enero del 2010.
- ⇒ Comparar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de Barthel a treinta días de presentar Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido del 1º de Octubre del 2008 al 31 de Enero del 2010.
- ⇒ Comparar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de Rankin a treinta días de presentar Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el

Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido del 1º de Octubre del 2008 al 31 de Enero del 2010.

- ⇒ Comparar el pronóstico de la función neurológica de acuerdo a la escala de NHI a treinta días de presentar Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica aguda en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el período comprendido del 1º de Octubre del 2008 al 31 de Enero del 2010.
- ⇒ Evaluar y comparar la duración de estancia hospitalaria en ambos grupos en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE en el período comprendido entre el 1º de Octubre del 2008 y el 31 de Enero del 2010.

HIPÓTESIS

DE INVESTIGACIÓN:

Si se administra factor activador de plasminógeno dentro de las primeras 3 horas de inicio del cuadro a pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda, entonces mejorará el pronóstico funcional, así como una reducción en la estancia hospitalaria en comparación con pacientes a los cuales no se les administra el fármaco en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1º de octubre del 2008 al 31 de Enero del 2010.

NULA:

Al administrar factor activador de plasminógeno dentro de las primeras 3 horas de inicio del cuadro a pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda, entonces no habrá mejoría en el pronóstico funcional, así como no habrá reducción en la estancia hospitalaria en comparación con pacientes a los cuáles no se les administra el fármaco, en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1º de octubre del 2008 al 31 de Enero del 2010.

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento agudo de la Enfermedad Vascolar Cerebral (EVC) está dirigido a salvar la penumbra isquémica, que inicialmente puede representar hasta el 90% del tejido isquémico. Minuto con minuto, la penumbra se reduce a expensas de un aumento del área de daño irreversible. De ahí que la intervención temprana es de suprema importancia. Esta se basa en tres principios básicos: Abrir el vaso ocluido, Aumentar el flujo colateral, y Evitar la excitotoxicidad.

Existe una estrategia dirigida a la protección del tejido cerebral con daño reversible. La acción terapéutica sobre el área de "penumbra" permitiría recuperar al menos parte del tejido isquémico con beneficios clínicos importantes. Esta estrategia se denomina genéricamente neuroprotección y está destinada a actuar sobre los efectos bioquímicos y metabólicos de la isquemia, de manera que se prevea la muerte neuronal. Las sustancias neuroprotectoras, como la citicolina, no presentan, en general, riesgo hemorrágico y, por lo tanto, constituirían una estrategia aceptable para su utilización, incluso antes de descartar una hemorragia cerebral, sin embargo también se cuentan con otras estrategias para el manejo de la enfermedad vascular cerebral en las cuales no se conforman con salvar la zona de penumbra isquémica, sino se basan en administrar medicamentos como el **factor activador de plasminógeno tisular**, el cual al igual que se usa en pacientes con infarto agudo del miocardio, su uso permite corregir la causa de la enfermedad vascular cerebral al permitir la reperfusión del sitio de oclusión, siendo esta estrategia una opción de tratamiento la cual tiene una limitante: la ventana terapéutica, se ha visto que su uso en las primeras 3 horas de inicio de cuadro supone una recuperación funcional de hasta el 100% la cual disminuye conforme se retrase dicho tratamiento, por lo que el primer paso para hacer de este un tratamiento de rutina es informar a la población para que acuda oportunamente y número dos, el capacitar al personal de salud para manejar un protocolo de trombolisis en paciente con enfermedad vascular cerebral, su uso cada vez más temprano y frecuente permitirá una menor estancia intra hospitalaria, disminución de costos en los servicios de salud, y sobre todo mejorar el

pronóstico funcional de los pacientes en cuanto a las secuelas neurológicas lo que se traducirá como un menor número de pacientes con discapacidad.

Hasta el momento a nivel Institucional no se cuenta con protocolos estandarizados en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular por lo que proponemos, en base a los estándares establecidos, trombolizar pacientes con este padecimiento, comparar los días de estancia hospitalaria así como la funcionalidad del paciente o secuelas con el uso de este tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio clínico, longitudinal, prospectivo, comparativo, aleatorizado, que abarcó el periodo comprendido del 1º de Octubre del 2008 al 31 de Enero del 2010, se identificó a todo paciente mayor de 18 años de edad sin importar el sexo, que cursaran con un primer Evento Vascular Cerebral Isquémico agudo (en las primeras 3 horas), que a la exploración física se sugiera ubicación en el territorio de la arteria cerebral media, y que acudiera para su atención médica al Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE. Identificado por el Servicio de Urgencias Adultos se notificó al Médico de Terapia Intensiva, el cual evaluó por medio de la exploración física el Evento Vascular Cerebral y el déficit neurológico focal, por medio de escala para Ictus del Instituto de Salud Americano (NIH) y obtener una puntuación basal igual o mayor de 8 puntos; así como para la escala de Barthel (útil para evaluación de las actividades básicas de la vida diaria) y escala de Rankin modificada (utilizada para la medición en la incapacidad). Se solicitó de igual forma contar con una tomografía axial computarizada a su ingreso sin evidencia de hemorragia, y Resonancia Magnética Nuclear compatible con ictus isquémico agudo.

Fue necesario realizar una selección de los pacientes (con formato de consentimiento informado aceptado para la participación en el estudio), aunque no hubo aleatorización formal de los mismos puesto que no sería ético realizar aleatorización a quienes se les ministra o no el tratamiento, por lo que se tomó a la población que ingresó con datos de enfermedad vascular cerebral isquémico agudo con menos de 3 horas de inicio del evento y tras firmar el formato de consentimiento informado se administró factor activador de plasminógeno en dosis de 0.1 mg/kg, siendo administrado en bolo y siguiendo el manejo convencional para el EVC.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ Contar con formato de aceptación de consentimiento informado de participación en el estudio firmado por el paciente de ser posible o bien por el familiar legalmente responsable.
- ✓ Edad igual o mayor de 18 años.
- ✓ Varones o mujeres.
- ✓ Presentar un déficit neurológico focal medible que se prolongase durante un mínimo de 60 minutos (dicho déficit debe persistir desde la instauración del cuadro hasta el momento de administrar el tratamiento sin que se produzca fluctuaciones relevantes del mismo), así mismo para poder recibir el tratamiento con factor activador de plasminógeno deben contar con un tiempo máximo de inicio de los síntomas menor a 3 horas, en caso de contar con un tiempo de inicio mayor y cumpliendo el resto de los criterios de inclusión se incluirá en el grupo de control.
- ✓ Presentar un evento vascular cerebral isquémico agudo clínicamente sintomático a la exploración física que sugiera que el ictus se asienta en el territorio de la arteria cerebral media.
- ✓ Obtener una puntuación NIH basal igual o mayor de 8 puntos con un mínimo de 2 de esos puntos correspondientes a las secciones 5 y 6.
- ✓ Contar con una exploración neurorradiológica compatible con el diagnóstico clínico de ictus isquémico agudo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- ✓ Tiempo de evolución del evento desconocido.
- ✓ Evento vascular cerebral isquémico no transitorio previo.
- ✓ Enfermedad general grave o terminal coexistente que limite la esperanza de vida o que interfiera con la realización del estudio (incluye el mismo deterioro neurológico secundario al ictus).
- ✓ Antecedente de arritmia ventricular, insuficiencia cardiaca congestiva descompensada o sostenido que a criterio del investigador interfiere con la participación efectiva del paciente en el estudio.

- ✓ Uso actual de anticoagulantes orales o tiempo de protrombina > 15 segundos (Índice Internacional Estandarizado >1.7)
- ✓ Uso de heparina en las 48 h previas y tiempo parcial de tromboplastina prolongado.
- ✓ Cuenta plaquetaria menor de 100,000 μ .
- ✓ Antecedente de EVC o lesión craneoencefálica seria en los tres meses anteriores.
- ✓ Cirugía mayor en los 14 d previos.
- ✓ Tratamiento previo de presión arterial sistólica > 185 mm Hg o presión arterial diastólica > 100 mm Hg.
- ✓ Mejoría rápida de los signos neurológicos.
- ✓ Deficiencia neurológica leve y única, como ataxia, pérdida de la sensibilidad, disartria o debilidad mínima.
- ✓ Hemorragia intracraneal previa.
- ✓ Glucemia venosa < 50 mg/dL o > 400 mg/dL.
- ✓ Crisis convulsivas al inicio de EVC.
- ✓ Hemorragia de tubo digestivo o de vías urinarias en los 21 días previos.
- ✓ Infarto del miocardio reciente.
- ✓ Trastornos previos que dificulten la interpretación del examen neurológico.
- ✓ Trastornos relacionados con sustancias psicoactivas o demencia preexistente.
- ✓ Presencia de signos neurorradiológicos de tumor cerebral, de edema cerebral con efecto de masa que provoque un desplazamiento de la línea media igual o mayor de 5 mm o compresión de los ventrículos laterales, infartos del tronco cerebral o del cerebelo, de hemorragia subaracnoidea y de hemorragias parenquimatosas y/o intraventriculares.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- ✓ Que no cuente con todas las cédulas de información que exige el estudio.
- ✓ Que el paciente o familiar legalmente responsable solicite su salida del estudio.
- ✓ Alergia al fármaco.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Todos los pacientes se sometieron al mismo protocolo de tratamiento médico a fin de unificar el manejo.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

A) MEDIDAS GENERALES:

- ✓ Se ingresa al paciente a sala de urgencias, con indicación de reposo absoluto, si no hay contraindicación la cabecera se elevó a 30 grados.
- ✓ Registro de signos vitales, monitoreo cardiaco continuo, oximetría de pulso y dextrostix o hemoglucotest.
- ✓ Mantener la vía aérea permeable es una de las prioridades en el cuidado general de estos pacientes, se revisó la cavidad bucal inicialmente, sobre todo en los que presenten bajo nivel de conciencia, prestando especial atención a las prótesis dentales. No se administró sistemáticamente oxígeno solamente se hizo con pacientes que presentaron saturación arterial de oxígeno igual o menor de 90% para mantener cifras superiores a 90%.
- ✓ La presión arterial de CO₂ se mantuvo entre 30 - 35 mm Hg.
- ✓ Se colocó línea intravenosa con infusión de solución salina al 0.9% según los requerimientos de cada paciente.
- ✓ Se realizó interrogatorio (directo o indirecto) y examen físico completo haciendo hincapié en los factores de riesgo cardiovascular.
- ✓ La temperatura axilar se mantuvo dentro de parámetro normal mediante el uso de medios físicos o farmacológicos (metamizol, paracetamol), siempre y cuando no haya antecedente de alergia a cualquiera de estos fármacos.
- ✓ Se solicitaron muestras sanguíneas que incluyen glucosa, urea, creatinina, pruebas de función hepática.
- ✓ Se solicitó electrocardiograma, radiografía de tórax y TAC simple de cráneo y/o Resonancia Magnética Nuclear de cráneo.
- ✓ Se realizó evaluación con escalas NIH, Barthel y Rankin modificado.

- ✓ Se explicó tanto al paciente como a sus familiares la patología del paciente y se invitó a participar en el protocolo si es potencial candidato, en caso de aceptar, se firmó consentimiento informado.

B) MEDIDAS ESPECÍFICAS:

- ✓ Si las glucemias fueron superiores a 150 mg/dl se aplicó insulina de acción rápida a requerimientos para mantener cifras de glucosa 100 a 125 mg/dl.
- ✓ Si no hay contraindicación se administró heparina de bajo peso molecular con la siguiente posología: Nadroparina cálcica 0.3 ml/d o Enoxaparina 40 mg c/24 h SC al quinto día del evento.
- ✓ Son tributarios de antiagregante plaquetario los pacientes con infarto isquémico sin evidencia de cardiopatía embolígena. A ellos se inició Ácido acetilsalicílico a dosis de 150 a 300 mg/d una vez descartado un evento hemorrágico. En los pacientes con contraindicación, se inició tratamiento con clopidogrel a dosis de 75 mg/d por vía enteral.
- ✓ El uso de antiepilépticos sólo está justificado ante la presencia de antecedente previo de crisis convulsivas, aparición reciente de crisis motoras o de un hemicuerpo o parte del mismo, suspensión del nivel de conciencia con automatismos (chupeteo, masticación, movimientos repetidos de una o ambas manos, etcétera). Siempre se descartaron causas metabólicas.
- ✓ La hipertensión intracraneal se sospecha clínicamente en pacientes con disminución del nivel de conciencia, vómitos, midriasis uni o bilateral con pérdida del reflejo a la luz, ausencia de reflejo corneal, ausencia de pulso venoso y posteriormente borramiento de la papila al examen de fondo de ojo. Y se comprobó en la tomografía de cráneo con borramiento de surcos y circunvoluciones cerebrales y disminución del espacio de las cisternas perimesencefálicas, además de estrechamiento ventricular. Ante esos casos el manejo incluyó:
 - Elevación de la cabecera a 30 grados.
 - Evitar rotación del cuello.
 - Evitar hipertermia, hipotensión, hipertensión descontrolada, hipoxemia.

- En caso de que el paciente se encuentre con apoyo mecánico ventilatorio mantener PaCO₂ entre 30-35 mm Hg.
 - Si el paciente está agitado se valoró sedación con haloperidol.
 - Se evaluó necesidad de manitol en solución al 20% (1 gr/kg en bolo durante 15 minutos, seguido de 0.25 mg/kg/dosis cada 6-8 horas, administrado durante 15 minutos cada dosis). La osmolaridad de la sangre permaneció entre 290 y 310 mOsm/l.
 - Se puede administrar furosemide 10 mg c/8-12 horas IV. Vigilar el equilibrio hidroelectrolítico en ambos casos.
 - La confirmación diagnóstica de hipertensión intracraneal y la instalación de medidas terapéuticas más específicas precisó la valoración por UCI.
 - Los esteroides no se usaron por estar contraindicados.
- ✓ El uso de sondas y catéteres será con estricta asepsia y antisepsia y después de una evaluación cuidadosa que lo indique.

ADMINISTRACIÓN DE FACTOR ACTIVADOR DE PLASMINÓGENO TISULAR

(TENECTEPLASE):

- ✓ Se administró factor activador del plasminógeno tisular (Tenecteplase) a los pacientes que cumplan los criterios ya descritos.
- ✓ La dosis es de 0.1 mg/kg siendo administrada en bolo por vía intravenosa en dosis única.

MANEJO DE LA PRESIÓN ARTERIAL:

- ✓ La hipertensión arterial es frecuente en la fase aguda de un ictus; hasta 70% de los pacientes ingresan con hipertensión. En la mayoría de los pacientes la hipertensión no debe tratarse.
- ✓ En caso de cifras de presión arterial mayores o iguales a 185/100 mm Hg en dos medidas diferentes separadas 10 minutos en pacientes con infarto cerebral, no se administró manejo trombolítico, se aplicó el protocolo de

tratamiento referido a continuación. Otras circunstancias que pueden indicar el tratamiento antihipertensivo por debajo de estas cifras son la coexistencia de infarto agudo del miocardio , disección aórtica o insuficiencia ventricular izquierda aguda, en dichas situaciones también se procedió según lo siguiente:

- El objetivo del control de la presión arterial en el ictus agudo es mantener cifras ligeramente elevadas, con sistólicas entre 150-170 mm Hg y diastólicas entre 90-100 mm Hg, o bien tensión arterial media de 100-120 mm Hg.
- En todo caso se evitó la disminución brusca de la tensión arterial. En caso necesario de manejo de la hipertensión esta reducción fue igual a 20% de la presión basal en un lapso no menor a una hora.
- Los fármacos intravenosos que pueden utilizarse incluyen Labetalol 2 mg/min con dosis máxima de 400 mg/d o Enalapril 1 mg en bolo seguido de infusión continua de 1-5 mg para 6 horas o incluso si es necesario Nitroprusiato de sodio a dosis de 0.5 – 10 mcg/kg/min, sin embargo estos no están disponibles en nuestra unidad por lo que se inició manejo por vía enteral en caso de requerirse.
- En caso de considerarse se administró por vía enteral a través de sonda nasogástrica uno o más de los siguientes fármacos: Metoprolol (50 a 300 mg/d), Enalapril (10-40 mg/d).
- El otro extremo, la hipotensión, es poco frecuente. La causa suele deberse a un exceso en el manejo antihipertensivo o a la disminución del volumen intravascular, si se presentó, también se descartaron infarto agudo del miocardio, disección aórtica o embolismo pulmonar. Además de tratar la causa, la hipotensión se corrigió mediante expansores de plasma o incluso vasopresores.
- Una vez que se obtuvieron cifras de presión arterial menores a 180/110 y estar dentro de la ventana terapéutica (3 horas de inicio de los síntomas) se administró la terapia trombolítica.

SEGUIMIENTO.

1. Se registró el avance clínico a la semana 1, 2 y 4 del manejo.
2. Se realizó tomografía axial computarizada simple de cráneo a las 48 del tratamiento.
3. Al término del estudio se registraron los eventos finales de los pacientes expuestos al medicamento que incluyen tiempo de estancia hospitalaria y muerte intrahospitalaria.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 1º de Octubre al 31 de Enero del 2010 se identificaron un total de 40 pacientes que presentaron Enfermedad Vascul ar Cerebral de tipo isquémico agudo, en los cuales la exploración física sugería afección en el territorio de la arteria cerebral media, de estos pacientes se obtuvieron 2 grupos de 20 pacientes cada uno (total de 40 pacientes): aquellos pacientes en los cuales cumplieron criterios y aceptaron la aplicación de Factor de Plasminógeno tisular (Tenecteplase) y aquellos pacientes con Enfermedad vascular Cerebral isquémico agudo sin embargo que no cumplieron o no aceptaron la aplicación de Factor de Plasminógeno Tisular (Tenecteplase), de todos los pacientes ingresados al estudio no hubo ninguno que abandonara o falleciera durante el estudio por lo que los 40 pacientes concluyeron este estudio.

En cuanto al grupo etáreo encontramos que el predominante fue entre los 70 a 79 años de edad. El Género Masculino predominó en este estudio con el 56 % (21 pacientes en total) y el género femenino ocupando el 43 % (16 pacientes en total), la edad de inicio fue de 40 a 49 años en el grupo masculino.

Separando por grupo de estudio encontramos que el género masculino también predominó en este estudio con el 55 % de los pacientes que recibieron trombólisis (11 pacientes) mientras que el género femenino fueron 9 pacientes que recibieron dicho tratamiento (9 pacientes). (TABLA 1).

Género: Pacientes Que Recibieron Factor Activador De Plasminógeno.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Masculino</i>	11	55.0
<i>Femenino</i>	9	45.0
Total	20	100.0

Tabla 1. Pacientes Que Recibieron Trombólisis, por género.

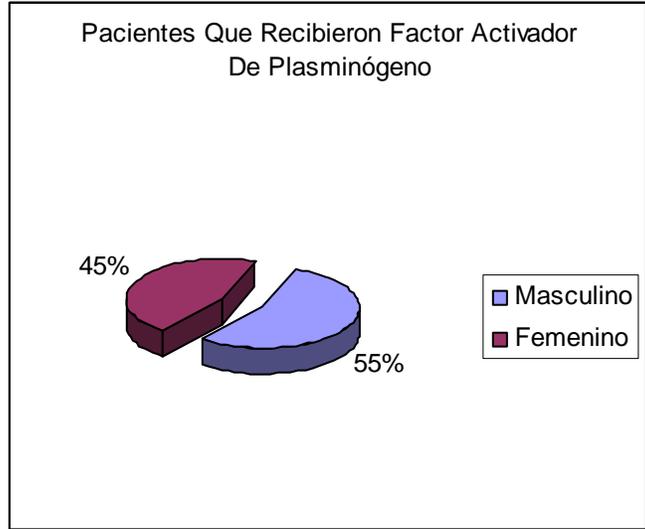


Figura 1. Pacientes Que Recibieron Trombólisis (Porcentaje).

Género: Pacientes Que No Recibieron Factor Activador De Plasminógeno

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Masculino</i>	12	60.0
<i>Femenino</i>	8	40.0
Total	20	100.0

Tabla 2. Pacientes Que No Recibieron Trombólisis, por género

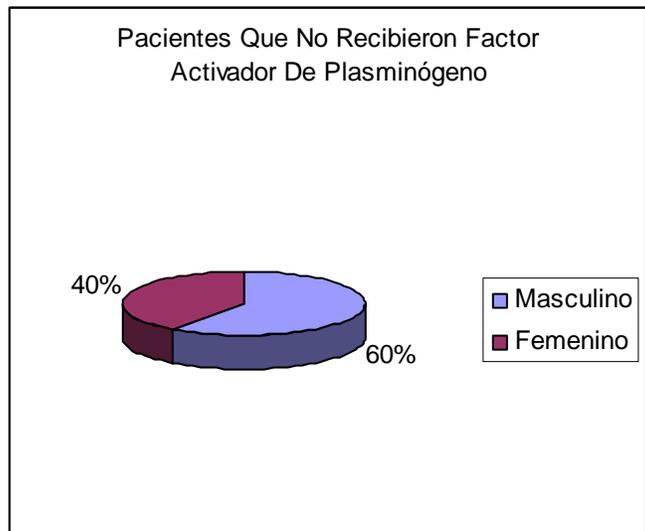


Figura 2. Pacientes Que No Recibieron Trombólisis (Porcentaje).

Pirámide de población de los participantes del estudio

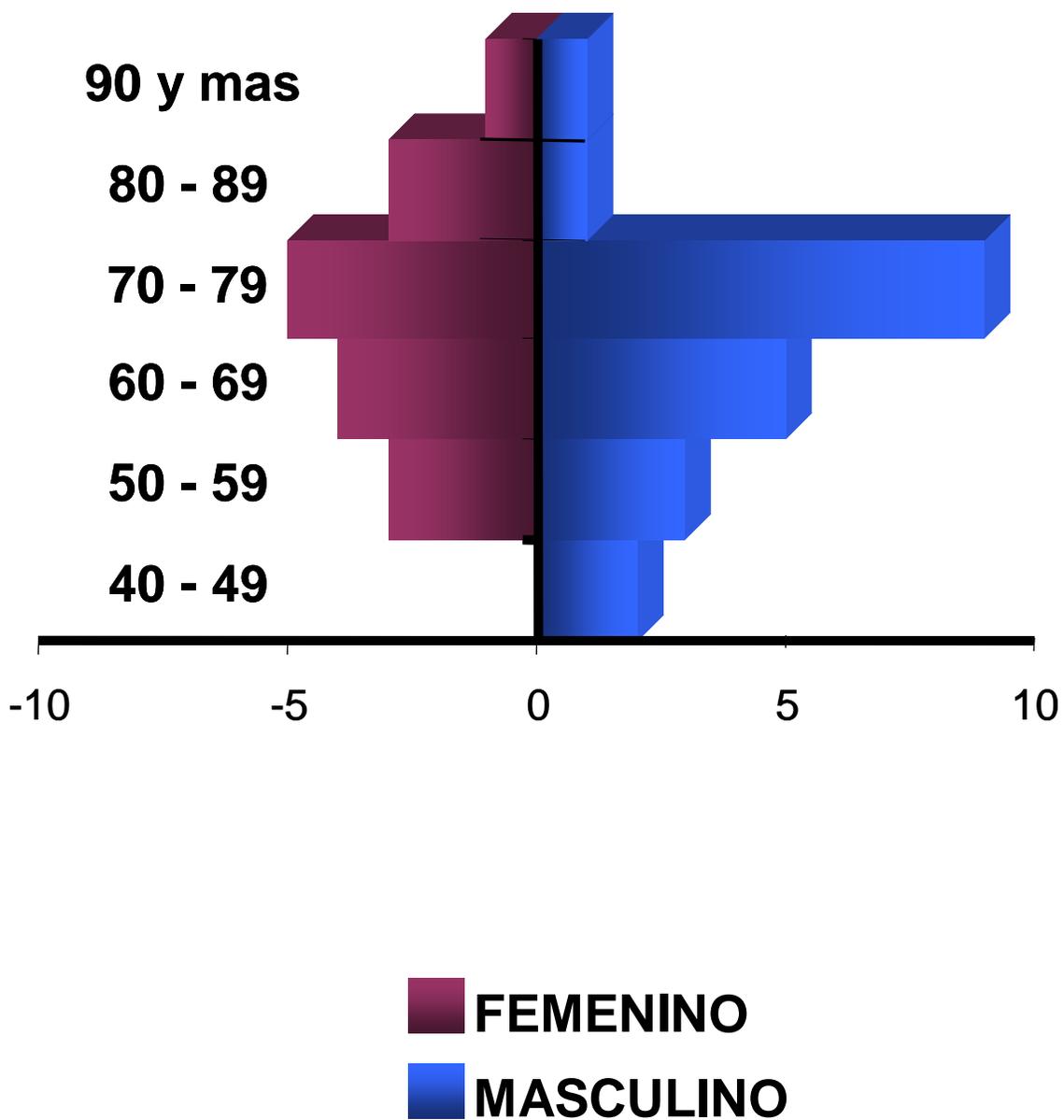


Figura 3 Pirámide Poblacional Del Estudio.

PIRÁMIDE DE POBLACIÓN DE PACIENTES CON EVC CON ADMINISTRACION DE FACTOR ACTIVADOR DE PLASMINOGENO TISULAR.

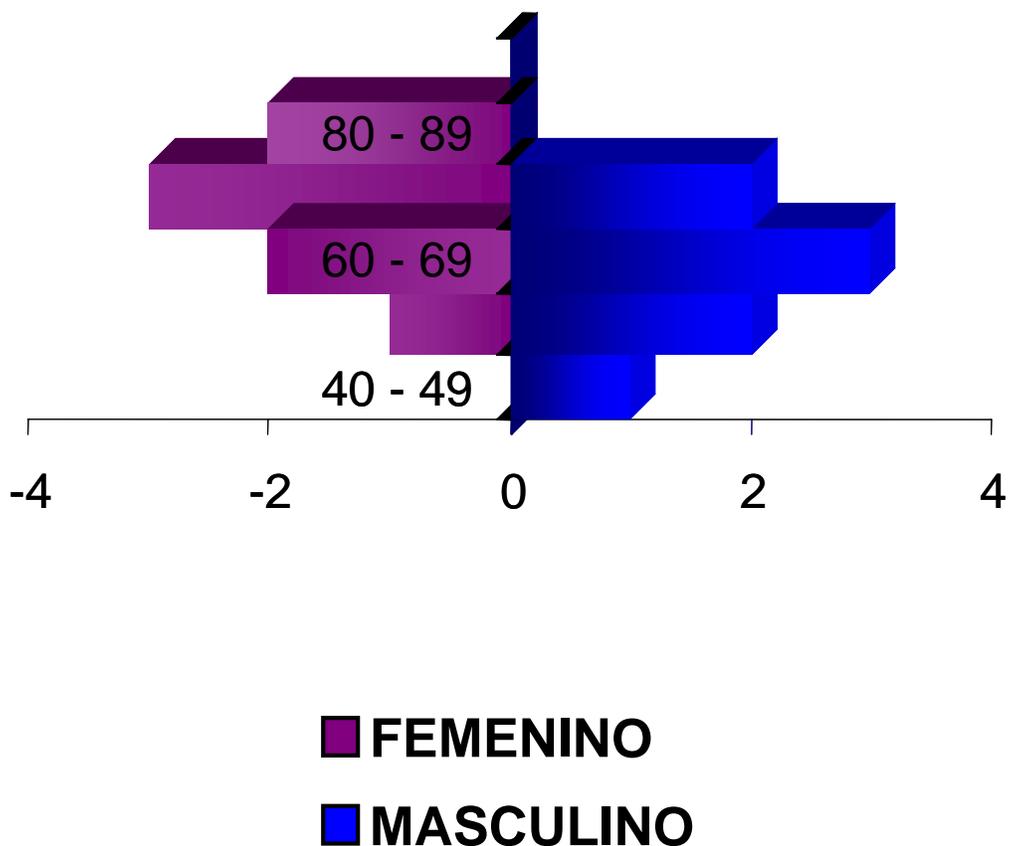


Figura 4. Pirámide Poblacional En Pacientes Trombolizados.

Entre la patología agregada que predominó en la población estudiada fue la hipertensión arterial con el 70% de los casos (26), le continuó en segundo lugar la Diabetes Mellitus con el 45% (17); el resto de la patología que se identificó en el transcurso de su estancia intrahospitalaria se describe en el siguiente cuadro:

Patología agregada	Número de paciente	Porcentaje
Tabaquismo	17	45.95
Etilismo	15	40.54
Diabetes Mellitas	17	45.95
Hipertensión arterial	26	70.27
Cardiopatía	6	16.22
EVC previo	3	8.11
Insuficiencia Renal Crónica	2	5.41
Hepatopatía	2	5.41
Fibrilación Auricular	4	10.81
Hipercolesterolemia	8	21.62
Sedentarismo	22	59.46
Total	37	100

Tabla 3. Factores de riesgo y comorbilidades en los Participantes del estudio.

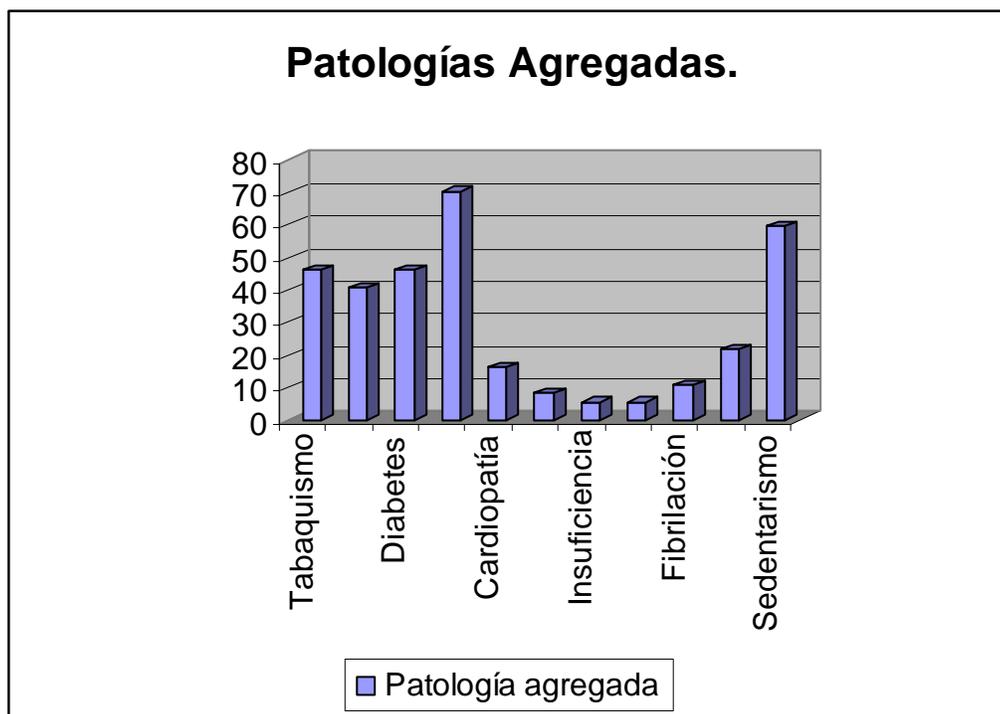


Figura 5. Gráfico De Factores de riesgo y comorbilidades en participantes del estudio.

En el grupo de casos n=9 (45%) fueron del sexo femenino y n=11 (55%) fueron del sexo masculino, la edad promedio fue de 66,45 años. En cuanto a los factores de riesgo se encontró que el tabaquismo fue positivo en n= 15 (75%), y negativo en n=5 (25%), etilismo positivo en n=10 (50%) y negativo en n=10 (50%), antecedentes de Diabetes Mellitas tipo 2 positivo en n=11 (55%) y negativo en n=9 (45%), Hipertensión Arterial Sistémica presente en n=16 (80%), ausente en n=4 (20%), Cardiopatía isquémica presente en n=4 (20%) y ausente en n=16 (80%); antecedente de Enfermedad Vascul ar Cerebral previo en n=1 (5%) y sin este antecedente en n=19 (95%), Insuficiencia Renal Crónica presente en n=2 (10%), ausente en n= 18 (90%), insuficiencia hepática presente en n=0 (0.0%), ausente en n=20 (100%), Hipercolesterolemia presente en n=4 (20%) y ausente en n=16 (80%). Presencia de fibrilación auricular en n=2 (10%) y ausente en n=18 (90%), sedentarismo positivo en n=12 (60%), negativo en n=8 (40%).

En el grupo control n=8 (40%) fueron del sexo femenino y n=12 (60%) fueron del sexo masculino, la edad promedio fue de 70,15 años.

En cuanto a los factores de riesgo se encontró que el tabaquismo fue positivo en n= 4 (20%), y negativo en n=16 (80%), etilismo positivo en n=7 (35%) y negativo en n=13 (65%), antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2 positivo en n=7 (35%) y negativo en n=13 (65%), Hipertensión Arterial Sistémica presente en n=12 (60%), ausente en n=8 (40%), Cardiopatía isquémica presente en n=3 (15%) y ausente en n=17 (85%); antecedente de Enfermedad Vascul ar Cerebral previo en n=2 (10%) y sin este antecedente en n=18 (90%), Insuficiencia Renal Crónica presente en n=1 (5%), ausente en n= 19 (95%), insuficiencia hepática presente en n=2 (10%), ausente en n=18 (90%), Hipercolesterolemia presente en n=4 (20%) y ausente en n=16 (80%). Presencia de fibrilación auricular en n=2 (10%) y ausente en n=18 (90%), sedentarismo positivo en n=8 (40%), negativo en n=12 (60%).

A todos los pacientes se les aplicó el índice De Barthel al ingreso, a la semana 1 del evento, a la semana 3 y finalmente a la 4ª semana, así mismo a los pacientes que recibieron Factor Activador de Plasminógeno posterior a la misma. se aplicó nuevamente dicha escala.

Estadísticos descriptivos.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	20	41	92	70.15	12.554
Barthel Ingreso	20	20	90	42.90	18.504
Barthel Postrombolisis	20	20	90	42.90	18.504
Barthel 1a Semana	20	20	90	41.65	18.488
Barthel 2a Semana	20	20	90	41.40	18.546
Barthel 4a Semana	20	20	90	41.65	18.417
NIH Ingreso	20	5	22	14.75	5.077
NIH Postrombolisis	20	5	22	14.75	5.077
NIH 1a Semana	20	5	22	15.05	5.266
NIH 2a Semana	20	5	22	14.90	5.370
NIH 4a Semana	20	5	22	14.90	5.370
Rankin Ingreso	20	2	5	3.50	.889
Rankin Postrombolisis	20	2	5	3.50	.889
Rankin 1a Semana	20	2	5	3.55	.887
Rankin 2a Semana	20	2	5	3.55	.887
Rankin 4a Semana	20	2	5	3.55	.887
Días De Hospitalización	20	18	47	31.85	8.375

Tabla 4. Estadísticos Descriptivos del estudio

En el grupo de casos se encontró que en n=4 (20 %) la dependencia fue de moderada a leve, y en n=16 (80%) fue grave o total al ingreso; posterior a la aplicación de Factor Activador de Plasminógeno, n=18 (90 %), de leve a moderado y n=2 (10 %) la recuperación fue al 100%, manteniéndose esta recuperación a lo largo del estudio hasta la cuarta semana de seguimiento.

En el grupo control se encontró durante su seguimiento que 18 pacientes (90 %) se mantuvieron prácticamente con la misma dependencia que al inicio del evento isquémico, mientras que 2 pacientes (10 %) mejoraron de una categoría grave a moderada.

Comparación Escala Barthel Al Ingreso		
	Casos	Controles
< 20	5	0
20-35	11	9
40-55	2	8
> 60	2	3

Tabla 5: Comparación Escala Barthel al ingreso por grupos.

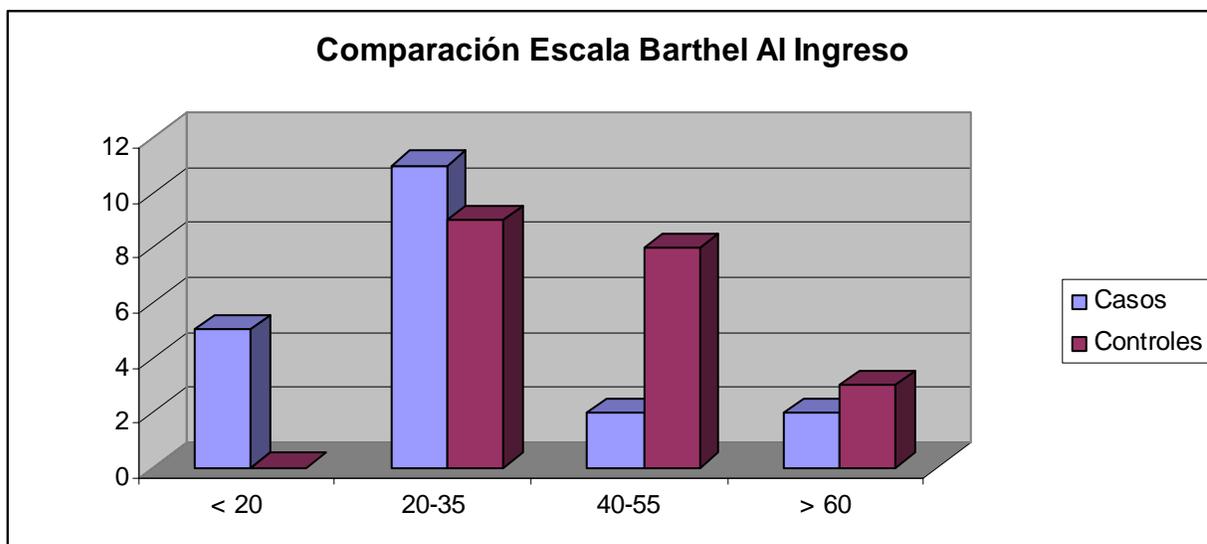


Figura 6. Comparación Escala Barthel al ingreso por grupos de estudio.

En la primera hora de aplicación del Factor activador de plasminógeno se apreció la mejoría al disminuir el número de incapacidad total y mejorar el grado discapacidad.

Escala De Barthel En Pacientes Que Recibieron Factor Activador De Plasminógeno)

	Rango Promedio Pacientes Con Trombolisis	Rango Promedio Pacientes Sin Trombolisis	Valor De P
Barthel Ingreso	2.03	3.18	< 0.01
Barthel Postrombolisis	1.00	3.18	< 0.01
Barthel 1a Semana	3.48	2,85	< 0.01
Barthel 2a Semana	4.05	2,85	< 0.01
Barthel 4a Semana	4.45	2,93	< 0.01

Tabla 6. Rangos estadísticos de pacientes trombolizados aplicando escala de Barthel.

Estadísticos De Contraste

	Barthel Ingreso	Barthel Postrombolisis	Barthel 1a Semana	Barthel 2a Semana	Barthel 4ª Semana
U de Mann-Whitney	87.000	.000	48.000	34.000	27.000
W de Wilcoxon	297.000	210.000	258.000	244.000	237.000
Z	-3.094	-5.515	-4.133	-4.510	-4.705
Valor de P	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Probabilidad en el punto	.000	.000	.000	.000	.000

Tabla 7. Comparación de pruebas Estadísticas en grupos estudiados, según escala de Barthel.

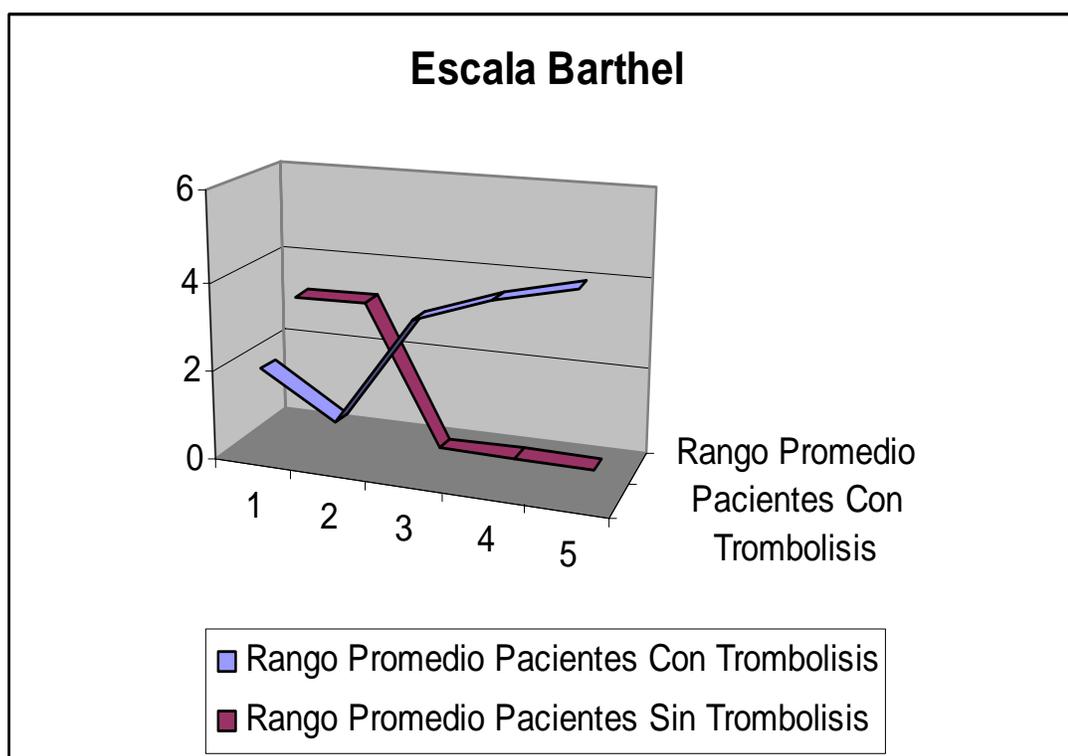


Figura 7. Diferencias por escala de Barthel tras aplicación de trombolisis, comparación de grupos

Aplicando la escala NIH al ingreso, postrombólisis (en caso donde aplicase) y en la primer semana se obtuvieron los siguientes resultados: En el grupo de casos a su ingreso se obtuvo un puntaje mayor de 22 en 7 pacientes (35 %) esto representa un área de lesión grande; en 13 de los pacientes (65 %) se obtuvo un puntaje menor de 22. Posterior a la realización de trombolisis estos datos cambiaron dramáticamente obteniéndose puntajes menores de 22 en los 20 pacientes trombolizados (100 %) de los cuales incluso 11 pacientes (55 %) obtuvieron un puntaje menor de 10 lo cual se refleja en menor dependencia física, mientras que en el grupo control el puntaje se

mantuvo hasta la cuarta semana de seguimiento sin cambios significativos en dicho puntaje lo cual se reflejó como dependencia por más tiempo.

Estadísticos de contraste en escala NIH

	NIH Ingreso	NIH Postrombolisis	NIH 1a Semana	NIH 2ª Semana	NIH 4a Semana	Dias De Hospitalización
U de Mann-Whitney	130.500	64.500	59.500	65.000	55.500	.000
W de Wilcoxon	340.500	274.500	269.500	275.000	265.500	210.000
Z	-1.888	-3.678	-3.813	-3.665	-3.921	-5.426
Valor de P	0.059	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Probabilidad en el punto	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Tabla 8. Estadísticos utilizando escala de NIH.

En el grupo control no existieron cambios teniendo siempre un puntaje mayor de 22 en n=2 (10%).

Escala NIH	<i>Pretrombolisis</i>		<i>Postrombolisis</i>	
	Casos	Controles	Casos	Controles
< 22	13	18	20	18
>22	7	2	0	2
Totales	20	20	20	20

Tabla 9. Comparación de puntaje por escala de NIH.

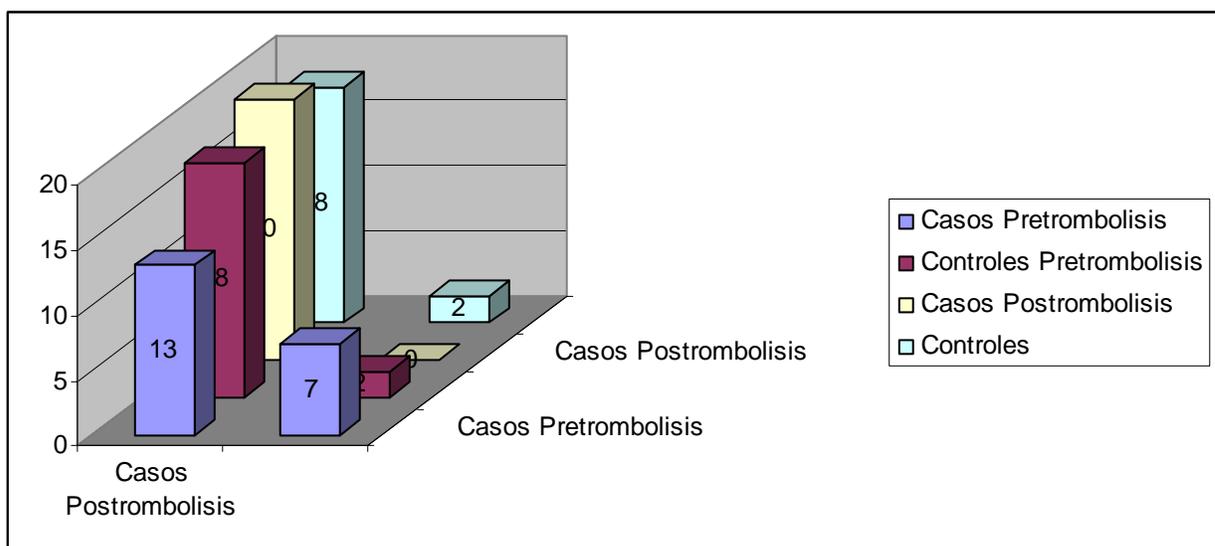


Figura 8. Comparación de puntaje por NIH En grupos antes y posterior a trombolisis.

En cuanto a la escala de Rankin, ésta se aplicó también al ingreso del paciente, posterior a la aplicación de factor activador de plasminógeno (según aplicase) y a la primera, tercera y cuarta semana de ingreso, en estos pacientes encontramos aplicando esta escala lo siguiente: En el grupo control se encontró un puntaje promedio de 3 y 4 en el control (lo que significa una incapacidad de moderada a severa), este mismo puntaje se mantuvo durante todo el estudio sin cambios, únicamente mejorando en 2 pacientes de incapacidad severa a moderada, es decir de un puntaje de 4 a 3, lo cual representó un 10 % del total; mientras que en el grupo al cual se aplicó el Factor activador de plasminógeno se encontró que a su ingreso y 4 en el control. En la tercer semana en el grupo de casos un puntaje promedio de 3 y en el control de 4. Y finalmente a la cuarta semana, en el grupo de Factor activador de plasminógeno un puntaje promedio de 2 y en el control de 4.

Estadísticos de contraste por escala de Rankin

	Rankin Ingreso	Rankin Postrombolisis	Rankin 1a Semana	Rankin 2a Semana	Rankin 4a Semana	Dias De Hospitalización
U de Mann-Whitney	123.500	36.000	28.500	24.500	24.500	.000
W de Wilcoxon	333.500	246.000	238.500	234.500	234.500	210.000
Z	-2.182	-4.564	-4.773	-4.894	-4.894	-5.426
Valor de P	0.029	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Probabilidad en el punto	.002	.000	.000	.000	.000	.000

Tabla 9. Valores estadísticos al utilizar la escala de Rankin

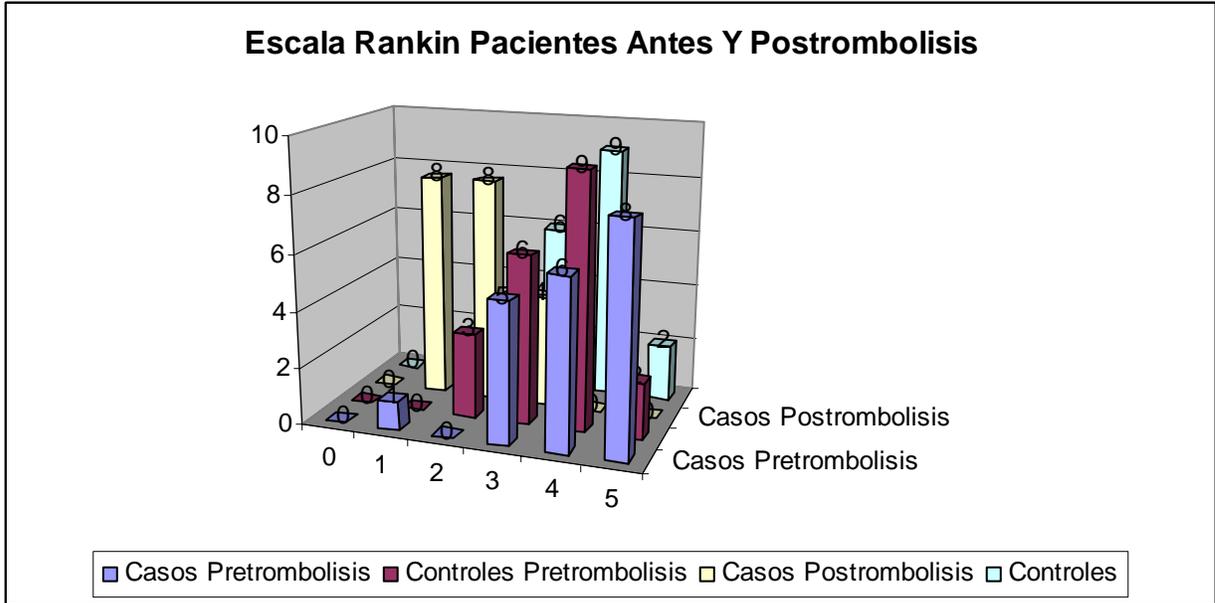


Figura 9, Comparación de grupos por escala de Rankin antes y posterior a trombólisis.

Aplicando la prueba de X² obtuvimos que existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los resultados obtenidos con el uso del factor activador de plasminógeno tisular (Tenecteplase) y su efecto, sobre la función neurológica traducida como mejoría en el pronóstico funcional de acuerdo a las escalas de Barthel, NIH y Rankin modificada, ya que se encontró un valor final de 4.2 el cual es mayor que 3.84 tomando en cuenta un grado de libertad; por lo que se encontró finalmente una $p < 0.01$.

En el grupo de casos el promedio de días de hospitalización fue de 8.41 días mientras que en el grupo de control fue de 31.85 días.

Por otro lado el promedio de días de estancia fue de 6.6 días, comparado con el grupo de pacientes que no recibió Factor Activador de Plasminógeno ya que su tiempo de estancia fue de 31.85 días de estancia, con un valor de significancia estadístico ($p < 0.001$).

	<i>Días Hospitalización.</i>	<i>Promedio (Días).</i>
Casos	132	6.6
Controles	637	31.85

Tabla 10. Comparación de Días de Hospitalización en ambos grupos.

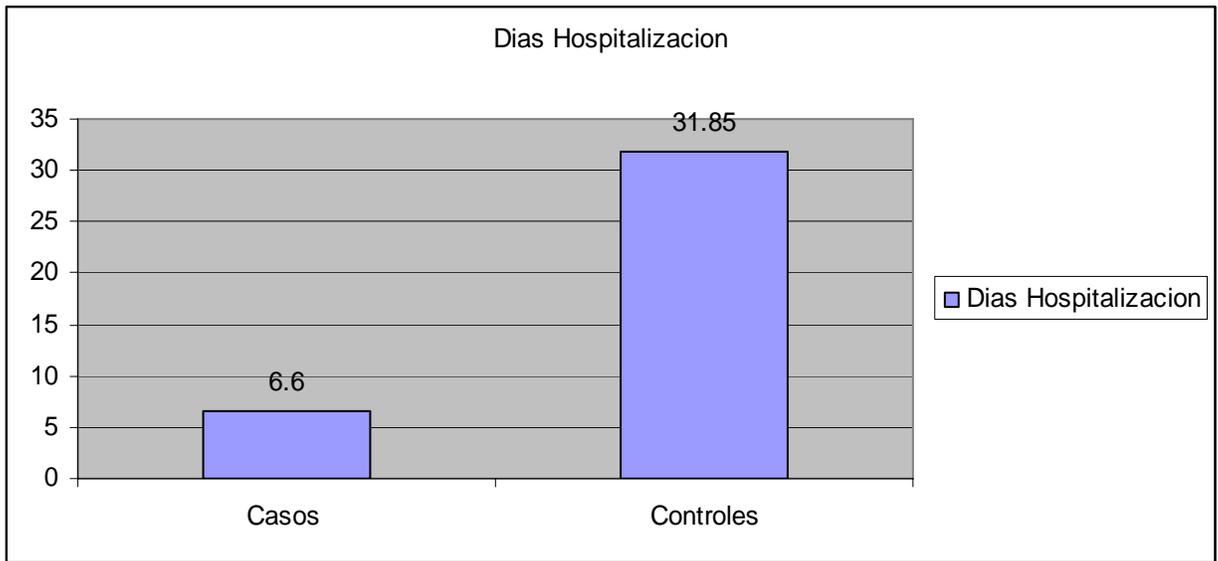


Figura 10. Tabla de comparación de ambos grupos por días de estancia hospitalaria.

ANÁLISIS

Los datos indican que la Enfermedad Vascul ar Cerebral Isquémica se presenta por igual en ambos sexos como se puede ver representado en las tablas las cuales nos muestran también que el grupo de edad mayormente afectado en nuestro estudio es entre la 6ª y 7ª década de la vida.

Así mismo por el análisis de los datos obtenidos podemos observar que los hombres son mayormente afectados por la Enfermedad Vascul ar Cerebral de tipo Isquémico en etapas tempranas de la vida.

Según el análisis realizado a las variables encontradas y en base a los resultados obtenidos, se aplicó la prueba de χ^2 encontrando que en todos los casos hay una mejoría significativa ($p < 0.001$ %) disminuyendo la discapacidad de los pacientes a quienes se les aplicó el factor activador de plasminógeno tisular (Tenecteplase), esto visto según las tres escalas aplicadas en el estudio realizado (NIH, Barthel así como la escala de Rankin modificada) lo que se traduce como una mejoría en la funcionalidad y por ende una disminución de los días de estancia intrahospitalaria y una reducción en los costos en los servicios de salud.

DISCUSIÓN

En cuanto a los hallazgos encontrados en el estudio, todos concuerdan con lo reportado en la literatura acerca de que la Enfermedad Vascul ar Cerebral isquémica es mayormente encontrada entre la 6ª y 7ª década de la vida, presentándose más comúnmente en el género masculino y en etapas más tempranas de la vida.

Por otro lado, los resultados del estudio concuerdan con los estudios reportados en la literatura mundial y citados en nuestro estudio como parte del marco referencial, en los cuales se ha corroborado que existe una mejoría en cuanto al pronóstico funcional de los pacientes, cabe considerar que no hay estudios hechos con la población mexicana acerca del uso de este y otros medicamentos para realizar trombólisis por lo que este estudio marca la pauta para realizar algunos otros estudios de mayor magnitud.

Un factor importante que limitó este estudio fue la muestra obtenida, no se pudo determinar la muestra adecuada por la fórmula ampliamente conocida debido a la escasez de una estadística real acerca de esta enfermedad en las diferentes instituciones de salud, así mismo por la limitación del tiempo en cuanto a la realización de este estudio; además debemos recalcar que la población de nuestro país aún carece de cultura de salud en la cual los pacientes acuden a su atención médica una vez que ha pasado el período de ventana para trombólisis, lo cual dificulta su tratamiento y limitación de secuelas, además a este hecho agregamos que la mayor parte de las veces la presentación de la Enfermedad vascular cerebral isquémica se inicia durante la noche, cuando el paciente se encuentra durmiendo, lo que hace que éste se dé cuenta del déficit motor hasta el momento en que despierta, tras lo cual ya han pasado varias horas de su inicio y por ende no son susceptibles para realizar un tratamiento trombolítico intravenoso.

Un factor que nos llamó la atención sobre la realización de este estudio fue el hecho de aunque en la literatura se reporta una incidencia del 6.4 % en este estudio no se presentó ningún caso de hemorragia intracraneal, esto parece ser afectado por la dosis así como por el tipo de trombolítico usado, por lo que esto es tema de otro estudio. El 100 % de los pacientes terminaron el estudio.

CONCLUSIONES

La Enfermedad Vascul ar Cerebral es una entidad que afecta a ambos géneros en iguales proporciones siendo más común entre la 6ª y 7ª década de la vida.

Por edad afecta principalmente al género masculino en etapas más tempranas.

El efecto de la trombólisis con Factor Activador de Plasminógeno Tisular sobre la función neurológica mejora el pronóstico funcional de acuerdo a las escalas de Barthel, NIH y Rankin modificada, en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica aguda, esto aplicado en pacientes con menos de 3 horas de inicio de la sintomatología.

Con el uso del Factor Activador de Plasminógeno Tisular se disminuyen considerablemente los días de estancia intrahospitalaria a 6.6 días en comparación con aquellos que no lo recibieron que fue de 31.85 días.

El Factor Activador de Plasminógeno Tisular mejora la capacidad funcional de los pacientes con Enfermedad Vascul ar Cerebral isquémica aguda, con disminución de los días de estancia intrahospitalaria y por ende una reducción en los costos en los servicios de salud. esto último traducido por el hecho de que los pacientes al recuperarse más rápidamente y al tener menos secuelas requieren por lo tanto un menor tiempo de hospitalización y también menor tiempo de días de incapacidad al regresar a las actividades laborales más rápidamente sin tener que realizar reubicación de sitio de trabajo; así mismo al disminuir los días de estancia intrahospitalaria se reducen las complicaciones inherentes al permanecer en un servicio intrahospitalario por mucho tiempo como son las infecciones nosocomiales principalmente.

Debido a lo limitado del estudio es difícil considerar lo anterior, sin embargo todo esto marca una pauta para continuar realizando estudios de mayor magnitud para evitar sesgos.

ANEXOS

Índice De Barthel (Actividades Básicas De La Vida Diaria)		
Parámetro	Situación del paciente	Puntuación
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones (Valórese la semana previa)	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción (Valórese la semana previa)	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
Escalones	- Dependiente	0
	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0

**Máxima puntuación: 100 puntos
(90 si va en silla de ruedas)**

Resultado Grado de dependencia

< 20	Total
20-35	Grave
40-55	Moderado
≥ 60	Leve
100	Independiente

Escala de Rankin (Modificada)		
0.	Sin síntomas.	
1.	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4.	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5.	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	Muerte	

ESCALA NIH PARA ECV AGUDO

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY

PRACTICE COMMITTEE: Stroke Disease Management Tools
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE

- **1a Estado de conciencia**
 - 0 Alerta
 - 1 Somnoliento
 - 2 Estuporoso
 - 3 Coma (con o sin decorticación o descerebración)
- **1b Orientación**
 - 0 Bien orientado en las 3 esferas
 - 1 Orientado parcialmente
 - 2 Totalmente desorientado o no responde
- **1c Obediencia a órdenes sencillas**
 - 0 Abre y cierra los ojos al ordenársele
 - 1 Obedece parcialmente
 - 2 No obedece órdenes
- **2 Mirada conjugada**
 - 0 Normal
 - 1 Paresia o parálisis parcial de la mirada conjugada
 - 2 Desviación forzada de la mirada conjugada
- **3 Campos visuales**
 - 0 Normal
 - 1 Hemianopsia parcial
 - 2 Hemianopsia completa
 - 3 Hemianopsia bilateral completa (ceguera cortical)
- **4 Paresia facial**
 - 0 Ausente
 - 1 Paresia leve
 - 2 Paresia severa o parálisis total
- **5a Fuerza MSD**
 - 0 Normal (5/5)
 - 1 Paresia leve (4/5)
 - 2 Paresia moderada (3/5)
 - 3 Paresia severa (2/5)
 - 4 Paresia muy severa (1/5)
 - 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)
- **5b Fuerza MSI**
 - 0 Normal (5/5)
 - 1 Paresia leve (4/5)
 - 2 Paresia moderada (3/5)
 - 3 Paresia severa (2/5)
 - 4 Paresia muy severa (1/5)
 - 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)
- **6a Fuerza MID**
 - 0 Normal (5/5)
 - 1 Paresia leve (4/5)
 - 2 Paresia moderada (3/5)
 - 3 Paresia severa (2/5)
 - 4 Paresia muy severa (1/5)
 - 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)
- **6b Fuerza MII**
 - 0 Normal (5/5)
 - 1 Paresia leve (4/5)
 - 2 Paresia moderada (3/5)

- 3 Paresia severa (2/5)
- 4 Paresia muy severa (1/5)
- 9 Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis)
- **7 Ataxia**
 - 0 Sin ataxia
 - 1 Presente en un miembro
 - 2 Presente en dos miembros
- **8 Sensibilidad**
 - 0 Normal
 - 1 Hipoestesia leve a moderada
 - 2 Hipoestesia severa o anestesia
- **9 Lenguaje**
 - 0 Normal
 - 1 Afasia leve a moderada
 - 2 Afasia severa
 - 3 Mutista o con ausencia de lenguaje oral
- **10 Disartria**
 - 0 Articulación normal
 - 1 Disartria leve a moderada
 - 2 Disartria severa, habla incomprensible
 - 9 Intubado o no evaluable
- **11 Atención**
 - 0 Normal
 - 1 Inatención a uno o dos estímulos simultáneos
 - 2 Hemi-inatención severa

PUNTUACION NIH PARA ECV:

(Puntajes mayores de 22 se correlacionan con infartos muy extensos)

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO FIBRINOLITICO

A. INFORMACION.

Los síntomas que presenta usted (o su familiar) constituyen una enfermedad vascular cerebral isquémica que se debe a la oclusión de una arteria del cerebro y que lleva a la disminución del riesgo sanguíneo del área comprometida.

Actualmente, el tratamiento de elección en algunos pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica, que lleguen al hospital dentro de las primeras 3 horas del inicio de los síntomas, es el tratamiento trombolítico, que consiste en la administración intravenosa o intraarterial de un fármaco que intenta recanalizar (“destapar”) la arteria ocluida.

El investigador Dr. Hiehard Rendón Jiménez, considerando la eficacia del tratamiento trombolítico en el manejo de la enfermedad vascular cerebral isquémica, propone este tratamiento a todos los pacientes que lo requieran.

Dado que las complicaciones de este tratamiento son la hemorragia cerebral grave en 6.4% de los pacientes tratados, se solicita su consentimiento en la administración del mismo. Le aclaramos que no se va a utilizar ningún tratamiento experimental, ya que los trombolíticos son fármacos de uso común en las unidades de cuidados coronarios y en las salas de urgencias de los hospitales.

La aceptación de este tratamiento es voluntaria, y los pacientes o sus representantes pueden rechazarlo.

A los pacientes que acepten el tratamiento se les realizará los siguientes exámenes y procedimientos:

- Un reconocimiento físico especializado que lo hará el investigador.
- Un análisis de sangre al ingreso del estudio en el que se determinará: Hemograma, pruebas de función renal, perfil lipídico (colesterol, triglicérido), prueba de coagulación, recuento de plaquetas.
- Administración del trombolítico, mediante un aparato que infunde de forma continua y regular la medicación.
- Una valoración especializada de la tensión arterial, que consiste en la medición programada de la tensión arterial cada 15 a 20 minutos durante la administración del fármaco y luego cada media hora a 2 horas durante las primeras 24 horas.

Los pacientes que no acepten el tratamiento recibirán el tratamiento esmerado y habitual de todos los pacientes con enfermedad vascular cerebral.

B. DECLARACIONES Y FIRMAS.

Paciente: El Dr. Hiehard Rendón Jiménez, Médico Internista de la Unidad me ha explicado de forma satisfactoria la naturaleza y propósito de este tratamiento. A mi entender, el médico considera que es el mejor tratamiento en estos casos.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en recibir el tratamiento con Factor activador del plasminógeno tisular a dosis de 0.1 mg/kg por vía intravenosa de acuerdo a lo establecido en el protocolo así como se me tomarán muestras de sangre para los estudios necesarios inherentes al protocolo de investigación al ingreso y a las semanas una, dos y cuatro de seguimiento.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como de responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, riesgos, beneficios o algún otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo.

Estoy enterado (a) que el investigador principal de este trabajo es el Dr. Hiehard Douglas Joan Rendón Jiménez y que podré estar en contacto con él en forma personal en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE o al teléfono 0445513208228.

También me entero que esta investigación está avalada por el comité de ética del Hospital.

Doy mi consentimiento para recibir este tratamiento:

Familiar o representante legal: Sé que el paciente _____ ha presentado una enfermedad vascular cerebral, y que por ahora es incapaz de tomar por sí mismo la decisión de aceptar o rechazar el tratamiento que se le propone. El Dr. Hiehard Rendón Jiménez me ha explicado los beneficios y riesgos de dicho tratamiento. Comprendo perfectamente todo lo explicado y por ello, yo _____, en calidad de _____ doy mi consentimiento para se realice lo indicado. Firma (nombre completo) _____

C. LUGAR Y FECHA:

Firma del Investigador

BIBLIOGRAFÍA

1. Blusztajka JK, Wurtman RJ. Choline and cholinergic neurons. **Science** 1983; 221:614-20.
2. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. **J Neurochem** 2002;80:12-23.
3. Hurtado O, Moro M, Cárdenas A. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport. **Stroke** 2002; 20:43-9.
4. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline Decreases Phospholipase A2 Stimulation and Hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. **J Neuroscience Res** 2003;73:308-315.
5. Adibhatla RM, Hatcher JF. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: posible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection. **J Neurochem** 2000;75:2528-2535.
6. Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review. **Clin Ther.** 2001;23:982–997.
7. Lyden P; TNK for Stroke Investigators. Pilot study of tenecteplase (TNK) in acute ischemic stroke: preliminary report. **Stroke.** 2003;34:246A.
8. Haley EC, Lyden PD, et al. A pilot dose-escalation safety study of Tenecteplase in acute ischemic stroke. **Stroke** 2005;36:607-612.
9. Bart Van Der Worp H. Acute ischemic stroke. **New Engl J Med** 2007;357:572-9.
10. Activase, alteplase recombinant for acute ischemic stroke: efficacy supplement. Peripheral and Central Nervous System Drug Advisory Committee Meeting, **Bethesda**, Md., June 1996.
11. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. **Trends Neurosci** 1999;22:391-7.
12. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. **Stroke** 2007;38:431-40.
13. Chapman DF, Lyden P, et al. Comparison of TNK with wild-type Tissue Plasminogen Activator in a rabbit embolic stroke model. **Stroke** 2001;32:748-752.
14. Brott T. Treatment of acute ischemic stroke. **N Engl Med** 2000;9:710-721.

15. Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. **Stroke** 1994;25:2220-6.
16. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al. Effects of Tissue Plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. **N Engl J Med** 1999;340:1781-7.
17. Del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke: a pilot study. **Stroke** 1988;19:307-13.
18. Cornett A, Ocava L et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. **Cardiol Clin** 2008;26:251-265.
19. Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Prospective, monitored, multicenter, post-approval experience with intravenous t-PA for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. **JAMA** 2000;283:1145–50.
20. Shumacher HC, Bateman BT, Boden-Albala B, et al. Use Of Thrombolysis in acute ischemic stroke: Analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2004. **Ann Emerg Med** 2007;50:99-107.
21. Cornett O, Ocava LC, Singh M et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. **Cardiol Clin** 2008;26;251-265.
22. Zhang RL, Zhang C, Zhang L et al. Intravenous administration of a GIIb/IIIa receptor antagonist extends the therapeutic window of intra-arterial Tenecteplase-Tissue Plasminogen Activator in a rat stroke model. **Stroke** 2004;35;2890-2895.
23. Zhang RL, Zhang C, Zhang L et al. Synergistic effect of an Endothelin type A receptor antagonist S-0139, with rtPA on the neuroprotection after embolic stroke. **Stroke** 2008;39;2830-2836.
24. Molina C, Saver JL. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: Emerging pharmacological, mechanical, and Imaging strategies. **Stroke** 2005;36;2311-2320.
25. Mahon BR, Nesbit GM, Barnwell SL, Clark W, Marotta TR, Weill A, Teal PA, Qureshi AI. North American clinical experience with the EKOS MicroLysUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke. **Am J Neuroradiol.** 2003;24:534 –538.