





**XII Congreso Argentino
de Medicina de Emergencias**

*VI Congreso Argentino de
Residentes de Emergentología*

6 Y 7 DE JUNIO
PALAIS ROUGE
BUENOS AIRES
ARGENTINA





ITEM PLANTEADO	CONFLICTO DE INTERESES PARA DECLARAR SI/NO	
SCIENTIFIC ADVISORY BOARD	SI	NO
INVESTIGACIÓN PARA LA INDUSTRIA	SI	NO
EMPLEADO/A	SI	NO
ACCIONISTA	SI	NO
CONSULTOR/A	SI	NO
DISERTANTE	SI	NO
HONORARIOS	SI	NO



Fibrinolisis endovenosa – Discusión de criterios y selección de pacientes en situaciones especiales

Dr. Matías J. Alet

Centro Integral de Neurología Vascular, FLENI

Sector de Enfermedades Cerebrovasculares, Hospital J. M. Ramos Mejía

2019





Introducción

- El rtPA fue aprobado en 1996.
- Desde que los estudio pivotaes fueron publicados, se han realizado numerosos estudios y registros.

Experiencia acumulada en su uso

Uso de rtPA



Research Report

Eligibility for Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke A Population-Based Study

8%

Kleindorfer et al. Stroke. 2004;35(2):e27.

Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Use for Ischemic Stroke in the United States A Doubling of Treatment Rates Over the Course of 5 Years

Opeolu Adeoye, Richard Hornung, Pooja Khatri and Dawn Kleindorfer

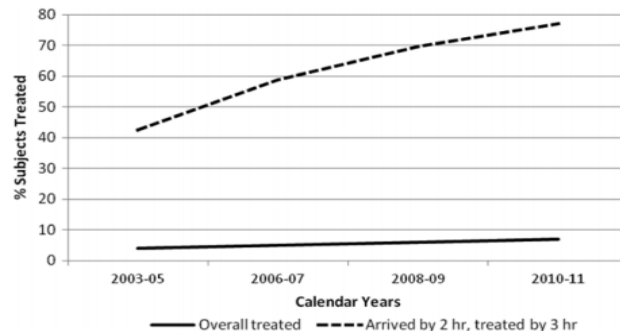
3.4 - 5.2%

Adeoye et al. Stroke. 2011;42:1952–1955.

Original Article

Temporal Trends in Patient Characteristics and Treatment With Intravenous Thrombolysis Among Acute Ischemic Stroke Patients at Get With the Guidelines–Stroke Hospitals

Schwamm et al. Circulation 2013 Sep 1;128(5):543-9.



Quality of Ischemic Stroke Care in Emerging Countries The Argentinian National Stroke Registry (ReNACer)

Luciano A. Sposato, MD, MBA; María M. Esnaola, MD; Rafael Zamora, MD; María C. Zurrú, MD; Osvaldo Fustinoni, MD; Gustavo Saposnik, MD, MSc, FAHA; on behalf of ReNACer Investigators and the Argentinian Neurological Society

74 centros
2004 - 2006
N=1991, 1% rtPA

April 29, 2014

◦ ePoster Session

▪ Cerebrovascular Disease and Interventional Neurology I

Identifying Barriers in Acute Stroke Therapy in Argentina. ARENAS Registry (P2.014)

Ana Atallah³, Osvaldo Fustinoni¹, María Zurrú⁴, Ricardo Belgelman⁵, Juan Cirio⁵, Sebastian Ameriso¹ and Guillermo Burry²

84 centros

N=1235

1,2% recibieron rTPA:

- Por criterios de exclusión: 73%
- Falta de rTPA: 18%
- Imposibilidad de pagar del rTPA: 9%



- **¿Por qué es bajo?**
 - Falta de **educación pública** en el reconocimiento y la alarma de signos y síntomas.
 - **Demora** en la llegada al centro de salud y atención médica.
 - Baja adopción en algunos centros.
 - **Difícil elegir el paciente indicado (criterios de exclusión).**

Criterios de inclusión / exclusión

Inclusión: Paciente >18 años con síntomas neurológicos agudos compatibles con ACV de menos de 4.5 horas de evolución que no cumpla criterios de exclusión

Criterios exclusión absolutos 0-3hs

- ✓ Sospecha de HSA
- ✓ TEC severo < 3 meses
- ✓ ACV < 3 meses
- ✓ Historia de sangrado cerebral
- ✓ Punción arterial en sitio no compresible < 7d
- ✓ Cirugía reciente intracraneal o intraespinal
- ✓ Sangrado activo interno
- ✓ Tumor cerebral, MAV, aneurisma
- ✓ Glucosa < 50 mg/dl
- ✓ Plaquetas < 100.000 /mm
- ✓ Anticoagulación con RIN >1.7 o KPTT anormal
- ✓ Anticoagulación otros ACO orales
- ✓ HTA no controlada (> 185/100) pese a tratamiento
- ✓ Signos en TC/IRM infarto extenso

Criterios exclusión relativos 0-3 hs

- ✓ Hemorragia digestiva o urinaria < 21 días
- ✓ Cirugía mayor o trauma < 14 días
- ✓ IAM < 3 meses
- ✓ Embarazo
- ✓ Convulsiones al inicio de síntomas
- ✓ Síntomas mejorando en forma espontánea

Criterios exclusión relativos 3-4.5 hs

- ✓ Edad > 80 años
- ✓ NIHSS > 25
- ✓ Antecedente ACV + diabetes
- ✓ Uso de cualquier anticoagulante oral o heparina con KPTT > 40 segundos





Criterios de exclusión

- Algunos mucho más frecuentes que otros...



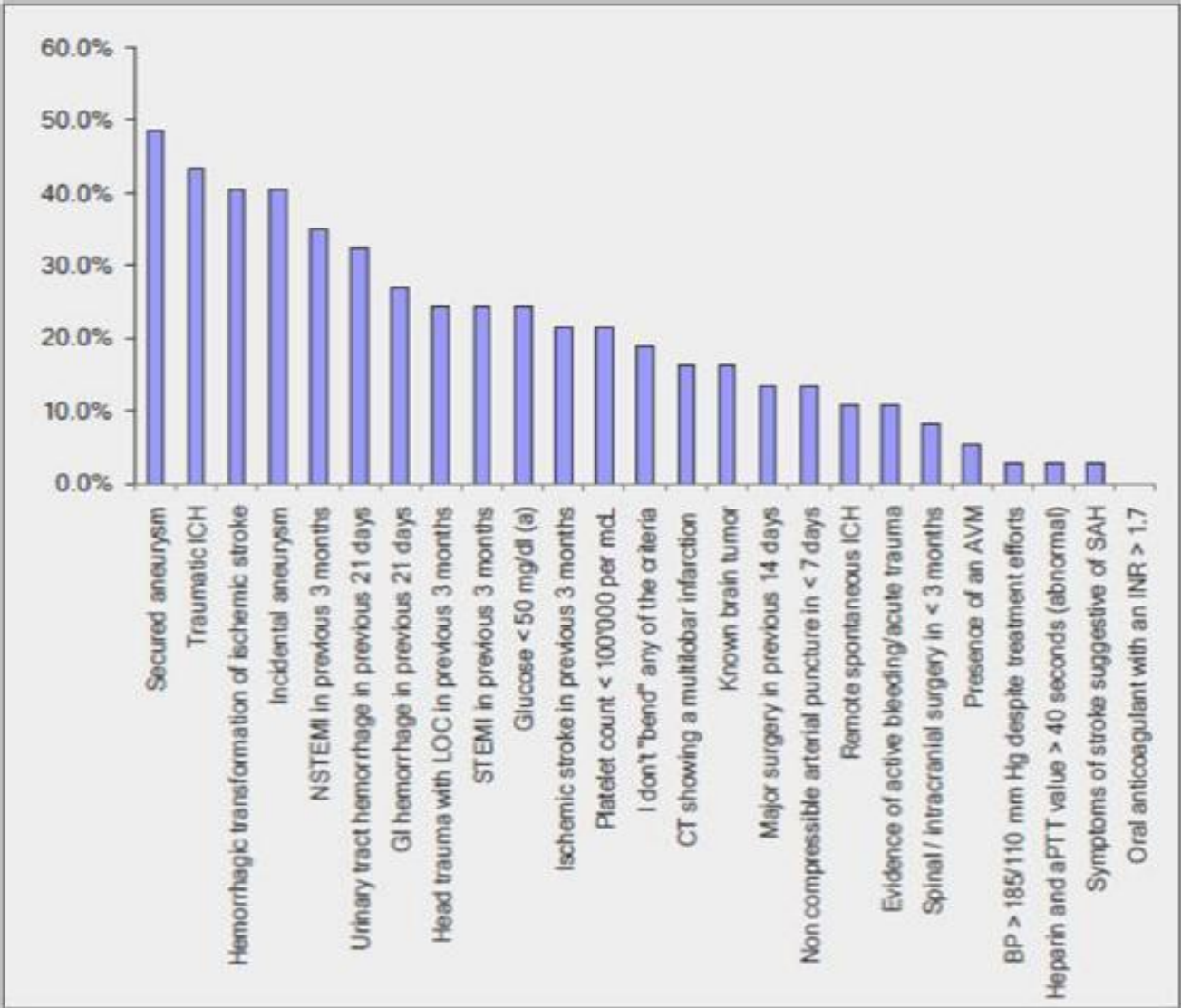
- Basados en criterios usados en estudio NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) en 1996...



- Los cuales fueron extraídos de los estudios pilotos...

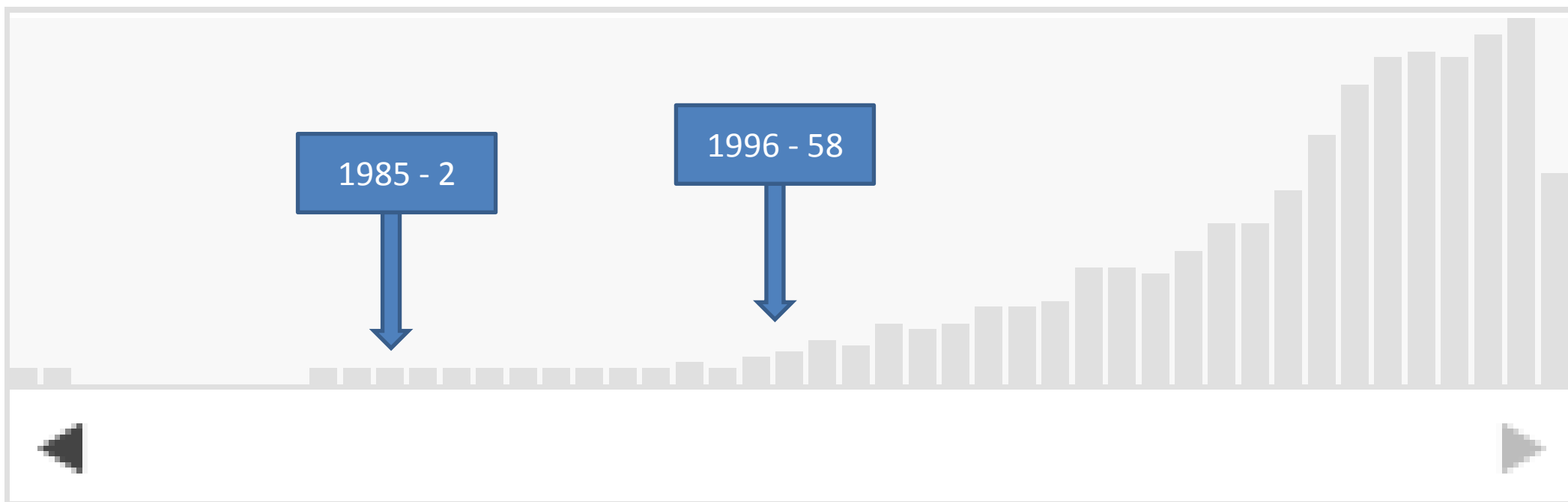


- Los cuales fueron prestados de literatura cardíaca (trombolisis) y de ciencia básica...



2018 - 861

Results by year





EDAD



Eficacia en mayores de 80 años

- IST-3 

• Beneficio en mayores de 80 años
- Meta-análisis de 6 estudios rtPA dentro de las 3 horas 

• Beneficio tanto en pacientes <80 años como en >80 años.
- SITS-ISTR y Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) 

- 29.500 pacientes, 11.8% mayores a 80 años.
 - Beneficio levemente menor, pero sin mayor riesgo de complicaciones.



- IST-3 Collaborative Group. 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. *Lancet*. 2012;379:2352–2363.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2364–2372. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7.
- Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Eido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, Wahloren NG, Lees KR: VISTA Collaborators: SITS Collaborators. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS



Complicaciones hemorrágicas

Meta-análisis de 6 estudios randomizados (1779 pacientes)



rtPA a las 3 hs aumenta x 5 el riesgo de HIP sintomático



El beneficio en este grupo se mantiene a largo plazo





- 1. Pacientes > 18 años que cumplan criterios de inclusión y exclusión, rtPA dentro de las 3 horas es recomendando tanto para < 80 como > 80 años. La mayor edad es un factor adverso de pronóstico, pero no modifica el efecto del tratamiento. rtPA provee mayor probabilidad de independencia a 3 meses en todos los grupos etarios (*Clase I, Nivel de Evidencia A*).
- 2. La eficacia y el riesgo de rtPA en la población pediátrica no se encuentran bien establecidos (*Clase IIb, Nivel de Evidencia B*).



Severidad del ACV y NIHSS

ACV con síntomas menores: criterio de exclusión relativo

ACV severo ($\text{NIHSS} > 25$): exclusión entre las 3 y las 4,5 horas



IST-3

ACV severos tienen menor probabilidad de buen pronóstico, pero mayor en comparación al grupo control

A mayor severidad del ACV, mayor probabilidad de transformación hemorrágica (con o sin rtPA)

Sin efecto significativo sobre el pronóstico final a 3 meses.



ACV leve y rtPA

- ✓ Monoparesia severa.
 - ✓ Afasia aislada.
 - ✓ Hemianopsia aislada.
-
- rtPA puede ser beneficioso ante síntomas potencialmente **discapacitantes**.



Riesgo de transformación hemorrágica
más bajo (0 a 2%)

Amplia variación en la práctica clínica



- 1. ACV severos, rtPA dentro de las 3 horas está indicado. Aunque aumenta el riesgo de sangrado, todavía tienen beneficio (*Clase I; Nivel de Evidencia A*).
- 2. Síntomas leves pero discapacitantes, rtPA está indicado dentro de las 3 horas (*Clase I; Nivel de Evidencia B*).
- 3. Entre 3 y 4,5 horas y síntomas leves, debería considerarse. El beneficio debe evaluarse contra riesgo de sangrado (*Clase IIb, Nivel de Evidencia B*).



Rápida mejoría

- Guías AHA/ASA:
 - Exclusión relativo.

**“Debe considerarse, pero los riesgos deben evaluarse ante los beneficios esperados”
(Clase IIb; Nivel de Evidencia C).**



- Es uno de los motivos más frecuentes de exclusión.
- ¿Malinterpretado?
- **NINDS**: “Excluir pacientes con ALT, o con una severidad que no deje discapacidad residual sustancial”.
- No se excluyeron mejorías moderadas o mínimas.



- 1. rtPA es razonable en pacientes que se presentan con déficits moderados a severos y demuestran una mejoría inicial, pero persisten con déficit moderado y potencialmente discapacitante (*Clase IIa, Nivel de Evidencia A*).
- 2. La demora en el tratamiento para monitorear la mejora posterior no está recomendada (*Clase III, Nivel de Evidencia C*).



Embarazo y puerperio

Categoría C: el riesgo del tratamiento debe evaluarse contra los beneficios

- Estudios en animales (dosis de 1 mg/kg) sin toxicidad ni teratogenicidad en el feto.
- Sólo existen reportes de casos aislados.



- Li Y, Margraf J, Kluck B, Jenny D, Castaldo J. Thrombolytic therapy for ischemic stroke secondary to paradoxical embolism in pregnancy: a case report and literature review. *Neurologist*. 2012;18:44–48. doi: 10.1097/ NRL.0b013e31823d7af0.
- Tassi R, Acampa M, Marotta G, Cioni S, Guideri F, Rossi S, Cerase A, Martini G. Systemic thrombolysis for stroke in pregnancy. *Am J Emerg Med*. 2013;31:448 e441–443.



- 1. Debería considerarse en el embarazo, evaluando beneficios contra riesgos (*Clase IIb; Nivel de Evidencia C*).
- 2. La seguridad y eficacia en el periodo de puerperio inmediato (< 14 días) no está establecida (*Clase IIb; Nivel de Evidencia C*).
- 3. Consulta urgente con un obstetra/ginecólogo, y eventualmente neonatólogo, para asistir con el manejo (*Clase I; Nivel de Evidencia C*).





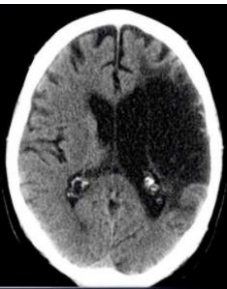
Antecedente de ACV isquémico (3 meses previos)

- Registro SITS: 146 de 5497 (2.7%).
 - Leve aumento de HIP, pero sin diferencia significativa con grupo no trombolizado.
- ***¿Cuándo es “demasiado pronto” para re-administrar rtPA?***
- ***¿Cómo evaluar el riesgo potencial de sangrado?***

Tiempo
Daño tisular
Severidad clínica
Localización



- 1. El uso de rtPA en estos pacientes puede ser perjudicial (*Clase III; Nivel de Evidencia B*).
- 2. El riesgo potencial de sangrado existe, pero no está bien establecido (*Clase IIb; Nivel de Evidencia B*).
- 3. Discutir riesgo potencial contra beneficio (*Clase I; Nivel de Evidencia C*).





Sangrado interno activo y antecedente de sangrado GI o genitourinario (dentro de los 21 días)

- Exclusión de guías, FDA, NINDS, ECASS.
- Poca evidencia en la literatura.

Pasados 7 días del sangrado (y tratada la fuente) el riesgo sería menor





- 1. La literatura muestra un bajo riesgo de sangrado con rtPA en casos con antecedente de sangrado GI o GU. Podría ser razonable (*Clase IIb; Nivel de Evidencia C*).
- 2. En caso de tumor GI o sangrado reciente (21 días previos al ACV), se considera potencialmente perjudicial (*Clase III; Nivel de Evidencia C*).





Antecedente de hemorragia intracerebral

- Muy pocos datos en la literatura.
- **Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging Before Thrombolysis (BRASIL)**
RMN luego de 6 horas del ACV en búsqueda de microsangrados.
 - 244 microsangrados en 510 pacientes con ACV.
 - **No hubo diferencia significativa en HIP entre aquellos trombolizados o no.**
 - No es contraindicación, pero podría esperarse mayor riesgo de HIP post rtPA.

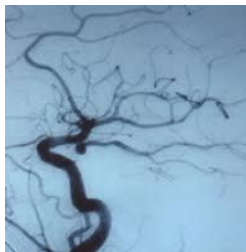


- 1. rtPA no mostró aumento de HIP sintomático en pacientes con bajo número de microsangrados (1-10). Si es >10 , evaluar potencial beneficio (*Clase IIa; Nivel de Evidencia B*).
- 2. rtPA en pacientes con antecedente de ACV hemorrágico es potencialmente perjudicial (*Clase III; Nivel de Evidencia C*).



Aneurisma cerebral no roto

- 1. Paciente con aneurisma no roto conocido (< 10 mm) y no tratado, rtPA es razonable y probablemente recomendado (*Clase IIa; Nivel de Evidencia C*).
- 2. La utilidad y el riesgo de rtPA en paciente con aneurisma gigante no tratado no está bien establecida (*Clase IIb; Nivel de Evidencia C*).





Tumores intracraneales: Recomendación

- 1. Intracraneal, extra-axial: probablemente recomendado *(Clase IIa; Nivel de Evidencia C).*
- 2. Intracraneal, intra-axial: potencialmente prejudicial *(Clase III; Nivel de Evidencia C).*

- Etgen T, Steinich I, Gsottschneider L. Thrombolysis for ischemic Stroke in patients with brain tumors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:361–366. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.004.
- Garcia AM, Egido JA, Garcia ME, Simal P. Thrombolysis for ischaemic stroke and glioblastoma multiforme: a case report. *BMJ Case Rep.* 2009;2009. doi: 10.1136/bcr.06.2008.0268.



Glucemia

- Hipo o hiperglucemia pueden producir déficits neurológicos focales (vulnerabilidad del metabolismo aeróbico en zonas altamente metabólicas).
- **<1% de las contraindicaciones reportadas.**
- ≈20% de los eventos hipoglucémicos sintomáticos restringen en difusión.
- Suele asociarse a trastorno de la reactividad, crisis y diaforesis.



- 1. rtPA recomendado en pacientes con glucemia inicial >50 mg/dL (*Clase I; Nivel de Evidencia A*).
- 2. Evaluar glucemia previo a rtPA (*Clase III; Nivel de Evidencia B*).
- 3. rtPA en pacientes con valores iniciales > 400 , luego de su normalización, es razonable (*Clase IIb; Nivel de Evidencia C*).



Criterios de exclusión en ventana extendida (ECASS III)

Registro GWTG

Edad



- 1008 pacientes > 80 años tratados en ventana extendida, HIP sintomático en el 8% (vs 6.7% < 3 hs).
- Mortalidad intra-hospitalaria levemente mayor.

NIHSS



- 179 pacientes con NIHSS > 25, 8.4% HIP sintomático (vs 10% del grupo < 3 hs).

***Anticoagulación
previa***



- 282 pacientes con AVK y RIN < 1.7 recibieron rtPA entre las 3 y las 4.5 hs.
- HIPs en 5.7% (vs 6.8% en grupo < 3 hs).



- 1. Recomendado en pacientes cuidadosamente seleccionados que cumplan los criterios ECASS III entre las 3 y las 4,5 hs (*Clase I; Nivel de Evidencia B*).
- 2. Pacientes > 80, rtPA es seguro y tan efectivo como en población < 80 años (*Clase IIa; Nivel de Evidencia B*).
- 3. Pacientes recibiendo AVK y RIN <1.7, rtPA aparenta ser seguro y puede ser beneficioso (*Clase IIb; Nivel de Evidencia B*).
- 4. El beneficio en pacientes con NIHSS de base >25 es incierto (*Clase IIb; Nivel de Evidencia C*).
- 5. En pacientes con ACV previo y DBT, rtPA es tan efectivo y seguro como en la ventana de 0 a 3 hs (*Clase IIb; Nivel de Evidencia B*).



ACV - mímica

- Base de datos Europea (5500 trombolizados), 1.8% fue un ACV-mímica.
 - Crisis epiléptica 41%
 - Trastornos psicógenos 28%
 - Migraña 12%
 - Desmielinizante 5%
 - Encefalitis 3%
 - Tumor cerebral 2%
 - Neuritis vestibular 1%
 - Encefalopatía posterior reversible 1%
 - Hipoglucemia 1%
 - Intoxicación con drogas (cocaína/alcohol) 1%
- La tasa de HIP sintomático fue significativamente menor.

Contraindicaciones formales

○ Últimos 3 meses:

- *TEC severo*
- Endocarditis infecciosa
- Cirugía espinal o intracraneana

○ Hematológicas:

- Diátesis hemorrágica
- RIN > 1.7, TP > 15, KPTT > 40 seg
- AOD < 48 hs
- HBPM < 24 hs (anticoagulación)
- Plaquetas < 100.000

Tomografía:

Tumor intra-axial
HSA
HIP activo
Aneurisma > 10 mm
Hipodensidad extensa

- **Sospecha de disección aórtica**
- **TA severa no controlable (>185/110 mmHg)**
- **Enfermedad terminal (< 6m de vida)**
- **Sangrado TGI o GU < 21 días**
- **Tumor gastrointestinal**
- **> 4.5 hs (por ahora...)**

○ ***Hemorragia cerebral previa (evaluar!)***



rTPA en casos seleccionados – Casos especiales

- Edad mayor a 80 años
- Edad menor a 18 años
- Severidad del ACV (NIHSS > 25)
- Mejoría progresiva
- Embarazo y puerperio
- Tumor sistémico

- Presencia de microsangrados
- Aneurisma cerebral (<10 mm)
- Neoplasias extra-axiales
- ACV post-cateterismo
- Uso de doble antiagregación
- Glucemia > 400



Mayor precaución y evaluar cada caso en forma particular

- Cirugía mayor (14 días previos)
- Trauma mayor (3 meses previos)
- Punción arterial en sitio no compresible (dentro de los 7 días)
- Punción lumbar (dentro de los 7 días)

- IAM
- Crisis epiléptica al inicio
- MAV



- ✓ Hay evidencia para administrar el tratamiento en situaciones que previamente **eran** criterios de exclusión.
- ✓ Para otros, la evidencia es muy escasa y dependerá de la **opinión** del experto a cargo.
- ✓ Importancia de la educación continua.
- ✓ Posibilidad de discutir el caso en forma interdisciplinaria.



¡Muchas gracias!

malet@fleni.org.ar

