



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE FASE AGUDA EN ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR ISQUEMICO A TRAVES DEL GRADO DE
DISCAPACIDAD Y DEPENDENCIA.

SALCEDO ULLAURI BRYAN JARED
MÉDICO

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE FASE AGUDA EN
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUEMICO A TRAVES DEL
GRADO DE DISCAPACIDAD Y DEPENDENCIA.

SALCEDO ULLAURI BRYAN JARED
MÉDICO

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE FASE AGUDA EN ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR ISQUEMICO A TRAVES DEL GRADO DE DISCAPACIDAD Y
DEPENDENCIA.

SALCEDO ULLAURI BRYAN JARED
MÉDICO

CHU LEE ANGEL JOSE

MACHALA, 26 DE AGOSTO DE 2021

MACHALA
26 de agosto de 2021

EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE FASE AGUDA EN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUEMICO A TRAVES DEL GRADO DE DISCAPACIDAD Y DEPENDENCIA.

por Salcedo Ullauri Bryan Jared

Fecha de entrega: 27-jul-2021 05:31p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1623958401

Nombre del archivo: MARCO_TEORICO_PARAFRASEADO.docx (464.92K)

Total de palabras: 4810

Total de caracteres: 26896

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, SALCEDO ULLAURI BRYAN JARED, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE FASE AGUDA EN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUEMICO A TRAVES DEL GRADO DE DISCAPACIDAD Y DEPENDENCIA., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

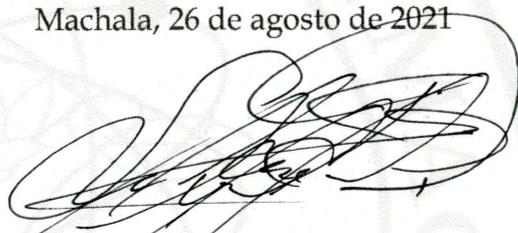
El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 26 de agosto de 2021



SALCEDO ULLAURI BRYAN JARED
0705062438

RESUMEN

Introducción: El accidente cerebrovascular isquémico (ACV) es un problema de salud pública y una de las principales causas de discapacidad permanente en la edad adulta. **Objetivo:** Analizar la eficacia del tratamiento ideal actualizado de primera línea del Accidente cerebrovascular (ACV) isquémico de fase aguda en relación para mantener independencia funcional en la evaluación de la Escala de Rankin Modificada (mRS). **Métodos:** Estrategia de búsqueda de literatura, revisión bibliográfica, búsquedas en base de datos electrónicas que incluyen PubMed, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas desde el inicio de la base de datos hasta julio de 2021. **Resultados:** Obtener una puntuación mRS < 2, influyen múltiples factores: tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la intervención médica, ser candidato tanto para trombólisis como para procedimientos endovasculares, el vaso afectado, tamaño del núcleo necrótico, disponibilidad de los medios tecnológicos. La trombólisis intravenosa sola, Tenecteplasa supera a Alteplasa en las puntuaciones de mRS, pero la incidencia de recuperación a la función independiente no difirió significativamente. La trombectomía sola no es inferior a la trombólisis intravenosa o tratamiento dual. **Conclusión:** La evidencia respalda que el factor tiempo (< 3h), núcleo necrótico < 70ml, tratamiento combinado con trombólisis intravenosa y trombectomía mecánica en compromisos de grandes vasos tienen como resultado puntuaciones < 2 mRS a 90 días (independientes funcionales). Los diferentes tipos de tratamientos de reperfusión sanguínea cerebral no difieren entre sí; pero dependerá de los factores o escenarios descritos.

Palabras claves:

Activador de Tejido Plasminógeno, Evaluación de la Discapacidad, Trombectomía, Accidente cerebrovascular, Terapia Trombolítica.

ABSTRACT

Introduction: Ischemic cerebrovascular accident (CVA) is a public health problem and one of the main causes of permanent disability in adulthood. **Objective:** To analyse the efficacy, the updated ideal first-line treatment of acute-phase ischemic Stroke in relation to maintaining functional independence in the evaluation of the Modified Rankin Scale (mRS). **Methods:** Literature search strategy, literature review, electronic database searches including PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Cochrane Database of Systematic Reviews from database inception to July 2021. **Results:** Obtaining an mRS score < 2 is influenced by multiple factors: time from symptom onset to medical intervention, being a candidate for both thrombolysis and endovascular procedures, the vessel affected, size of the necrotic core, availability of technological means. Intravenous thrombolysis alone, Tenecteplase outperforms Alteplase in mRS scores, but the incidence of recovery to independent function did not differ significantly. Thrombectomy alone is not inferior to intravenous thrombolysis or dual therapy. **Conclusion:** Evidence supports that time factor ($< 3h$), necrotic core $< 70ml$, combined treatment with intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy in large vessel compromise results in scores < 2 mRS at 90 days (function independent). The different types of cerebral blood reperfusion treatments do not differ from each other but will depend on the factors or scenarios described.

Keywords:

Plasminogen Tissue Activator, Disability Assessment, Thrombectomy, Stroke, Thrombolytic Therapy.

INDICE

INTRODUCCION	1
DESARROLLO	3
Definición de Accidente cerebrovascular	3
Etiología	3
Fisiopatología	4
Factores de riesgo	4
Evaluación de la gravedad	6
Escala de Rankin Modificada	6
Tratamiento	7
Trombólisis	7
Métodos endovasculares	8
Discusión	10
CONCLUSION	16
RECOMENDACIONES	17
ANEXOS	23

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Circulación intra-extracraneal. -----	4
Gráfico 2. Circulación intracraneal. -----	4
Gráfico 3. Resonancia magnética (RM) de difusión en ictus -----	5

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación TOAST -----	3
Tabla 2. Factores de Riesgo -----	5
Tabla 3. Escala de Rankin Modificada -----	6

INTRODUCCION

El accidente cerebrovascular isquémico (ACV) o ictus, es un problema de salud pública de primer orden. A nivel mundial es la segunda causa de muerte en el lapso del año 2000-2019 según la OMS (1); en Ecuador está dentro del grupo de países de ingresos medianos altos según la clasificación del Banco Mundial, siendo esta patología la segunda causa de muerte de ese país (1). Ictus es una de las principales causas de discapacidad permanente en la edad adulta (2).

El uso de trombolíticos contra el ACV y los progresos en los métodos endovasculares como la trombectomía son tratamientos en la fase aguda como medidas para restaurar la circulación y frenar el proceso patológico (3). En la práctica actual se utiliza trombólisis intravenosa en término de 4.5h desde el inicio de los síntomas (4). Si en el estudio vascular realizado durante la administración de trombolíticos intravenosos o después de realizada se identifica una oclusión de un gran vaso (zona distal de la arteria carótida interna o proximal de la arteria cerebral media) el paciente es candidato a trombectomía, o si han transcurrido 6h desde el comienzo del trastorno y se han extendido como mínimo 18h o posiblemente 24h y existe oclusión de un gran vaso demostrada por estudios de imagen vascular, es posible tratamiento endovascular (5).

En una revisión sistemática afirman que el tratamiento trombolítico administrado hasta 6 horas después del ACV reduce la proporción de personas fallecidas o dependientes. Aquellos tratados dentro de las 3 primeras horas obtienen un beneficio sustancialmente mayor que con el tratamiento posterior (6). La eficacia de la trombectomía mecánica no es inferior a los trombolíticos (rP Alteplasa) con una mortalidad de 17,7% a los 90 días (7).

La gravedad de esta patología puede conllevar a secuelas, lo cual implica siempre un cierto grado de dependencia. Alrededor del 30% a 40% de los supervivientes en el primer año después del accidente cerebrovascular no están en condiciones de volver a trabajar y requieren algún tipo de ayuda para realizar actividades básicas de la vida diaria. La pérdida de autonomía entre los adultos y su consiguiente dependencia es otra forma de expresar la severidad de las discapacidades resultantes de los accidentes cerebrovasculares (9).

El conjunto de las discapacidades físicas, común en los supervivientes de accidente cerebrovascular es simultáneo o secundario a la enfermedad; temporal o permanentemente, causa daños en las actividades de la vida diaria como alimentarse, vestirse, cuidado de higiene personal, uso de electrodomésticos, uso de transporte, entre otros (9,10).

La importancia de la eficacia según el tratamiento elegido impacta en la calidad de vida, teniendo en cuenta las indicaciones de cada tratamiento antes descrito. La valoración del estado funcional, es evaluado por la Escala de Rankin Modificada (mRS) en 90 días después del accidente cerebrovascular (8).

El objetivo de esta revisión es analizar la eficacia del tratamiento ideal actualizado de primera línea del Accidente cerebrovascular (ACV) de fase aguda en relación para mantener independencia funcional en la evaluación de la Escala de Rankin Modificada (mRS) con un enfoque clínico práctico, ordenado y aplicable al escenario actual de salud en Ecuador.

En esta revisión bibliográfica se pretende determinar el manejo ideal inicial, considerando la calidad de vida del paciente con ACV isquémico, todo esto mediante un análisis de estudios actualizados en base de datos electrónicas que incluyen PubMed, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas desde el inicio de la base de datos hasta julio de 2021.

DESARROLLO

DEFINICION

Accidente Cerebrovascular (ACV) de tipo isquémico

Este trastorno está dentro de la clasificación de Enfermedad Cerebrovascular (ECV); la manifestación más común de esta patología es el inicio repentino de un déficit neurológico focal causado por la oclusión de un vaso cerebral, lo que provoca una isquemia global o focal y la necrosis del parénquima cerebral (3).

ETIOLOGIA

El ACV isquémico se clasifica según la etiología de la oclusión vascular. Se produce por tres mecanismos distintos:

- 1) Aterosclerosis, a la que se sobreañade trombosis que afecta un gran vaso cerebral o extracerebral. (Gráfico 1, Gráfico 2)
- 2) Embolia cerebral.
- 3) Oclusión de vasos cerebrales finos dentro del parénquima encefálico (3).

Aunque existen múltiples clasificaciones, los conocimientos más extendidos se basan en las clasificaciones TOAST (21) (Trial Org-10172 Acute Stroke Treatment) y SSS-TOAST (22).

TOAST

ETIOLOGIA: CAUSAL (TOAST)
Cardioembólico (riesgo alto/riesgo medio).
Aterosclerosis de Grandes vasos (embolia/trombosis).
Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial o infarto lacunar.
Accidente cerebrovascular de otra etiología determinada.
Accidente cerebrovascular de etiología indeterminada.

Tabla 1. TOAST, Clasificación Etiológica del Accidente cerebrovascular isquémico.
Fuente: Harold P., Adams Jr., Birgitte H. Trial Org-10172 Acute Stroke Treatment.

SSS-TOAST

Es una clasificación fenotípica, las subcategorías se determinan mediante criterios clínicos y de imagen específicos predefinidos para identificar la categoría TOAST más probable en presencia de evidencia de múltiples mecanismos. Según el peso de la evidencia, cada subtipo de TOAST se subdividió en 3 subcategorías como "evidente", "probable" o "posible" (22).

FISIOPATOLOGIA

Cuando se trata de la actividad, el cerebro es el órgano más exigente del cuerpo, requiriendo entre el 15-20% del débito cardiaco para dotarse de oxígeno y glucosa para satisfacer sus necesidades metabólicas (11). Encéfalo es incapaz de generar energía suficiente mediante metabolismo anaeróbico, objeto por el cual, la actividad neuronal es dependiente de la cantidad de oxígeno liberado desde el torrente sanguíneo cada segundo (11), convirtiéndose en un órgano sensible a la interrupción del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y a los cambios del metabolismo celular por el colapso de fenómenos productores de energía, algunos de estos fenómenos celulares culminan en apoptosis o pueden ser revertidos por intervenciones enfocadas en la restauración FSC, la eficacia dependerá de múltiples factores, los cuales destacan: la severidad y el tiempo que ha transcurrido en la zona isquémica (3).

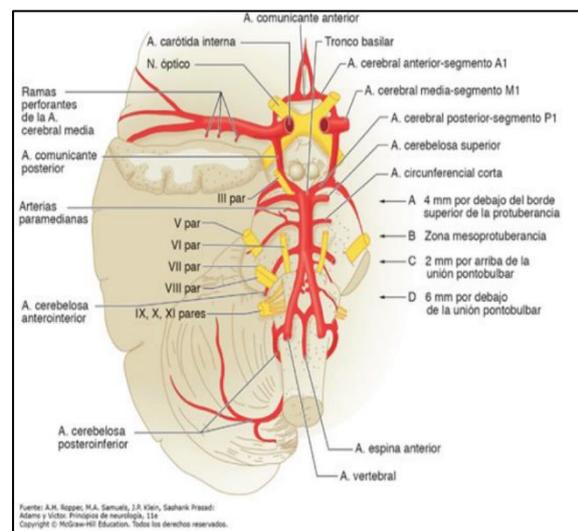
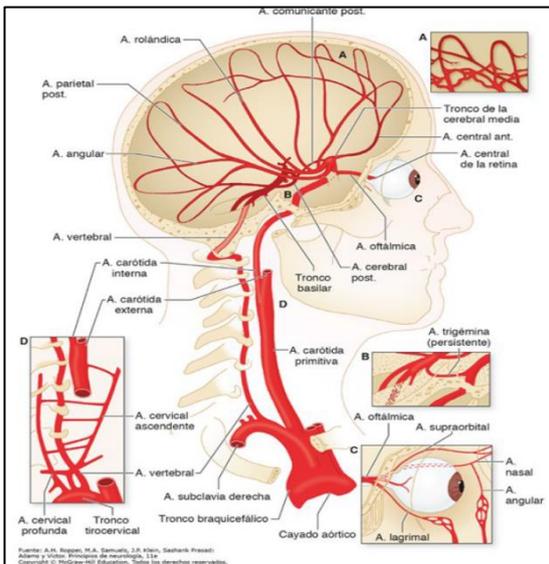


Gráfico 1. Circulación intra-extracraneal. Fuente: A.H Ropper, Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de Neurología, 11e.

Gráfico 2. Circulación intracraneal. Fuente: A.H Ropper, Ropper, M.A. Samuels, J.P. Klein, Sashank Prasad: Adams y Victor. Principios de Neurología, 11e.

Una disminución del FSC a causa de una oclusión de un vaso arterial, cuyas consecuencias varían en el comportamiento del nivel de flujo. Cuando el FSC está por debajo de 10 ml / 100 g / min, que provoca la muerte celular y el infarto; por medio del territorio infartado y el parénquima cerebral con FSC normal (>50ml/100g/min); existe un territorio hipoperfundida de extensión inconstante según los mecanismos de compensación hemodinámica, en la que se divisan 2 áreas bien diferenciadas: la oligohémica, con un FSC superior a 22 ml / 100g / min y que ocasionalmente progresa a tejido infartado, y la penumbra isquémica, con un FSC inferior a 22 ml / 100g / min y que evoluciona a infarto cerebral si no se restaura precozmente la perfusión (3). (Gráfico 3)

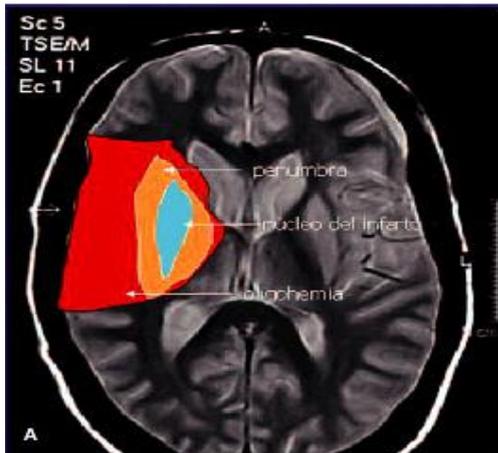


Gráfico 3. Resonancia magnética (RM) de difusión en ictus isquémico muy precoz (< 1h de evolución). A: esquema de las áreas titulares en el ictus isquémico. Fuente: Pedro Navarrete Navarro. Manejo Inicial del Ictus isquémico agudo.

La obstrucción de una arteria por un trombo o un émbolo es la etiología más común de daño isquémico focal, dicho territorio isquémico varía desmedidamente en el grado de congestión y de hemorragia, encontrando infartos pálidos o hemorrágicos; la mayoría son de tipo mixto en casos de embolia cerebral (3), convirtiéndose en uno de los detonantes de hemorragia intracraneal al momento de administrar trombolíticos (rP Alteplasa) durante los primeros días después de la aplicación del mismo, pero independientemente de la edad o

gravedad del ACV, la alteplasa está asociado con importantes beneficios (12).

Factores de riesgo

El ACV representa aproximadamente el 85% de todos los eventos cerebrovasculares, sus factores de riesgo son (13-15):

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES	FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES
<ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 65 años. • Sexo: predominio en el masculino. • Los afroamericanos, los nativos americanos, los nativos de Alaska y los hispanos corren un mayor riesgo. • Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. • Trastornos genéticos (p. Ej., anemia de células falciformes) • Historia de TIA. • Migraña con aura. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión sistémica. • Hiperlipidemia. • Diabetes mellitus. • Aterosclerosis. • Enfermedad cardiovascular. <ul style="list-style-type: none"> ○ Estenosis de la arteria carótida. ○ Fibrilación auricular. • Obesidad. • Coagulopatía, hiperhomocisteinemia. • Consumo excesivo de alcohol. • El consumo de tabaco. • Uso de drogas recreativas (p. Ej., La cocaína puede causar vasoespasm cerebral). • Uso de anticonceptivos orales. • Terapia de reemplazamiento de hormonas.

Tabla 2. Factores de Riesgo de Accidente Cerebrovascular isquémico.

Fuente: Peter Appelros y colaboradores. Diferencias de sexo en la epidemiología de Stroke; Caplan LR y colaboradores. Etiología, clasificación y epidemiología del Accidente Cerebrovascular; CDC.

*TIA: Ataque isquémico transitorio

EVALUACION DE LA GRAVEDAD

Se realiza mediante el uso de escalas para calcular la presentación inicial del ACV para poder así guiar las decisiones de tratamiento y estimar el pronóstico:

- 1) Escala de accidentes cerebrovasculares de los institutos nacionales de Salud (NIHSS, encargada de cuantificar el deterioro neurológico (16))
- 2) Escala de Rankin Modificada (31).

Escala de Rankin Modificada

Utilizada para cuantificar el grado de discapacidad y dependencia en las actividades diarias antes y después del ictus cerebral (8, 17, 18), es utilizada con frecuencia como medida de resultado en las investigaciones de ACV.

El propósito de la Escala Rankin Modificada es para categorizar el nivel de independencia funcional con referencia al pre-accidente cerebrovascular (8). Algunos estudios han examinado la capacidad de dicotomizar las puntuaciones mRS. De Haan, Limburg, Bossuyt, van der Meulen y Aaronson (30) sugirieron que las puntuaciones de la mRS se dicotomicen con fines de comparación al evaluar la eficacia de una intervención. Sugirieron que una puntuación de 0 a 3 indica una discapacidad leve a moderada, y una puntuación de 4 a 5 indica una discapacidad grave. La mRS es un proceso de entrevista guiada. La valoración se realiza preguntando al paciente sobre sus ocupaciones de la vida diaria (8).

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

NIVEL	GRADO DE INCAPACIDAD	
0	Asintomático	
1	Muy leve	Pueden realizar tareas y actividades habituales, sin limitaciones.
2	Leve	Incapacidad para realizar algunas actividades previas, pero pueden valerse por sí mismos, sin necesidad de ayuda.
3	Moderada	Requieren algo de ayuda, pero pueden caminar solos.
4	Moderadamente grave	Dependientes para actividades básicas de la vida diaria, pero sin necesidad de supervisión continuada (necesidades personales sin ayuda).
5	Grave	Totalmente dependientes. Requieren asistencia continua.
6	Muerte	

Tabla 3. Escala de Rankin Modificada

Fuente: J. T. Lindsay, PhD; Asha Hareendran, PhD at. Improving the Assessment of Outcomes in Stroke.

TRATAMIENTO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

El manejo del ACV puede dividirse en 3 partes (3):

- 1) Tratamiento de fase aguda con medidas para restaurar la circulación y frenar el proceso patológico.
- 2) Fisioterapia y rehabilitación.
- 3) Medidas para evitar nuevos accidentes y evolución de la enfermedad vascular.

El presente trabajo se enfoca en el tratamiento de fase aguda. El cual abarca la trombólisis o procedimientos endovasculares como la trombectomía mecánica (3, 19).

El objetivo de la terapia de reperfusión es prevenir mayor isquemia tisular y un infarto irreversible (3, 19). Al momento de la terapia de reperfusión, la identificación de los candidatos elegibles es fundamental para iniciar el tratamiento trombolítico o métodos endovasculares.

Trombólisis

El tratamiento trombolítico es un proceso endovenoso o intra-arterial que consiste en diluir un trombo (fibrinólisis) que ocluye un vaso mediante la degradación de la red de fibrina por la enzima plasmina, cuya finalidad es restablecer el FSC (11).

Los agentes fibrinolíticos se clasifican en (20):

AGENTES ESPECÍFICOS DE FIBRINA	AGENTES NO ESPECÍFICOS DE FIBRINA
Activadores del plasminógeno recombinante (rtPA): tPA que se produce mediante técnicas de biotecnología recombinante. <ul style="list-style-type: none">○ Alteplasa○ Reteplasa (rPA)○ Tenecteplasa (TNK- tPA)	<ul style="list-style-type: none">• Estreptoquinasa: enzima producida por estreptococos del grupo A; cataliza la conversión de plasminógeno en plasmina.• Uroquinasa: serina proteasa que se encuentra en el plasma, la orina y varios tipos de tejido y que también se utiliza en la terapia fibrinolítica.

Tabla 4. Clasificación de Fibrinolíticos.

Fuente: Katzung BG., Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica 13e.

Criterios de inclusión en trombólisis endovenosa (19):

<ul style="list-style-type: none">• Sin evidencia de imitación de accidente cerebrovascular o hemorragia intracraneal.• Síntomas neurológicos discapacitantes agudos.
--

- Tiempo desde el inicio de los síntomas o desde la última vez que se observó normal (o al inicio de los síntomas):
 - **<3 horas:** Los pacientes ≥ 18 años de edad con cualquier accidente cerebrovascular incapacitante leve o grave.
 - **3-4,5 horas:** seleccionar pacientes (consultar neurología).
 - **> 4,5 horas** desde el último estado inicial conocido (Ej., Accidente cerebrovascular al despertar): los hallazgos de la resonancia magnética determinan si la trombólisis está indicada.

Criterios de exclusión (véase en la guía para profesionales de la salud de la American Heart Association / American Stroke Association 2019) (19).

Métodos Endovasculares

Trombectomía mecánica

En los métodos endovasculares o terapias mecánicas como la trombectomía mecánica que consiste en la extracción, fragmentación física o aspiración del trombo oclusivo por medio de técnicas extractoras o disruptoras, hay un abanico de tipos de stents, pero el que posee mayor eficacia y seguridad es el tipo retrievers en ACV con pacientes no susceptibles al tratamiento con rtPA o en el que este haya fracasado (23); y al trombólisis intra-arterial, son procedimientos realizados en centros de experiencia en ACV (19).

Las terapias mecánicas son procedimientos que consisten en insertar un dispositivo a través de la arteria femoral por medio de un catéter guía, de tamaño específico en función del stent empleado, hasta la arteria intracraneal ocluida. El stent avanza a través de este microcatéter hasta la marca radiopaca distal. A continuación, se retira el microcatéter hasta la marca proximal del stent, permitiendo su despliegue que, en algunos dispositivos, se realiza con ayuda de balón. Por último, se retira conjuntamente el stent desplegado con el trombo adherido y el microcatéter. Para ello se introduce un catéter-guía con balón que al inflarse produce la oclusión de la arteria tratada y la detención del flujo para facilitar la retirada del dispositivo. Este proceso se realiza bajo aspiración en el extremo proximal, que induce un flujo inverso con el objetivo de reducir el riesgo de tromboembolismo (23).

Criterios de inclusión y exclusión (véase en la guía para Atención Médica de la salud: Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke 2019) (24).

Trombólisis intra-arterial

Consiste en la administración de agentes no específicos de la fibrina como la proUroquinasa recombinante (r-proUK) previa realización de angiografía cerebral a través de la arteria femoral para identificar el punto de oclusión, para la trombólisis farmacológica intraarterial se introduce una microguía y un microcatéter hasta el punto de oclusión; posteriormente, se atraviesa el trombo y se emplea inyecciones de contraste para valorar la extensión. Se suministra r-proUK a un ritmo de 10.000UI/min. El microcatéter se retira progresivamente mientras se administra el fármaco en el seno del trombo. La dosis máxima utilizada fue de 600.000UI (29); la American Stroke Association la considera beneficiosa para el tratamiento de pacientes seleccionados con ictus isquémico de menos de 6 horas de evolución causados por oclusión de la arteria cerebral media (ACM) según (estudio PROACT II) (28), y que no son candidatos a fibrinólisis intravenosa con rtPA. Al igual que con la terapia fibrinolítica intravenosa, un tiempo reducido desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión se correlaciona con mejores resultados clínicos (25).

Una de las principales ventajas de la fibrinólisis intraarterial sobre la intravenosa es la mayor ventana terapéutica que se extiende hasta la sexta hora y menor probabilidad de re-oclusión arterial (26, 27). La limitación más importante del tratamiento trombolítico intra-arterial es la necesidad de realizar una angiografía super selectiva de urgencia que permite llegar a los vasos de localización más distal.

Las indicaciones para el tratamiento endovascular (véase en el estudio de Escudero D, Molina R, Viña L, Rodríguez P, Marqués L, Fernández E et al. Tratamiento endovascular y trombólisis intraarterial en el ictus isquémico agudo. Medicina Intensiva) (29).

Consideraciones especiales

Sin embargo, a pesar de los avances científicos en los tratamientos, hay varios factores que intervienen en recuperar el estado pre-accidente cerebrovascular, entre ellos son el tiempo de inicio de los síntomas hasta el inicio de reestablecer el flujo sanguíneo cerebral, la extensión del territorio afectado, la gravedad y la disponibilidad de los recursos; son razones que disminuyen la eficacia dando como resultado la discapacidad en la población adulta. Las secuelas que comprometen el nivel de conciencia, orientación, capacidad para

seguir órdenes, parálisis de pares craneales, déficits o negligencia motores, sensoriales, trastorno del lenguaje, coordinación, los cuales pueden comprometer de manera importante en la independencia funcional del paciente (32).

En el otro lado de la moneda, la valoración al egreso hospitalario de pacientes con ACV isquémico agudo sin terapia de reperfusión impactará severamente en los años de vida perdidos por discapacidad (AVAD) (33, 34).

La mRS no establece la magnitud de la carga de enfermedad resultante del ACV isquémico, pero a partir de ella se pueden calcular los AVAD a cada paciente individualmente con base en la severidad del déficit residual (24–27). Esta es la diferencia sustancial con los AVAD poblacionales que asumen que una condición médica dada tiene el mismo impacto sobre los años de vida saludable perdidos por vivir con una discapacidad.

DISCUSION

D. Escudero y colaboradores (29), en 2010 publicaron un estudio prospectivo de tipo observacional en un servicio de medicina intensiva del hospital universitario y centro de referencia para neurocirugía. Fueron analizados 16 pacientes con ictus isquémico que recibieron tratamiento trombolítico intraarterial o tratamiento endovascular de forma consecutiva; cuyo objetivo fue analizar la eficacia y la seguridad de la trombólisis intraarterial y el tratamiento endovascular en pacientes con ictus isquémico agudo.

Los resultados mostraron recanalización completa en 11 pacientes (68,7%), recanalización parcial en 4 pacientes (25%) y recanalización nula en un paciente, la asociación de un rápido tratamiento intravenoso seguido posteriormente de trombólisis intraarterial y reperfusión endovascular mecánica puede ser una alternativa si persiste la oclusión. Según la evolución funcional medida por la escala de Rankin modificada, de los pacientes a los que se les dio el alta, 6 (46%) eran independientes para las actividades de la vida diaria y tenían escala de Rankin modificada inferior o igual a 2.

A los 90 días, el 40% de los pacientes tratados con prouroquinasa tenían una escala de Rankin inferior o igual a 2 frente a un 25% del grupo control, lo que demuestra la eficacia del tratamiento en términos de mejoría funcional.

Jonathan Emberson y colaboradores (12), en 2014 realizaron un Metanálisis con 6756 pacientes individuales, en 9 ensayos de fase 3 aleatorios, revisión sistemática anterior, una revisión actualizada de registros de ensayos del Grupo de Cochrane y el fabricante de alteplasa (Boehringer Ingelheim, Alemania) compararon alteplasa con placebo o control, para determinar el efecto del retraso del tratamiento, la edad y la gravedad del accidente cerebrovascular sobre los efectos de la trombólisis intravenosa con alteplasa para el accidente cerebrovascular isquémico agudo; el debate continúa sobre el uso de alteplasa después de períodos más prolongados desde el inicio del accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada y entre los pacientes que han tenido los accidentes cerebrovasculares leves o más graves.

El uso de alteplasa aumentó el promedio absoluto del riesgo de muerte prematura por hemorragia intracraneal de aproximadamente el 2%, a los 3 a 6 meses este riesgo se vio compensado por un aumento absoluto promedio en la supervivencia sin discapacidad de aproximadamente el 10% para los pacientes tratados dentro de 3h, en comparación con el 5% para los pacientes tratados después de 3h – 4-5 h (Anexo 1).

Concluyeron que la alteplasa es beneficiosa cuando se administra a algunos pacientes dentro de las 4.5 h, pero que la magnitud del beneficio disminuye con el aumento de la demora del tratamiento. Sin embargo, persisten las incertidumbres sobre el balance del beneficio y riesgo cuando la alteplasa se administra más tarde, después de la aparición de los síntomas, en pacientes de edad avanzada o en pacientes con accidentes cerebrovasculares muy graves o leves (Anexo 2).

Jeffrey L. Saver y colaboradores (5), en 2015 publicaron un ensayo clínico internacional, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto, comparamos el t-PA intravenoso seguido de trombectomía neurovascular con el uso de un stent retriever con t-PA intravenoso solo en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo; el estudio se realizó en 39 centros de Estados Unidos y Europa.

La principal medida de resultado del estudio fue la discapacidad a los 90 días, evaluada mediante la escala de Rankin modificada; los resultados secundarios de la eficacia clínica fueron la tasa de muerte a los 90 días, la tasa de independencia funcional (puntuación de la escala de Rankin modificada, ≤ 2). En el grupo de intervención, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la punción inguinal fue de 224 minutos (rango intercuartílico, 165

a 275), el tiempo desde el inicio del t-PA intravenoso hasta la punción inguinal fue de 77 minutos (rango intercuartílico, 50 a 142)

Los autores encontraron que el tratamiento con trombectomía se asoció con un cambio favorable en la distribución de las puntuaciones de discapacidad global en la escala de Rankin modificada a los 90 días, la proporción de pacientes que eran funcionalmente independientes (puntuación de la escala de Rankin modificada, ≤ 2) a los 90 días fue más alto en el grupo de intervención que en el grupo de control, con una diferencia absoluta de 25 puntos porcentuales, que excedió el límite de 12 puntos porcentuales. La mortalidad a los 90 días no difirió significativamente entre el grupo de intervención y el grupo de control (9% y 12%, respectivamente; $P = 0,50$). (Anexo 3)

Bruce CV Campbell y colaboradores (39), en 2018 inician EXTEND-IA TNK el cual es un estudio iniciado por el investigador de no inferioridad (ensayo clínico) en fase II, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto y ciego, iniciado por un investigador donde participaron 100 pacientes que comparan Tenecteplasa versus Alteplasa antes de la trombectomía endovascular; cuyo objetivo fue probar la hipótesis de que la tenecteplasa intravenosa (0,25 mg / kg, máximo 25 mg, administrado en bolo durante 10 s), no es inferior a la alteplasa intravenosa (a la dosis estándar autorizada de 0,9 mg / kg hasta un máximo de 90 mg, 10% en forma de bolo y el resto infundido durante 1 h), para lograr la reperfusión en el angiograma inicial cuando se administra dentro de las 4.5 h del inicio del accidente cerebrovascular isquémico en pacientes que se planea someter a terapia endovascular.

Se observó una reperfusión de más del 50% del territorio afectado o una ausencia de trombo recuperable en el momento de la evaluación angiográfica inicial en 22 pacientes (22%) que recibieron tenecteplasa, en comparación con 10 (10%) que recibieron alteplasa.

En esta terapia dual de no inferioridad concluyen: los pacientes del grupo de tenecteplasa tuvieron una puntuación media de 2, en comparación con una puntuación media de 3 entre los pacientes del grupo de alteplasa (odds ratio común, 1,7; IC del 95%, 1,0 a 2,8; $P = 0,04$). El resultado funcional general fue mejor con tenecteplasa que con alteplasa en el análisis ordinal de las puntuaciones de la escala de Rankin modificada, pero la incidencia de recuperación a la función independiente no difirió significativamente. (Anexo 4)

Todos los pacientes proceden a la trombectomía endovascular que tiene un efecto poderoso sobre la discapacidad que probablemente confunda la interpretación de la mRS de 90 días.

Bruce C V Campbell y colaboradores (40), en 2018 publicaron una revisión sistemática y metaanálisis, evaluaron la trombectomía endovascular realizada predominantemente con stent retriever versus tratamiento médico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico de la circulación anterior mediante imágenes TC de perfusión o RMN, se identificaron siete estudios en PubMed y todos se incluyeron en la revisión sistemática y el metanálisis, 1764 pacientes incluidos en los siete ensayos controlados aleatorios.

Los resultados arrojaron que los pacientes con un volumen central isquémico pequeño (10 ml) a menudo lograron independencia funcional (mRS 0-2) a pesar de la edad avanzada o los retrasos prolongados entre la obtención de imágenes y la reperfusión. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con un volumen central isquémico grande (75 ml) o muy grande (125 ml) no lograron la independencia funcional a menos que se lograra la reperfusión poco después de la obtención de imágenes (figura 3A). Sin embargo, la discapacidad leve (mRS 0-3) a menudo se podía lograr incluso para pacientes mayores con un gran núcleo isquémico cuando fue posible una reperfusión rápida. (Anexo 5)

Los autores concluyeron que el gran volumen central isquémico estimado se asoció de forma independiente con un peor resultado funcional en pacientes tratados con trombectomía endovascular y en aquellos que recibieron tratamiento médico estándar. Cada aumento de 10 ml en el volumen central isquémico previo al tratamiento redujo las probabilidades de resultados funcionales favorables en un 20 a 30%. Sin embargo, el gran volumen central isquémico no impidió el beneficio de la trombectomía endovascular en comparación con el tratamiento médico estándar en pacientes que, por lo demás, reunían los requisitos para estos ensayos.

En cada nivel de volumen central isquémico, los resultados funcionales favorables fueron más probables con la trombectomía que con el tratamiento médico solo. Los resultados funcionales favorables entre los pacientes con trombectomía se asociaron con la edad, el volumen central isquémico (que refleja la lesión acumulada antes de la obtención de imágenes) y el tiempo desde la obtención de imágenes hasta la reperfusión (que refleja una lesión adicional antes de la reperfusión).

Christoph J. Griessenauer y colaboradores (41), en 2018 publicaron una revisión sistemática de 5 estudios que comparan la trombectomía mecánica, ya sea como tratamiento independiente o con activador de plasminógeno tisular intravenoso (tPA IV), en pacientes con accidentes cerebrovasculares leves con oclusión de grandes vasos (LVO) cuyo objetivo es determinar si la trombectomía mecánica puede beneficiar a los pacientes con LVO que presentan sintomatología leve de accidente cerebrovascular.

La comparación con el tratamiento médico sin tPA IV, la trombectomía mecánica se asoció significativamente con mayores probabilidades de una buena puntuación de mRS (OR 9,27; IC del 95%: 1,71 a 50,29; $p = 0,01$). Prueba de diferencia de subgrupos encontrada sustancial heterogeneidad ($I^2 = 85,2\%$); No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resultado funcional o las complicaciones entre los pacientes que se sometieron a trombectomía mecánica y los tratados con terapia médica con tPA IV. (Anexo 6, Anexo 7)

P. Yang y colaboradores (7), en 2020 publicaron un ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto, iniciado por un investigador, con una evaluación ciega de los resultados que incluía a pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo que eran elegibles tanto para recibir alteplasa intravenosa como para someterse a una trombectomía endovascular; el ensayo se realizó en 41 centros académicos de atención terciaria en 18 provincias de China. Los sitios fueron seleccionados sobre la base de sus capacidades de tratamiento de accidentes cerebrovasculares según lo registrado en una base de datos prospectiva nacional de centros chinos de accidentes cerebrovasculares, que está regulada por la oficina del Proyecto de Prevención de Accidentes Cerebrovasculares afiliada a la Comisión Nacional de Salud de China (www.cnstroke.com). Participaron 656 pacientes (326 en el grupo de trombectomía sola y 328 en el grupo de la terapia combinada); cuyo objetivo era determinar si la trombectomía endovascular sola no sería inferior al tratamiento combinado con trombectomía endovascular precedida de alteplasa intravenosa en pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular isquémico agudo con oclusión de grandes vasos en la circulación anterior.

Los autores concluyeron que la trombectomía endovascular sola no fue inferior a la alteplasa con trombectomía endovascular en el análisis de regresión ordinal univariable que utilizó un margen de 0,8 (odds ratio común, 1,09; IC del 95%, 0,84 a 1,43), así como después del ajuste por edad, los Institutos Nacionales de Puntuación de la escala de accidente cerebrovascular de salud al inicio del estudio, el tiempo desde el inicio del

accidente cerebrovascular hasta la aleatorización, la puntuación de la escala de Rankin modificada antes del inicio del accidente cerebrovascular y el estado del flujo sanguíneo colateral cerebral en un análisis con regresión ordinal multivariable que utilizó un margen de 0,8 (razón de probabilidades común ajustada , 1,07; IC del 95%, 0,81 a 1,40). Es posible que los porcentajes no sumen 100 debido al redondeo. (Anexo 8)

Kentaro Suzuki y colaboradores (42), en 2021 publicaron un ensayo clínico de tipo no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, abierto e iniciado por un investigador, para probar si la trombectomía mecánica sola no era inferior a la trombólisis intravenosa combinada más trombectomía mecánica con respecto al resultado funcional en pacientes elegibles para trombólisis intravenosa. Este estudio se realizó en 23 centros de ictus capaces de terapia endovascular en Japón, participaron 204 pacientes (101 en el grupo de trombectomía mecánica sola y 103 pacientes en el grupo de trombólisis intravenosa combinada con trombectomía mecánica), la mediana del tiempo a puerta fue de 33 min, y puerta aguja 18 min.

Los resultados encontraron que la distribución general de la puntuación mRS a los 90 días (análisis de turno del nivel de discapacidad). La trombectomía mecánica sola no se asoció con un cambio favorable en la distribución de la puntuación de la mRS a los 90 días (odds ratio, 0,97 [IC del 97,5% unilateral, 0,60 a]; no inferioridad $p = 0,37$). El número de muertes dentro de los 90 días posteriores al inicio fue de 8 (7,9%) en el grupo de trombectomía mecánica sola y de 9 (8,7%) en el grupo combinado (diferencia, $-0,8\%$ [IC del 95%, $-9,5\%$ a $7,8\%$]; odds ratio, 0,90 [IC del 95%, 0,33 a 2,43]; $P > 0,99$). Los 2 grupos no difirieron significativamente en las tasas de reperfusión exitosa después de la trombectomía mecánica, definida como un grado eTICI de 2b o superior (91 [90,1%] frente a 96 [93,2%]; diferencia, $-3,1\%$ [IC del 95%, $-11,8\%$ al $5,6\%$]; razón de posibilidades, 0,66 [IC del 95%, 0,24 a 1,82]; $p = 0,46$). (Anexo 9)

Los investigadores concluyeron que, entre los pacientes con accidente cerebrovascular agudo de oclusión de grandes vasos, la trombectomía mecánica sola, en comparación con la trombólisis intravenosa combinada más la trombectomía mecánica, no logró demostrar la no inferioridad con respecto al resultado funcional favorable. Sin embargo, los amplios intervalos de confianza alrededor de la estimación del efecto tampoco permitieron una conclusión de inferioridad.

Wenjie Zi y colaboradores (43), en 2021 realizaron ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto con una evaluación central ciega de los resultados en pacientes con accidente cerebrovascular, el estudio se realizó en 33 centros de accidentes cerebrovasculares en China para probar el efecto del tratamiento endovascular solo frente a alteplasa intravenosa más tratamiento endovascular sobre la independencia funcional en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo, para optar a la participación, cada centro debía realizar más de 50 trombectomías mecánicas al año y cada neurointervencionista, al menos 10 trombectomías al año. El universo del estudio era de 509 pacientes, el cual calificaron 235 pacientes.

Los resultados demostraron que la mediana de las puntuaciones de la mRS a los 90 días para la trombectomía endovascular sola fue 2 (IQR, 1-4) y para el tratamiento combinado, 3 (IQR, 1-4). La diferencia no ajustada fue 0 (IC del 95%, -1 a 0). La relación de probabilidades comunes ajustada por cabeza fue de 1,13 (IC del 95%, 0,71 a 1,79). No hubo diferencias significativas en otros resultados secundarios de eficacia. (Anexo 10)

CONCLUSION

Al momento de elegir el tratamiento ideal para tener una puntuación mRs < 2, influyen múltiples factores como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la intervención médica, ser candidato tanto para trombólisis como para procedimientos endovasculares, el vaso afectado, tamaño del núcleo necrótico, disponibilidad de los medios tecnológicos. Conforme con la trombólisis intravenosa sola, Tenecteplasa supera a Alteplasa en las puntuaciones de la escala de Rankin modificada, pero la incidencia de recuperación a la función independiente no difirió significativamente. La trombectomía sola no es inferior a la trombólisis intravenosa o tratamiento dual (trombectomía + trombólisis), pero dependerá de la ubicación de la oclusión, debido a que en una oclusión de grandes vasos la trombólisis fragmentará el trombo causando la migración de este a otros vasos de menor calibre, pero asociar con la trombectomía reduce aquel riesgo.

La evidencia respalda que el factor tiempo (< 3h), núcleo necrótico < 70ml, tratamiento combinado con trombólisis intravenosa y trombectomía mecánica en compromisos de grandes vasos tienen como resultado puntuaciones < 2 mRs a 90 días (independientes funcionales). El beneficio proporcional aumenta con el tratamiento más temprano y permanece estadísticamente significativo hasta al menos 4.5 h después de los síntomas

iniciales del accidente cerebrovascular, independientemente de la edad o la gravedad del accidente cerebrovascular.

RECOMENDACIONES

Reconocer la sintomatología precozmente es fundamental, obtener una ventana de tiempo favorable (<3 h) para instaurar inmediatamente el tratamiento de reperfusión sanguínea cerebral se traduce en menor tejido cerebral comprometido. Hacer énfasis en promoción y prevención en atención primaria de salud:

- Educación mediante charlas en los Centros de Salud: Como reconocer un accidente cerebrovascular.
- Cribado y seguimiento de la presión arterial.
- Concientizar el impacto de los estilos de vida saludable.

BIBLIOGRAFIA

1. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. Who.int. 2020 [cited 28 June 2021]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Alvarez-Sabín J, Alonso de Leciñana M, Gallego J, Gil-Peralta A, Casado I, Castillo J, et al. PLAN DE ATENCIÓN SANITARIA DEL ICTUS. 29 de julio de 2021;
3. Ropper AH, Klein JP, Samuels MA, Prasad S. Adams y Victor. Principios de neurología [Internet]. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.s; 2019 [citado 29 de julio de 2021].
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 25 de septiembre de 2008;359(13):1317-29.
5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. N Engl J Med. 11 de junio de 2015;372(24):2285-95.
6. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 29 de julio de 2014;(7):CD000213.
7. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. N Engl J Med. 21 de mayo de 2020;382(21):1981-93.
8. Lisa Zeltzer MsO. Escala de Rankin modificada (MRS) - Strokengine [Internet]. STROKE ENGINE. [citado 29 de julio de 2021]. Disponible en: <https://strokengine.ca/en/assessments/modified-rankin-scale-mrs/>
9. Paixão Teixeira C, Silva LD. Las incapacidades físicas de pacientes con accidente vascular cerebral: acciones de enfermería. Enfermería Global. febrero de 2009;(15):0-0.
10. Carvalho EF, Lessa F, Gonçalves FR, Silva JAM, Lima MEFL, Melo Júnior SW. O processo de transição epidemiológica e iniquidade social: o caso de Pernambuco. Rev Assoc Saúde Pública. 1998; 1: 107-19.
11. Hall JE a. Guyton & Hall: tratado de fisiología médica [Internet]. 2012 [citado 29 de julio de 2021]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/11043234>
12. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with

- alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. noviembre de 2014;384(9958):1929-35.
13. Hechos sobre el accidente cerebrovascular | cdc.gov [Internet]. 2021 [citado 29 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/stroke/facts.htm>
 14. Caplan LR, Kasner SE, Dashe JF . Etiología, clasificación y epidemiología del accidente cerebrovascular . En: PostTW ,ed. UpToDate . Waltham, MA: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/etiology-classification-and-epidemiology-of-stroke>
 15. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex Differences in Stroke Epidemiology: A Systematic Review. *Stroke*. abril de 2009;40(4):1082-90.
 16. Campaña NINDS Know Stroke - NIH Stroke Scale [Internet]. [citado 29 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.stroke.nih.gov/resources/scale.htm>
 17. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. :4.
 18. Fearon P, McArthur KS, Garrity K, Graham LJ, McGroarty G, Vincent S, et al. Prestroke Modified Rankin Stroke Scale Has Moderate Interobserver Reliability and Validity in an Acute Stroke Setting. *Stroke*. diciembre de 2012;43(12):3184-8
 19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 29 de julio de 2021];50(12). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211>
 20. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica, decimotercera edición. México, D.F. [etc.: McGraw Interamericana; 2016.
 21. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. enero de 1993;24:35-41.
 22. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. noviembre de 2005;58(5):688-97.

23. Punal Rioboo J, Atienza Merino G. Seguridad y eficacia de la trombectomía mecánica mediante stent retrievers en el tratamiento del ictus isquémico agudo. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
24. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. marzo de 2018 [citado 29 de julio de 2021];49(3). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.000000000000158>
25. Jauch EC, Saver JL, Adams HPJ, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Marzo de 2013;44(3):870-947.
26. Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke: A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*. abril de 2003;34(4):1056-83.
27. Kulkens A, Ringelb PA, Hacke W. Recommendations of the European Stroke Initiative (EUSI) for treatment of ischemic stroke update 2003. Part 2: prevention and rehabilitation. *Nervenarzt*. 2004;75:380-8.
28. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: The PROACT II trial. *Neurology*. 13 de noviembre de 2001;57(9):1603-10.
29. Escudero D, Molina R, Viña L, Rodríguez P, Marqués L, Fernández E, et al. Tratamiento endovascular y trombólisis intraarterial en el ictus isquémico agudo. *Medicina Intensiva*. agosto de 2010;34(6):370-8.
30. de Haan R, Limburg M, Bossuyt P, van der Meulen J, Aaronson N. The Clinical Meaning of Rankin 'Handicap' Grades After Stroke. *Stroke*. noviembre de 1995;26(11):2027-30.
31. Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, et al. Improving the Assessment of Outcomes in Stroke: Use of a Structured Interview to

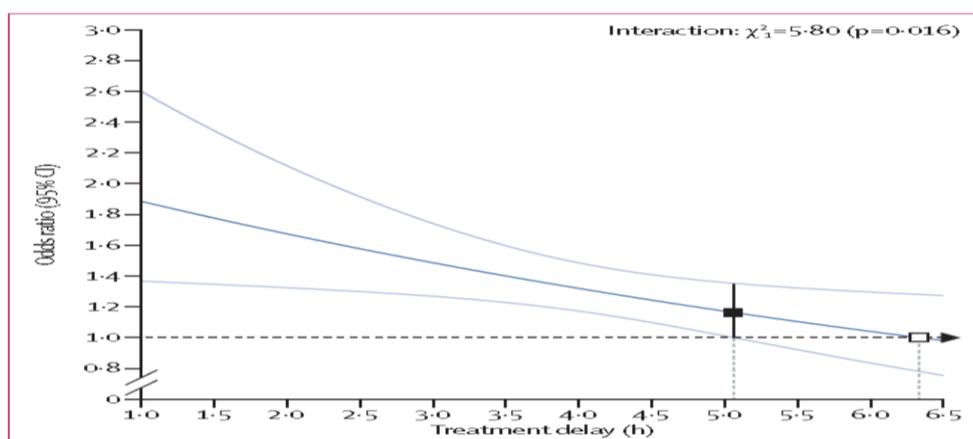
- Assign Grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke*. septiembre de 2002;33(9):2243-6.
32. Post MWM, Boosman H, van Zandvoort MM, Passier PECA, Rinkel GJE, Visser-Meily JMA. Development and validation of a short version of the Stroke Specific Quality of Life Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 de marzo de 2011;82(3):283-6.
 33. Gibney K, Sinclair M, O'Toole J, Leder K. Using disability-adjusted life years to set health-based targets: A novel use of an established burden of disease metric. *J Public Health Pol*. agosto de 2013;34(3):439-46.
 34. Anand S, Hanson K. DALYs: efficiency versus equity**Anand's research was supported by the John D. and Catherine T. MacArthur Foundation. For helpful comments or discussion, the authors are grateful to Lincoln Chen and Amartya Sen. A technical and more complete investigation of some of the issues contained in this paper appears in Anand and Hanson (1995). *World Development*. 1 de febrero de 1998;26(2):307-10.
 35. Hong KS. Disability-adjusted life years analysis: implications for stroke research. *J Clin Neurol*. 2011;7(3):109-114.
 36. Hong K-S, Kim J, Cho Y-J, Seo S-Y, Hwang S-I, Kim S-C, et al. Burden of Ischemic Stroke in Korea: Analysis of Disability-Adjusted Life Years Lost. *J Clin Neurol*. 2011;7(2):77.
 37. Hong K-S, Saver JL, Kang D-W, Bae H-J, Yu K-H, Ko+o J, et al. Years of Optimum Health Lost Due to Complications After Acute Ischemic Stroke: Disability-Adjusted Life-Years Analysis. *Stroke*. agosto de 2010;41(8):1758-65.
 38. Hong K-S, Ali LK, Selco SL, Fonarow GC, Saver JL. Weighting Components of Composite End Points in Clinical Trials: An Approach Using Disability-Adjusted Life-Years. *Stroke*. junio de 2011;42(6):1722-9.
 39. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 26 de abril de 2018;378(17):1573-82.
 40. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *The Lancet Neurology*. enero de 2019;18(1):46-55.

41. Griessenauer CJ, Medin C, Maingard J, Chandra RV, Ng W, Brooks DM, et al. Endovascular Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusion Ischemic Stroke Presenting with Low National Institutes of Health Stroke Scale: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery*. febrero de 2018;110:263-9.
42. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, et al. Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 19 de enero de 2021;325(3):244.
43. Zi W, Qiu Z, Li F, Sang H, Wu D, Luo W, et al. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 19 de enero de 2021;325(3):234.

ANEXOS

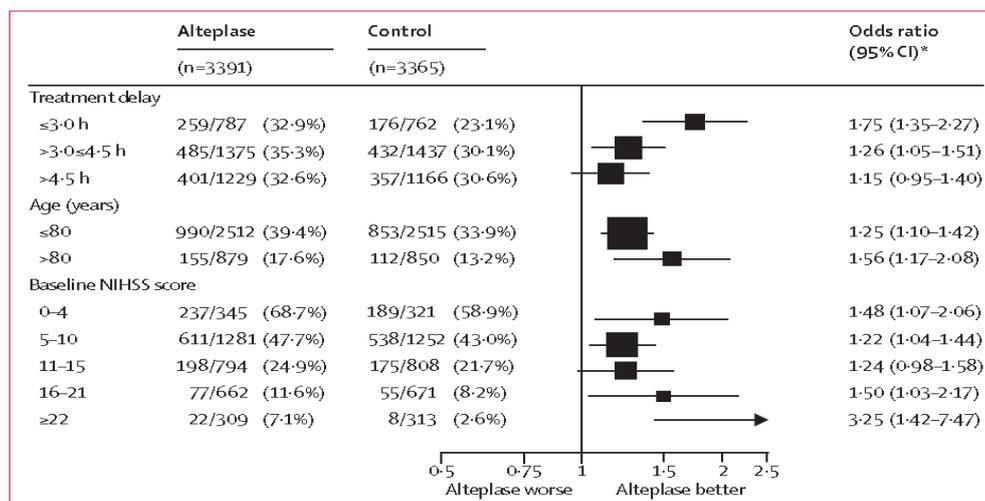
1. Efecto del tiempo del tratamiento con alteplasa sobre un buen resultado del accidente cerebrovascular (mRS 0–1):

La línea continua es el mejor ajuste lineal entre el logaritmo del odds ratio para un buen resultado de accidente cerebrovascular para los pacientes que recibieron alteplasa en comparación con los que recibieron control (eje vertical) y retraso del tratamiento (eje horizontal; $p_{\text{interacción}} = 0.016$). Las estimaciones se derivan de un modelo de regresión en el que la alteplasa, el tiempo hasta el tratamiento, la edad y la gravedad del accidente cerebrovascular (manejados de forma cuadrática) se incluyen como efectos principales, pero la única interacción del tratamiento incluida es con el tiempo hasta el tratamiento. Solo 198 pacientes (159 de IST-3) tuvieron un tiempo desde el inicio del accidente cerebrovascular hasta el tratamiento de más de 6 h. El cuadro blanco muestra el punto en el que el efecto estimado del tratamiento cruza 1. El recuadro negro muestra el punto en el que el IC del 95% más bajo para el efecto del tratamiento estimado cruza por primera vez 1,0. Escala de Rankin modificada.



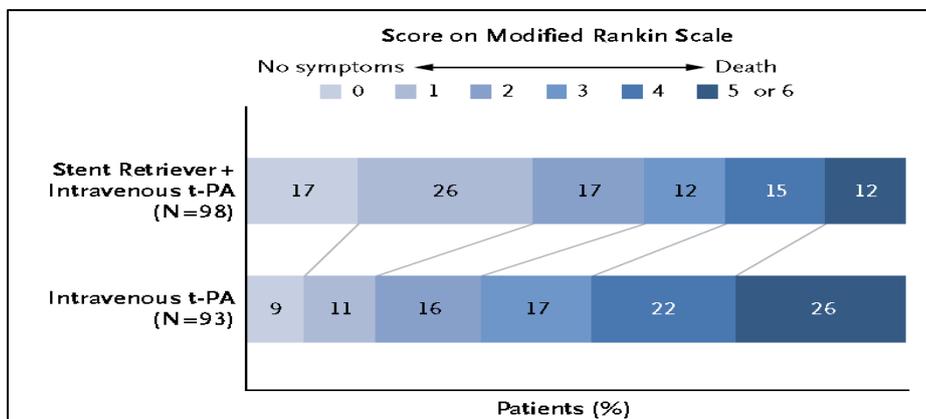
2. Efecto de la alteplasa sobre un buen resultado del accidente cerebrovascular (mRS 0–1) según el retraso del tratamiento, la edad y la gravedad del accidente cerebrovascular

* Para cada una de las tres características iniciales, las estimaciones se derivaron de un único modelo de regresión logística estratificado por ensayo, lo que permite una estimación separada del OR para cada subgrupo después del ajuste de las otras dos características iniciales (pero no de las posibles interacciones con esas características). mRS = escala de Rankin modificada.



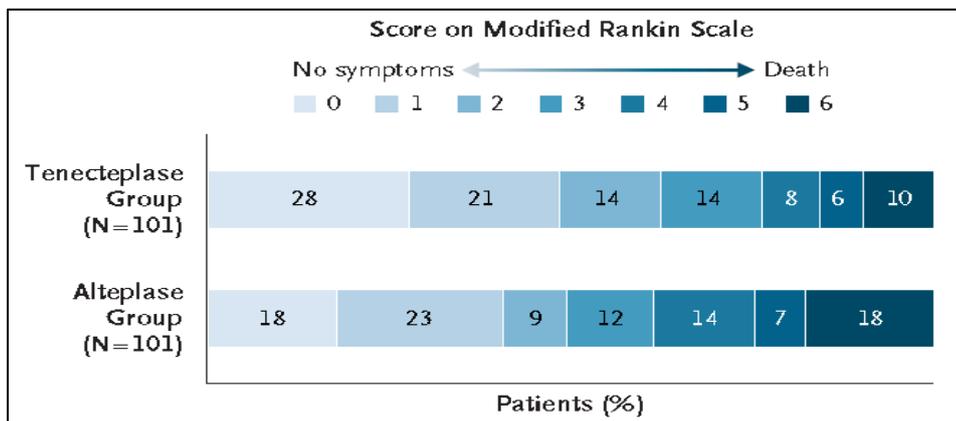
3. Resultados funcionales a los 90 días, según la puntuación de la escala de Rankin modificada.

Se muestran las puntuaciones de 90 días en la escala de Rankin modificada para los pacientes de los dos grupos de tratamiento. Las puntuaciones van de 0 a 6, donde 0 indica que no hay síntomas, 1 ninguna discapacidad clínicamente significativa (capaz de realizar todas las actividades habituales, a pesar de algunos síntomas), 2 discapacidad leve (capaz de ocuparse de sus propios asuntos sin ayuda pero incapaz de realizar todas las actividades) actividades previas), 3 discapacidad moderada (requiere algo de ayuda pero puede caminar sin ayuda), 4 discapacidad moderadamente grave (incapaz de atender las necesidades corporales sin ayuda y no puede caminar sin ayuda), 5 discapacidad grave (requiere atención y cuidados de enfermería constantes, postrado en cama, e incontinencia), y 6 muerte. Las personas con una puntuación de 0, 1 o 2 se consideran independientes en la función diaria. La trombectomía neurovascular con el uso de un stent retriever se asoció con un cambio significativo en la distribución de las puntuaciones hacia una discapacidad menor ($P < 0,001$ según la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel), incluido un aumento absoluto de 25 puntos porcentuales en la proporción de pacientes que eran funcionalmente independientes a los 90 días ($P < 0,001$). El término t-PA denota activador del plasminógeno tisular.



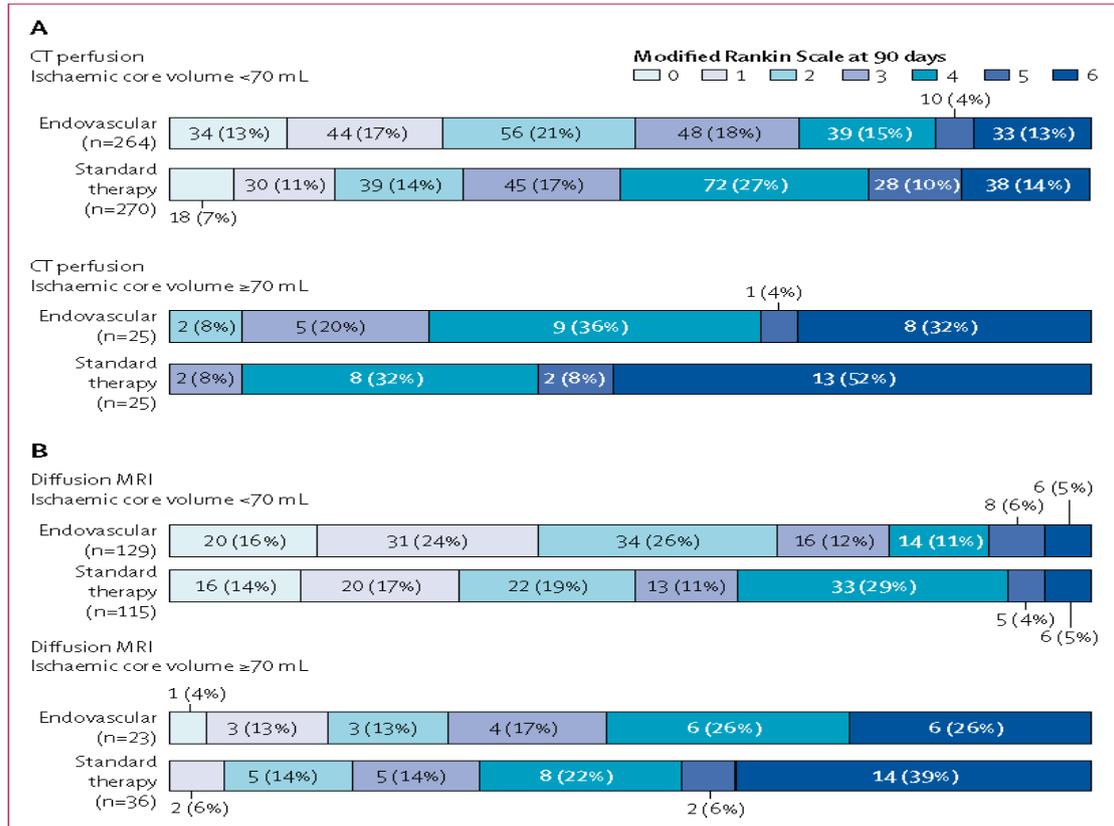
4. Puntuaciones de la escala de Rankin modificadas a los 90 días en la población por intención de tratar.

Se muestran los resultados del análisis ordinal de las puntuaciones de la escala de Rankin modificada a los 90 días. Las puntuaciones van de 0 a 6, donde 0 indica que no hay déficit neurológico, 1 ninguna discapacidad clínicamente significativa, 2 discapacidad leve (capaz de manejar sus propios asuntos sin ayuda pero incapaz de realizar todas las actividades previas), 3 discapacidad moderada que requiere algo de ayuda (p. Ej., con compras, limpieza y finanzas pero capaz de caminar sin ayuda), 4 discapacidad moderadamente grave (incapacidad para atender las necesidades corporales sin ayuda y no poder caminar sin ayuda), 5 discapacidad grave (que requiere atención y cuidados de enfermería constantes) y 6 muerte. Los pacientes del grupo de tenecteplasa tuvieron una puntuación media de 2, en comparación con una puntuación media de 3 entre los pacientes del grupo de alteplasa (odds ratio común, 1,7; IC del 95%, 1,0 a 2,8; $P = 0,04$). Es posible que los porcentajes no sumen 100 debido al redondeo.

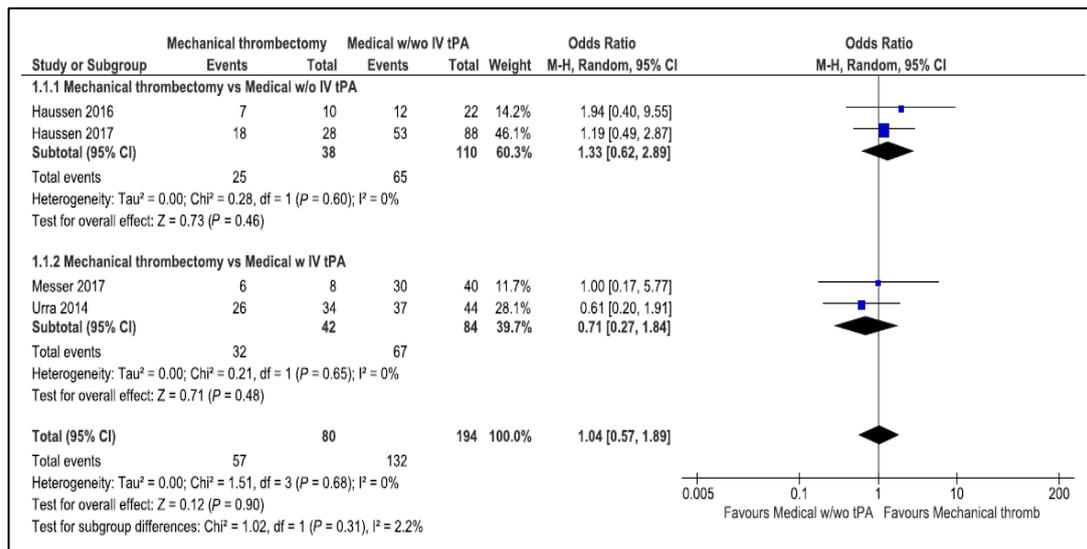


5. Resultado funcional en el día 90 estratificado por el volumen central isquémico:

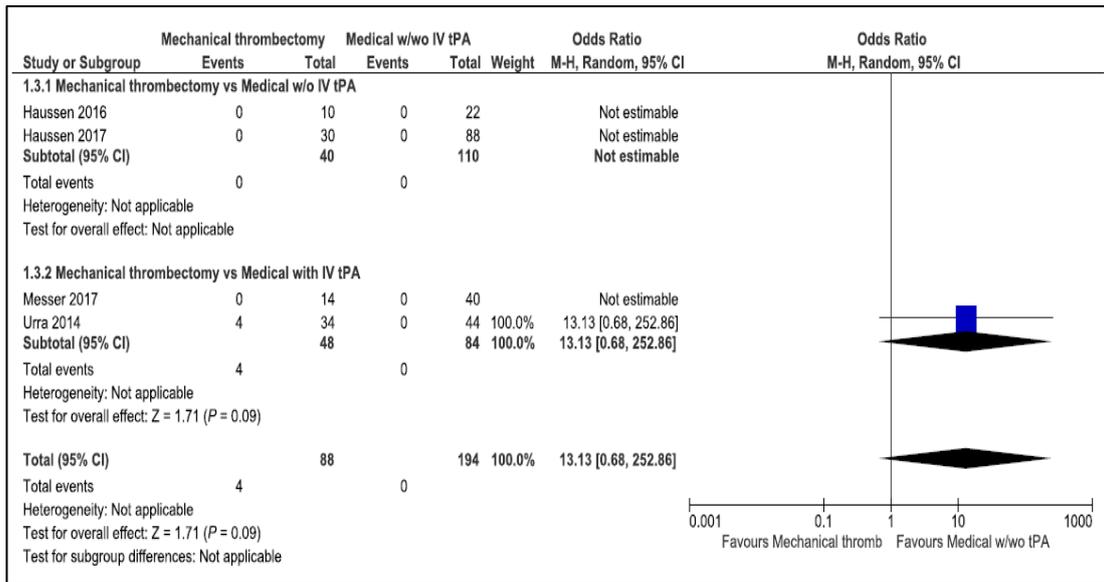
(A) Volumen central isquémico estimado por perfusión por TC <70 mL (panel superior) y ≥70 mL (panel inferior). (B) Volumen central isquémico estimado por resonancia magnética de difusión <70 mL (panel superior) y ≥70 mL (panel inferior). Los números y porcentajes muestran a los pacientes con puntuaciones de la escala de Rankin modificadas de 0 a 6 en cada categoría. Endovascular = trombectomía endovascular.



6. Diagrama de bosque del resultado funcional excelente a los 90 días para la trombectomía mecánica versus el tratamiento médico sin y con tPA intravenoso.

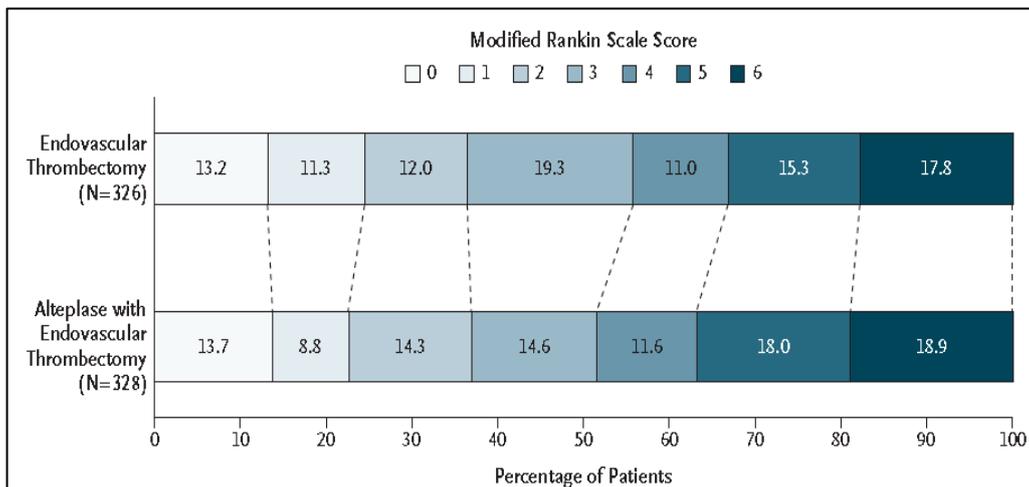


7. Diagrama de bosque para hemorragia intracerebral sintomática para trombectomía mecánica versus tratamiento médico sin y con tPA intravenoso.



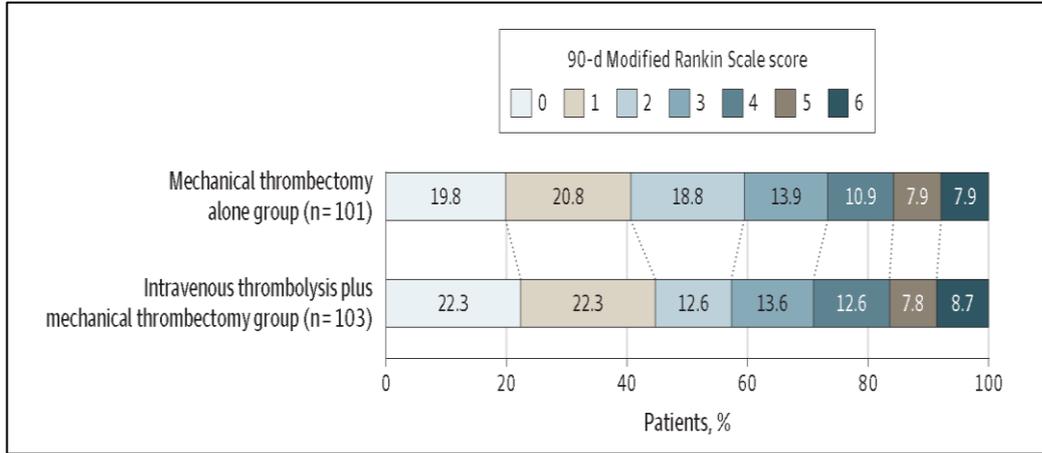
8. Distribución de los resultados funcionales a los 90 días en la población con intención de comer.

Se muestran las puntuaciones en la escala de Rankin modificada para los pacientes de los dos grupos de tratamiento que tenían datos para el resultado primario; dos pacientes se perdieron durante el seguimiento y los datos no se imputaron. Las puntuaciones van de 0 a 6, donde 0 indica que no hay síntomas, 1 ninguna discapacidad clínicamente significativa, 2 discapacidad leve (los pacientes pueden ocuparse de sus propios asuntos sin ayuda pero no pueden realizar todas las actividades anteriores), 3 discapacidad moderada (pacientes requieren algo de ayuda pero pueden caminar sin ayuda), 4 discapacidad moderadamente grave (los pacientes no pueden atender sus necesidades corporales sin ayuda y no pueden caminar sin ayuda), 5 discapacidad grave (los pacientes requieren atención y cuidados de enfermería constantes) y 6 muerte. La trombectomía endovascular sola no fue inferior a la alteplasa con trombectomía endovascular en el análisis de regresión ordinal univariable que utilizó un margen de 0,8 (odds ratio común, 1,09; IC del 95%, 0,84 a 1,43), así como después del ajuste por edad, los Institutos Nacionales de Puntuación de la escala de accidente cerebrovascular de salud al inicio del estudio, el tiempo desde el inicio del accidente cerebrovascular hasta la aleatorización, la puntuación de la escala de Rankin modificada antes del inicio del accidente cerebrovascular y el estado del flujo sanguíneo colateral cerebral en un análisis con regresión ordinal multivariable que utilizó un margen de 0,8 (razón de probabilidades común ajustada, 1,07; IC del 95%, 0,81 a 1,40). Es posible que los porcentajes no sumen 100 debido al redondeo.



9. Resultados funcionales a los 90 días desde el inicio según la puntuación de la escala de Rankin modificada

Las puntuaciones en la escala de Rankin modificada varían de 0 a 6, donde 0 indica que no hay síntomas; 1, síntomas sin discapacidad clínica; 2, discapacidad leve; 3, discapacidad moderada; 4, discapacidad moderadamente grave; 5, discapacidad grave; y 6, muerte.



10. Distribución de la puntuación de la escala de Rankin modificada a los 90 días

Se muestran las puntuaciones en la escala de Rankin modificada para los pacientes de cada grupo que fueron evaluados mediante grabaciones de video (186 pacientes) y de voz (6 pacientes) y por investigadores locales (1 paciente). Cuarenta y un pacientes murieron antes de los 90 días.

