



**TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA EN EL TRATAMIENTO DEL ATAQUE
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO CON TROMBOLISIS
ENDOVENOSA, TROMBECTOMIA MECÁNICA O UNA COMBINACIÓN DE LAS
DOS ESTRATEGIAS**

LESLIE YADIRA ORTEGA HERNÁNDEZ

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA CLÍNICA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2020**

**TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA EN EL TRATAMIENTO DEL ATAQUE
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO CON TROMBOLISIS
ENDOVENOSA, TROMBECTOMIA MECÁNICA O UNA COMBINACIÓN DE LAS
DOS ESTRATEGIAS**

LESLIE YADIRA ORTEGA HERNÁNDEZ
Neurología Clínica

Tesis o trabajo de investigación para optar por el título de
Especialista en Neurología Clínica

TUTORES

LAURA ACOSTA CAMARGO MD. Esp. Neurología Clínica

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA CLÍNICA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2020**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., 29 de mayo de 2020



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 29 de mayo de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes a la monografía de investigación titulada **“TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA EN EL TRATAMIENTO DEL ATAQUE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO CON TROMBOLISIS ENDOVENOSA, TROMBECTOMIA MECÁNICA O UNA COMBINACIÓN DE LAS DOS ESTRATEGIAS”**, realizado por el estudiante **LESLIE YADIRA ORTEGA HERNÁNDEZ**, para optar el título de **Especialista en Neurología Clínica**. A continuación se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final de la monografía de investigación.
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor de la monografía de investigación.

Atentamente,

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Leslie Ortega Hernández

LESLIE YADIRA ORTEGA HERNÁNDEZ

CC: 1083465537

Programa de Neurología Clínica

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 29 de mayo de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final de la monografía de investigación titulada **“TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA EN EL TRATAMIENTO DEL ATAQUE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO CON TROMBOLISIS ENDOVENOSA, TROMBECTOMIA MECÁNICA O UNA COMBINACIÓN DE LAS DOS ESTRATEGIAS”**, realizada por el estudiante **LESLIE YADIRA ORTEGA HERNANDEZ**, para optar el título de **Especialista en Neurología Clínica**, bajo la asesoría de la **Dra. LAURA ACOSTA CAMARGO**, y asesoría metodológica del **Dr. ENRIQUE RAMOS CLASSON** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Leslie Ortega Hernández

LESLIE YADIRA ORTEGA HERNÁNDEZ

CC: 1083465537

Programa de NEUROLOGÍA CLÍNICA

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

A Dios, que es tan bueno. A mis padres Yadira y Clemente, mi hermano Josser y mi sobrino Joan Esteban quienes confiaron en mí y me brindaron todo el apoyo necesario para terminar esta empresa y fueron mi motivo para seguir cuando el camino no fue fácil.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios y a mi familia, a mis profesores quienes de forma amplia me brindaron sus conocimientos para la carrera y para la vida; a los amigos y compañeros que conocí durante esta temporada que me aportaron cosas positivas y enseñanzas de vida, y en general a cada persona que contribuyó a que esta empresa se llevara a cabo.

**TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA EN EL TRATAMIENTO DEL ATAQUE
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO CON TROMBOLISIS
ENDOVENOSA, TROMBECTOMIA MECÁNICA O UNA COMBINACIÓN DE LAS
DOS ESTRATEGIAS**

**HEMORRHAGIC TRANSFORMATION IN THE TREATMENT OF ACUTE
ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ATTACK WITH ENDOVENOUS
THROMBOLYSIS, MECHANICAL THROMBECTOMY OR A COMBINATION OF
THE TWO STRATEGIES**

LESLIE YADIRA ORTEGA HERNÁNDEZ (1)

(1) Médico. Residente IV año Neurología Clínica. Escuela de Medicina.
Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

RESUMEN

Introducción:

El Ataque Cerebro Vascular isquémico es una enfermedad altamente prevalente a nivel mundial, aunque recientemente con la creación de terapias como el factor activador de plasminogéno tisular y la trombectomía mecánica, la carga de morbilidad y mortalidad ha mejorado entre la población, sin embargo estas terapias también han traído consigo la mayor presentación de una complicación como la transformación hemorrágica.

Objetivos:

Hacer una revisión de la literatura actualizada acerca del riesgo de transformación hemorrágica que tienen las diferentes modalidades terapéuticas para ACV isquémico agudo.

Métodos:

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, Cochrane central, Science Direct, LILACS, Scielo, teniendo en cuenta la estrategia PICO y usando los siguientes descriptores: “Acute Cerebrovascular Accident”, Adult, “Fibrinolytic Therapy”, “Clot Disruption, Mechanical”, “Intracranial Hemorrhage”, “Brain Hemorrhage”, se delimitó la búsqueda a un periodo de 10 años desde enero de 2010.

Resultados:

Se obtuvieron 114 resultados, se descartaron 76 con base en la revisión de título y resumen pues no estaban relacionados con la pregunta problema planteada, posteriormente se descartaron 8 por estar en idioma diferente al inglés y español y 2 porque fueron en población no humana, así se seleccionaron 30 artículos.

Conclusiones:

La trombolisis endovenosa y la trombectomía mecánica o una combinación de ellas tienen riesgo de transformación hemorrágica equiparable, sin embargo esta revisión bibliográfica pone de manifiesto que se requiere la realización de más estudios clínicos aleatorizados con criterios de elegibilidad más uniformes con el fin de hacer más homogénea la población de comparación y análisis.

Palabras clave: “Acute Cerebrovascular Accident”, Adult, “Fibrinolytic Therapy”, “Clot Disruption, Mechanical”, “Intracranial Hemorrhage”, “Brain Hemorrhage”.

SUMMARY**Introduction:**

Ischemic Stroke is a highly prevalent disease worldwide, although recently with the creation of therapies such as tissue plasminogen activator factor and mechanical thrombectomy, the burden of morbidity and mortality has improved among the population, however these therapies have brought with them the greatest presentation of a complication such as hemorrhagic transformation.

Objective:

Review the updated literature on the risk of hemorrhagic transformation of the different therapeutic modalities for acute ischemic stroke.

Methods:

A search of the Medline, Cochrane central, Science Direct, LILACS, Scielo databases was performed, taking into account the PICO strategy and using the following descriptors: "Acute Cerebrovascular Accident", Adult, "Fibrinolytic Therapy", "Clot Disruption, Mechanical ", " Intracranial Hemorrhage ", " Brain Hemorrhage ", the search was limited to a period of 10 years from January 2010.

Results:

114 results were obtained, 76 were discarded based on the title and summary review as they were not related to the problem question posed, 8 were later discarded as being in a language other than English and Spanish and 2 because they were in a non-human population, thus 30 articles were selected.

Conclusions:

Endovenous thrombolysis and mechanical thrombectomy or a combination of them have a comparable risk of hemorrhagic transformation, however this bibliographic review shows that more randomized clinical studies with more uniform eligibility criteria are required in order to make more homogeneous the comparison and analysis population.

Key Words: "Acute Cerebrovascular Accident", Adult, "Fibrinolytic Therapy", "Clot Disruption, Mechanical", "Intracranial Hemorrhage", "Brain Hemorrhage".

INTRODUCCION

Actualmente el tratamiento de elección para el Ataque Cerebrovascular (ACV) isquémico agudo en una ventana de 4,5 horas es la trombolisis endovenosa empleando el activador de plasminogéno tisular recombinante (rt-PA)¹, si bien recientemente se han desarrollado otras técnicas como la remoción del trombo por trombectomía mecánica por aspiración o fragmentación del mismo y los más innovadores stents recuperadores². Estas técnicas invasivas se usan de forma preferencial en oclusión proximal del árbol carotideo y basilar, además también en ventana terapéutica mayor de 4,5 horas y en casos donde el manejo farmacológico endovenoso está contraindicado, como cirugía mayor reciente o sangrado gastrointestinal¹. A pesar de su demostrada efectividad estas terapias aún no se usan de forma masiva, en un país como China el Registro Nacional de Accidentes Cerebrovasculares indica que solo el 1.6% de los pacientes reciben tratamiento con rt-PA³.

Es conocido que estas terapias tienen un riesgo inherente de transformación hemorrágica adicional al que tiene el ACV por sí mismo, lo que restringe a algunos médicos a usarlas por temor a que sus pacientes presenten este temido desenlace; es por esto que es necesario conocer a la luz de la evidencia disponible actual, ¿Cuál de las terapias actuales: trombolisis endovenosa, trombectomía mecánica o una combinación de las dos supone un mayor riesgo de transformación hemorrágica para los pacientes que son sometidas a ellas?

La respuesta a esta pregunta puede dar herramientas a los médicos en la selección de la mejor opción de tratamiento para personas con isquemia aguda, más allá de lo señalado por las indicaciones o contraindicaciones, ventana terapéutica o disponibilidad de cada terapia en los diferentes centros hospitalarios.

MATERIALES Y METODOS

Este estudio es una monografía de investigación. Se realizó una búsqueda de la literatura científica en las bases de datos de Medline, Cochrane central, Science Direct, LILACS, Scielo con los siguientes términos DECS/MESH, teniendo en cuenta la estrategia PICO del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford, así: **Patient:** (“Acute Cerebrovascular Accident”AND Adult), **Intervention:** (“Fibrinolytic Therapy”), **Comparative:** (“Clot Disruption, Mechanical”), **Outcome:** (“Intracranial Hemorrhage”)OR(“Brain Hemorrhage”)) con sus sinónimos relacionados contemplados en la base de datos MESH y unidos con el conector booleano **Y**. La búsqueda fue delimitada a un período comprendido entre enero de 2010 y mayo de 2020, la última búsqueda actualizada fue el 15 de mayo de 2020.

Se obtuvieron un total de 114 resultados, que se abordaron inicialmente leyendo título y resumen, descartándose 76 de ellos, pues no fueron relevantes o no estaban relacionados con la pregunta problema planteada, posteriormente se descartaron 6 por estar en idiomas diferentes al inglés y español y 2 porque fueron realizados en población no humana, así se seleccionaron 30 artículos de los cuales se obtuvieron los textos completos para su lectura y análisis, cabe indicar que entre ellos se cuentan ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis. La figura 1 muestra el proceso de selección y exclusión de artículos. La tabla 1 ilustra el número de artículos en la búsqueda y selección bibliográfica por base de dato consulta.

Figura 1. Proceso de selección y exclusión de artículos en la búsqueda bibliográfica.

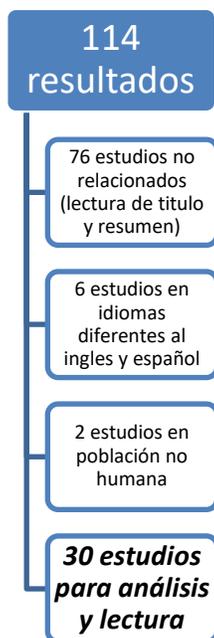


Tabla 1. Artículos obtenidos y seleccionados en la búsqueda bibliográfica.

BASE DE DATOS	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS EXCLUIDOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
MEDLINE	70	47	23
SCIENCE DIRECT	23	17	6
COCHRANE	8	7	1
LILACS	5	5	0
SCIELO	8	8	0

RESULTADOS

El ataque cerebrovascular (ACV) isquémico representa el 85% de los casos de ACV¹, y es actualmente la tercera causa de muerte y discapacidad a nivel mundial³, lo que tiene tendencia a seguir empeorando debido a la mayor longevidad y prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, dislipidemia¹, entre otras. En Colombia el estudio Epineuro determinó para el año 2003 una prevalencia de ACV isquémico de 19,9 por 1000 habitantes (IC95%: 14,3 a 27,4)⁴.

En los últimos treinta años han sido múltiples los avances en las herramientas diagnósticas y terapéuticas de esta enfermedad, así, en el año 1995 el estudio NINDS⁵ marcó un hito en su manejo agudo logrando demostrar la eficacia del activador del plasminogéno tisular recombinante (rtpa) como trombolítico en una ventana terapéutica de 3 horas, más tarde los estudios ECASS I⁶ y ECASS III⁷ demostraron su eficacia en una ventana extendida de 4,5 horas. Si bien antes del advenimiento de esta nueva terapia ya se había observado el riesgo de transformación hemorrágica de los ACV isquémicos⁸, con la realización de estos primeros estudios se observó un mayor riesgo de ocurrencia e incidencia de este fenómeno^{5,6,7} incrementándose el interés en su estudio.

En años posteriores también ha habido un notable desarrollo de nuevas técnicas y tecnologías para manejar oclusiones del árbol arterial carotideo proximal de forma endovascular con tasas equiparables a la trombolisis endovenosa de recanalización del vaso sanguíneo y transformación hemorrágica. Estas modalidades de tratamiento son terapias efectivas en el tratamiento del ACV isquémico agudo cuyo uso ha cambiado sustancialmente la historia natural de la enfermedad, no obstante presentan riesgos inherentes como el de transformación hemorrágica sintomática y asintomática, que en el estudio NINDS se presentó en

6,4%⁴ de los pacientes y en el estudio ECASS III en 27%⁷, adicionando un mayor riesgo de desenlaces fatales y discapacidad del que tiene el ACV de base, aumentando así la morbilidad y mortalidad^{5,8} que fue 17% a 3 meses en el estudio NINDS5 y de 7,7% en el estudio ECASS III⁶, esto sin contar la prolongación de estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI), mayor riesgo de requerir soporte ventilatorio y necesidad de procedimientos invasivos como gastrostomía, traqueostomía y craneotomía descompresiva⁷.

Según los estudios consultados la incidencia de transformación hemorrágica puede variar entre 6% y 43% de los casos de isquemia aguda seguidos prospectivamente con tomografía computarizada seriada durante 4 semanas⁹. La transformación hemorrágica del ACV isquémico agudo es un fenómeno complejo y multifactorial. En cuestión de segundos a minutos después del inicio de la isquemia, hay una reducción del ATP y cese posterior de la actividad de la bomba Na-K ATPasa. Esto conduce a una variedad de trastornos metabólicos y celulares, que colectivamente conducen a daño de la barrera hematoencefálica, además de una respuesta inflamatoria importante que altera aún más la anatomía y fisiología cerebrovascular normal. El daño resultante de la barrera hematoencefálica con el deterioro de la capacidad autorreguladora de la vasculatura cerebral predispone a la extravasación de sangre cuando el tejido isquémico finalmente se reperfunde. Es importante destacar que el grado de alteración anatómica y fisiológica depende en gran medida de la duración de la isquemia¹⁰.

Existe un amplio espectro de severidad de la transformación hemorrágica, que varía desde una hemorragia petequial sutil dentro del tejido infartado hasta un hematoma de gran volumen que se extiende más allá de los bordes del infarto. El término infarto hemorrágico (IH) describe la hiperdensidad heterogénea que ocupa una porción de una zona de infarto isquémico en la tomografía computarizada, mientras que el hematoma parenquimatoso (HP) se refiere a un hematoma denso más homogéneo con efecto de masa. Así se reconocen dos subtipos de IH (IH1 e

IH2) y dos subtipos de HP (HP1 y HP2), lo que refleja el amplio espectro de transformación hemorrágica¹¹ (Tabla 2).

En un análisis post hoc del estudio ECASS I se descubrió que la transformación hemorrágica de tipo HP2 era un predictor significativo de deterioro neurológico (OR 32.3; IC 95% 13.4-77.7) y de mortalidad a los 3 meses (OR 18.0; IC 95% 8.1-40.1), mientras que IH1, IH2 y HP1 no se asociaron con un aumento de morbilidad o mortalidad¹¹. Así, se demostró que las hemorragias graves (PH2) afectan de forma significativa el resultado y desenlaces clínicos¹².

Por otro lado, una forma común y útil en el escenario clínico e investigativo de clasificar la transformación hemorrágica es en sintomática y asintomática, siendo la primera un deterioro en más de 4 puntos en la escala de NIHSS durante el periodo post trombolisis¹³, clasificación propuesta en el estudio ECASS III. Según el Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Stroke (NINDS) la incidencia mundial de hemorragia intracraneal sintomática es de 2,2% a 8%¹⁴, sin embargo estas cifras varían según el estudio consultado, la clasificación usada y la modalidad de tratamiento estudiada: trombolisis endovenosa, trombectomía mecánica o una combinación de las dos.

Transformación Hemorrágica en Trombolisis Intravenosa

El estudio del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS) demostró tasas bajas de transformación hemorrágica asintomática (4.5%) y sintomática (6.4%)⁴. El Estudio de Implementación Segura de la Trombolisis en el Monitoreo de Accidentes Cerebrovasculares (SITS-MOST), un estudio observacional de rt-PA IV con 6843 pacientes, también demostró una tasa relativamente baja de hemorragia asintomática (9.6%), con un 7.3% adicional de pacientes que experimentaron hemorragia sintomática¹⁵. Por otro lado, el European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) –II¹⁶ y –III¹³ revelaron tasas mucho más altas de hemorragia asintomática y sintomática (39,6% y 27%,

respectivamente), que fue más consistente con lo que se había informado en la literatura en estudios observacionales previos de ACV¹⁷.

Graham en el 2003 realizó un metanálisis de 15 estudios abiertos que constaban de 2639 pacientes tratados con rtPA IV, este análisis reveló una tasa de hemorragia sintomática del 5,2%, además de una tasa de hemorragia asintomática del 6,3%¹⁸.

Transformación Hemorrágica en Trombolisis Intravenosa combinada con Trombectomía Mecánica

En los últimos años algunos centros especializados han adoptado un enfoque combinado en el que los pacientes son tratados con trombolisis IV previo a la remoción endovascular del trombo, este ofrece las ventajas del acceso directo al vaso ocluido sin el retraso inherente en el tratamiento asociado con una intervención exclusivamente endovascular; sin embargo, también implica una mayor exposición a los agentes fibrinolíticos y la manipulación endovascular. El enfoque combinado se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos, incluido el Ensayo de Manejo de Emergencia de Accidentes Cerebrovasculares (EMS)¹⁹, así como el Manejo Intervencionista de Accidentes Cerebrovasculares (IMS) -I²⁰, -II²¹, y -III²² Ensayos realizados entre 2004 y 2013. Las tasas de hemorragia asintomática en EMS, IMS-I, IMS-II e IMS-III fueron 11.8, 43, 32.1 y 27.4%, respectivamente, mientras que la transformación hemorrágica sintomática ocurrió en 23.5, 6.3, 9.9 y 6.2%, respectivamente.

Transformación Hemorrágica en Trombectomía Mecánica

El Merci Retriever fue el primer dispositivo de trombectomía mecánica que recibió la aprobación de la FDA para su uso en pacientes con ACV isquémico. En el ensayo de fase I de este dispositivo, se produjo una transformación hemorrágica

asintomática en el 42,9% (12/28), pero no hubo casos de hemorragia sintomática²³. En el ensayo de fase II de diseño similar, 141 pacientes fueron tratados de forma endovascular con Merci Retriever, las tasas de transformación hemorrágica asintomática y sintomática fueron 27.7 y 7.8%, respectivamente²⁴. Un ensayo prospectivo separado del Merci Retriever, que incluyó pacientes con oclusión de vaso sin mejoría después de la administración de rt-PA IV, demostró tasas comparables de transformación hemorrágica asintomática y sintomática (30.5 y 9.8%, respectivamente)²⁵.

El siguiente dispositivo endovascular que recibió la aprobación de la FDA para su uso en pacientes con ACV por compromiso arterial proximal fue el Sistema de tromboaspiración Penumbra, la cual se basó en gran medida en los resultados del Penumbra Pivotal Stroke Trial, que reveló tasas significativamente más altas de recanalización de vasos que cualquier tratamiento evaluado previamente, con una tasa comparativamente baja de transformación hemorrágica asintomática (16,8%) y una tasa comparable de hemorragia sintomática (11,2%)²⁶, en relación con los ensayos del Merci Retriever o los agentes fibrinolíticos. El ensayo POST, un estudio de vigilancia de fase IV posterior a la comercialización del dispositivo Penumbra, confirmó las bajas tasas de hemorragia asintomática y sintomática (13.4 y 6.4%, respectivamente)²⁷.

Uno de los dispositivos más recientes para realizar trombectomía mecánica son los stents retrievers, los hay de dos tipos y fueron aprobados por la FDA para su uso en pacientes con ACV: el Dispositivo de restauración de flujo Solitaire y el Trevo Retriever. 20 pacientes estuvieron en el ensayo de fase I del dispositivo Solitaire, de los cuales el 30% tenían transformación hemorrágica asintomática y el 10% tenían hemorragia sintomática²⁸.

En el Ensayo SWIFT realizado posteriormente, un estudio aleatorizado de no inferioridad que comparó el dispositivo Solitaire con el Merci Retriever, incluyó 58 pacientes que fueron tratados con el dispositivo Solitaire, con un solo paciente (2.0%) que experimentó transformación hemorrágica sintomática, y un 15.5% adicional con hemorragia asintomática²⁹. Los investigadores atribuyeron estas bajas tasas de hemorragia a la superioridad mecánica del dispositivo Solitaire que ejerce menos presión radial sobre el vaso sanguíneo en comparación con otros dispositivos de trombectomía mecánica, minimizando así la lesión del endotelio del vaso²⁹.

El estudio TREVO fue un ensayo clínico de fase II del Trevo Retriever en pacientes con ACV que demostró una alta tasa de recanalización de vasos ocluidos³⁰, y el estudio TREVO-2³¹ fue un ensayo clínico aleatorizado de fase III que comparó directamente el dispositivo Trevo con el Merci Retriever, de los 88 pacientes en el brazo de Trevo, el 4.5% experimentó transformación hemorrágica sintomática, mientras que la hemorragia asintomática ocurrió en un 40.9% adicional.

Revisión Sistemática de la Literatura y Metanálisis

Los ensayos clínicos aleatorizados más recientes indican que el manejo endovascular es superior a la trombolisis endovenosa (EXTEND-IA 2015; DAWN 2018; DEFUSE 3 2018; MR CLEAN 2015; REVASCAT 2015; SWIFT PRIME 2015), sin embargo, al analizarlos metodológicamente, el rt-PA generalmente se administró en ambos brazos de estos estudios. Así, con el crecimiento en los últimos años de esta evidencia se ha llevado a cabo revisiones sistemáticas de la literatura y metanálisis que han abordado esta pregunta de interés, comparando estas dos modalidades de tratamiento en términos de eficacia y seguridad, no obstante, es necesario señalar que el grueso de ensayos clínicos se han realizado

comparando trombolisis endovenosa versus terapia combinada (trombectomia mecánica más trombolisis endovenosa).

En 2012 Mullen y col. desarrollaron una búsqueda sistemática de la literatura acerca de 6 diferentes modalidades de tratamiento en las que incluía rt-PA que son: 1) 0.9 mg / kg de rt-PA intravenoso; (2) rt-PA intraarterial; (3) trombectomia mecánica (4) rt-PA intraarterial y trombectomia mecánica; (5) 0.6 mg / kg de rt-PA IV y luego rt-PA intraarterial o trombectomia mecánica; y (6) 0.9 mg / kg de rt-PA intravenoso y luego trombectomia mecánica. La búsqueda y selección de artículos arrojó un total de 54 estudios y 5019 pacientes. La mayoría de los sujetos recibieron la dosis completa de rt-PA endovenosa (Grupo 1; n 2450), rt-PA intraarterial (Grupo 2; n 1143), o trombectomia mecánica y rt-PA endovenosa (Grupo 4; n 819). En cuanto al desenlace de transformación hemorrágica las diferencias intergrupo fueron significativas (P 0.0305), pero no hubo diferencia en cuanto al desenlace de transformación hemorrágica en la comparación de parejas, sin embargo en el análisis de metaregresion se observó que esto es atribuible a las diferencias en las covariables de los grupos como la puntuación del NIHSS o el tiempo de inicio de tratamiento más que al efecto de la terapia administrada. Este metanálisis no encontró evidencia de que una estrategia de reperfusión es superior en términos de eficacia o seguridad. Por otro lado este estudio presenta la limitación de la amplia heterogeneidad entre ensayos pues incluyó desde serie de casos y estudios de cohorte hasta ensayos clínicos aleatorizados³².

El grupo de Ontario en el año 2016, analizó 5 estudios aleatorizados multicéntricos con un total de 1287 pacientes, donde compararon los desenlaces en pacientes sometidos a un manejo combinado (trombectomia mecánica y trombolisis farmacologica) versus trombolisis endovenosa, el cual no observó una diferencia estadísticamente significativa para transformación hemorrágica³³ (Figura 1). La calidad de la evidencia fue "moderada" según el sistema GRADE.

Vidale y Agostoni en el año 2017 llevaron a cabo un metanálisis en el que compararon los resultados de 8 ensayos clínicos aleatorizados cuyo tema central de estudio fue la comparación de pacientes sometidos a trombolisis farmacológica (grupo 1) y otro grupo sometido a terapia combinada (rt-PA IV + trombectomía mecánica) (grupo 2) en obstrucción de gran vaso de la circulación anterior, con un total de 1845 pacientes (934 en el grupo grupo 1 y 911 en el grupo 2). No se observó una diferencia significativa entre los grupos en lo concerniente a hemorragia sintomática (OR: 1.021; 95% CI: 0.641-1.629; P $\frac{1}{4}$.739)³⁴ (Figura 2).

La revisión más reciente de Cochrane del año 2018 incluye 4 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban específicamente trombolisis endovenosa versus trombectomía mecánica, con un total de 450 pacientes. Los datos sobre hemorragias intracraneales sintomáticas dentro de los primeros 14 días demostró que no hubo diferencia en la proporción de participantes con hemorragias intracraneales sintomáticas entre los grupos de intervención y control (RR 0,99, IC 95% 0,50 a 1,95, P = 0,97). Sin embargo la calidad de la evidencia según la escala GRADE fue baja debido a un intervalo de confianza amplio, que es el resultado del escaso número de estudios disponibles que cumplieron criterios de inclusión³⁵.

Otro metanálisis desarrollado por Xiaohua en 2019 comparando terapia endovenosa más endovascular contra trombectomía mecánica en obstrucción de carótida interna y arteria cerebral media en sus segmentos M1 y M2 incluyó 25 estudios, de los cuales 23 son estudios de cohorte y 2 ensayos clínicos con un total de 5927 pacientes, la transformación hemorrágica se informó en 23 ensayos y no hubo heterogeneidad entre ellos (I² = 0%, P = .838), los resultados agrupados mostraron que la incidencia de hemorragia intracraneal sintomática no

fue significativamente diferente entre los 2 grupos (RR = 0,95; IC del 95% = 0,76–1,17).³⁶ Figura 3.

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios clásicos de trombolisis endovenosa una posible explicación de las tasas de hemorragia asintomática discretamente bajas en NINDS y SITS-MOST en comparación con ECASS-II y ECASS-III es la diferencia en el intervalo de tiempo durante el cual se administró el fármaco fibrinolítico⁴. Más específicamente, NINDS y SITS-MOST requirieron que el medicamento se administrara dentro de las 3 h del inicio del ACV, mientras que ECASS-II y -III evaluaron el tratamiento del medicamento en momentos posteriores (dentro de las 6 h, y entre 3 y 4.5 h, respectivamente). Como se describió anteriormente, la duración de la isquemia es un determinante crítico del grado de alteración vascular, por lo que la administración tardía del fármaco en los estudios ECASS puede explicar la mayor tasa de hemorragia^{8,9}. Sin embargo, otros estudios posteriores que también evaluaron la administración de rt-PA más allá de la ventana de 3 h, reveló tasas de hemorragia más en línea con las encontradas en NINDS y SITS-MOST^{7,16}. Por lo tanto, es probable que la variación en las tasas de hemorragia entre los diferentes ensayos sea multifactorial o secundaria a covariables como: las diferencias en los criterios de elegibilidad o la forma en que se clasificó la transformación hemorrágica en cada uno de los ensayos puede haber contribuido a esta variación³².

Si bien en los estudios citados que compararon la estrategia terapéutica combinada (rt-PA IV contra rt-PA IV + trombectomía mecánica) aunque la tasa de hemorragia asintomática fue comparativamente baja en EMS, esto fue compensado por una tasa alta de hemorragia sintomática, lo que puede ser un reflejo de los diferentes criterios de elegibilidad y / o el protocolo del ensayo al que

fueron sometidos los pacientes, en lugar de un reflejo del enfoque combinado²⁰. Por otro lado, las tasas de hemorragia en los ensayos de IMS fueron equiparables a las observadas en los estudios clásicos de trombolisis endovenosa, lo que sugiere que el enfoque combinado es al menos tan seguro como un manejo exclusivamente IV; sin embargo, se debe tener precaución al comparar ensayos clínicos dispares con criterios de elegibilidad y diseños de estudio distintos²¹.

Si bien es digno de mención que hubo cero casos de hemorragia sintomática en el ensayo de fase I del Merci Retriever, el ensayo de fase II y el estudio prospectivo posterior reveló una tasa similar de hemorragia sintomática como se había visto en ensayos anteriores de agentes fibrinolíticos, lo que sugiere que los resultados del ensayo de fase I puede ser atribuible al pequeño tamaño de la muestra (28 pacientes)²⁴. De los dispositivos posteriores solo se observó una tasa ligeramente alta de hemorragia intracraneal asintomática en el estudio pivotal del Solitaire y en TREVO-2, lo que podría atribuirse de nuevo a las características inherentes a cada paciente como edad, severidad del ACV dada por la clasificación del NIHSS o mayor tiempo de recanalización, que como es de esperarse en los estudios de trombectomía es mayor puesto que se debe disponer de un mayor número de equipos y personal entrenado para su realización³².

Ahora al someter esta evidencia a las herramientas estadísticas de un metanálisis encontramos que de los 5 metanálisis encontrados en esta búsqueda bibliográfica, algunos de ellos con diferente combinación de intervenciones terapéuticas, con algunas limitaciones como escaso número de estudios que cumplían criterios de inclusión, otros con un amplia heterogeneidad entre ellos, y empleo de diferente sistema de clasificación de sangrado intracraneal, sin embargo todos concluyeron que no hay diferencia significativa entre las tasas de transformación hemorrágica entre cada una de las intervenciones analizadas, después de quitar la influencia de las diferentes covariables sobre el análisis estadístico^{32, 33, 34, 36}.

CONCLUSIONES

A la luz de la evidencia actual y más reciente la trombolisis endovenosa y la trombectomía mecánica o una combinación de ellas reportan en la literatura tasas de transformación hemorrágica similares, sin embargo esta revisión bibliográfica pone de manifiesto que se requieren estudios que comparen cabeza a cabeza la seguridad de las tres estrategias utilizando criterios de elegibilidad más uniformes como puntuación del NIHSS y tiempo de inicio de tratamiento, con el fin de hacer más homogénea la población de comparación y análisis, y con un tamaño poblacional suficiente donde también se incluyan los dispositivos de última generación y donde se estudie cada estrategia terapéutica por separado. Si bien, en la práctica clínica la indicación de cada aproximación terapéutica varía según factores que también afectan el riesgo de transformación hemorrágica como el puntaje de NIHSS, el tiempo de recanalización y lugar de oclusión arterial.

Es por esto que los clínicos que se enfrentan al manejo de pacientes con ACV isquémico agudo y a la toma de decisiones terapéuticas en los diferentes escenarios de atención deben realizar una correcta interpretación de los resultados de los estudios anteriormente mencionados, para poder individualizar dicho riesgo en el quehacer clínico diario.

BIBLIOGRAFIA

1. Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams Jr, H. P., Bruno, A., Connors, J. J., Demaerschalk, B. M., ... & Scott, P. A. (2013). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(3), 870-947.
2. Panni, P., Gory, B., Xie, Y., Consoli, A., Desilles, J. P., Mazighi, M., & Bracard, S. (2019). Acute stroke with large ischemic core treated by thrombectomy: predictors of good outcome and mortality. *Stroke*, 50(5), 1164-1171.
3. Wen, L., Zhang, S., Wan, K., Zhang, H., & Zhang, X. (2020). Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous thrombolysis: A meta-analysis. *Medicine*, 99(7).
4. Pradilla, A. D., Vesga, A., Boris, E., & León-Sarmiento, F. E. (2003). Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 14, 104-111.
5. Troke, S. T. S., & Roup, S. T. G. (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. *N Engl J Med*, 333(24), 1581-1587.
6. Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., Toni, D., Lesaffre, E., Von Kummer, R., & Hennerici, M. (1995). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama*, 274(13), 1017-1025.
7. Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., von Kummer, R., Davalos, A., Meier, D., & Schneider, D. (1998). Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet*, 352(9136), 1245-1251.
8. Levent, Ö. C. E. K., Güner, D., ULUDAĞ, İ. F., TİFTİKÇİOĞLU, B. İ., & ZORLU, Y. (2015). Risk Factors for Hemorrhagic transformation in patients

- with acute middle cerebral artery infarction. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 52(4), 342.
9. Brown DL, Barsan WG, Lisabeth LD, et al. Survey of emergency physicians about recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med* 2005;46:56–60.
 10. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology* 2011;77:341–8.
 11. Choi, J. H., & Pile-Spellman, J. (2018). Reperfusion changes after stroke and practical approaches for neuroprotection. *Neuroimaging Clinics*, 28(4), 663-682.
 12. Fiorelli, M., Bastianello, S., von Kummer, R., Del Zoppo, G. J., Larrue, V., Lesaffre, E., & Bozzao, L. (1999). Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*, 30(11), 2280-2284.
 13. Marsh, E. B., Llinas, R. H., Schneider, A. L., Hillis, A. E., Lawrence, E., Dzedzic, P., & Gottesman, R. F. (2016). Predicting hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke: prospective validation of the HeRS score. *Medicine*, 95(2).
 14. 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. *New England Journal of Medicine* 2008;**359**:1317–29.
 15. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med Overseas Ed* 1999;340:1781–7.
 16. Wahlgren, N., Ahmed, N., Dávalos, A., Ford, G. A., Grond, M., Hacke, W., et al. (2007). Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369, 275–282.

17. Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., Kummer von, R., Dávalos, A., Meier, D., et al. (1998). Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian acute stroke study investigators. *Lancet* 352, 1245–1251.
18. Okada, Y., Yamaguchi, T., Minematsu, K., Miyashita, T., Sawada, T., Sadoshima, S., et al. (1989). Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke* 20, 598–603.
19. Graham, G. D. (2003). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 34, 2847–2850.
20. Lewandowski, C. A., Frankel, M., Tomsick, T. A., Broderick, J., Frey, J., Clark, W., et al. (1999). Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 30, 2598–2605.
21. IMS Study Investigators. (2004). Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 35, 904–911.
22. IMS-II Trial Investigators. (2007). The interventional management of stroke (IMS) II study. *Stroke* 38, 2127–2135
23. Broderick, J. P., Palesch, Y. Y., Demchuk, A. M., Yeatts, S. D., Khatri, P., Hill, M. D., et al. (2013). Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N. Engl. J. Med.* 368, 893–903.
24. Gobin, Y. P., Starkman, S., Duckwiler, G. R., Grobelny, T., Kidwell, C. S., Jahan, R., et al. (2004). MERCI 1: a phase 1 study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia. *Stroke* 35, 2848–2854.
25. Smith, W. S., Sung, G., Starkman, S., Saver, J. L., Kidwell, C. S., Gobin, Y. P., et al. (2005). Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 36, 1432–1438.

26. Smith, W. S., Sung, G., Saver, J., Budzik, R., Duckwiler, G., Liebeskind, D. S., et al. (2008). Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the multi MERCI trial. *Stroke* 39, 1205–1212.
27. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. (2009). The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 40, 2761–2768.
28. Tarr, R., Hsu, D., Kulcsar, Z., Bonvin, C., Rufenacht, D., Alfke, K., et al. (2010). The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *J. Neurointerv. Surg.* 2, 341–344.
29. Castaño, C., Dorado, L., Guerrero, C., Millán, M., Gomis, M., Perez de la Ossa, N., et al. (2010). Mechanical thrombectomy with the solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 41, 1836–1840.
30. Saver, J. L., Jahan, R., Levy, E. I., Jovin, T. G., Baxter, B., Nogueira, R. G., et al. (2010). Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel group, non-inferiority trial. *Lancet* 380, 1241–1249.
31. Wahlgren, N., TREVO Investigators. (2012). “Final Results from the TREVO Study,” in *Proceedings from the International Stroke Conference 2012*, New Orleans.
32. Nogueira, R. G., Lutsep, H. L., Gupta, R., Jovin, T. G., Albers, G. W., Walker, G. A., et al. (2012). Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularization of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 380, 1231–1240.
33. Mullen, M. T., Pisapia, J. M., Tilwa, S., Messé, S. R., & Stein, S. C. (2012). Systematic review of outcome after ischemic stroke due to anterior circulation occlusion treated with intravenous, intra-arterial, or combined intravenous+ intra-arterial thrombolysis. *Stroke*, 43(9), 2350-2355.

34. Health Quality Ontario. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2016 February;16(4):1-79.
35. Vidale, S., & Agostoni, E. (2017). Endovascular treatment of ischemic stroke: an updated meta-analysis of efficacy and safety. *Vascular and endovascular surgery*, 51(4), 215-219.
36. Lindekleiv, H., Bruins Slot, K. M., Wardlaw, J. M., & Berge, E. (2019). Percutaneous Vascular Interventions Versus Intravenous Thrombolytic Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 50(5), e119-e120.
37. Pan, X., Liu, G., Wu, B., Liu, X., & Fang, Y. (2019). Comparative efficacy and safety of bridging strategies with direct mechanical thrombectomy in large vessel occlusion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 98(14).

TABLAS

Tabla 2. Clasificación Radiográfica de la Transformación Hemorrágica. Traducido de Fiorelli et al (1999).

Clasificación	Características
Infarto Hemorrágico Tipo 1	Pequeña hiperdensidad de apariencia petequiral.
Infarto Hemorrágico Tipo 2	Hiperdensidad más confluyente en la zona del infarto, sin efecto de masa.
Hematoma Parenquimatoso Tipo 1	Hiperdensidad homogénea que ocupa <30% de la zona del infarto, poco efecto de masa.
Hematoma Parenquimatoso Tipo 2	Hiperdensidad homogénea que ocupa >30% de la zona del infarto, con gran efecto de masa, o cualquier hiperdensidad homogénea localizada más allá de los bordes del infarto.

FIGURAS

Figura 2

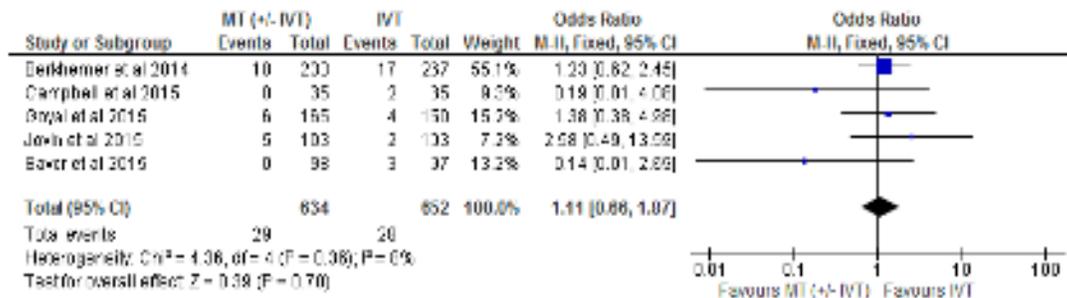


Figure 7: Mechanical Thrombectomy Versus IVT on Symptomatic Intracerebral Hemorrhage

Abbreviations: CI, confidence interval; IVT, intravenous thrombolysis; M-H, Mantel-Haenszel; MT, mechanical thrombectomy.

Figura 3

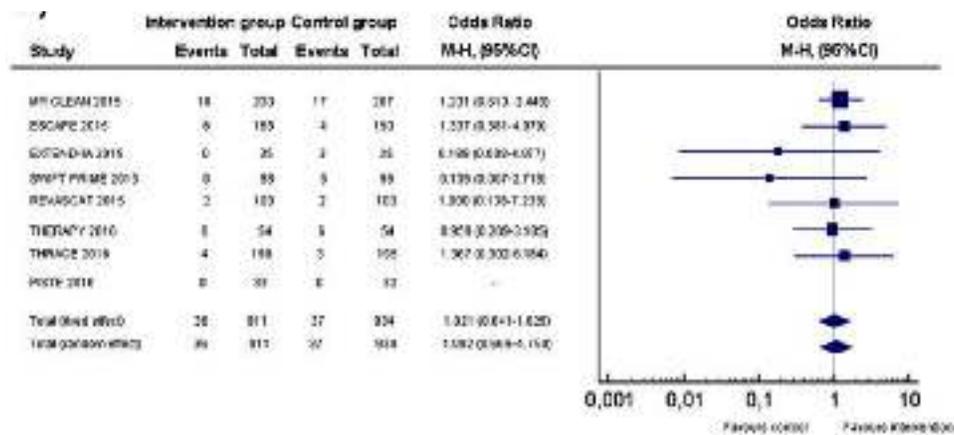


Figura 4

