

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

“Uso De Trombólisis Intravenosa En Accidentes Cerebrovasculares Isquémicos  
Como Factor De Riesgo Para Transformación Hemorrágica”

---

**Área de Investigación:**

Cáncer y enfermedades no transmisibles

**Autor:**

Br. Paredes Anticona, Karla de Fátima

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Rojas Rodríguez, Esmidio Elmer

**Secretario:** Salas Ruiz, Carlos Efen

**Vocal:** Jara García, Wilmer

**Asesor:**

Torres Vásquez, Percy Alexander

**Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6999-1728>

**Trujillo – Perú**

**2020**

**Fecha de sustentación:** 2020/08/31

## **DEDICATORIA:**

Dedico este trabajo a mis padres y hermana; quienes me brindaron su apoyo incondicional en todos estos años. Apostaron y confiaron en mí, en mis capacidades.

Así mismo a mi tía Rosa, quien me alentó a seguir adelante.

A los que ya no se encuentran en este mundo, a mi abuela Carmela, a mi abuelo Atilio, a mis tíos Rolo y Martín; su recuerdo me dio la fuerza para continuar y no dejar este largo camino que estoy por culminar.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Gracias a Dios, por ayudarme a tomar la decisión para estudiar esta carrera tan humana y tan servicial con el prójimo. Gracias por mantener mi fe intacta ante las adversidades y por darme la sabiduría necesaria para resolver cada problema que se presentó en el camino.

Agradezco a mis padres por darme la oportunidad y apoyarme para realizarme profesionalmente, agradezco sus enseñanzas y valores que me inculcaron, los cuales aplique durante mi carrera.

Gracias Melany, hermana, por los consejos, el apoyo brindado, por acompañarme esas largas noches donde las dos estudiábamos, por consolarme cada vez que me ponía triste y me sentía frustrada.

A mis docentes y mi asesor, sin su exigencia y su guía académica, este trabajo no hubiera sido posible.

## TABLA DE CONTENIDOS:

PORTADA .....	1
DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
TABLA DE CONTENIDOS .....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCION.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	12
RESULTADOS .....	19
DISCUSION.....	22
CONCLUSIONES.....	26
RECOMENDACIONES.....	27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	28
ANEXOS.....	32

## RESUMEN:

**Objetivo:** Demostrar si el uso de trombólisis intravenosa en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico es un factor de riesgo para transformación hemorrágica.

**Materiales y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional, longitudinal, cohorte retrospectiva en pacientes que padecieron accidente cerebrovascular isquémico en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, se revisaron historias clínicas entre los años 2013 -2017, se obtuvieron 96 pacientes con edades entre 40 – 80 años. La variable exposición fue trombólisis intravenosa y la variable resultado fue transformación hemorrágica.

**Resultados:** De la totalidad de pacientes trombolizados, que fueron 24 pacientes, el 42% de ellos presentó transformación hemorrágica, donde el análisis estadístico demostró la asociación entre trombólisis intravenosa y transformación hemorrágica. (RR = 4.34 [1.53-12.32];  $p < 0.05$ ). De todas las variables intervinientes, el uso de válvula mecánica se relacionó con significancia a estos resultados. (RR=10.65 [1.41-80.37];  $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** El uso de trombólisis intravenosa en pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos es un factor de riesgo para transformación hemorrágica.

**Palabras clave:** trombólisis intravenosa, transformación hemorrágica, factor de riesgo, válvula mecánica

## ABSTRACT

**Objective:** Demonstrate the use of intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke is a risk factor for hemorrhagic transformation.

**Materials and Methods:** An observational, longitudinal, retrospective cohort study was carried out in patients suffering from ischemic stroke at the Víctor Lazarte Echegaray Hospital, clinical records were reviewed between 2013-2017, 96 patients were obtained between the ages of 40-80 years. The exposure variable was intravenous thrombolysis and the outcome variable was hemorrhagic transformation.

**Results:** Of all the thrombolized patients, which were 24 patients, 42% of them presented hemorrhagic transformation, where the statistical analysis showed the association between intravenous thrombolysis and hemorrhagic transformation. (RR = 4.34 [1.53-12.32];  $p < 0.05$ ). Of all the intervening variables, the use of mechanical valve was related to significance to these results. (RR = 10.65 [1.41-80.37];  $p < 0.05$ )

**Conclusions:** The use of intravenous thrombolysis in patients with ischemic strokes is a risk factor for hemorrhagic transformation.

**Keywords:** intravenous thrombolysis, hemorrhagic transformation, risk factor, mechanical valve

## I. INTRODUCCION:

El accidente cerebrovascular constituye un difícil problema de salud pública. Es considerada la segunda causa de muerte y la tercera causa de discapacidad a nivel mundial. <sup>(1)</sup>

En el Perú, aproximadamente el 15 % de muertes son producto de accidentes cerebrovasculares. <sup>(2)</sup>

El ictus es una emergencia neurológica producida por isquemia o hemorragia, la cual genera mecanismos lesionales que progresan rápidamente. Es corto el período durante el cual los tratamientos empleados pueden tener eficacia. Es necesario un tratamiento inmediato, siendo el objetivo principal resguardar la zona de penumbra, para disminuir las probabilidades de mortalidad y discapacidad. <sup>(3,4)</sup>

Se sugiere el uso de activador tisular de plasminógeno recombinante intravenoso (rt – PA) como tratamiento aprobado para todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos de cualquier causa entre las primeras 3 – 4.5 horas después del evento, con un nivel de evidencia máximo. <sup>(5)</sup>

El activador tisular del plasminógeno se une a la superficie del coágulo y se activa plasminógeno unido a fibrina, lo que resulta en la escisión de plasmina que degrada la fibrina, moléculas que disuelven el coágulo; tiene una vida media de 4 minutos, sin embargo, el efecto puede prolongarse hasta 24 horas debido a su unión a la fibrina y su interferencia con el mecanismo de coagulación. <sup>(6,7)</sup> Además, estimula las células progenitoras endoteliales, lo que favorece la angiogénesis <sup>(8)</sup>

Un metaanálisis reciente evaluó la incidencia de rt - PA que induce la recanalización en pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos con LVO utilizando datos de 26 estudios y 2063 pacientes. La incidencia general de recanalización temprana parcial o completa ( $\leq 3$  horas después del inicio de trombólisis intravenosa) fue del 33% (IC 95%: 27-40) <sup>(9)</sup>

La dosis recomendada es de 0.9 mg /kg, la cual es administrada a través de una infusión intravenosa (10% de la dosis en un minuto y lo restante en una hora), con una dosis máxima de 90 mg<sup>(10)</sup>.

Para administrar trombólisis intravenosa existen criterios de inclusión y exclusión, con la finalidad de que el tratamiento sea eficaz y no empeore el pronóstico. En muchos pacientes aumenta el riesgo de transformación hemorrágica, que es más alto en los días posteriores al evento y en pacientes con accidentes cerebrovasculares extensos.<sup>(11,12)</sup>

La transformación hemorrágica del infarto cerebral es una de las complicaciones inmediatas más temidas después de la administración de este tratamiento, siendo definida como el sangrado que circunda el tejido isquémico y se puede observar como focos hemorrágicos en el área del edema o relacionarse a micro hemorragias, mediante la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM); cualquier grado de hiperdensidad que rodea el área hipodensa. Aunque su papel en el pronóstico de los pacientes se discrepa, algunos autores señalan que solo la transformación hemorrágica sintomática se relaciona con peor evolución y es la razón por la cual falla el tratamiento.<sup>(13, 14,15)</sup>

Es producido a consecuencia de la reperfusión espontánea o inducida mediante terapia recanalizadora, al producirse extravasado de sangre al tejido isquémico a través del endotelio vascular dañado. Se suele presentar de 24 horas a 7 días después del infarto.<sup>(16, 17)</sup>

El desarrollo de transformación hemorrágica de un accidente cerebrovascular isquémico posterior al tratamiento es muy controvertido. Algunos estudios están de acuerdo que sea la causa y otros no.

En un estudio realizado en el 2018 por **Ge. W et al.** en el Departamento de Neurología del Hospital de Wenzhou, China en un estudio retrospectivo de 199 pacientes, se observó que el 24.12 % de ellos desarrollaron transformación hemorrágica tras la administración del activador tisular del plasminógeno recombinante ( $p < 0.05$ ), lo cual coincidía con anteriores investigaciones. Se encontró que la fibrilación auricular (OR: 2.188, IC 95%: 1.024 – 4.672,  $p = 0.43$ )



y el puntaje de NIHSS 2 horas después de la trombólisis intravenosa (OR: 1.091, IC 95%: 1.015 – 1.173 p = 0.18) son factores de riesgo asociados a transformación hemorrágica después de la trombólisis intravenosa. <sup>(10)</sup>

**Gill D. et al. (2016)** en el Hospital Hammersmith, Reino Unido. Un estudio de cohorte retrospectivo, de un total de 399 pacientes, llegan a la conclusión que tras la administración de trombólisis intravenosa, los pacientes presentaron susceptibilidad a un tipo específico de transformación hemorrágica (PH2), es decir hiperdensidad que rodea 30% de la zona infartada y asociada a efecto en masa; lo cual a su vez se relacionó con reducida mejoría neurológica 24 horas después de la trombólisis (IC 95%: - 10.465 – - 3.608 p < 0.001). <sup>(18)</sup>

**Whiteley. W et al. (2016)** en las Universidades de Edimburgo y Oxford, utilizaron datos individuales del metaanálisis “Stroke Thrombolysis Trialists” el cual incluye 9 ensayos aleatorios de alteplasa versus placebo en pacientes que sufrieron accidente cerebrovascular isquémico agudo, con un total de 6756 pacientes. Concluyen tras el estudio que, se encuentra mayor probabilidad de sufrir transformación hemorrágica en los pacientes con accidentes cerebrovasculares más severos después del tratamiento con alteplasa. <sup>(19)</sup>

**García Jurado P. et al. (2018)** realizaron un estudio retrospectivo monocéntrico desarrollado en el Departamento de Neurología del Hospital Universitario Reina Sofía, España; con 183 pacientes, se llega a la conclusión que existe una asociación de mayor riesgo de desarrollar transformación hemorrágica después de la administración de trombólisis intravenosa más tratamiento endovascular (OR 3.39 [1.52 – 7.56], p < 0.005). Además de asociarse al incremento de mortalidad de los pacientes después de la transformación hemorrágica (OR 5.06 [1.65 – 15.5], p = 0.005) <sup>(13)</sup>

**Guevara C. et al. (2016)** en el Hospital San Juan de Dios, Chile, desarrollaron un estudio prospectivo, donde participaron 54 pacientes, se observa que 11.1% de los pacientes que fueron intervenidos con trombólisis intravenosa sufrieron hemorragias intraparenquimales, siendo 5.5 % hemorragias sintomáticas. <sup>(20)</sup>

Se debe tener en cuenta el uso adecuado y cuidadoso del activador tisular de plasminógeno recombinante, lo que en la práctica clínica se conoce como

trombólisis intravenosa; ya que los riesgos que contraen su uso podrían llevar a un peor pronóstico, de esta manera aumenta la discapacidad en los pacientes y a la vez la tasa de mortalidad de los mismos; es la razón que despierta el interés para realizar múltiples estudios acerca de cómo el uso de estos fármacos puede ser un arma de doble filo para determinados pacientes.

## **2.1 Enunciado del problema:**

¿Es el uso de trombólisis intravenosa en accidentes cerebrovasculares isquémicos un factor de riesgo para transformación hemorrágica en pacientes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2013 - 2017?

## **2.2 Hipótesis:**

- **Hipótesis Alternativa (H1):** El uso de trombólisis intravenosa en accidente cerebrovascular isquémico es un factor de riesgo para transformación hemorrágica en pacientes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2013 – 2017.
- **Hipótesis Nula (H0):** El uso de trombólisis intravenosa en accidente cerebrovascular isquémico no es un factor de riesgo para transformación hemorrágica en pacientes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2013 – 2017.

## **2.3 Objetivos:**

### **a. General:**

- Demostrar si el uso de trombólisis intravenosa en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico es un factor de riesgo para transformación hemorrágica en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2013 – 2017.

### **b. Específicos:**

- Determinar la prevalencia de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, que han recibido trombólisis intravenosa y que sufrieron transformación hemorrágica.
- Determinar la prevalencia de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, que no han recibido trombólisis intravenosa y que sufrieron transformación hemorrágica
- Comparar las medidas de ambos grupos de pacientes.

- Analizar si el uso de trombólisis intravenosa en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico es un factor de riesgo para transformación hemorrágica controlado por variables intervinientes.

## **II. MATERIALES Y MÉTODOS:**

### **2.1 Población de estudio:**

- Pacientes que han sufrido accidente cerebrovascular isquémico, que cumplan los siguientes criterios de selección.

### **2.2 Criterios de selección:**

#### **Criterios de Inclusión:**

##### **Grupo Expuesto:**

- Pacientes entre los 40 – 80 años que hayan padecido accidente cerebrovascular isquémico.
- Síntomas neurológicos correspondientes a ACV isquémico por un periodo inferior a 270 min de evolución, con una hora definida.
- Pacientes tratados con activador tisular del plasminógeno recombinante.
- Déficit neurológico entre 5 a 25 puntos en la escala de NIHSS y por más de 30 min.
- Tomografía computarizada con ausencia de hemorragia intracraneal. <sup>(21)</sup>

##### **Grupo No Expuesto:**

- Pacientes entre los 40 – 80 años que hayan sufrido accidente cerebrovascular isquémico.
- Pacientes no tratados con activador tisular del plasminógeno recombinante.
- Déficit neurológico entre 5 a 25 puntos en la escala de NIHSS y por más de 30 min.

#### **Criterios de Exclusión:**

- Infarto lacunar diagnosticado.
- Infarto Cerebral en los 3 meses previos al evento
- Traumatismo craneal encefálico o intervenciones quirúrgicas del sistema nervioso central en los últimos 3 meses.

- Tratamiento con anticoagulantes si el INR  $\geq 1.7$  <sup>(22)</sup>
- Consumo de heparina 48 horas previas con TTP > 1.5 o consumo de heparina de bajo peso molecular 12 horas previas. <sup>(23)</sup>
- Antecedentes de hemorragia intracraneal.
- Cirugía mayor en los 14 días previos.
- Enfermedad Hepática Severa (Insuficiencia Hepática, Cirrosis, Hipertensión Portal, Hepatitis activa)
- Síntomas sugerentes de hemorragia subaracnoidea.
- Presencia de malformación arteriovenosa o aneurisma.

### 2.3 Muestra:

#### Unidad de análisis:

- Pacientes que han sufrido accidente cerebrovascular isquémico, entre los 40 y 80 años siendo atendido en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2013 – 2017, que han cumplido los criterios de inclusión y exclusión.

#### Unidad de muestreo:

- Estará constituida por la ficha de recolección de datos. Datos recabados de las historias clínicas.

#### Tamaño de muestra:

Durante la ejecución del proyecto, se extrajo una muestra piloto de un total de 64 pacientes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray que sufrieron ACV isquémico, donde 16 pacientes fueron sometidos a trombólisis intravenosa, de los cuales 3 experimentaron transformación hemorrágica ( $p_1 = 0.19$ ) y 48 pacientes no fueron sometidos a trombólisis intravenosa, sin embargo 4 padecieron transformación hemorrágica ( $p_2 = 0.08$ ). Con una relación de 3:1 entre no expuestos y expuestos.

Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

$$n = \frac{(1.96 * \sqrt{(3 + 1) * 0.135 * (0.865)} + 0.84 * \sqrt{3 * 0.19 * 0.81 + 0.08 * 0.92})^2}{3(0.08 - 0.19)^2}$$

$$n = 96$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + p_1}{2} = \text{Promedio ponderado de expuestos (p}_1 \text{ y p}_2\text{)} = 0.135$$

c = Número de no expuesto por expuestos, Relación no expuestos: expuestos = 3:1

p<sub>1</sub> = Proporción esperada del factor en estudio en el grupo de expuestos.

p<sub>2</sub> = Proporción del factor en estudio en el grupo de no expuestos.

Z<sub>α</sub> = 1,96 para un nivel de confianza del 95% (α = 0.05)

Z<sub>β</sub> = 0,84 para un nivel de potencia 80% (β = 0.20)

P1: Proporción de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico que se trataron con trombólisis intravenosa y desarrollaron transformación hemorrágica.

P2: Proporción de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico que no se trataron con trombólisis intravenosa y desarrollaron transformación hemorrágica.

$$c = 3$$

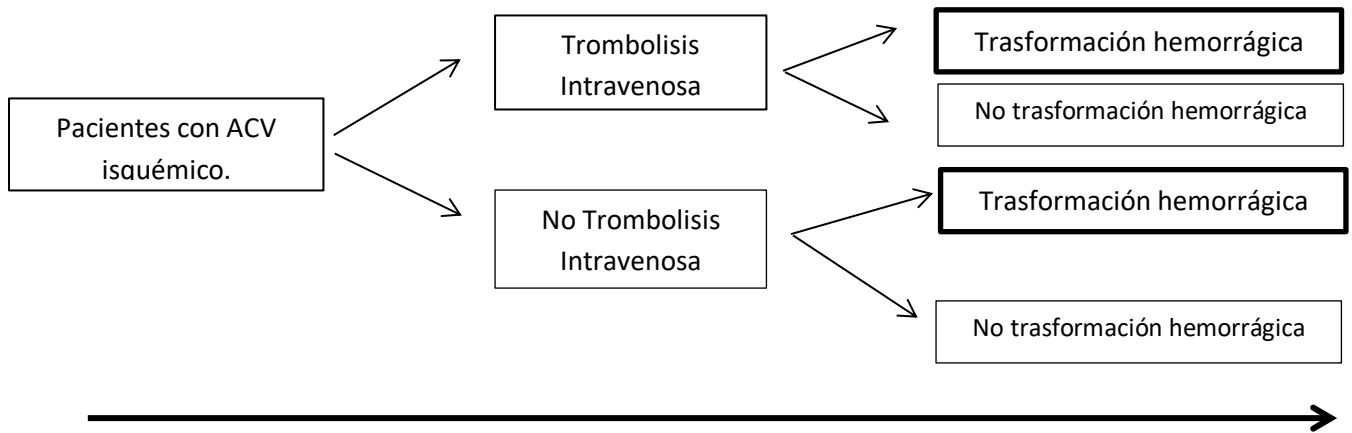
$$p_1 = 0.19 \text{ (19 \% Ref.) } p_2 = 0.08 \text{ (8\% Ref.)}$$

$$n = 96$$

Se obtiene una muestra total de 96 pacientes, siendo 24 pacientes expuestos y 72 pacientes no expuestos.

## 2.4 Diseño de estudio:

- Este estudio corresponde a un diseño observacional, analítico, cohorte retrospectiva.



## 2.5 Descripción de variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	INDICE
<b>EXPOSICIÓN</b>				
Trombólisis intravenosa.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Sí = 1 No = 0
<b>RESULTADO</b>				
Transformación Hemorrágica	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Sí = 1 No = 0
<b>INTERVINIENTES</b>				
Edad	Cuantitativa	Razón	Historia Clínica	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Femenino = 0 Masculino = 1
Diabetes	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	No = 0 Si = 1
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	No = 0 Si = 1

Hipertensión	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica.	No = 0 Si = 1
Fibrilación auricular	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	No= 0 Si = 1
Válvula mecánica	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	No= 0 Sí =1

## 2.6 Definiciones operacionales:

### - TROMBOLISIS INTRAVENOSA:

Uso de **ALTEPLASA**: 0.9 mg /kg, infusión intravenosa (10% de la dosis en un minuto y lo restante en una hora) <sup>(9)</sup>, dato especificado en la historia clínica.

### - TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA:

Cualquiera de los siguientes hallazgos en la TC sin contraste, dentro de los primeros 7 días de enfermedad:

**Infarto hemorrágico tipo 1 (HI1):** petequias pequeñas y densas. <sup>(18)</sup>

**Infarto hemorrágico tipo 2 (HI2):** una hiperdensidad concomitante en toda la zona del infarto.

**Hematoma parenquimatoso tipo 1 (PH1):** hiperdensidad homogénea que ocupa menos del 30% de la zona del infarto con un efecto masivo. <sup>(24)</sup>

**Hematoma tipo 2 (PH2):** hiperdensidad homogénea que ocupa más del 30% de la zona de infarto con un efecto de masa significativo. <sup>(18)</sup>

Dato especificado en la historia clínica.

### - EDAD:

Pacientes con edades comprendidas entre los 40 a 80 años, especificado en la historia clínica.

### - SEXO:

Femenino o masculino, dato especificado en la historia clínica.

### - DIABETES:

Glucosa plasmática en ayuno: 126 mg/dl, una prueba de tolerancia a la glucosa oral 2 horas postprandial: > 200 mg/dl y/o glucosa casual de



plasma: > 200 mg/dl <sup>(25)</sup>, previamente diagnosticado y especificado en la historia clínica.

- **OBESIDAD:**

Determinado por el IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup> <sup>(26)</sup>. Previamente diagnosticado y especificado en la historia clínica.

- **HIPERTENSIÓN:**

Presión sistólica  $\geq$  140 mmHg, presión diastólica:  $\geq$  90 mmHg <sup>(27)</sup>; diagnosticado previamente y detallado en la historia clínica.

- **FIBRILACIÓN AURICULAR:**

Frecuencia Cardíaca: 160 – 180 latidos/min, ausencia de onda P en el EKG, intervalos RR irregulares sin patrón repetitivo. <sup>(28)</sup> Diagnosticado previamente y detallado en la historia clínica.

- **VÁLVULA MECÁNICA:**

Portadores de: válvula mecánica aórtica o válvula mecánica mitral. Detallado previamente en la historia clínica.

## 2.7 Procedimiento:

- a) Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que sufrieron ACV isquémico entre los años 2013 – 2017 y se inició la selección
- b) Se identificó los grupos de acuerdo al rango de edad definido (40 – 80) y quienes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, tanto el grupo expuesto como el no expuesto.
- c) Se diferenció al grupo expuesto y al no expuesto al tratamiento con activador tisular del plasminógeno recombinante y se revisó el informe de la TC cerebral sin contraste hasta 7 días después del accidente cerebrovascular isquémico, para observar si existen los cambios correspondientes a transformación hemorrágica.
- d) Se seleccionó a los pacientes que sufrieron transformación hemorrágica en los grupos de expuestos y no expuestos y que no sufrieron transformación hemorrágica en los grupos de expuestos y no expuestos.
- e) Se compararon los resultados de ambos grupos de pacientes

## 2.8 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

- a) El anexo 1 corresponde a ficha de recolección de datos que se empleó para recabar información como: la fecha de la toma de datos, la edad del

paciente, el número de historia clínica, las fechas del ACV isquémico y de la TC sin contraste, sí es que recibió trombólisis intravenosa. Se tuvo en cuenta comorbilidades como hipertensión arterial, obesidad, fibrilación auricular, trombosis venosa profunda o uso de válvulas mecánicas.

- b) Se utilizó un procedimiento recolectivo y se obtuvo los datos de las historias clínicas.

## **2.9 Procesamiento de análisis de datos:**

Los datos fueron ordenados en el formulario correspondiente utilizando el software Microsoft Excel, después serán analizados en SPSS 24:

- **Estadística descriptiva:** posteriormente fueron procesados y presentados en tablas simples, por medio de frecuencias y porcentajes. Para el análisis se utilizará porcentajes, media y mediana y razones. Para el informe de los resultados la presentación es en Microsoft Word.
- **Estadística analítica:** para el análisis multivariado se hallará el Risk Ratio (RR) con significancia mediante la prueba de Chi cuadrado, quienes obtengan  $p < 0.05$  ingresarán al análisis multivariado mediante regresión logística en donde se calculará RR ajustado.

## **2.10 Consideraciones éticas:**

La presente investigación contó con la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, resolución N.º 0957 – 2019 – FMEHU - UPAO y de la Universidad Particular Antenor Orrego, con resolución rectoral N.º 295 – 2019 – UPAO

## **2.11 Limitaciones:**

Nuestra principal limitación fue no encontrar un gran número de pacientes que hayan sido sometidos a este tratamiento, por encontrarse sujeta a la limitada frecuencia de administración del medicamento, en comparación con los estudios que se comentaran más adelante.

### III. RESULTADOS:

En la tabla 1 se presentan las características generales de la muestra estudiada, se especifica si sufrieron transformación hemorrágica o no. Donde 21 pacientes sufrieron transformación hemorrágica (22%) y 75 pacientes no sufrieron esta complicación (78%)

La edad promedio fue superior en quienes tuvieron transformación hemorrágica, sin embargo, esta no fue significativa ( $p=0.246$ ), así mismo ni el sexo, la obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus o la fibrilación auricular se asociaron a dicho estado. Finalmente, el poseer válvula mecánica presentó asociación significativa (OR: 7.47,  $p=0.011$ ).

La tabla 2 muestra que el 42% de quienes si recibieron trombólisis intravenosa presentaron transformación hemorrágica, mientras que en el grupo que no recibió trombólisis intravenosa solo el 15% sufrió transformación hemorrágica, lo cual presentó asociación significativa (OR:4.34,  $p=0.004$ ).

Finalmente, en la tabla 3, en el análisis multivariado se obtuvieron como factores de riesgo independientes para la transformación hemorrágica a la trombólisis intravenosa (RR: 8.78,  $p=0.002$ ) y el uso de válvula mecánica (RR: 10.65,  $p=0.022$ ).

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

	TRASFORMACION HEMORRAGICA		RR [IC95%]	Valor p
	Si	No		
	<b>21 (22%)</b>	<b>75 (78%)</b>		
<b>Edad (años)</b>	65.6 ± 9.7	62.3 ± 12.5	No aplica	0.246*
<b>Sexo</b>				
Femenino	6 (29%)	36 (48%)	0.79 [0.30-2.03]	0.609
Masculino	15 (71%)	39 (52%)		
<b>Obesidad</b>				
Si	3 (14%)	6 (8%)	3.10 [0.85-11.33]	0.076

No	18 (86%)	69 (92%)		
<b>Hipertensión arterial</b>				
Si	19 (90%)	43 (57%)	2.96 [0.91-9.59]	0.063
No	2 (10%)	32 (43%)		
<b>Diabetes mellitus</b>				
Si	12 (57%)	26 (35%)	1.66 [0.64-4.28]	0.294
No	9 (43%)	49 (65%)		
<b>Fibrilación auricular</b>				
Si	6 (29%)	10 (13%)	1.49 [0.41-5.41]	0.536
No	15 (71%)	65 (87%)		
<b>Uso de válvula mecánica</b>				
Si	3 (14%)	3 (3%)	7.47 [1.27-43.93]	0.011
No	18 (86%)	72 (96%)		

La edad se presenta en promedio  $\pm$  desviación estándar.

\*T de student para muestras independientes.

**Fuente:** servicio de archivo del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

**Tabla 2.** Análisis del riesgo de la trombólisis intravenosa en la transformación hemorrágica en accidente cerebrovascular isquémico.

<b>TROMBOLISIS INTRAVENOSA</b>				
	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>RR [IC95%]</b>	<b>Valor p</b>
	<b>24 (%)</b>	<b>72 (%)</b>		
<b>TRASFORMACION HEMORRAGICA</b>				
<b>Si</b>	10 (42%)	11 (15%)	4.34 [1.53-12.32]	0.004
<b>No</b>	14 (58%)	61 (85%)		

$\chi^2$ : 8.260

**Fuente:** servicio de archivo del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

**Tabla 3.** Análisis multivariado de los factores de riesgo para transformación hemorrágica en accidente cerebrovascular isquémico.

	<b>Valor p</b>	<b>Wald</b>	<b>RRa</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Trombólisis intravenosa</b>	0.002	9.781	8.78	2.25 – 34.24
<b>Uso de válvula mecánica</b>	0.022	5.263	10.65	1.41 – 80.37

**Fuente:** servicio de archivo del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

#### IV. DISCUSIÓN:

La trombólisis intravenosa es un método que no se utiliza con mucha frecuencia en nuestro medio, ya sea por falta de disponibilidad del medicamento o por otras razones.

Sin embargo, es necesario tener conocimientos acerca de este tratamiento, sus beneficios, los cuales se darán bajo una selección adecuada, y su complicación inmediata y más importante: la transformación hemorrágica. <sup>(23)</sup>

La trombólisis intravenosa es un factor de riesgo para la aparición de transformación hemorrágica, la cual como se sabe puede empeorar el pronóstico del paciente. Esta afirmación la podemos corroborar con los resultados de la presente investigación y en otros estudios:

En primer lugar, se hace el análisis de las características generales de los pacientes que presentaron transformación hemorrágica; donde la edad promedio fue superior en quienes sufrieron transformación hemorrágica, pero esto no fue significativo ( $p=0.246$ ). Asimismo, sucede con el sexo de los pacientes donde se encuentra que hay un mayor número de varones que sufrieron esta complicación, de la misma forma esto no fue significativo ( $p= 0.609$ ). Esto sucede también con las variables hipertensión ( $p=0.063$ ) y diabetes mellitus ( $p=0.294$ ), se encuentra que hay un mayor porcentaje de pacientes que padecen estas comorbilidades y a su vez sufren transformación hemorrágica después del ictus isquémico, no hallándose significativas. Estos hallazgos coinciden con el estudio prospectivo de Annan M. et al (2015) donde nos comenta que las variables mencionadas anteriormente, si bien se muestran mayor porcentaje en los pacientes que sufrieron transformación hemorrágica, no se encuentran diferencia significativa. <sup>(30)</sup> Sin embargo, en el estudio de Annan M et al. (2015) no se incluyen variables como la obesidad, fibrilación auricular y el uso de prótesis valvulares a diferencia de nuestro estudio.

Por otro lado, en el estudio de Zhang P. et al (2015) se encontró que la hipertensión fue el factor más común que daría lugar a una transformación hemorrágica ( $p< 0.05$ ), corroborando que es necesario controlar la presión sistólica  $<185$  mmHg, y la presión diastólica  $<110$  mmHg antes de la terapia

trombolítica. Otro punto a tener en cuenta en este estudio es la diabetes mellitus ( $p < 0.05$ ), la cual también fue un factor importante en los pacientes que sufrieron transformación hemorrágica, la hiperglucemia crónica condujo a microangiopatía y alteraciones de la barrera hematoencefálica, que darían como resultado una transformación hemorrágica del infarto cerebral. <sup>(31)</sup>

Otras variables que nosotros consideramos fueron obesidad ( $p = 0.076$ ) y fibrilación auricular ( $p = 0.536$ ) para las cuales no se mostro alto porcentaje de padecimiento para las personas que sufrieron transformación hemorrágica, tampoco fueron significativas. Esto contrasta con el estudio brasileño de Cougo – Pinto P. et al (2012) donde en el análisis univariado no se encontró que fuera determinante padecer obesidad ( $p = 0.999$ ) o fibrilación auricular ( $p = 0.999$ ) para posteriormente sufrir transformación hemorrágica. Este estudio también coincide con el nuestro, ya que las variables como edad ( $p = 0.979$ ), sexo masculino ( $p = 0.999$ ), hipertensión arterial ( $p = 0.999$ ) y diabetes mellitus ( $p = 0.428$ ) no son significantes para sufrir transformación hemorrágica. <sup>(32)</sup>

Lo resaltante de la primera tabla de nuestra investigación es que el uso de válvulas mecánicas si es significativo para los pacientes que sufrieron transformación hemorrágica ( $p = 0.011$ ), en el estudio de Marsh E. et al (2016) encontramos que no se encuentra significancia en el uso de válvula mecánicas ( $p = 0.261$ ) <sup>(33)</sup>. En muchos de los estudios revisados previamente no se encuentra en las características generales pacientes que sean portadores o usuarios de válvulas mecánicas, lo cual se discrepamos por que el uso de prótesis valvulares puede jugar un papel en la transformación hemorrágica. Se cree que trombos de origen cardioembólico, son de consistencia mas suave por lo cual después de la trombólisis se resuelven con mayor rapidez, generan una reperusión más rápida y brusca y con ello el daño de la barrera hematoencefálica y la posterior transformación hemorrágica. <sup>(10)</sup>

Como se expone en los resultados, encontramos que efectivamente el uso de trombólisis intravenosa en pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos es un factor de riesgo para desarrollar transformación hemorrágica. De acuerdo a nuestro estudio existe 4.34 veces más riesgo de sufrir transformación hemorrágica después de la trombólisis intravenosa ( $p = 0.004$ ).

De acuerdo con el metaanálisis realizado por Whiteley W.N et al. (2012) tras la revisión de 55 estudios, existe 3 veces más de riesgo de sufrir transformación después de la administración de trombólisis intravenosa ( $p < 0.001$ ) <sup>(34)</sup>

También se encuentra una publicación de Yang C. et al (2020) nos habla de un rango amplio de pacientes que pueden sufrir transformación hemorrágica después de la administración de trombólisis intravenosa, entre 10 – 48%, dependiendo de variables intervinientes. En nuestro estudio encontramos una prevalencia de 42% de transformación hemorrágica en pacientes post trombolizados. <sup>(35)</sup>

Strbian, D. et al. (2011) en una cohorte de 985 pacientes, determina que la frecuencia de hemorragias cerebrales sintomáticas difirió sustancialmente según la definición: 2.1% (Criterios SITS), 7.0% (criterios ECASS-II) y 9.4% (Criterios NINDS), mientras que el 19.8% de los pacientes tenían cualquier ICH post-trombólisis. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de resultados pobres y fatales. <sup>(36)</sup>

En nuestro estudio, la prevalencia de transformación hemorrágica en pacientes que no fueron sometidos a trombólisis intravenosa fue del 15%. El estudio de Lei C. et al (2014) 9.4% de los pacientes presentaron transformación hemorrágica sintomática y asintomática sin presencia de trombólisis intravenosa <sup>(37)</sup>. En otro estudio de Jiao Y. et al (2019), donde se analiza transformaciones hemorrágicas en pacientes no trombolizados, se observa que la presencia de fibrilación auricular( $p=0.022$ ), el recuento plaquetario ( $p= 0.007$ ) y el INR  $> 1.7$  ( $p=0.000$ ) son significantes para la aparición de transformación hemorrágica en pacientes no trombolizados <sup>(38)</sup>. Lo cual podría demostrar que las variables intervinientes en el desarrollo de transformación hemorrágica en pacientes trombolizados y no trombolizados podrían diferir.

Finalmente, en nuestro análisis multivariado se muestra que tanto la trombólisis intravenosa como el uso de válvulas mecánicas son factores de riesgo independientes para el desarrollo de transformación hemorrágica, lo cual corroboraría la premisa antes mencionada, en párrafos anteriores, que los trombos de origen cardioembólico, son de consistencia más suave por lo cual después de la trombólisis se resuelven con mayor rapidez, generan una



reperusión brusca y con ello el daño de la barrera hematoencefálica y la posterior transformación hemorrágica.

## V. CONCLUSIONES:

1. La administración de trombólisis intravenosa en pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos, es un factor de riesgo para transformación hemorrágica, con un riesgo relativo de 4.34, el cual fue significativo. ( $p < 0.05$ )
2. La prevalencia de transformación hemorrágica en pacientes trombolizados es 42 % en comparación de los pacientes que no fueron trombolizados la transformación hemorrágica ocurrió en 15 % de los pacientes.
3. Tras el análisis multivariado se encontró que, los portadores de válvulas mecánicas se relacionan a mayor riesgo de transformación hemorrágica después del tratamiento con trombólisis intravenosa ( $p < 0.05$ )
4. No hubo relación significativa en variables intervinientes como edad, sexo, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular. ( $p > 0.05$ )

## **VI. RECOMENDACIONES:**

1. Llegar al diagnóstico de la etiología del ictus isquémico, nos ayudara a identificar algunos escenarios que podrían condicionar la transformación hemorrágica en pacientes que son sometidos a trombólisis intravenosa.
2. Fomentar el uso oportuno, meticuloso y adecuado de la trombólisis intravenosa. Así mismo recalcar la importancia del consentimiento informado, ya que de esta manera el paciente y la familia toma conocimiento de los beneficios y complicaciones del tratamiento.
3. Al ser una complicación frecuente es necesario una monitorización posterior a la administración de trombólisis intravenosa exhaustiva. Medir los valores de presión arterial y realizar el examen neurológico de manera continua es lo más acertado
4. Los resultados encontrados deberían ser tomados en cuenta para futuras investigaciones, de preferencia prospectivas, con la finalidad de corroborar los hallazgos obtenidos.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Sánchez-Larsen, A. ¿Se ha producido un cambio en la etiología del ictus isquémico en las últimas décadas? Análisis y comparación de una base de datos de ictus actual frente a las históricas. *Revista Neurología Elsevier de la Sociedad Española de Neurología* . 2016;33(6): 369 - 377.
2. Hernández-Vásquez A, Díaz-Seijas D, Espinoza-Alva D, Vilcarromero S. Análisis espacial de la Mortalidad distrital por enfermedades cardiovasculares en las provincias de Lima y Callao. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2016; 33(1)185-6.
3. Zarranz Imirizaldu J. *Neurología*. 6 ed. Barcelona, España: Elsevier 2018.
4. Landolfi A, Selvetella G, Cugino D, Grillea G, Maffei A, Carnevale D, et al. Hemorrhagic Transformation of acute ischemic stroke is limited in hypertensive patients with cardiac hypertrophy. *International Journal of Cardiology* (2016, Sep 15)
5. Gonzáles Hernández, A. Trombólisis intravenosa con activador tisular del plasminógeno recombinante en los síndromes de alarma vascular. *Revista Neurología Elsevier de la Sociedad Española de Neurología*. 2016; 33(6): 334 - 338.
6. Wechsler LR. Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *N Eng Med*. 364(22), 2138-2146 (2011).
7. Gravanis I, Tsirka SE. Tissue-type plasminogen activator as a therapeutic target in stroke. *Expert Opin Ther Targets*. 12(2), 159-170 (2008).
8. Yip HK, Sun CK, Tsai TH et al. Tissue plasminogen activator enhances mobilization of endothelial progenitor cells and angiogenesis in murine limb ischemia. *Int J Cardiol*. 168(1), 226-236 (2013).
9. Seners P, Turc G, Maier B, Mas JL, Oppenheim C, Baron JC. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 47(9), 2409-2412 (2016).
10. Ge W, Chen J, Pan H, Chen F, Zhou C. Analysis of Risk Factors Increased Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*; 2018; 27(12): 3587 – 3590.

11. Turc , G. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Diagnostic and Interventional Imaging Elsevier* . 2016;95(20): 1129 - 1133.
12. Xu X, Li C, Wan T, Gu X, Zhu W, Hao J; Risk Factors for Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in Acute Cerebral Infarction: A Retrospective Single – Center Study; *World Neurosurgery*, 2017;101: 155 – 160.
13. García Jurado P, Roldán Romero E, Pérez Montilla M, Valverde Moyano R, Bravo Rey I, Delgado Acosta F et al. Incidencia, pronóstico y predicción de la transformación hemorrágica tras el tratamiento revascularizador del ictus. *Neurología*. 2018.
14. Suh C, Jung S, Cho S, Kim D, Lee J, Woo D et al. Perfusion CT for prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: a systematic review and meta – analysis. *European Radiology*; 2019
15. Wang R, Zeng J, Wang F, Zhuang X, Chen X, Miao J. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt – PA in acute cerebral infarction. *QJM: An International Journal of Medicine*; 2018.
16. Valentino F, Gentile L, Terruso V, Mastrilli S, Aridon P, D’Amelio M; Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of posterior cerebral stroke: Posterior ischemic stroke and hemorrhagic transformation. *BMC Research Notes*; 2017; 10 (1)
17. Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: is it clinically innocuous? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*; 2014; 23 (10): 2767 – 2772.
18. Gill D, Baheerathan A, Aravind A, Veltkamp R, Kar A. Severe Hemorrhagic Transformation after Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Prevents Early Neurological Improvement. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2016; 25(9): 2232 – 2236.
19. Whiteley W, Emberson J, Lees K, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: secondary analysis of an individual patient data meta – analysis. *The Lancet Neurology*; 2016;15(9):925 – 933.
20. Guevara O, C., Bulatova, K., Aravena, F., Caba S., Monsalve J., Lara, H., Nieto, E., Navarrete, I., Morales, M., Trombolisis Intravenosa en accidente

- cerebrovascular isquémico agudo en un hospital público de Chile: Análisis prospectivo de 54 casos. *Revista Médica de Chile*. 2016; 144 (4): 434 – 441.
21. Guevara O C, Bulatova K, Aravena F, Caba S, Monosalve J, Lara H et al; Trombolisis intravenosa en accidente cerebrovascular isquémico agudo en un hospital público de Chile: Análisis prospectivo de 54 casos. *Revista Médica de Chile*. 2016; 144(4): 434 – 441.
  22. Alonso de Leciñana M, Egido J, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J et al. Guía para el Tratamiento del Infarto Cerebral Agudo. *Neurología*. 2014; 29(2):102 – 122.
  23. 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. 2018; 49(6).
  24. Emberson J, Lees K, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Blumhki E. 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*. 2014; 384: 1929 – 1935.
  25. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*; 2016; 40(1): 11 – 24.
  26. Ciangura C, Carette C, Faucher P, Czernichow S, Oppert J. Obesidad del adulto. *EMC – Tratado de Medicina*. 2017; 21(2): 1 – 10.
  27. Tagle R. Diagnóstico De Hipertensión Arterial. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018; 29(1):12-20.
  28. Merino, J.L. Mecanismos electrofisiológicos y diagnóstico de la fibrilación auricular. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2016; 16(3): 12 - 19.
  29. Pfeilschifter, W.; Spitzer, D.; Czech-Zechmeister, B.; Steinmetz, H.; Foerch, C. Increased Risk of Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Occurring During Warfarin Anticoagulation: An Experimental Study in Mice. *Stroke* 2011, 42, 1116–1121.
  30. Annan M, Gaudron M, Cottier J, Cazals X, Dejobert M, Corcia P et al. Functional Outcome of Hemorrhagic Transformation after Thrombolysis

- for Ischemic Stroke: A Prospective Study. *Cerebrovascular Diseases Extra*. 2015;5(3):103-106.
31. Zhang P.L., Wang Y., Cheng Y. Analysis on the correlation factors for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolytic therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;(19):1001 - 1008.
  32. Cougo-Pinto P, Santos B, Dias F, Fabio S, Werneck I, Camilo M et al. Frequency and predictors of symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a Brazilian public hospital. *Clinics*. 2012;67(7):739-743.
  33. Marsh E, Llinas R, Schneider A, Hillis A, Lawrence E, Dziedzic P et al. Predicting Hemorrhagic Transformation of Acute Ischemic Stroke. *Medicine*. 2016;95(2): e2430.
  34. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012; 43:2904–2909.
  35. Yang C, Zhang J, Liu C, Xing Y. Comparison of the risk factors of hemorrhagic transformation between large artery atherosclerosis stroke and cardioembolism after intravenous thrombolysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020; 196:106032.
  36. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, Pitkaniemi J, Putaala J, Salonen O et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011;77(4):341-348.
  37. Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Asymptomatic Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke: Is It Clinically Innocuous?. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(10):2767-2772.
  38. Jiao Y, Li G, Xing Y, Nie D, Liu X. Influencing factors of hemorrhagic transformation in non-thrombolysis patients with cerebral infarction. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2019; 181:68-72.

### VIII. ANEXOS:

#### ANEXO N°1: Ficha de Recolección de Datos.

Universidad Privada Antenor Orrego.

Facultad de Medicina Humana

Recolección de datos a partir de las historias clínicas.

N° de Registro: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

N° de Historia Clínica: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Fecha del ACVI: \_\_\_\_\_

Fecha de TC cerebral sin contraste: \_\_\_\_\_

	SI	NO
Uso de activador tisular del plasminógeno recombinante		
Obesidad		
Hipertensión		
Diabetes		
Fibrilación Auricular		
Trombosis venosa profunda		
Uso de válvulas mecánicas (aórtica o mitral)		

TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA:

SÍ

NO