

# Fibrinólisis intraarterial en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo

C. R. GOMEZ

The Souers Stroke Institute, Saint Louis University Medical Center, Saint Louis, Missouri, USA

Trabajo recibido para su publicación: 10/94 Aceptado: 10/94

Dirección para separatas: Camilo R. Gómez, MD. Associate Professor of Neurology; Director, The Souers Stroke Institute, Saint Louis University Medical Center, 3635 Vista Ave at Grand Boulevard, PO Box 15250, St Louis, MO 63110-0250, USA

**El uso del tratamiento fibrinolítico intraarterial en el accidente cerebrovascular isquémico agudo representa un adelanto importante para el manejo más efectivo de una situación de emergencia que requiere la atención cercana de neurólogos y neurocirujanos. Las técnicas y dispositivos para la caracterización selectiva continúan desarrollándose, y la experiencia en el uso de estos procedimientos avanza rápidamente. El futuro debe demostrar aún las posibilidades plenas del uso de esta metodología en el cuidado de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. REV ARGENT CARDIOL 1996; 64 (3): 301-304.**

*Palabras clave* Trombólisis intraarterial - Trombólisis y accidente cerebrovascular

El manejo de las víctimas de accidente cerebrovascular (ACV) agudo isquémico es cada vez más sofisticado. Las ideas tradicionales de tratamiento conservador están siendo gradualmente reemplazadas por criterios intervencionistas precoces más agresivos, de algún modo revolucionarios. Dado que los mecanismos patogénicos más comunes incluyen alguna forma de oclusión vascular tromboembólica, una de las terapias posibles más atractivas es la fibrinólisis, con revascularización y reperfusión cerebral. Se ha demostrado recientemente que es posible usar los fibrinolíticos por vía intravenosa en pacientes con ACV isquémico agudo, modificando su evolución sin los riesgos que se preveían en un primer momento. (1, 2). La posibilidad de administrar esta terapéutica por vía intraarterial incrementa la probable utilidad de esta metodología terapéutica. La revisión que sigue trata acerca de los principios que rigen el uso de los agentes fibrinolíticos por vía intraarterial y de los resultados preliminares obtenidos por los pioneros de esta forma terapéutica.

## AGENTES FIBRINOLITICOS

El primer paso en la comprensión de la fibrinólisis implica entender las ventajas y desventajas de los agentes fibrinolíticos usados. En general, estos agentes actúan disolviendo los trombos existentes en el interior de la vasculatura. Actúan directa o indirectamente

como activadores endógenos del plasminógeno, convirtiéndolo en una enzima proteolítica denominada plasmina (Figura 1). Esta disolverá luego el trombo, degradando el fibrinógeno y la fibrina.

En el momento actual los agentes fibrinolíticos más importantes son la estreptoquinasa, la uroquinasa y el activador tisular del plasminógeno (tPA) recombinante. La diferencia mayor entre estas tres drogas es que el tPA tiene más afinidad por el plasminógeno unido a la fibrina que por el plasminógeno circulante, y que teóricamente es menos probable que induzca un estado lítico sistémico importante. De todos modos, esto podría no ser cierto, y hay datos que sugieren no sólo una mayor incidencia de hemorragias en asociación al uso de tPA sino también que algunos de sus metabolitos tendrían efecto procoagulante y que podrían ser nocivos en el tratamiento del ACV isquémico. En la Tabla 1 se ilustran las características farmacocinéticas de los agentes fibrinolíticos disponibles.

## FIBRINOLISIS INTRAARTERIAL CEREBRAL

Es una técnica invasiva cuyo coeficiente riesgo-beneficio debería ser evaluado en cada paciente. Es importante correlacionar las expectativas de evolución natural del accidente con los hallazgos angiográficos típicos de la oclusión de un territorio vascular. Las alteraciones de la hemostasia, los aneu-

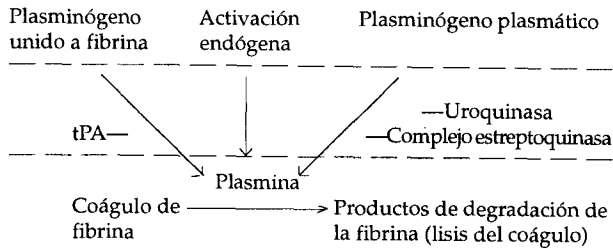


Fig. 1. Acción de agentes fibrinolíticos (reproducido de Zaloga GP. The Critical Care Drug Handbook).

rismas, las malformaciones arteriovenosas, las hemorragias cerebrales recientes o los infartos hemorrágicos, el embarazo o la cirugía dentro de los últimos 10 días, son causas de contraindicación de la fibrinólisis. En el momento actual los cuadros más importantes en los que se evalúa el uso de fibrinólisis intraarterial son: 1) la oclusión de la arteria basilar; 2) la oclusión de la cerebral media; 3) la oclusión de la carótida interna, y 4) la oclusión de la arteria central de la retina.

#### Técnica

Luego de efectuado el diagnóstico clínico de oclusión cerebrovascular, y si los parámetros hematológicos son normales, se comienza con la infusión intravenosa de heparina. La cateterización de emergencia se efectúa avanzando un microcatéter hasta el sitio de oclusión a través de un catéter coaxial 5 Fr. El acceso percutáneo a la vasculatura cerebral se logra punzando un vaso arterial grande, usualmente la arteria femoral, y más infrecuentemente la arteria braquial o axilar.

El acceso más común, la vía femoral, requiere un orificio de punción de aproximadamente 1-3 mm. Todos los implementos están miniaturizados para poder atravesar una abertura tan pequeña. Usualmente se utiliza la técnica de Seldinger modificada.

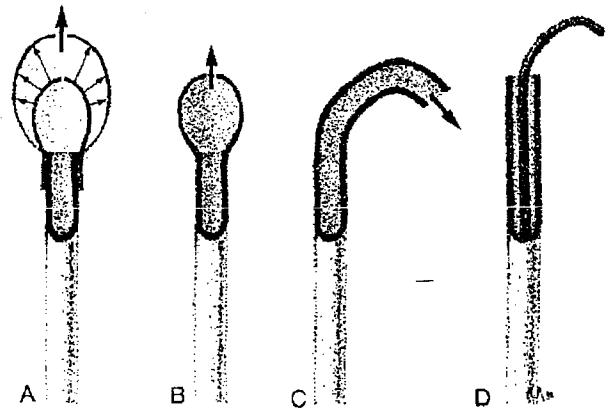


Fig. 2. Modificaciones de la punta del catéter que permiten aprovechar el flujo sanguíneo (A y B) o la geometría vascular (C y D) (reproducido de Rufenacht DA y Latchaw RE. Neuroimaging Clinics).

Luego de punzar el vaso, a través de la aguja se introduce un catéter guía en la luz vascular, dejándolo allí una vez avanzado un trecho, y proveyendo un soporte para el reemplazo subsecuente de la aguja por un introductor. Este permite luego la introducción e intercambio de sistemas coaxiales. Las ventajas de utilizar la vía femoral incluyen una mayor comodidad para el paciente, menor exposición de las manos del operador a la radiación, mayor accesibilidad de la arteria femoral y bajo riesgo de complicaciones. Una vez que el catéter ha sido introducido, el problema técnico más importante es el proceso de acceder a la lesión con precisión. Se han adicionado varios elementos para facilitar el manejo del catéter. Estos pueden ser sensibles al flujo (por ejemplo balones) o a la geometría (por ejemplo curvos) (Figura 2).

El catéter es guiado mediante una guía metálica 0,016, para aproximarlo al sitio de oclusión tanto como sea posible. La arteriografía supraseductiva con-

Tabla 1\*  
Farmacocinética de los agentes fibrinolíticos

	Estreptoquinasa	Uroquinasa	tPA
-Peso molecular (daltons)	47.000	34.000-54.000	63.000-65.000
-Vida media (minutos):			
-Inicial	13-23	16	5-8
-Terminal	83	Prolongada en fallo hepático	39-53
-Metabolismo	Desconocido	Hepático	Hepático
-Estado proteolítico generalizado	4+	3+	1+/2+
-Complicaciones hemorrágicas	4+	4+	4+
-Potencial alérgico	3+	0/1+	0
-Origen	Estreptococo C β-hemolítico	Células embrionarias renales humanas	Tecnología DNA recombinante
-Costo relativo	1+	3+	4+

\* Adaptado de Zaloga GP. The Critical Care Drug Handbook.

**Tabla 2\***  
Resultados de fibrinolisis local en la oclusión vertebrobasilar

	1972-1979 <i>Heparina sistémica</i>	1980-1986 <i>Uroquinasa selectiva</i>	1987-1991 <i>tPA/uroquinasa, microcatéter</i>
-Número de pacientes	22 (100%)	44 (200%)	8/15 (100%)
-Muerte	20 (91%)	29 (65%)	3/6 (40%)
-Sobrevida	2 (9%)	15 (35%)	5/9 (60%)
Déficits:			
-Severo		1 (2,5%)	1/1 (8%)
-Moderado	1 (4,5%)	13 (29%)	1/5 (26%)
-Leve	1 (4,5%)	1 (2,5%)	3/3 (26%)

\*Adaptado de Zeumer y colaboradores, Clínicas Neurológicas.

firmará la posición de la punta del catéter. Los pasos siguientes dependerán del protocolo utilizado y de las preferencias del médico que realiza el procedimiento. Zeumer ha propuesto el uso del siguiente protocolo: se infunden dos jeringas de 50 cc, cada una con 10 mg de tPA, en 120 minutos. Nuestra preferencia ha sido utilizar uroquinasa, usualmente en dosis de 5.000 UI por minuto hasta la recanalización del vaso, o hasta alcanzar aproximadamente 1.500.000 UI. Nuestra práctica es repetir la angiografía varias veces para certificar la permeabilidad del vaso y la necesidad o no de administrar más uroquinasa. Hemos empezado a utilizar Doppler transcraneano (DTC) para el monitoreo de los efectos hemodinámicos del tratamiento fibrinolítico. Para el territorio carotídeo, la infusión debería ser hecha dentro de las 2 horas del inicio de los síntomas para la circulación retiniana y vertebrobasilar. La opinión de nuestro grupo es que el apoyo hemodinámico agresivo debería permitir la ventana terapéutica hasta las 12 horas. Finalmente, la terapéutica auxiliar mediante angioplastia podría llegar a ser necesaria en algunos casos.

#### Cuidados preprocedimiento

Hay diferencias significativas entre las estrategias a usar antes y después de la fibrinolisis. El objetivo previo a la recanalización es proveer apoyo hemodinámico suficiente para permitir la preservación más amplia posible de la zona de penumbra isquémica,

aprovechando la microcirculación colateral. Nuestra técnica para lograrlo es producir un estado hipervolemico y una hipertensión moderada. El uso de suspensiones coloides, suplementadas a veces con vasopresores, puede ser de utilidad. El papel de los agentes citoprotectores en esta situación no es muy conocido, pero esperamos que lleguen a ser parte del algoritmo terapéutico.

#### Cuidados posprocedimiento

Nuestro objetivo inmediato posreperusión es cambiar el estado hemodinámico del paciente a uno de normovolemia y normotensión, dado que no es necesario forzar la microcirculación, y porque el estado previo puede incrementar el riesgo hemorrágico. Además, todos estos pacientes deben ser trasladados a una unidad de cuidados intensivos. Generalmente dejamos colocado el introductor femoral y lo usamos para controlar la tensión arterial. El alivio del dolor puede ser necesario durante y al cabo del procedimiento y preferimos el uso de fentanil. Los anticoagulantes (heparina) no son utilizados inmediatamente; en realidad el goteo es comenzado una vez que el KPTT disminuye a 100 segundos (medido cada media hora). A los 3-5 días se repite la angiografía para certificar la permeabilidad del vaso.

#### Resultados en oclusiones vertebrobasilares

De las oclusiones de la arteria basilar, los dos ter-

**Tabla 3\***  
Resultados de fibrinolisis local intraarterial (tPA) en la oclusión del territorio carotídeo

Evolución Déficit neurológico	Casos	Tipos				Recanalización		
		I	II	III	M	Completa	Incompleta	No
Leve	9	1	6	2		9		
Moderado	4			3	1	1	3	
Severo	2		1	1			1	1
Muerte	5		1		4		3	2

\*Adaptado de Zeumer y colaboradores, Clínicas Neurológicas.

cios tienen síntomas progresivos en las primeras horas. La arteriografía de emergencia puede mostrar oclusión arterial parcial o completa. En la Tabla 2 se observan los resultados obtenidos por Zeumer y colaboradores. (3, 4) Comparando la efectividad de esta técnica con los resultados del uso de heparina sola, las diferencias son de una magnitud tal que se impone una evaluación amplia de esta modalidad terapéutica.

#### Resultados en oclusiones del territorio carotídeo

Zeumer y colaboradores (5) han publicado sus resultados separando los diferentes sitios ocluidos de la carótida, incluyendo la oclusión del ostium de la arteria carotídea anterior (tipo I), la oclusión embólica de la arteria cerebral media (ACM) (tipo II), la oclusión de una rama mayor de la ACM (tipo III) o embolias múltiples (tipo M). La experiencia de ese grupo de investigadores con el uso de tPA para el tratamiento de las oclusiones del territorio carotídeo está resumida en la Tabla 3. El éxito relativo de este grupo no es exclusivo y otros autores han publicado trabajos acerca de la utilización práctica de las inyecciones intraarteriales de uroquinasa para las oclusiones de la arteria cerebral media. (6)

#### COMPLICACIONES

La complicación más común y temida de la fibrinólisis intraarterial es la hemorragia intracerebral. Aunque es un evento probable, es también posible identificar algunos factores de riesgo de hemorragias. En el territorio vertebrobasilar, si la tomografía computada muestra infarto del tronco cerebral, las hemorragias son más probables. En el territorio carotídeo, si el tratamiento es comenzado más allá de las 6 horas, el riesgo de hemorragias también aumenta. Las hemorragias menores, del tipo de las que suceden en el sitio de punción, pueden usualmente resolverse sin mayores inconvenientes.

Aún en los pacientes que presentan hemorragias intracerebrales no siempre aparecen síntomas de empeoramiento.

#### SUMMARY

#### INTRA-ARTERIAL FIBRINOLYSIS IN THE TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

**The use of intra-arterial fibrinolytic therapy for acute ischemic stroke represents a major step towards the more effective emergency management of a condition that deserves the close attention of neurologists and neurosurgeons. Techniques and devices for selective cerebral catheterization continue to evolve, and experience in the utilization of these procedures advances rapidly. The future is yet to show us the full application of this methodology in the management of patients with ischemic stroke.**

*Key words* Intraarterial thrombolysis - Thrombolysis in stroke

#### BIBLIOGRAFIA

1. Brott TG, Haley EC, Levy DE y col. Urgent therapy for stroke. Part. I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992; 23: 632-640.
2. Haley EC, Levy DE, Brott TG y col. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* 1992; 23: 641-645.
3. Zeumer H, Freintag HJ, Grzyska U y col. Local intraarterial fibrinolysis in acute vertebrobasilar occlusion. Technical developments and recent results. *Neuroradiology* 1989; 31: 336-340.
4. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR* 1993; 4: 401-404.
5. Zeumer H, Hundgen R, Ferbert A y col. Local intraarterial fibrinolytic therapy in inaccessible internal carotid occlusion. *Neuroradiology* 1984; 26: 315-317.
6. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T y col. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* 1988; 19: 802-812.