

**FIBRINOLISIS INTRAVENOSA EN EL ICTUS
ISQUÉMICO: EFECTIVIDAD,
SEGURIDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS.**

PROYECTO FIN DE MÁSTER

Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Autor: Natalia Hernando Quintana

Tutor: Dr. José Ramón Ara Callizo

Julio 2012

ÍNDICE

1- Introducción

2- Hipótesis

3- Objetivos

4- Material y métodos

- a. Pacientes
- b. Método
- c. Variables a estudio
- d. Grupos a estudio
- e. Análisis estadístico

5- Resultados

- a. Características de la muestra y variables resultado
 - i. Estudio descriptivo
 - ii. Estudio analítico
- b. Estudio de factores relacionados con las variables resultado

6- Discusión

- a. Limitaciones del estudio
- b. Conclusiones

7- Bibliografía

8- Anexo I

INTRODUCCIÓN

El ictus es una enfermedad de gran impacto en la vida personal y social. Constituye la primera causa de muerte entre las mujeres y la segunda en el total de la población. Es, además, la segunda causa de demencia y la primera de discapacidad en personas adultas¹.

En las últimas décadas se han potenciado las investigaciones que tratan de conocer la fisiopatología del ictus con el fin de desarrollar estrategias terapéuticas que consigan disminuir el volumen de la lesión y mejorar el pronóstico funcional de estos pacientes. Muchos de estos avances se han aplicado a la fase aguda del ictus.

Cuando se produce la oclusión de un vaso cerebral aparece un área de necrosis que no es recuperable pero en torno a ésta existe una zona con una irrigación precaria que todavía es recuperable si conseguimos reperfundir el vaso, conocida como “área de penumbra isquémica”. A medida que pasa el tiempo el área de necrosis aumenta disminuyendo el área potencialmente recuperable por lo que es un fenómeno tiempo dependiente.

Para conseguir reperfundir el vaso ocluido en la fase aguda del ictus se han desarrollado técnicas como la embolectomía mecánica, la fibrinólisis intraarterial y fibrinólisis intravenosa.

Este trabajo versará sobre la fibrinólisis intravenosa y los resultados de su aplicación en la práctica clínica diaria

Los primeros estudios sobre la aplicación de fármacos fibrinolíticos en el tratamiento del infarto cerebral isquémico datan de 1960-1965² empujados por los resultados obtenidos previamente al aplicarlo como tratamiento en el infarto agudo de miocardio. En torno a 1976 creció la incertidumbre sobre la utilización en la fase aguda del ictus ya que se vio que aumentaban la incidencia de hemorragia cerebral³. Fue en la década de los 80 cuando apareció el concepto de “ventana terapéutica”, en qué momento debe aplicarse la medicación para que esta sea eficaz sin aumentar el riesgo de hemorragia. En 1995 se publicó el estudio americano NINDS⁴ que fue el primero en demostrar que al aplicar la alteplasa a dosis de 0,9mg/kg de peso (el 10% en bolo y el 90% en una perfusión continua a pasar en una hora), en las 3 primeras horas del inicio del ictus se conseguía un mejor pronóstico funcional a los 3 meses del evento con respecto al grupo de pacientes que no recibieron dicho tratamiento. Gracias a este estudio quedó aprobada su utilización en E.E.U.U. y fueron apareciendo otros estudios que aprobaron su utilización de forma progresiva en diversos países.

En Europa la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) aprobó la utilización de esta medicación en 2002 con dos condiciones; la primera que los pacientes tratados fueran incluidos en un estudio observacional para valorar la seguridad del tratamiento en la práctica clínica al aplicarse antes de las 3 horas del comienzo de los síntomas (estudio SITS-MOST), y la segunda iniciar un nuevo estudio sobre la aplicación del tratamiento más allá de las 3 primeras horas (estudio ECASS III).

Los resultados del estudio SITS-MOST se publicaron en 2007⁵, fue un estudio observacional, prospectivo en el que se reclutaron 6.483 pacientes, de 14 países de la Unión Europea (junto con Noruega, Islandia y Suiza) participando 285 centros. Este estudio demostró que el 55% de los pacientes que recibieron alteplasa en las 3 primeras horas (a dosis de 0,9mg/kg de peso (el 10% en bolo y el 90% en una perfusión continua a pasar en una hora) fueron independientes a los 3 meses, el 39% habían tenido una recuperación completa a los 3 meses, el 11,3% habían fallecido y el 7,3% habían presentado una hemorragia cerebral espontánea, quedando demostrada su efectividad al compararse con un grupo de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, previamente seleccionado.

Los resultados del estudio ECASS III se publicaron en 2008⁶ donde se demostró que su aplicación entre las 3 horas y las 4 horas y media mejoraba los resultados clínicos a los 3 meses, y aunque la incidencia de hemorragia intracerebral sintomática era más alta no superaba de forma significativa la observada en los pacientes tratados en las primeras 3 horas ni aumentaba la mortalidad.

Desde la publicación de estos estudios los criterios de exclusión para la aplicación del tratamiento han sufrido modificaciones tendiendo cada vez más a eliminar aquellos que no han demostrado clara contraindicación (edad superior a 80 años, diabetes y antecedentes de ictus previo).

A pesar de la ampliación de los tiempos para la aplicación del tratamiento se ha visto en estudios sucesivos que los resultados son tiempo dependientes, es decir, que cuanto antes realicemos la fibrinólisis mejores serán los resultados obtenidos^{7,8}. Según los estudios previos el número de pacientes que es necesario tratar para evitar una muerte o dependencia es de 2-3 cuando se aplica en los 90 primeros minutos desde el inicio del ictus, y aumenta de forma progresiva con el tiempo de tal manera que pasa a ser de 14 cuando se aplica entre las 3 horas y las 4,5 horas. De aquí surgió la idea de que “tiempo es cerebro”, dando a entender que no debemos demorar su aplicación.

El Hospital Universitario Miguel Servet entró a formar parte del estudio SITS-MOST en Enero de 2005 y desde entonces se aplica dicho tratamiento como parte de la práctica clínica diaria. Desde la publicación del estudio ECASS III se aplica el tratamiento a pacientes menores de 80 años que lleven entre 3 horas y 4 horas y media desde el inicio de los síntomas. Con los nuevos datos se aplica también a pacientes de más de 80 años que no lleven más de 3 horas de evolución.

Este trabajo revisará los pacientes a los que se les ha aplicado el tratamiento desde Enero de 2005 hasta Septiembre de 2011 en el Hospital Universitario Miguel Servet, para determinar los resultados funcionales y la incidencia de complicaciones en función del tiempo transcurrido hasta la aplicación del tratamiento o si se ha producido un fenómeno de procrastinación (retraso en la aplicación del tratamiento) desde la publicación del estudio ECASS III.

HIPÓTESIS

La ampliación de criterios de inclusión para la fibrinólisis intravenosa en el ictus isquémico no implica peor resultado funcional del paciente ni mayor riesgo de complicaciones.

OBJETIVOS

- Evaluar la efectividad de la fibrinólisis intravenosa en nuestra población.
- Determinar la seguridad de la fibrinólisis intravenosa en nuestra población.
- Comprobar si existen diferencias significativas en los parámetros de efectividad, seguridad y mortalidad en dependencia del tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento y de la edad.
- Determinar si se ha producido un fenómeno de procrastinación en la aplicación del tratamiento a lo largo de los años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo.

Pacientes

- Criterios de Inclusión

1. Cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión para la realización de fibrinólisis intravenosa del Protocolo Ictus del Hospital Universitario Miguel Servet, basado en las guías de la AHA/ASA y SITS MOST. (Ver Anexo 1)
2. Realización de la fibrinólisis en el Hospital Miguel Servet.
3. Edad ≥ 18 años.

- Criterios de exclusión

1. Pacientes a los que se les realizó la fibrinólisis en otros centros hospitalarios y posteriormente fueron trasladados a nuestro centro.

- Duración del estudio

- Desde el 1 de Enero del 2005 hasta el 31 de Diciembre del 2011.

- Ámbito del estudio

- Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, que pertenece al Sector II de Salud de Aragón. Este sector presta asistencia sanitaria directa a 400.000 habitantes y es centro de referencia para otros 400.000 personas más.

Método

- Sistemas de localización:
 - La localización de los pacientes se ha realizado a partir de la base de datos de la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología y de las bases de datos del Servicio de Documentación y Archivos del HUMS.
- Criterios de diagnóstico:
 - Se han utilizado los criterios OCSP (Oxfordshire Stroke Project Classification), TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) y los del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico y la clasificación del ictus.
 - Para el diagnóstico de sangrado intracerebral sintomático se han seguido los criterios del SIST MOST (hemorragia parenquimatosa local o remota tipo 2 (colecciones de sangre que ocupan más del 30% del área infartada con efecto ocupante de espacio importante) en la TC craneal post tratamiento de las siguientes 22-36 horas, combinado con un deterioro neurológico de 4 puntos o más de la escala NIHSS basal o de la menor puntuación entre la basal y las siguientes 24 horas al tratamiento, o que haya desembocado en muerte).
- Evaluación de la gravedad del ictus:
 - Se ha determinado mediante la Escala de Ictus del NIH (NIHSS, National institute of Health Stroke Scale)
- Evaluación funcional:
 - Se ha realizado mediante la Escala de Rankin modificada (escala de 7 puntos, siendo 0 paciente asintomático y 6 muerte)

Variables a estudio

Se seleccionaron tres variables resultado

- Pronóstico, medido según la escala Rankin modificada medida a los 3 meses del evento. Consideramos buen pronóstico los valores 0,1 y 2 de la escala.
- Mortalidad a los 3 meses.
- Sangrado intracerebral sintomático.

Se recogieron las siguientes variables explicativas:

- Edad
- Sexo
- Tiempo desde inicio de clínica a fibrinolisis
- Tiempo puerta aguja (tiempo desde llegada al hospital a realización de fibrinólisis)
- Necesidad de tratamiento antihipertensivo en Urgencias
- Hipertensión previa
- Tensión arterial sistólica y diastólica en Urgencias
- Diabetes previa
- Glucemia en Urgencias
- Dislipemia
- Tratamiento previo para la dislipemia
- NIHSS en Urgencias
- NIHSS a las 24 horas
- Ex fumador
- Fumador
- Toma de antiagregantes
- Toma de anticoagulantes
- Antecedente de arritmia embolígena
- Antecedente de cardiopatía isquémica
- Antecedente de AIT (accidente isquémico transitorio)
- Antecedente de ictus
- Diagnóstico topográfico según la OCSP⁹
- Diagnóstico etiológico según la clasificación TOAST¹⁰

Grupos de estudio

Los pacientes se dividieron en tres grupos según los criterios clásicos y los que consideramos nuevos criterios:

- Criterios clásicos: pacientes menores de 80 años y que reciben tratamiento dentro de las tres primeras horas desde la instauración de la clínica.
- Criterios nuevos:
 - o Pacientes menores de 80 años que reciben tratamiento entre las tres y cuatro horas y media desde la instauración de la clínica.
 - o Pacientes de 80 años o mayores de esa edad.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS versión 15.

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra, incluyendo las variables descritas anteriormente. Se calculó la media y la mediana como medidas de tendencia central y los intervalos de confianza para la media con un nivel de confianza del 95%. Para las variables cualitativas se emplearon proporciones.

La evaluación de posibles relaciones entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba de Chi Cuadrado con corrección de continuidad y prueba exacta de Fisher según haya sido necesario.

En el caso de una variable cualitativa y otra cuantitativa se han utilizado pruebas paramétricas como el Análisis de la Varianza o la prueba T de Student, o bien pruebas no paramétricas como la de Kruskal-Wallis, en dependencia del cumplimiento de los criterios de normalidad y homogeneidad de varianzas de las variables cuantitativas.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante, respecto a las tres variables resultado (pronóstico, mortalidad y sangrado intracerebral sintomático) para identificar variables predictoras independientes.

El nivel de significación $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativos en todas las comparaciones.

RESULTADOS

CARÁCTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y VARIABLES RESULTADO

Estudio descriptivo

Se incluyeron 281 pacientes en el periodo estudiado. La distribución anual de las fibrinólisis se muestra en la figura 1.

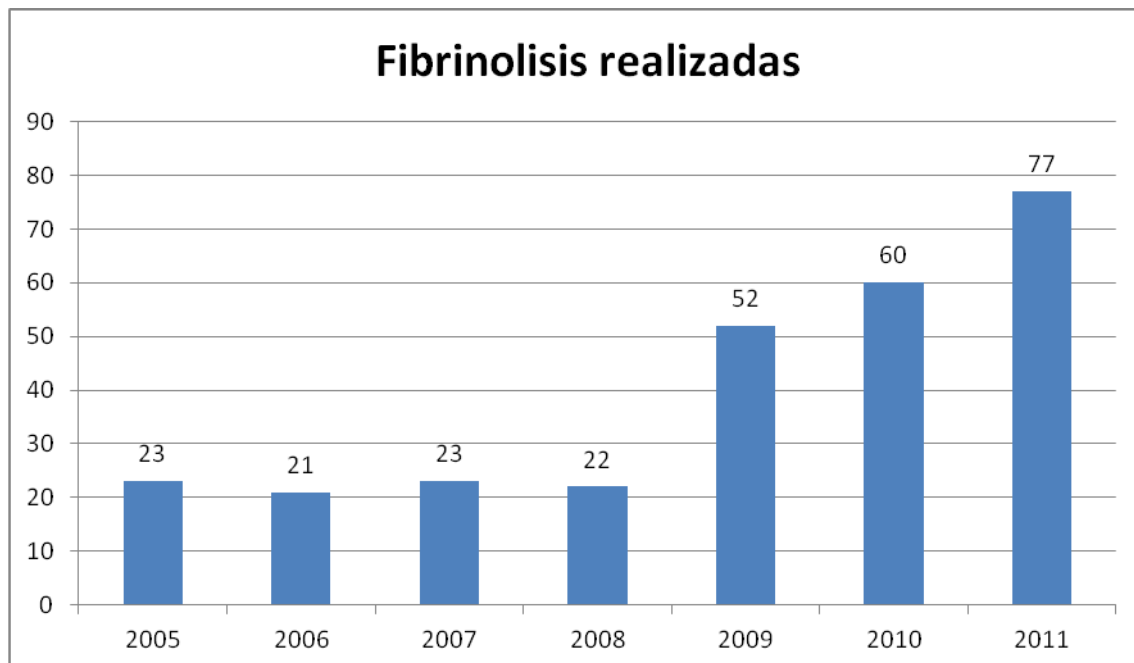


Figura 1. Distribución anual de fibrinólisis intravenosas realizadas.

Los datos demográficos de la muestra, tanto de forma global como distribuida en los tres grupos de estudio se reflejan en la tabla 1.

VARIABLE	GENERAL (n=281)	< 80 Y < 3h (n=159)	<80 y 3-4,5h (n=45)	≥ 80 (n=62)
Edad (mediana) (media)IC95%	74 70,1 (68,6-71,6)	70 66,8 (65,1-68,4)	66 65 (61,6-68,4)	84 84 (83,2-84,8)
Sexo	M:118/V:163 (42%/58%)	M:63/V:96 (40%/60%)	M:30/V:16 (65%/35%)	M:35/V:28 (56%/44%)
Tiempo puerta-aguja (mediana) (media)IC95%	71,5 73,7 (70,5-76,9)	70 71,7 (67,9-75,5)	68,50 73,3 (63,9-82,7)	77 79,9 (73,7-86,0)
Tiempo fibrinólisis (mediana) (media)IC95%	150 147,2 (142,4-152)	135 131,9 (127,5-136,4)	195 202,3 (195-209,7)	150 143,9 (135,4-152,2)
NIH previo (mediana) (media)IC95%	13 14 (12,3-15,6)	14 14,9 (12,1-17,6)	11 11,3 (9,5-13,1)	14 13,9 (12,3-15,5)
NIH 24h (mediana) (media)IC95%	7 9,1 (8,1-10)	7 8,4 (7,3-9,5)	7 10,1 (7,6-12,7)	7 9,9 (7,5-12,2)
Rankin al alta (mediana)	4	3	4	4
Rankin a los 3 meses (mediana)	3	2	3	3
Tensión arterial (mediana)/(media)IC95%: TAS TAD	156/156,5 (152,6-160,4) 88/87,8 (85,4-90,2)	156/156,2 (151,1-161,3) 88/87,3 (84,2-90,4)	154,5/155,2 (143,9-166,5) 90,5/91,5 (86,3-96,7)	159/160,1 (152-168,3) 85/87,6 (81,4-93,8)
Glucemia basal (mediana) (media)IC95%	123,5 134,7 (128,3-141)	117 127,6 (121,1-134,0)	137 145,2 (121,7-168,8)	137,5 142,8 (130,1-155,4)
Sangrado intracerebral sintomático	10 (3,6%)	3 (1,9%)	3 (6,7%)	4 (6,3%)
HTA	154 (61,4%)	86 (57,0%)	24 (64,9%)	37 (67,3%)
DM	45 (17,6%)	24 (15,7%)	12 (31,6%)	8 (14,0%)
DLP	69 (27,1%)	46 (30,1%)	9 (24,3%)	9 (15,8%)
Arritmia embolígena	86 (34,5%)	46 (30,5%)	7 (18,4%)	31 (57,4%)
Cardiopatía isquémica	37 (14,9%)	21 (13,8%)	9 (23,1%)	8 (14,8%)
Necesidad de tto antiHTA	33 (13,8%)	18 (12,2%)	8 (23,5%)	7 (13,7%)
Exfumador	68 (32,1%)	51 (35,4%)	10 (35,7%)	3 (8,6%)
Fumador	43 (19,9%)	32 (21,9%)	7 (25,0%)	2 (5,4%)
Tto previo con anticoagulantes	8 (3,3%)	2 (1,3%)	0 (0,0%)	5 (9,4%)
Tto previo con antiagregantes	96 (38,6%)	52 (34,4%)	16 (42,1%)	26 (48,1%)
Tto previo para DLP	55 (22,3%)	38 (25,2%)	11 (28,9%)	6 (11,1%)
AIT previo	25 (10%)	19 (12,5%)	1 (2,6%)	5 (9,3%)
Ictus previo	25 (10,1%)	13 (8,6%)	5 (13,5%)	7 (13,0%)
Diagnóstico topográfico TACI PACI LACI POCI	150 (55,4%) 82 (30,3%) 25 (9,2%) 14 (5,2%)	84 (53,2%) 48 (30,4%) 14 (8,9%) 12 (7,6%)	21 (47,7%) 16 (36,4%) 6 (13,6%) 1 (2,3%)	39 (66,1%) 16 (27,1%) 3 (5,1%) 1 (1,7%)
Diagnóstico etiológico Aterotrombótico Cardioembólico Lacunar Indeterminado Infrecuente	102 (37,8%) 100 (37,0%) 17 (6,3%) 50 (18,5%) 1 (0,4%)	65 (41,1%) 52 (32,9%) 10 (6,3%) 30 (19,0%) 1 (0,6%)	17 (38,6%) 12 (27,3%) 5 (11,4%) 10 (22,7%) 0	18 (30,5%) 33 (56,0%) 1 (1,7%) 7 (11,9%) 0

Tabla 1. Datos demográficos de la muestra. Se tuvieron en cuenta para los cálculos las pérdidas de cada variable.

TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. DLP: dislipemia. TACI: total anterior circulation infarction. PACI: partial anterior circulation infarction. LACI: lacunar infarction. POCI: posterior circulation infarction.

En el análisis de los grupos se excluyeron 15 pacientes bien por falta de datos, bien por violaciones de protocolo. Se analizaron 159 pacientes con menos de 80 años y que habían recibido el tratamiento en las primeras 3 horas, 45 pacientes menores de 80 años que habían recibido el tratamiento entre 3 y 4 horas y media desde el inicio de la clínica y 62 pacientes mayores de 80 años con menos de 3 horas desde el inicio de la clínica hasta la realización de la fibrinólisis.

A nivel global, la media de edad fue de 70,10 años, con un predominio masculino (58% vs 42%). La mediana de tiempo en recibir el tratamiento fue de 150 minutos, siendo la mediana del tiempo puerta-aguja de 71,5 minutos. El NIH previo fue de 13 (mediana) y a las 24 horas fue 7. La mediana del Rankin al alta fue de 4 y a los tres meses de 3. La topografía de ictus más frecuente fue el TACI y la etiología más frecuente la causa aterotrombótica (37,8%) (Figuras 2 y 3).

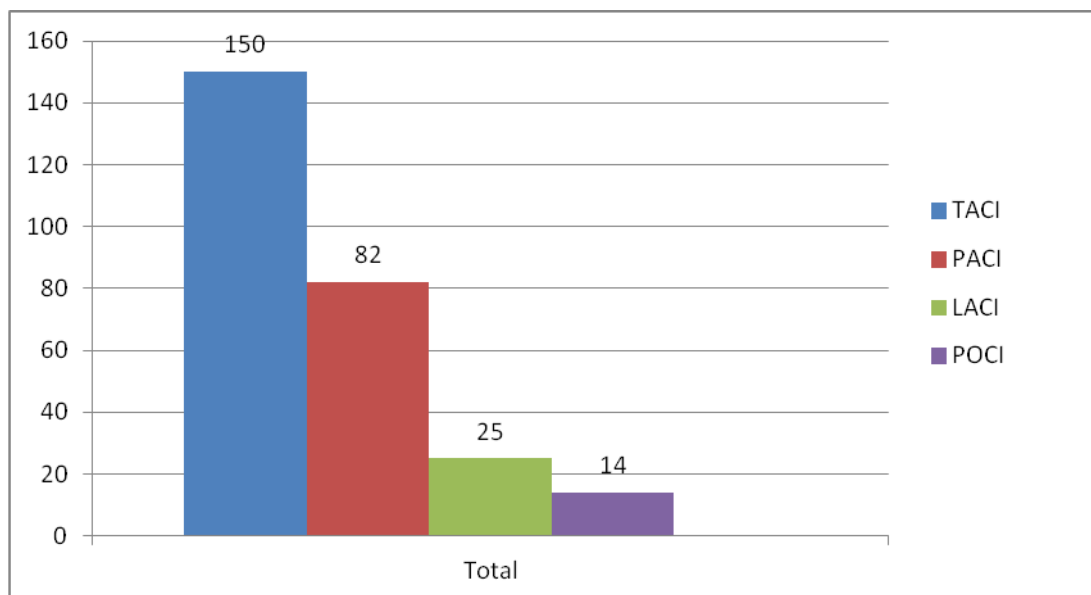


Figura 2. Diagnósticos topográficos de la población global

TACI: total anterior circulation infarction. PACI: partial anterior circulation infarction. LACI: lacunar infarction. POCI: posterior circulation infarction.

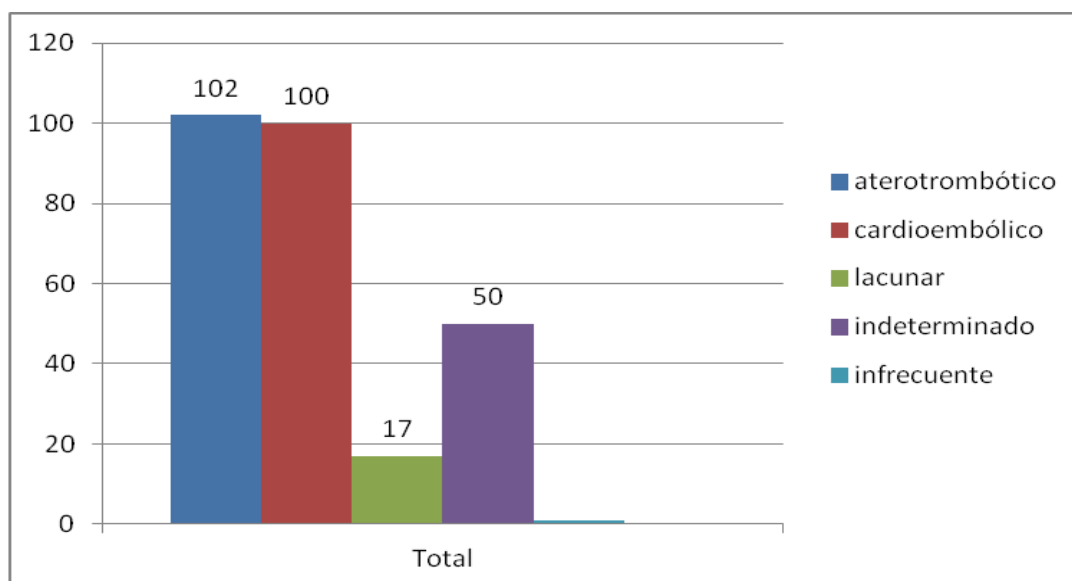


Figura 3. Diagnósticos etiológicos de la población global.

En el grupo de menores de 80 años y menos de tres horas, la mediana del tiempo puerta aguja fue similar (70 minutos) a los otros dos grupos, mientras que el tiempo hasta fibrinólisis se redujo a 135 minutos. Los datos de mediana de NIH fueron los mismos que en toda la población, sin embargo en el Rankin al alta y a los 3 meses se observa una mejoría (3 y 2 respectivamente). El diagnóstico topográfico más frecuente fue el TACI (53,2%) y la etiología más frecuente la aterotrombótica (53,2%).

En el grupo de menores de 80 años y entre tres y cuatro horas y media, el tiempo puerta- aguja se mantuvo similar (68,5 minutos). La mediana de tiempo hasta fibrinólisis fue de 195 minutos. El NIH previo resultó inferior (11) pero a las 24 horas la mediana fue de nuevo de 7. Los datos de Rankin en cuanto a medianas se superponen a la población global. El diagnóstico topográfico más frecuente fue de nuevo el TACI (47,7%) y la etiología más frecuente la aterotrombótica (38,6%).

En el grupo de mayores de 80 años, la mediana de tiempo puerta aguja se mostró ligeramente superior (77 minutos) y la mediana de tiempo hasta fibrinólisis se superpuso a la población global. Los datos de NIH fueron los mismos que para los menores de 80 años y menos de tres horas, sin embargo las medianas de Rankin al alta y a las 24 horas fueron de 4 y 3 puntos respectivamente. En este grupo el diagnóstico topográfico correspondió de nuevo al TACI (66,1%), por el contrario, a diferencia de los otros grupos, la etiología más frecuente fue la cardioembólica (56%).

Estudio analítico

Características de la muestra

Al comparar las características de los tres grupos a estudio (tabla 1) se hallaron diferencias significativas en las siguientes variables: glucemia basal, siendo superior en los grupos de mayores de 80 años y más de tres horas de evolución desde inicio de síntomas ($p=0,036$), presencia de arritmia embolígena ($p=0,042$) con un 18,4% en el grupo de entre 3 y 4 horas y media frente a los otros dos que presentaban porcentajes superiores (menos de 3 horas 30,5% y mayores de 80 años 57,4%), antecedente de hábito tabáquico ($p=0,007$), poco frecuente en mayores de 80 años (8,6%) y tratamiento previo con anticoagulantes ($p=0,006$), no encontrando ningún paciente en el grupo de más de tres horas y 2 pacientes en el de menos de 80 años y menos de tres horas (1,3%).

Variables resultado

1- Pronóstico:

Se consideró buen pronóstico a los pacientes que a los tres meses presentaban una puntuación en la escala Rankin modificada de 0, 1 o 2. Los mejores resultados se obtuvieron en el grupo de menores de 80 años y menos de 3 horas de evolución y los peores en el grupo de entre 3 y 4 horas y media de evolución. Figura 4.

No se identificaron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.102$)

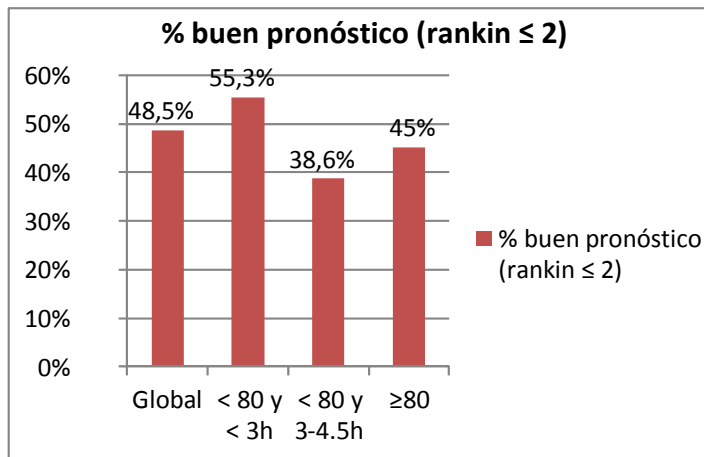


Figura 4. Datos de buen pronóstico (Rankin ≤ 2)

2- Mortalidad:

Se calculó a través de la escala Rankin modificada, siendo 6 resultado de muerte. El grupo con mayor mortalidad fue el de mayores de 80 y el de menor, el de menores de 80 y menos de 3 horas de evolución (figura 5).

Se hallaron diferencias significativas ($p=0.011$), con mayor frecuencia de muerte en el grupo de mayores de 80 años.

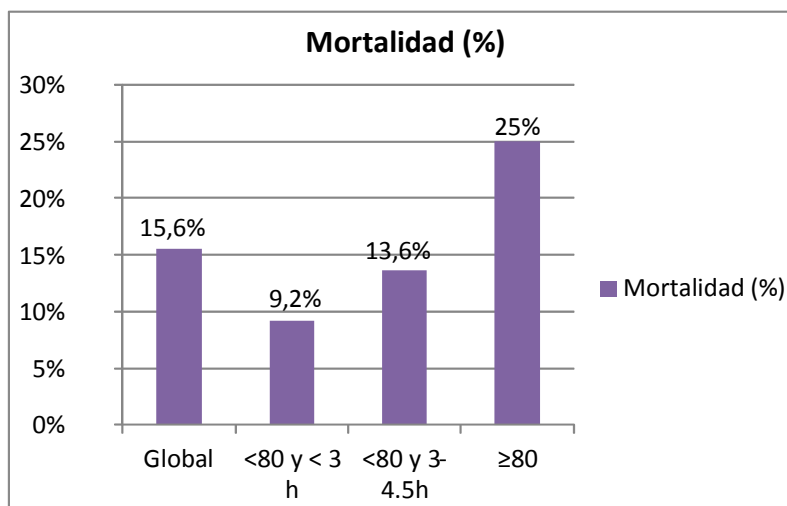


Figura 5. Datos de mortalidad

No hubo grandes diferencias entre los porcentajes de fallecidos durante el ingreso y una vez dados de alta. Figura 6.

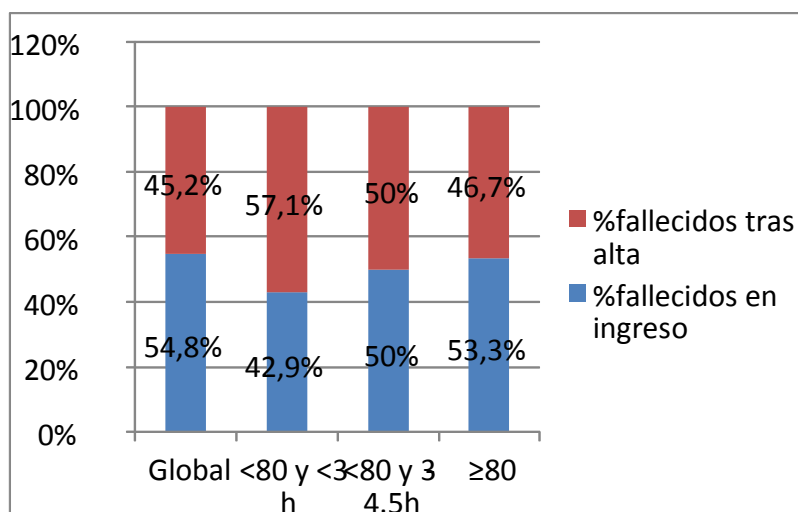


Figura 6. Porcentaje de pacientes fallecidos en ingreso vs fallecidos tras alta.

3- Sangrado intracerebral sintomático:

Tan solo 10 pacientes de toda la muestra padecieron una hemorragia intracerebral sintomática. La mayoría de ellos se encontraban en los grupos de mayores de 80 años y entre 3 horas y 4 horas y media de evolución (figura 7).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.142$)

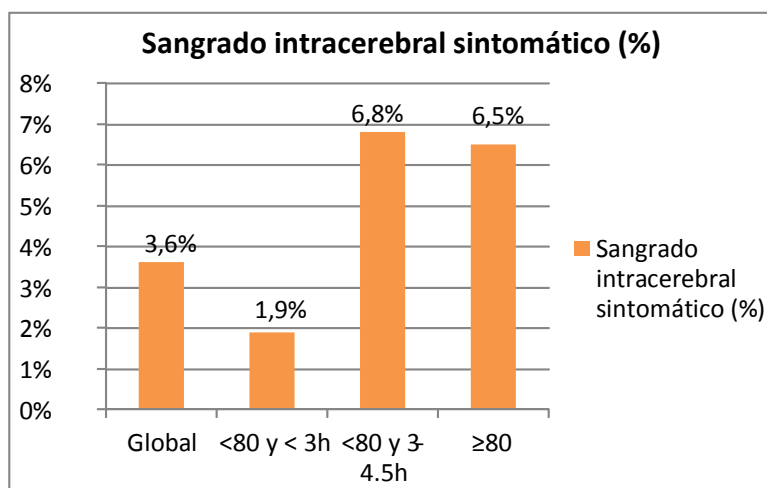


Figura 7. Datos de sangrado intracerebral sintomático.

El 40 % de los pacientes que presentaron sangrado sintomático fallecieron durante el ingreso. Figura 8.

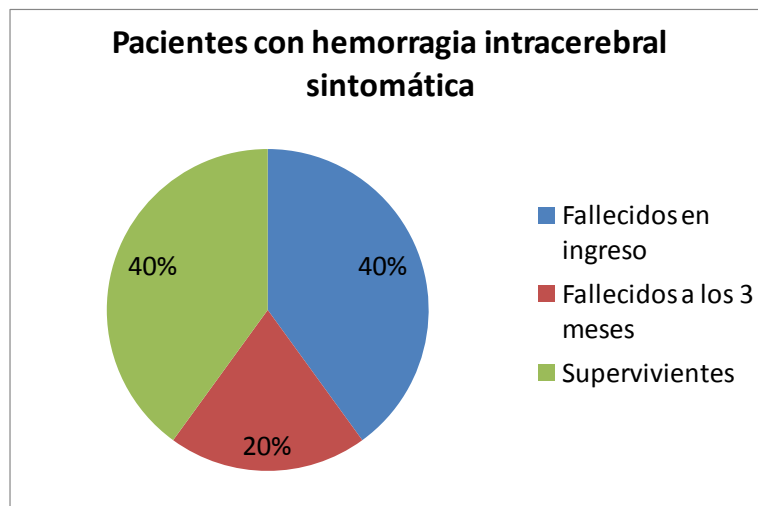


Figura 8. Pacientes con sangrado sintomático fallecidos en ingreso vs fallecidos tras alta.

ESTUDIO DE FACTORES RELACIONADOS CON LAS VARIABLES RESULTADO

Análisis bivariante

Se realizó análisis bivariante con cada variable resultado para cada variable explicativa.

1- Pronóstico:

Se encontraron como variables relacionadas de forma estadísticamente significativas con un buen pronóstico el diagnóstico topográfico, siendo el TACI un cuadro asociado a mal pronóstico y los cuadros clasificados como PACI, LACI y POCI asociados a buen pronóstico ($p=0,000$). A menor NIH tanto previo a la fibrinólisis ($p=0,000$) como a las 24 horas ($p=0,000$) más probabilidad de buen pronóstico.

2- Mortalidad:

Se encontró una mayor mortalidad si existía cardiopatía isquémica ($p=0,029$). Los cuadros clasificados como TACI se asociaron a mayor mortalidad ($p=0,014$). A su vez los ictus de origen cardioembólico e indeterminado también se asociaron mayor mortalidad ($p=0,017$), al igual que presentar mayor NIH a las 24 de la fibrinólisis ($p=0,000$) y tener más edad ($p=0,046$).

3- Sangrado intracerebral sintomático:

Presentar un NIH a las 24 horas más elevado se asoció a mayor riesgo de sangrado ($p= 0,000$). Sin embargo, tener una tensión arterial diastólica en Urgencias más elevada se asoció a menor riesgo de sangrado ($p=0,002$).

Análisis multivariante de regresión logística

Se realizó este estudio, por el método “por pasos hacia adelante”, consecutivamente para las tres variables resultados teniendo en cuenta las variables que habían resultado significativas en el análisis bivariante y que presentaban suficientes datos como para no sesgar el análisis, así como variables que en otros estudios hubieran demostrado asociación significativa.

1- Pronóstico:

a. Se seleccionaron las siguientes variables:

- i. Edad
- ii. Tiempo desde inicio de clínica a fibrinólisis
- iii. NIH previo a fibrinólisis
- iv. NIH a las 24 horas de la fibrinólisis
- v. Glucemia en Urgencias
- vi. Antecedente de ictus
- vii. Hemorragia cerebral sintomática

b. Resultado: 3 variables resultaron asociadas al pronóstico. El modelo clasificaba correctamente el 83,2 % de los casos.

Variable	Sig	Exp(B)	IC95% inferior para Exp (B)	IC95% superior para Exp (B)
Edad	,046	,965	,932	,999
Tiempo hasta fibrinólisis	,016	,986	,975	,997
NIH a las 24 horas	,000	,738	,681	,800

- i. Presentar mayor edad, mayor tiempo hasta aplicación del tratamiento y un NIH más elevado a las 24 horas de la fibrinólisis se asociaron a peor pronóstico

2- Mortalidad:

a. Se seleccionaron las siguientes variables:

- i. Edad
- ii. Tiempo hasta inicio de fibrinólisis
- iii. NIH previo al tratamiento
- iv. NIH a las 24 horas del tratamiento
- v. Glucemia en Urgencias
- vi. Arritmia embolígena
- vii. Cardiopatía isquémica
- viii. Antecedente de ictus
- ix. Hemorragia cerebral sintomática

b. Resultados: dos variables resultaron asociadas a la mortalidad; el modelo clasifica correctamente el 91,5 de los casos.

Variable	Sig	Exp(B)	IC95% inferior para Exp (B)	IC95% superior para Exp (B)
Edad	,013	1,069	1,014	1,126
NIH a las 24 horas	,000	1,129	1,063	1,198

- i. Tanto presentar una edad mayor como un NIH a las 24 horas más elevado se asociaron con mayor mortalidad.

3- Sangrado intracerebral sintomático:

a. Se seleccionaron las siguientes variables:

- i. Edad
- ii. Tiempo hasta inicio de fibrinólisis
- iii. NIH previo al tratamiento
- iv. Tensión arterial sistólica en Urgencias
- v. Tensión arterial diastólica en Urgencias

b. Resultados: se encontró asociación con una variable. El modelo clasifica correctamente el 96,1 de los casos.

Variable	Sig	Exp(B)	IC95% inferior para Exp (B)	IC95% superior para Exp (B)
Edad	,028	1,131	1,013	1,262

- i. A mayor edad, mayor probabilidad de presentar sangrado.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio arrojan datos respecto a la seguridad y efectividad del uso de la fibrinólisis intravenosa en nuestro medio que nos haría plantearnos la utilidad real del tratamiento en los grupos que corresponden a la ampliación de criterios de inclusión.

Observamos en el análisis descriptivo que el grupo de mayores de 80 años y el de más de tres horas de evolución presentan porcentajes de pronóstico, mortalidad y hemorragia superiores que el grupo de menores de tres horas, y en el análisis multivariante se comprueba que el incremento de edad se asocia tanto con un peor pronóstico como con una mayor mortalidad, y el tiempo transcurrido hasta la fibrinólisis con un peor pronóstico.

La edad y el tiempo de evolución permitido para la aplicación de la fibrinólisis es un tema controvertido que se refleja en la existencia de metaanálisis^{8,11} y varios ensayos clínicos aleatorizados¹² publicados recientemente que intentan contestar a esta pregunta con la mayor precisión posible, sin acabar de concluir de forma definitiva los criterios de tiempo y edad que se deben emplear.

Los estudios iniciales respecto al tratamiento con fibrinólisis se realizaron controlados con placebo. Uno de los estudios más importantes y que se mencionan en la literatura de forma constante es el NINDS⁴, que demostró la seguridad del uso de alteplasa en menos de tres horas de evolución.

En Europa se realizó posteriormente un estudio observacional prospectivo con pacientes menores de 80 años y de menos de tres horas de evolución con el que pretendían confirmar los datos del NINDS, el SITS-MOST⁵. Parte de la muestra presentada forma parte de este estudio siguiendo sus criterios de inclusión y exclusión y utilizando su definición de sangrado intracerebral sintomático. Los datos del estudio respecto al nuestro en su grupo homónimo fueron muy similares (buen pronóstico 55% en ambos casos, mortalidad 11,3 % vs 9,2% en nuestro grupo y sangrado intracerebral sintomático 1,7 % en el SITS-MOST vs 1,9%), siendo su NIH basal media inferior a la nuestra (12 vs 15).

Una revisión de la Cochrane de 2003¹¹ confirmó la utilidad de la fibrinólisis en este grupo de pacientes e indicaba la necesidad de seleccionar bien los pacientes en caso de aplicar en tratamiento más allá de las tres horas o en otros supuestos no reconocidos.

Paralelamente se desarrollaron estudios que intentaban confirmar la utilidad de la fibrinólisis con una ventana terapéutica más amplia. En el caso del ECASS¹³, ECASS II¹⁴ y ATLANTIS¹⁵ se estudiaron pacientes a los que se les realizó la fibrinólisis dentro de las 6 horas de evolución del infarto.

El estudio ATLANTIS no aconsejó el uso de la alteplasa por encima de las tres horas de evolución.

En el ECASS II se dividió a los pacientes según si la fibrinólisis se había realizado en las tres primeras horas, o entre tres y seis horas de evolución. Se encontraron diferencias significativas respecto a placebo en cuanto al pronóstico definido como Rankin menor o igual a 2 con un porcentaje de 54,3% (superior a nuestros resultados, aunque excluyeron a los pacientes mayores de 80 años), sin que hubiera diferencias según el grupo horario. La mortalidad en el grupo entre tres y seis horas que recibió fibrinólisis no difirió de la del grupo que recibió placebo.

El estudio que permitió la utilización de fibrinólítico en menores de 80 años entre las tres y cuatro horas y media de evolución del infarto fue el ECASS III⁶ controlado con placebo. Su porcentaje de buen pronóstico es superior al nuestro para ese grupo (52,4% vs 38,6%) a pesar de utilizar un criterio más estricto (Rankin de 0 o 1) y de tener un NIH previo a fibrinólisis inferior (9 vs 11), con una menor mortalidad (7,7% vs 13,6%). No compararemos el sangrado intracerebral sintomático por utilizar otro criterio para definirlo.

El mismo año se publicó el SITS-ISTR¹⁶, en el que se comparaba una cohorte de pacientes menores de 80 a los que se había realizado fibrinólisis en las tres primeras horas con una cohorte a la que se le había realizado fibrinólisis entre las tres y cuatro horas y media de evolución. Se midieron las mismas variables resultado que en nuestro estudio, los datos de edad y mediana de tiempo hasta fibrinólisis entre los dos estudios fueron similares, pero los porcentajes del grupo de más de tres horas de evolución difirieron respecto a los nuestros (buen pronóstico 58% vs 38,6%, mortalidad 12,7% vs 13,6% y sangrado intracerebral 22% vs 6,8%). No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los tres grupos.

El reanálisis de este estudio¹⁷, así como otras revisiones y metaanálisis publicados¹⁸⁻²¹ al respecto han concluido en apoyar el uso de la terapia en los pacientes menores de 80 años y entre tres y cuatro horas y media de evolución, indicando la posibilidad de mayor sangrado¹⁹ pero aparentemente sin diferencias en mortalidad^{19,21}. En un metaanálisis recientemente publicado se indica que por cada mil pacientes que reciben alteplasa dentro de las 6 primeras horas de evolución 42 pacientes más están vivos e independientes ($\text{Rankin} \leq 2$)²².

La diferencia de nuestros resultados respecto a los estudios publicados se puede explicar por la escasa muestra de la que disponemos para ese grupo. Los resultados obtenidos en la regresión logística nos animan a seguir aplicando la terapia en este grupo de población, apoyado por la amplia bibliografía existente al respecto y refuerzan la idea de que tiempo es cerebro y que la administración de la fibrinólisis debe realizarse lo antes posible para mejorar su eficacia^{8,12,22}.

En cuanto a la edad, la mayoría de los estudios señalados anteriormente, como hemos indicado, no incluyeron pacientes mayores de 80 años. Uno de los primeros estudios en los que se incluyó población mayor de 80 años fue el STARS⁷, donde incluyeron a su vez pacientes tratados por encima de las tres horas. Sus datos generales respecto a los nuestros en cuanto a mediana de tiempo de fibrinólisis (164 vs 150 minutos), NIH basal (13 en ambos casos) y sangrado intracerebral sintomático (aunque no definen que criterio utilizan, 3,3% vs 3,6%) fueron muy similares. Nuestra mediana puerta-aguja fue mejor (71,5 vs 96 minutos). En el análisis multivariante que realizaron para el pronóstico ($\text{Rankin} \leq 2$ al mes, a diferencia de nuestro estudio que lo midió a los tres meses), la edad de 85 años y más jóvenes se asociaba a buen pronóstico.

En el estudio CASES²³, se compararon los grupos de mayores o iguales de 80 años y menores de 80 años de menos de tres horas de evolución. Se encontraron diferencias significativas en el pronóstico (definido como Rankin de 0 o 1), con peores resultados en el grupo de mayores de 80, pero sin diferencias en el sangrado intracerebral sintomático. Al hacer el análisis de regresión logística multivariante se identificó la edad como factor asociado a peor pronóstico pero no a mayor riesgo de sangrado.

Los autores consideraron que dada la mortalidad en pacientes mayores de 80 años con ictus a los que no se había realizado fibrinólisis y dado que no aumentaba el riesgo de sangrado, la utilización del fármaco en este grupo era lícita, con el objetivo de intentar mejorar el pronóstico.

En el metaanálisis publicado por Engelter et al.²⁴ las diferencias entre grupos en cuanto a mortalidad y pronóstico (buen pronóstico definido como Rankin 0 o 1) resultaron ser significativas, pero no lo fueron para sangrado intracerebral sintomático. Ante este resultado, que consideran que puede estar influido por las características basales de la población, consideran razonable realizar ensayos clínicos aleatorizados con placebo en el grupo de población de mayores de 80 años.

Posteriormente, Bhatnagar et al.²⁵, publicaron otro metaanálisis, en el que no encontraban diferencias significativas entre los grupos mayores de 80 años y menores de 80 años para pronóstico y sangrado (definido según en NINDS y ECASS) pero sí para mortalidad (28,3%, en nuestro trabajo 25%), recomendando a su vez ensayos clínicos con este grupo de población.

Finalmente en 2012 se ha publicado un ensayo clínico¹² en el que se han incluido pacientes mayores de 80 años sin verse disminución en el beneficio al aplicar la terapia, apoyado por un metaanálisis²² también de reciente publicación que incluía estudios con pacientes mayores de 80 años y con hasta 6 horas de evolución desde el infarto.

Nuestros datos en este grupo de pacientes son similares a lo publicado, a pesar de que en nuestro caso al realizar el análisis multivariante vemos que el riesgo de sangrado también se asocia a la edad. Esto puede deberse al tamaño muestral y al escaso número de pacientes con sangrado intracerebral sintomático existentes en nuestra población. De nuevo la bibliografía apoya el uso de este tratamiento, por lo que deberemos ampliar nuestro estudio y considerar otras variables que puedan influir en nuestros resultados.

Otro aspecto importante para predecir la eficacia y seguridad de la fibrinólisis es el NIH, que ya ha sido descrito en otros estudios como factor predictor pronóstico y de mortalidad^{7,23,26}. El NIH nos indica la severidad del infarto. La aparición en el análisis bivalente de que los infartos clasificados como TACI se asocian a peor pronóstico y mayor mortalidad está directamente relacionada con el valor del NIH, por tanto decidimos no incluir la clasificación topográfica en el análisis multivariante.

Por último, no existen diferencias significativas en el tiempo puerta aguja de los tres grupos, por lo que podemos concluir que no se ha producido fenómeno de procrastinación.

Limitaciones de nuestro trabajo

- 1- La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva, por tanto la interpretación de resultados debe hacerse de forma cuidadosa.
- 2- En el caso de la cardiopatía isquémica, su definición se ha modificado en los últimos años, por lo que la interpretación de los resultados asociados a la misma debe hacerse con cautela.
- 3- La muestra de los subgrupos puede no ser lo suficientemente amplia para mostrar resultados significativos en algunas variables, que en otros estudios sí se identifican.
- 4- El número de pacientes con sangrado intracerebral sintomático es bajo (solo 10 casos), lo que puede afectar al análisis para encontrar variables relacionadas.

Conclusiones

- 1- La ampliación de criterios de inclusión para la fibrinólisis intravenosa en el ictus isquémico implica un incremento de la mortalidad comparativa en el grupo de mayor edad, por lo que, teniendo en cuenta los datos contradictorios de otras series, son necesarios más estudios controlados para comprobar la efectividad de la fibrinólisis intravenosa en este grupo de pacientes.
- 2- El aumento del tiempo transcurrido hasta realizar la fibrinólisis se asocia a un peor resultado funcional, por lo que se debe insistir en su realización precoz.

- 3- No se ha producido fenómeno de procrastinación con la ampliación de la ventana terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de sanidad asuntos sociales e igualdad. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y política social; 2008 [2012 Jun 18]. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf>.
2. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart J. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism: randomized evaluation of intravenous streptokinase. In: Siekert W, Whisnant JP, eds. Cerebral vascular diseases. New York: Grune & Stratton, 1965:200-13.
3. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, et al. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke* 1976;7:135-42.
4. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333:1581-1587.
5. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W et al. SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369:275-282.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 45 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359:1317-1329.
7. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the standard treatment with alteplase to reverse stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145–50.
8. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP et al. ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363:768-774.
9. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-1526.

10. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke Definitions for use in a multicenter clinical trial TOAST Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24:35-41.
11. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
12. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 May 23.
13. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995 274:1017-1025.
14. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D et al. 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*. 1998; 352:1245-1251.
15. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999; 282 :2019-2026.
16. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K et al. SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-45 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008; 372 :1303-1309.
17. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3- 4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurology* 2010;9:866-874.
18. Hatcher MA, Starr JA. Role of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Ann Pharmacother*. 2011; 45:364-371

19. Carpenter CR, Keim SM, Milne WK, Meurer WJ, Barsan WG, Best Evidence in Emergency Medicine Investigator Group. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke beyond three hours. *J Emerg Med.* 2011; 40:82-92.
20. Cronin CA. Intravenous tissue plasminogen activator for stroke: a review of the ECASS III results in relation to prior clinical trials. *J Emerg Med.* 2010; 38:99-105.
21. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 45 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke.* 2009; 40:2438-2441.
22. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012 May 23.
23. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD, Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77:82682-9.
24. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of \geq 80 versus $<$ 80 years of age--a systematic review across cohort studies. *Age Ageing.* 2006; 35:572-580.
25. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, Guyler P, O'Brien A. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82:712-717.
26. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A et al. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring STudy Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke.* 2008; 39:3316-3322.

ANEXO 1

- **Criterios de inclusión**

1. Pacientes ingresados de sexo masculino o femenino.
2. Edad comprendida entre los 18 y 80 años (a partir de 2009 se empezó a tratar a mayores de 80 años, basándose principalmente en los resultados del NINDS y la guía clínica para el tratamiento del ictus isquémico y del accidente isquémico transitorio de la ESO (European Stroke Organization) de 2008).
3. Diagnóstico de ACV isquémico que provoca un déficit neurológico medible, definido por una afectación del lenguaje, de la función motora, de la capacidad cognitiva, de la mirada, de la visión y/o falta de atención. Se define ACV isquémico como un acontecimiento caracterizado por el inicio brusco de un déficit neurológico focal agudo, que se presume está provocado por una isquemia cerebral, una vez excluida la hemorragia por medio de la TAC
5. Comienzo de los síntomas dentro de las tres horas previas al inicio del tratamiento trombolítico (a partir de 2008 tras la publicación del ECASS III se empezaron a tratar los menores de 80 años con comienzo de los síntomas por debajo de las cuatro horas y media).
6. Síntomas de ACV presentes durante al menos 30 minutos y que no hayan mejorado de forma significativa antes del tratamiento. Los síntomas deben ser distinguibles de los de un episodio de isquemia generalizada (síncope), de una convulsión, o de un trastorno migrañoso.
7. Pacientes que acepten el tratamiento trombolítico y que estén de acuerdo en otorgar su consentimiento informado en lo relativo a la recuperación de los datos y a los procedimientos de seguimiento, de acuerdo con las regulaciones de los países participantes.
8. Voluntad y capacidad de cumplir el protocolo del estudio.

- **Criterios de exclusión**

1. Evidencia de hemorragia intracraneal en la TC.
2. Síntomas iniciados más de 3 horas antes del comienzo de la administración de Alteplasa (rt-PA) (4 horas y media si menor de 80 años a partir de 2008), o casos en los que se desconoce la hora de comienzo de los síntomas.
3. Déficit neurológico escaso, o síntomas que mejoran rápidamente antes e iniciar la perfusión.
4. ACV grave según la valoración clínica (NIHSS>25) y/o infarto > al 33% del territorio de la arteria cerebral media medido con la escala ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score): ≤ 7 contraindicado fibrinólisis
5. Convulsiones al inicio del ACV (si no secundarias al ictus).
6. Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea, incluso si la TAC es normal.
7. Administración de heparina dentro de las 48 horas previas y un tiempo de tromboplastina que supere el límite superior de la normalidad para el laboratorio.
8. Paciente con historia de ACV previo y diabetes concomitante.
9. ACV dentro de los tres meses previos.
10. Plaquetas < a 100.000/mm³.
11. Presión arterial sistólica >185 mmHg o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de un manejo agresivo (medicación i.v) para reducir la PA a estos límites.
12. Glucemia sanguínea < de 50 ó > 400 mg/dl.
13. Diátesis hemorrágica conocida.
14. Pacientes con tratamiento oral anticoagulante, si INR > 1,5.

15. Hemorragia grave o peligrosa manifiesta o reciente.
16. Sospecha o historia conocida de hemorragia intracraneal.
17. Sospecha de hemorragia subaracnoidea o alteración después de haber sufrido una hemorragia subaracnoidea provocada por un aneurisma.
18. Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal).
19. Retinopatía hemorrágica, p.ej., en la diabetes.
20. Masaje cardíaco externo traumático o parto reciente (en los 10 días previos), punción reciente de un vaso sanguíneo no compresible (vena subclavia o yugular).
21. Endocarditis bacteriana, pericarditis.
22. Pancreatitis aguda.
23. Enfermedad gastrointestinal ulcerativa documentada durante los últimos tres meses.
24. Aneurisma arterial, malformación arterio-venosa.
25. Neoplasia con riesgo hemorrágico elevado.
26. Hepatopatía grave, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, varices esofágicas y hepatitis activa.
27. Cirugía mayor o traumatismo importante dentro de los últimos tres meses.