

Trombólisis Endovenosa en ACV Isquémico: Experiencia en un Hospital de Popayán, Cauca

Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: Experience in a Popayán hospital, Cauca

Carlos Fernando Martínez Rubio (1), Jaime Eduardo Rodríguez Orozco (2)

Respetado Dr Diego Rosselli y autores Revista Acta Neurológica Colombiana:

Hemos tenido la oportunidad de revisar el artículo titulado “Trombólisis Endovenosa en ACV Isquémico: Experiencia en un Hospital de Popayán, Cauca” (1). Al respecto queremos realizar una serie de comentarios acerca de la publicación que creemos pueden enriquecer la discusión respecto al papel de la literatura científica en nuestro país, así como sobre el papel de los revisores y editores de las revistas médicas.

La enfermedad cerebrovascular es un grupo de patologías bastante diverso, en el cual los desenlaces tanto a corto como a largo plazo, incluyendo mortalidad, son dependientes de múltiples variables, algunas de ellas potencialmente modificables y otras no. En este estudio se debe resaltar que los tiempos de atención son mejores a los tiempos de atención reportados previamente en la literatura colombiana, especialmente el tiempo puerta aguja de 72 minutos vs 125 minutos (2), aunque no entendemos la decisión de excluir del análisis los pacientes remitidos, pues consideramos que la atención y la definición de la trombólisis no debería afectar la información de los pacientes, dado que al momento de realizarse el traslado, los datos clínicos que se presentan en la publicación ya deberían estar disponibles. A pesar de esto, sigue estando por encima de las recomendaciones internacionales en las cuales se insta a tener tiempos puerta aguja menores a 60 minutos (3), con nuevas recomendaciones enfocadas en disminuir el tiempo a menos de 45 minutos e incluso a menos de 30 minutos idealmente. Al respecto es importante anotar que se trata de entornos en los cuales el abordaje prehospitalario organizado y funcional se convierte en un elemento vital a la hora de lograr estos objetivos, siendo una de las carencias a lograr hacia futuro en nuestro sistema de salud (4).

Nos llamó la atención la no uniformidad de las dosis de alteplase que reportaron en su estudio, que variaron entre 0,6 a 1,1 mg/kg. El estudio ENCHANTED (5) mostró que, aunque la dosis de 0,6 mg/kg está asociada con una tasa menor de sangrado, esta no tiene beneficios en resultados de discapacidad ni muerte a 90 días. Incluso hay estudios que ponen en duda dicha reducción de sangrado intracranial sintomático (6). En cuanto a las dosis más altas de 0,9 mg/kg, hay evidencia de que el riesgo de transformación hemorrágica aumenta de forma lineal con dosis mayores de rt-PA incluso a dosis menores de 0,9 mg/Kg (7). El estudio ECASS-1 manejó pacientes con ACV isquémico de hasta 6 horas de evolución con dosis de rt-PA de 1,1 mg/kg. En este estudio las tasas de sangrado parenquimatoso fueron de 20%, significativamente mayores al grupo placebo (8). Luego de este no se volvieron a hacer estudios grandes con dosis mayores a 0,9 mg/kg de alteplase dado que se considera peligrosamente alto el riesgo de sangrado. Esto probablemente explica parcialmente las tasas elevadas de transformación hemorrágica informadas en su estudio e incluso parcialmente la alta mortalidad (14% vs 8% en la literatura colombiana (2), sin embargo, hay que aclarar que las dosis por kilo no se suelen reportar en las series de casos colombianas, cosa que hay que resaltar del artículo de Coronel et al.

Consideramos que es importante hacer estas anotaciones dado que puede quedar la idea para los lectores del artículo que es viable administrar dosis diferentes a 0,9 mg/kg para hacer trombólisis endovenosa, lo cual no se recomienda de acuerdo con la evidencia actual y en lo cual concuerdan la totalidad de las guías de práctica clínica (9,10)

Sobre este último aspecto nos preocupa que se haya publicado el artículo sin haber hecho una aclaración en este punto, considerando que la literatura científica se debe

(1) Profesor Clínico Asistente Universidad de los Andes. Neurólogo Institucional Fundación Santa Fe de Bogotá. Coordinador Médico Centro de Cuidado Clínico de Ataque Cerebrovascular Fundación Santa Fe de Bogotá.

(2) Médico Universidad de los Andes. Residente de Neurología II. Universidad El Bosque

ceñir a estándares de calidad y también de claridad, siendo esto labor tanto de los autores como de revisores y editores.

Por último, tal como lo anotan en el artículo, instamos a el desarrollo de un “código acv” en las instituciones, dado que está demostrado que mejora tiempos de atención y resultados clínicos en los pacientes (9,10). También porque permite mejorar la calidad de los datos que se toman, mejo-

rando la calidad de la información que se presenta, lo cual es una de las limitaciones que, en forma acertada, el grupo de trabajo logró identificar.

Agradecemos y valoramos el trabajo del grupo de Popayán por reportar sus datos, dado que esto es indispensable para fortalecer y ampliar el panorama sobre el estado de la atención de la enfermedad cerebrovascular en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Coronel Gaviria A, Chilito PA, Cabrera Velasco CE, Zamora Bastidas T, Vargas Uricoechea H. Trombólisis endovenosa en ACV isquémico: experiencia en un hospital de Popayán, Cauca. *Acta Neurológica Colomb.* 2020;36(1):11–7.
2. Moreno E, Rodríguez J, Bayona-Ortiz H. Trombólisis endovenosa como tratamiento del ACV isquémico agudo en Colombia: una revisión sistemática de la literatura. *Acta Neurológica Colomb.* el 18 de septiembre de 2019;35(3):156–66.
3. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: The design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association’s target: Stroke initiative. *Stroke.* 2011;42(10):2983–9.
4. Kamal N, Shand E, Swanson R, Hill MD, Jeerakathil T, Imoukhuede O, et al. Reducing door-to-needle times for ischaemic stroke to a median of 30 minutes at a community hospital. *Can J Neurol Sci.* 2019;46(1):51–6.
5. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee T-H, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(24):2313–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515510>
6. Liu M, Pan Y, Zhou L, Wang Y. Low-dose rt-PA may not decrease the incidence of symptomatic intracranial haemorrhage in patients with high risk of symptomatic intracranial haemorrhage. *Neurol Res* [Internet]. 2019;41(5):473–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1580454>
7. Ong C Ter, Wong YS, Wu CS, Su YH. Outcome of stroke patients receiving different doses of recombinant tissue plasminogen activator. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1559–66.
8. Hacke W. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA J Am Med Assoc.* 1995;274(13):1017–25.
9. UK N. Alteplase for treating acute ischaemic stroke e [Internet]. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng128>
10. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. Vol. 50, *Stroke.* 2019. 344–418.

Respuesta de los autores

Anabeli Coronel Gaviria (1), Paulo Andrés Chilito (2), Carlos Ernesto Cabrera Velasco (3), Tomas Zamora Bastidas (4), Hernando Vargas Uricoechea (5)

Luego de considerar los reparos realizados al documento enviado previamente, el grupo investigador adiciona el hecho de que durante la realización del proyecto se tuvo en cuenta la importancia del rápido restablecimiento del flujo sanguíneo en un paciente con ACV isquémico como la maniobra más efectiva para salvar el tejido cerebral que aún no está infartado (área de penumbra). Se considera que el activador tisular del plasminógeno (rt-PA) intravenoso es un agente de primera línea en pacientes elegibles y se resalta que la dosis utilizada y aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA) para reducir la extensión de la lesión (estudio NINDS) es de 0,9 mg/kg/dosis, con un máximo de dosis de 90 mg (10 % se administra en bolo inicial y el resto se infunde en una hora) (1-3).

Por otra parte, también se tuvo en cuenta el gran impacto en morbilidad y mortalidad de la hemorragia cerebral (conversión hemorrágica) secundaria al uso de rt-PA, puesto que ha sido una de las principales complicaciones reportadas desde los primeros ensayos clínicos. Ello llevó a establecer un tiempo de ventana de tres horas desde el inicio de los síntomas hasta su aplicación en el que se obtiene el máximo beneficio en limitar la lesión neurológica (4,5). Posteriormente se amplió en esta ventana, con base en estudios como el ECCAS III, que demostró la utilidad de la trombólisis endovenosa dentro de las 4,5 horas después

del inicio de los síntomas neurológicos, en el sentido de mejorar significativamente las probabilidades generales de un buen pronóstico neurológico en comparación con un tratamiento más temprano (6).

En el presente estudio se evidenció un porcentaje de hemorragia cerebral del 25,9 %, lo cual es considerablemente superior a los valores reportados por la literatura internacional (5-7 %) (7,8). Tal incremento se podría explicar en parte por el sangrado que se presenta en aquellos pacientes en quienes se utilizaron dosis superiores a las recomendadas (>0,9 mg/kg), lo cual ya ha demostrado que no aumenta la eficacia de la terapia, pero sí incrementa el sangrado.

Por último, se realizó un análisis de una serie de casos retrospectivos la cual presenta limitantes debido principalmente al tamaño de la muestra y al destino de los individuos que salieron remitidos de la institución que aportó las historias clínicas. Esto último impidió incluirlos en el análisis de los desenlaces analizados, pero cabe resaltar que refleja la experiencia de un centro universitario (corresponde al 100 % de los pacientes trombolizados) que busca generar hipótesis y una base de datos a escala regional que permita ser punto de referencia para futuros estudios, así como el fortalecimiento de una red de atención eficiente de este tipo de patologías.

REFERENCIAS

1. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929–35.
2. Mielke O, Wardlaw J, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000514. doi: 10.1002/14651858.CD000514.pub2.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–7.
4. Troke STS, Roup STG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1999;341(16):1240–1.
5. Guevara O C, Bulatova K, Aravena F, Caba S, Monsalve J, Lara H, et al. Trombólisis intravenosa en accidente cerebro vascular isquémico agudo en un hospital público de Chile: Análisis prospectivo de 54 casos. *Rev Med Chil*. 2016;144(4):442–50.
6. Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, et al. *new england journal*. 2011;1317–29.
7. Whiteley W, Emberson J, Lees K, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E et al. Risk of intracerebral hemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):925–33.
8. Whiteley W, Slot K, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43(11):2904–9.

(1) Médico general, Universidad del Cauca. Residente de tercer año de medicina interna, Universidad del Cauca.

(2) Médico general, Universidad del Cauca. Residente de tercer año de medicina interna, Universidad del Cauca.

(3) Médico general, Universidad Nacional de Colombia, MSc en Ciencias Biomédicas, Universidad del Quindío.

(4) Especialista en Neurología, Pontificia Universidad Javeriana. Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca.

(5) Especialista en Endocrinología, Pontificia Universidad Javeriana. MSc en Epidemiología, Universidad del Valle. Ph. D. (c) en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle. Docente del Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca.