ARTÍCULO ORIGINAL
Rev Méd Urug 2023; 39(1): e202
doi: 10.29193/RMU.39.1.2

Nuevos paradigmas: 12 años de trombólisis sistémica. Unidad ACV, Hospital de Clínicas

New paradigms: 12 years of systemic thrombolysis. Stroke Unit, Clinicas Hospital

Novos paradigmas: 12 anos de trombólise sistêmica. Unidade AVC, Hospital de Clínicas

Andrés Gaye Saavedra[1], Tammara Méndez[2], Rodrigo Décima[2], Josué Vidal[3], Gonzalo Pérez[4], Federico Preve Cocco[5], Rosario Cassella[6]

Resumen

Introducción: el ACV constituye un problema de salud y la trombólisis sistémica una estrategia de reperfusión con alto nivel de evidencia para su tratamiento. Los reportes nacionales sobre su utilización son escasos.

Objetivos: comunicar y analizar los resultados de esta terapia en el Hospital de Clínicas. Establecer predictores de buena evolución, hemorragia intracraneana y mortalidad.

Métodos: estudio observacional analítico de los pacientes trombolizados en el Hospital de Clínicas (2010-2021).

Resultados: se realizó trombólisis sistémica a 268 pacientes. La mediana del NIHSS al ingreso fue 12 puntos. Un 42% fueron infartos totales de la circulación anterior. La cardioembolia constituyó la etiopatogenia más frecuente. El 59,3% de los pacientes fueron externalizados con independencia funcional y 55,2% con déficit neurológico mínimo. Las tasas de hemorragia intracraneana sintomática y mortalidad fueron 7,1% y 18,7% respectivamente. El 57% de los pacientes se trataron con tiempo puerta aguja $\leq$60 minutos. El porcentaje de trombólisis en el total de ACV fue 18,9%. La edad, NIHSS al ingreso e internación en unidad de ACV se comportaron como variables importantes para predecir buena evolución, hemorragia intracraneana y muerte.

Discusión y conclusiones: se comunicó la mayor casuística nacional sobre el tema. Los parámetros de efectividad y seguridad del tratamiento fueron comparables a los reportados internacionalmente. Se destacaron los buenos tiempos puerta aguja y tasa trombólisis sobre ACV totales como indicadores satisfactorios de calidad asistencial. La internación en unidad de ACV se comportó como un factor predictor de independencia funcional y protector frente a mortalidad hospitalaria.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular, Infarto cerebral, Trombólisis sistémica, Trombólisis intravenosa, Hemorragia intracraneana, Unidad de ACV, Mortalidad

Key words: Stroke, Cerebral infarction, Systemic thrombolysis, Intravenous thrombolysis, Intracranial hemorrhage, Stroke Units, Mortality

1. Profesor Agregado de Neurología.
2. Asistente de Neurología.
3. Asistente de Unidad ACV.
4. Residente de Neurología
5. Profesor Adjunto de Neurología
6. Licenciada en Enfermería especializada en Neurología.
Unidad de ACV del Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas, UDELAR.
Correspondencia: Dr. Andrés Gaye. Correo electrónico: gayeandres@hotmail.com.
Recibido: 27/6/2022
Aprobado: 2/1/2023

Introducción

El ataque cerebrovascular (ACV) constituye un problema de salud pública en nuestro país. Según estadísticas oficiales, ocupa el primer lugar como causa de muerte dentro de las enfermedades del sistema circulatorio[1,2] y produce una morbilidad importante entre los supervivientes[3].

Los infartos cerebrales (IC) constituyen alrededor de 85% de todos los ACV[4] y para ellos existen dos tipos de terapias de reperfusión con evidencia científica 1A[5,6]: trombólisis sistémica-intravenosa (TL-iv) con r-TPA y trombectomía mecánica (TM)[7,8]. Ambas mejoran la funcionalidad de los pacientes cuando son indicadas a candidatos correctamente seleccionados. Adicionalmente, las Unidades de ACV (UACV) demostraron, también con nivel de evidencia 1A, disminuir la mortalidad, morbilidad y ser costo efectivas[5,9]. Este efecto es independiente del uso de terapias de reperfusión pero también las potencia.

La trombólisis intravenosa con r-TPA fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en 1996[10], en base al estudio pivotal NINDS 2[11], para una ventana temporal de 3 h desde el inicio de síntomas. La extensión de la ventana hasta 4,5 h se basó en el estudio ECASS III[12] publicado en 2008. Entre 2018 y 2019 se demostró que, si seleccionaban pacientes con tejido viable mediante imagenología multimodal, el tratamiento mantenía el beneficio aún en ventanas temporales más allá de las 4,5 h o con tiempo de inicio de síntomas desconocido[13-15]. El uso de TL-iv tiene algunas limitaciones como la ventana temporal acotada y una moderada tasa de recanalización arterial. Conlleva además potencial riesgo de efectos adversos como la hemorragia intracraneana o sistémica graves y reacciones alérgicas significativas[11,12].

El Hospital de Clínicas fue pionero en la implementación de la UACV y la TL-iv en el Uruguay. La unidad fue creada en 2007 y en 15 años de funcionamiento lleva asistidos y protocolizados más de 2.000 pacientes[16-19]. Desde el año 2010 se cuenta con posibilidad de realizar terapias de reperfusión, inicialmente con TL-iv y desde 2018 con TM. En 2021 nuestro centro fue acreditado como Centro Avanzado de Stroke de la World Stroke Organization (WSO), siendo el primero de nuestro país en lograrlo[20]. A partir de 2014 se organizó el sistema de reperfusión con TL-iv para todos los pacientes con IC de ASSE Montevideo. Desde entonces existe un protocolo prehospitalario único, con activación de código ACV desde el domicilio o la ambulancia y todos los pacientes que sufran un ACV y sean candidatos a TL-iv son trasladados en clave priorizada al Hospital de Clínicas o al Maciel según si se encuentran en la zona este u oeste de la capital respectivamente. Gracias a este sistema, el número de pacientes beneficiados de la TL-iv ha aumentado, pero los reportes y análisis de estos resultados son escasos en la literatura nacional[4,17,18,21,22]. Los objetivos de este trabajo fueron: 1)Describir y analizar la casuística de todos los pacientes con IC tratados con TL-iv en el Hospital de Clínicas desde que se inició su utilización. La presente serie incluye y continúa a la de los primeros 34 casos tratados en nuestro centro anteriormente publicada[4] y 2) Analizar qué variables se asociaron de forma independiente a: buen resultado clínico, hemorragia intracraneana sintomática (HICs) y mortalidad hospitalaria.

Tabla 1. Características basales de la población.

Variable	*N (%)*	*Media (rango)*
Sexo femenino	112 (41,8)	-
Edad	-	66,2 (24-93)
Factores de riesgo		
HTA	205 (76,5)	-
Tabaquismo	106 (39,6)	-
Diabetes	71 (26,5)	-
Dislipemia	58 (21,6)	-
FA/*flutter* previo	47 (17,5)	-
ACV/AIT previo	65 (24,3)	-
IAM previo	31 (11,6)	-
Tratamientos previos		
Anticoagulantes	22 (8,2)	-
Antiagregantes	61 (22,8)	-
Hipoglucemiantes	33 (12,3)	-
Hipolipemiantes	37 (13,8)	-

F: femenino; M: masculino; HTA: hipertensión arterial; FA: fibrilación auricular; ACV: ataque cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; IAM: infarto agudo de miocardio.

Metodología

Se trató de un estudio observacional, analítico y retrospectivo. La fuente de obtención de datos fue la base de la UACV del Hospital de Clínicas, en la cual se registran todos los pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda que consultan en el centro. El período considerado fue desde el 1/1/2010 hasta el 12/12/2021. A partir de dicha información, se seleccionaron todos los pacientes con IC tratados con TL-iv, con los que se confeccionó una base de datos anonimizada y específica para este estudio. En ésta se registraron las variables basales, clínicas, paraclínicas, terapéuticas y evolutivas de los casos. Se utilizó el programa SPSS versión 22 para el análisis estadístico. Las variables cualitativas se describieron con números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión. Para las categóricas se estudió la existencia de asociación estadística mediante test de chi cuadrado

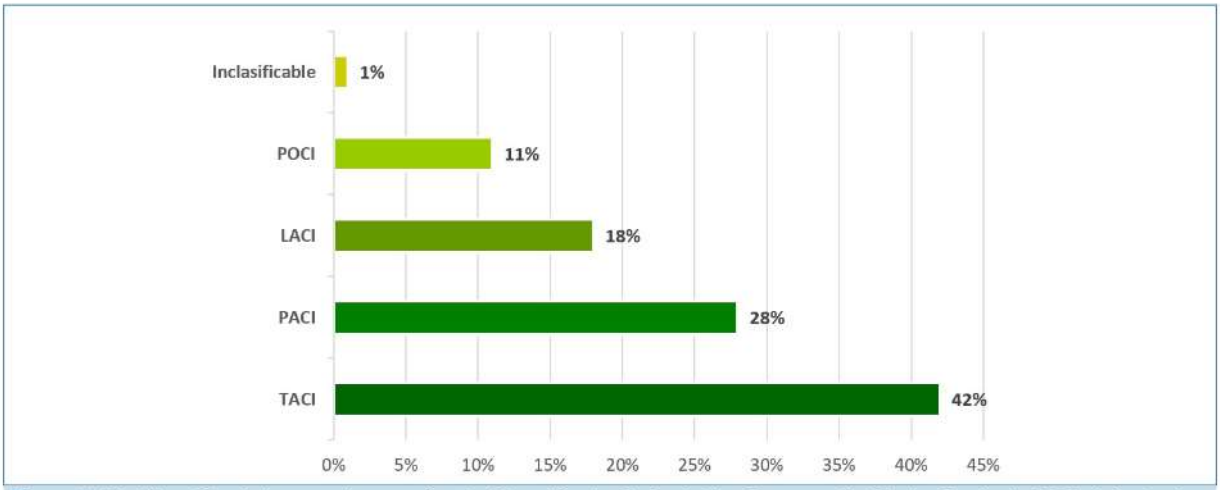


Figura 1. Distribución de la muestra según clasificación de Oxfordshire Community Stroke Project. POCI: infarto de circulación posterior; LACI: infarto lacunar; PACI: infarto parcial de circulación anterior; TACI: infarto total de circulación anterior.

o exacto de Fisher según correspondiera. La comparación de medias y medianas pre y postratamiento en la escala de National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)[23,24] fue realizada con test no paramétricos para muestras dependientes. El nivel de significación fue de $\alpha = 0,05$. Se aplicó un modelo de regresión logística binaria multivariada (RLBM) para identificar variables asociadas de forma independiente a buena evolución clínica, HICs y mortalidad hospitalaria. Se incluyeron en el modelo ajustado aquellas variables que en el análisis univariado tuvieron un valor $p < 0,10$. Se definió la variable "buena evolución" a un valor 0 a 2 en la escala de Rankin modificada (mRS) al alta[25]. Este rango de valores fue seleccionado ya que denota un estado de independencia funcional para las actividades de vida diaria. La definición de HICs utilizada fue la del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)[11]. Se definió mortalidad hospitalaria como aquella que ocurrió durante la internación independientemente su causa. El trabajo se desarrolló de acuerdo a las normas éticas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas. La participación del paciente fue anónima y la información procesada únicamente por los autores de la investigación. No existió riesgo para los sujetos de estudio ya que no fueron expuestos a cambios de conducta, ni modificaciones del tratamiento. El estudio no contó con fuentes externas de financiación.

Resultados

Durante el período analizado se trombolizaron 268 pacientes. La indicación del tratamiento se realizó basada en los criterios institucionales de inclusión y exclusión. En todos los pacientes el fármaco administrado fue el r-TPA iv a dosis de 0,9 mg/kg (máximo 90 mg), 10% en bolo inicial y 90% en perfusión por bomba de infusión continua en 60 minutos.

Características basales de la población

Las características basales de la población estudiada se describen en la tabla 1.

Presentación clínica

De los 268 casos, 263 correspondieron a ACV isquémico (98,1%) y 5 (1,9%) a simulador o *mimic* ACV[26] (fenómeno de Todd poscrítico n=1, parálisis facial periférica n=1, síntomas psicógenos n=3).

En cuanto a la severidad clínica de los eventos al momento del ingreso, la mediana del NIHSS fue de 12 puntos (P_{25-75}: 7-18). Los valores mínimos y máximos fueron 2 y 35 respectivamente. La distribución de la población según la clasificación clínica de Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)[27] se aprecia en la figura 1.

Acerca de la topografía vascular, 228 casos (85,1%) correspondieron a infartos del sector anterior (carotídeo) y 34 (12,7%) al sector posterior (vertebrobasilar). En dos pacientes (0,7%) hubo una concomitancia de infarto anterior y posterior.

Se catalogaron como ACV del joven (15-45 años) a 20 pacientes (7,5%) y del anciano (≥80 años) a 33 casos (12,3%).

Etiopatogenia de los eventos

La etiopatogenia de los eventos, según la clasificación del Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)[28] se detalla en la figura 2.

Parámetros temporales

Sobre los tiempos registrados hasta la administración

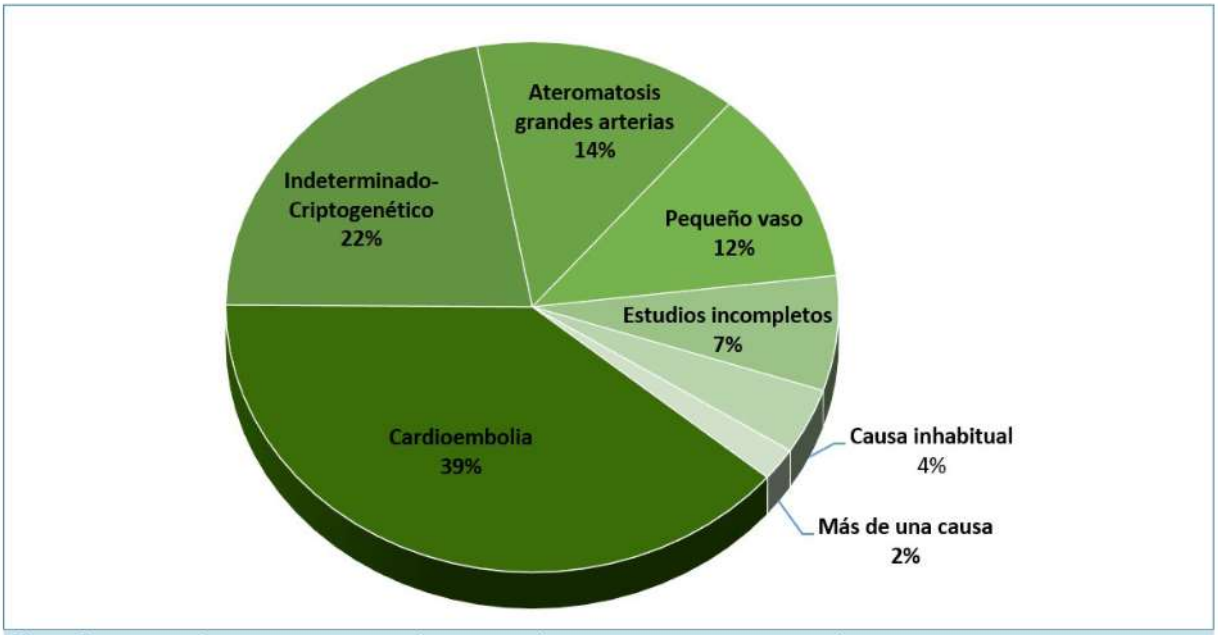


Figura 2. Distribución de los casos según la etiología del evento en la clasificación de TOAST. TOAST: Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment

Tabla 2. Ocurrencia de HICs y mortalidad hospitalaria según ventana temporal dicotomizada.

Variable	*0-3 h*	*3-4,5 h*	*Valor p*
HICs	5,8%	11,7%	0,14
Mortalidad	15,3%	26,3%	0,10

HICs: hemorragia intracraneana sintomática.

Tabla 3. Comparación entre estadísticos descriptivos del NIHSS al ingreso y al alta. Se observó un descenso significativo de la mediana y media del NIHSS.

Parámetro	*NIHSS ingreso*	*NIHSS alta*	*Valor p*
Mediana	12	2	<0,00
Media	12,9	6,8	<0,00
Moda	7	0	-

del fármaco, la mediana puerta-aguja (PA) fue de 60 minutos y síntoma-aguja (SA) de 180 minutos. En 152 pacientes (57%) el tiempo PA fue ≤60 minutos. Dentro del grupo ≤ a 60 minutos, 78 pacientes (51,3%) fueron tratados con tiempos PA ≤45 a minutos.

Ciento setenta pacientes (63%) fueron trombolizados en la ventana precoz de 0-3 h y 98 (37%) en la ventana tardía de 3-4,5 h. Como se aprecia en la tabla 2, hubo mayor porcentaje de HICs y mortalidad hospitalaria en la ventana tardía de 3-4,5 h, pero no se alcanzó la significación estadística.

Resultados clínicos

La evolución clínica de los pacientes se midió con las escalas de NIHSS y mRS al alta y se puede observar en la tabla 3 y la figura 3 respectivamente. Se destaca que 85 pacientes (31,7%) tuvieron un NIHSS al alta de 0 y 148 casos (55,2%) valores ≤3.

Si se toman en cuenta los valores de mRS de 0-2 al alta, definidos como variable "buena evolución", 159 pacientes (59,3%) lograron esta categoría.

Las variables asociadas de forma independiente al logro de mRS 0-2 se determinaron mediante un análisis ajustado por RLBM. Se determinó que el menor NIHSS al ingreso y la internación en la UACV fueron factores predictores independientes de mRS exitoso. Por el contrario, la ocurrencia de HICs se asoció a menor probabilidad de lograr el mencionado resultado. En la tabla 4 se puede observar la fuerza de las asociaciones así como los factores que no demostraron asociación independiente con buena evolución.

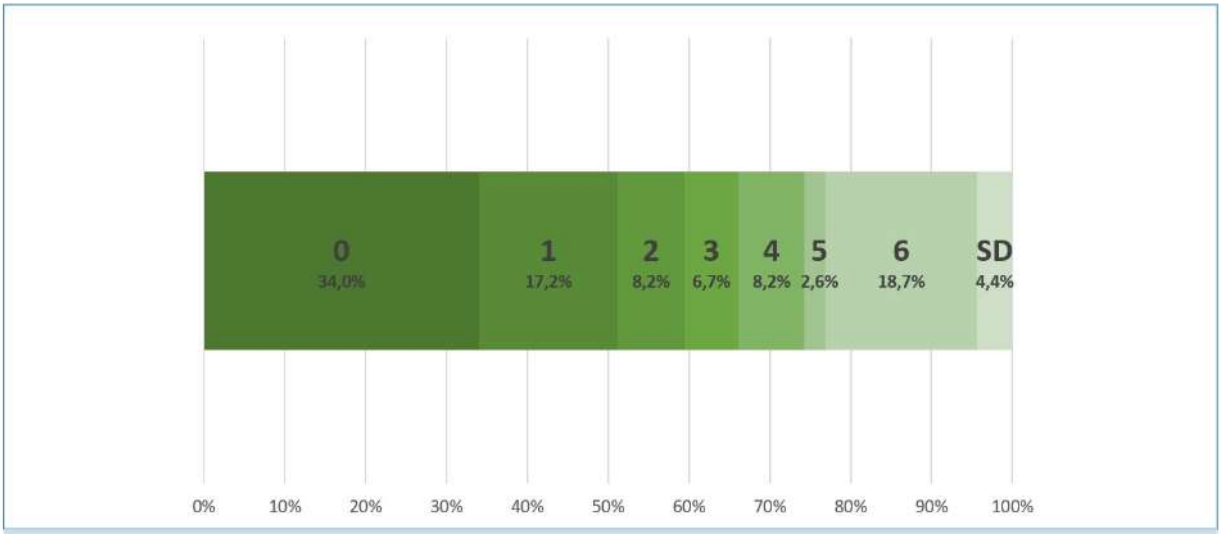


Figura 3. Distribución de los casos según puntaje de mRS al alta. mRS: escala de Rankin modificada; SD: sin datos.

Tabla 4. Factores asociados al logro de independencia funcional (mRS 0-2) al alta. Resaltadas en verde los que mantuvieron un efecto independiente en el análisis multivariado.

	Odds Ratio (IC)	*Valor p*
Menor NIHSS ingreso	1,24 (1,16-1,31)	<0,00
Unidad ACV	5,83 (2,19-15,42)	<0,00
HIC sintomática	0,05 (0,01-0,46)	0,01
Tiempo SA	0,99 (0,95-1,01)	0,29
Edad	0,98 (0,95-1,01)	0,16

SA: síntoma aguja; HIC: hemorragia intracraneana.

Tabla 5. Factores asociados a HICs. Resaltadas en verde los que mantuvieron un efecto independiente en el análisis multivariado.

	Odds Ratio (IC)	*Valor p*
NIHSS	1,09 (1,01-1,17)	0,02
Antiagregación previa	4,71 (1,74-12,76)	<0,00
Edad	1,04 (0,99-1,09)	0,17

SA: síntoma aguja; HIC: hemorragia intracraneana.

Tabla 6. Factores asociados a mortalidad hospitalaria. Todas las variables incluidas en el análisis univariado mantuvieron el efecto independiente en el modelo multivariado.

	Odds Ratio (IC)	*Valor p*
Edad	1,07 (1,03-1,11)	<0,00
NIHSS ingreso	1,16 (1,08-1,24)	<0,00
Unidad ACV	0,08 (0,03-0,20)	<0,00
HIC sintomática	9,62 (2,23-41,67)	<0,00
Tiempo SA	0,99 (0,98-0,99)	0,01

SA: síntoma aguja; HIC: hemorragia intracraneana.

Complicaciones asociadas al tratamiento

Los efectos adversos secundarios a la TL-iv medidos en el estudio fueron: HICs 19 casos (7,1%), hemorragia sistémica (HS) 6 casos (2,2%) y reacciones alérgicas significativas 5 casos (1,9%). Quince de los 19 pacientes (79%) que sufrieron HICs fallecieron. La ocurrencia de HICs se asoció en forma significativa a la muerte hospitalaria (p<0,00), mientras que la HS y las reacciones alérgicas no lo hicieron (p=0,31 y 0,59 respectivamente).

Las variables asociadas de forma independiente a la ocurrencia de HICs se determinaron con igual metodología a la utilizada para la variable mRS 0-2. Se determinó que un mayor NIHSS al ingreso y la toma previa de antiagregantes plaquetarios fueron factores predictores independientes de HICs. En la tabla 5 se puede observar la fuerza de las asociaciones así como los factores que no demostraron asociación independiente con HICs.

Mortalidad hospitalaria

Durante la internación fallecieron 50 pacientes (18,7%). La HICs contribuyó a la muerte en 15 (30%) de los fallecidos. El resto de las causas de muerte fueron: infecciones (neumonía, infección urinaria y sepsis) 11 casos (22%), cardiovasculares (arritmias) 3 casos (6%), neoplasia diseminada 1 caso (2%) y neurológicas no hemorrágicas (IC no reperfundido y nuevo ACV en la internación) 18 casos (36%).

Las variables asociadas en forma independiente al fallecimiento intrahospitalario se determinaron con igual metodología a la utilizada para las variables mRS 0-2 e HICs. Una mayor edad, mayor NIHSS al ingreso y la ocurrencia de HICs fueron predictores independientes de fallecimiento y, por el contrario, la interna-

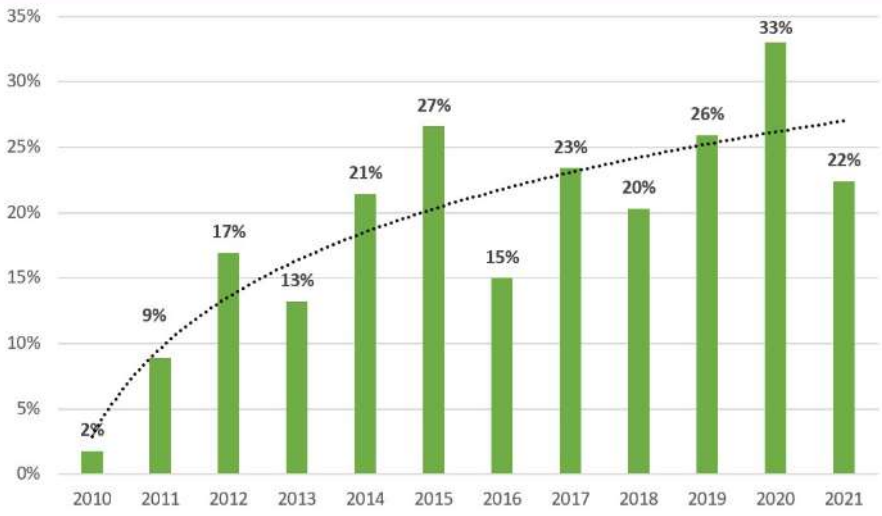


Figura 4. Tasa de TL-iv sobre IC totales en cada año del estudio. Línea punteada: tendencia logarítmica de la tasa. TL-iv: trombólisis intravenosa; IC: infarto cerebral.

ción en UACV y el menor tiempo SA se comportaron como factores protectores independientes (tabla 6).

Datos de la estadía hospitalaria

De los 268 casos, 214 (79,9%) cursaron el período post TL-iv en la UACV, mientras que 54 (20,1%) lo hicieron en otros sectores del hospital (emergencias, cuidados intermedios o CTI). La mediana de tiempo de internación en la UACV fue de 4 días y la de la estadía hospitalaria total de 11 días.

Tasas de procedimientos de reperfusión

La tasa de TL-iv sobre el total de IC asistidos durante período 2010-2021 fue de 18,9%. En la figura 4 se aprecia la distribución de dicha tasa según cada año considerado, así como su línea de tendencia logarítmica.

Durante el estudio, 17 pacientes (6,3%) de los 268 trombolizados se trataron adicionalmente con trombectomía mecánica (TM). Si consideramos el período desde que disponemos de accesibilidad a esta técnica endovascular (12/2015 en adelante), la tasa de TM en los pacientes trombolizados fue de 10,2%.

Discusión

En nuestro estudio pudimos observar que las características basales de la población fueron similares a las presentadas en otros trabajos nacionales e internacionales[11,12,17,29]. Destacamos a la HTA como factor de riesgo más prevalente. En casi uno de cada cuatro pacientes, el evento índice fue una recurrencia de un ACV o AIT previo, lo que evidencia un fallo en la prevención secundaria. Un porcentaje importante de la población estudiada tenía antecedentes de arritmias de alto potencial embolígeno, sin embargo menos de la mitad de ellos recibían anticoagulantes orales.

En cuanto a la presentación clínica, el porcentaje de ACV *mimics* estuvo en el rango inferior de lo reportado por otros autores[30], quizá porque la selección de los pacientes a tratar fue hecha por una guardia de neurología específica para ACV. No hubo complicaciones en los *mimic* trombolizados, lo que va en línea con lo previamente reportado[30].

La severidad clínica inicial, medida por la escala de NIHSS, fue comparable a las series presentadas en estudios pivotales[11,12] pero mayor que otras comunicaciones[31,32]. Se destaca una desproporcionada prevalencia del TACI como presentación inicial, lo que podría estar explicado por un sobrerreconocimiento de los cuadros más severos en detrimento de los leves[33]. Las campañas a la población y los cursos de formación al personal pre e intrahospitalario podrían aumentar el reconocimiento de los ACV leves, que también se benefician de la TL-iv[5,6].

Los eventos del sector vertebrobasilar constituyeron un porcentaje no menor de los pacientes trombolizados, hecho a jerarquizar pues en la mayoría de los ensayos clínicos de TL-iv, esta topografía está infrarrepresentada[11-13]. En nuestro estudio encontramos homogeneidad del efecto trombolítico en cuanto a mRS exitoso, HICs y mortalidad cuando comparamos los ACV del sector carotídeo y vertebrobasilar.

El ACV del joven tuvo la representación esperada en esta serie[34], pero el ACV del anciano (>80 años) estuvo infrarrepresentado. Quizá la contraindicación inicialmente absoluta y luego relativa que existía en guías previas[35] para la TL-iv en mayores de 80, así como la

mayor frecuencia de otras contraindicaciones relativas en este grupo etario (por ejemplo demencia y dependencia funcional) puede explicar este hallazgo.

La etiopatogenia más frecuente fue la cardioembolia, lo que concuerda con un porcentaje elevado de antecedentes de IAM y fibrilación auricular o *flutter* previos con bajas tasas de anticoagulación. El porcentaje de ACV criptogenéticos estuvo en el rango más bajo de los habitualmente referido, que oscila entre 20% y 40%[36], lo que evidencia un correcto estudio clínico-paraclínico etiológico.

El tiempo puerta-aguja estuvo dentro de los rangos de buena calidad de atención recomendados por la American Heart Association[5] (≤60 minutos en por lo menos el 50% de los casos) y fue uno de los parámetros auditados por la WSO para otorgar el status de Centro Avanzado de ACV al Hospital de Clínicas. Cuando se compararon parámetros de seguridad entre la ventana precoz (0-3 h) y tardía (3-4,5 h) se observó una tendencia a menor HICs y mortalidad en el grupo precoz, pero sin significación estadística, lo que va en línea con lo publicado[11,12] en cuanto a la seguridad del tratamiento en ambas ventanas temporales.

La efectividad del tratamiento se analizó en base a dos parámetros: diferencia de medias y medianas de NIHSS entre ingreso y alta, y puntaje de mRS entre 0 y 2 al alta (definido como variable "buena evolución"). Utilizamos por tanto una escala de déficit y otra funcional. El rango de puntuación 0-2 del mRS denota independencia funcional luego del evento y permite comparaciones con otros trabajos que utilizaron este parámetro. El descenso del NIHSS entre el ingreso y el alta se observa en los resultados presentados y fue estadísticamente significativo. Destacamos que casi un tercio de los pacientes se externalizaron con NIHSS de 0 y más de la mitad con valores entre 0 y 3, lo que implica un déficit neurológico mínimo. Cuando se analizó la independencia funcional al alta mediante la escala mRS (0-2), casi 60% de los pacientes alcanzó ese logro. Concluimos que, en cuanto a la efectividad terapéutica, se obtuvieron buenos resultados y que fueron comparables con los publicados en los trabajos pivotales[11,12]. Las variables que se asociaron en forma independiente a buena evolución (mRS 0-2) fueron menor NIHSS al ingreso e internación en UACV. Sabemos que el puntaje de NIHSS al ingreso no es modificable. En contraste, ingresar al paciente en una unidad específica en el período inmediato postrombólisis es una terapia a la que se debería apuntar a nivel nacional como lo indican las principales guías[5,6,37] y se reafirma con nuestra experiencia. En nuestro trabajo, al igual que en otras series[11,12,38], la complicación significativa más frecuente fue la HICs. Para su definición se utilizaron los criterios de NINDS, es decir la aparición de una hemorragia intracraneana no presente en la tomografía craneal (TC) previa y que cause cualquier empeoramiento (incluso leve) en el status neurológico. Esta es la definición más estricta ya que otras[12] exigen un incremento de por lo menos 4 puntos en el valor de NIHSS. La tasa de HICs observada en nuestro estudio fue casi idéntica a la de los trabajos pivotales[11,12], lo que denota una buena selección de candidatos a TL-iv, así como cuidados satisfactorios posprocedimiento. Se demostró que la ocurrencia de HICs predijo en forma independiente y con un odds ratio elevado a la mortalidad hospitalaria. Remarcamos que la HICs tuvo un rol contribuyente al fallecimiento en 30% de los casos, siendo las causas diversas en el 70% restante. Al igual que lo previamente descrito en el desarrollo de scores predictores HICs[38], en nuestro estudio se observó que un mayor puntaje en la escala NIHSS y la antiagregación previa se asociaron en forma independiente a la ocurrencia de HICs. A pesar de esto, las guías actuales[5,6] no consideran a estos factores como contraindicaciones absolutas para el tratamiento. Pensamos que en base a nuestros resultados, deberían ser variables a tomar en cuenta de forma individualizada cuando se seleccionan lo pacientes. La anticoagulación previa no se comportó como factor predictor de HICs, pero se debe recordar que por protocolo solo se trombolizan pacientes con INR <1,7, por tanto el efecto real del anticoagulante en ellos probablemente fue escaso. De hecho, la mediana de INR entre los anticoagulados con warfarina de nuestro trabajo fue de 1,3. Solamente se realizó tratamiento trombolítico a un paciente anticoagulado con rivaroxaban (con mala adherencia), que no tuvo complicaciones.

La mortalidad hospitalaria observada es comparable a la reportada en varias series en las que la gravedad clínica inicial fue similar[11,17,21]. Este hecho, junto con la tasa comparable de HICs, nos habla de la seguridad del tratamiento TL-iv en nuestro centro. Una mayor edad, mayor NIHSS al ingreso y la HICs se comportaron como predictores independientes de muerte, mientras que la UACV lo hizo como factor protector independiente. Encontramos que un 70% de los fallecimientos se debieron a causas no vinculadas a la trombólisis, destacando entre ellas a las infecciosas y las neurológicas no hemorrágicas. Un correcto protocolo de *screening* de disfagia, evitar colocar sondas vesicales innecesarias y retirarlas precozmente cuando no se precisen, así como un buen manejo de las vías venosas periféricas son algunas medidas que podrían disminuir la muerte por complicaciones infecciosas. El mayor uso de la TM asociado a la TL-iv en oclusiones de gran vaso así como el rápido estudio etiológico de los pacientes, podría actuar sobre las causas neurológicas no hemorrágicas de fallecimiento. Observamos que, si bien la tasa de TM en pacientes trombolizados

del centro ascendió hasta 10,2%, el uso de esta técnica endovascular es aún insuficiente. En un trabajo anterior de nuestro grupo[18], estimamos que un 25% de los pacientes tratados con TL-iv serían candidatos a TM subsecuente.

Los tiempos de internación no se extendieron en forma significativa por la realización de la TL-iv cuando los comparamos con series históricas de nuestro centro en relación a pacientes no trombolizados[16,17]. Además, la tasa de ingreso a áreas críticas fue relativamente baja, por lo que el impacto en la organización y los costos sanitarios para el centro no parecen ser significativos a la luz de los beneficios observados con el tratamiento. De todas formas estos puntos se deberían analizar más exhaustivamente con otro tipo de metodología.

La tasa global (2010-2021) de TL-iv sobre el total de IC fue de 18,9%, cercana al máximo reportado internacionalmente[39]. Si se analiza la tendencia, se observó un aumento global con el correr de los años, probablemente vinculado al entrenamiento del equipo médico y a la organización del sistema de reperfusión de ASSE Montevideo. El mencionado ascenso tendió a amortiguarse en los últimos períodos ya que se están alcanzando los valores máximos posibles de la tasa. Destacamos que este importante indicador se mantuvo aún durante la pandemia de COVID 19, lo que habla de la solidez del sistema. La tasa de reperfusión mencionada es una de las medidas más importantes de eficiencia en la organización del sistema e implica una adecuada coordinación entre sectores pre e intra hospitalarios.

Si bien el estudio no estuvo inicialmente destinado a comprobar sus efectos, la UACV se comportó como un factor predictor independiente de buena evolución (mRS 0-2), así como protector para muerte intra hospitalaria. Este efecto ha sido previamente reportado en la literatura[5,9]. Remarcamos que se utilizaron técnicas estadísticas para controlar eventuales factores de confusión, inicialmente modelos de RLBM. Dado que la mediana de NIHSS al ingreso en los pacientes no ingresados en la unidad fue mayor que la de los ingresados, y a pesar de que el análisis de RLBM mostró un efecto independiente favorable a la unidad, el equipo investigador decidió realizar un análisis adicional para el control de confusores. Como forma de equiparar la severidad inicial del evento vascular entre ingresados y no ingresados a la UACV se estratificó a toda la muestra en dos subrupos: ACV leves-moderados (NIHSS 0-15) y ACV graves-muy graves (NIHSS>15)[23,24]. En cada uno de los subgrupos se realizó el análisis de RLBM, incluyendo en el modelo el ingreso versus el no ingreso a la UACV. Pudimos comprobar que el ingreso a la UACV se mantuvo como predictor independiente de mRS 0-2 así como como protector de mortalidad hospitalaria en ambos subgrupos, por lo que su efecto beneficioso permaneció aún ante condiciones similares de severidad del ACV.

Como limitaciones del trabajo, se trató de un estudio retrospectivo por lo que tiene las dificultades inherentes a este tipo de metodología. Si bien es la serie más extensa de TL-iv comunicada en el país hasta el momento[17,18,21,22], cuando se estratificaron algunas variables el número de casos en determinados subgrupos fue bajo, lo que limitó la posibilidad de realizar ciertos tipos de análisis. Presentó asimismo la desventaja de la falta de acceso al mRS a los 3 meses, frente a lo que destacamos el creciente interés en la utilidad del NIHSS a los 7 días o al alta como indicador alternativo para el outcome primario en ensayos clínicos[40]. En cuanto a la tasa de TL-iv sobre IC totales, se debe ser cauteloso con extrapolar los valores hallados en nuestro centro a valores nacionales o regionales, ya que el trabajo fue realizado en un hospital terciario que además es un centro de referencia para reperfusión en ACV.

Conclusiones

El presente trabajo constituye la mayor casuística nacional publicada sobre trombólisis sistémica en ACV. Las tasas de buena evolución y seguridad del tratamiento de nuestro centro fueron comparables a las reportadas internacionalmente. La internación en unidad de ACV demostró ser un factor predictor independiente de buena evolución funcional así como protector para la ocurrencia de muerte intra hospitalaria. La edad y el NIHSS al ingreso se comportaron como variables muy importantes para predecir el pronóstico funcional y la mortalidad en este grupo de pacientes. La tasa de trombólisis sistémica sobre el total de infartos cerebrales estuvo cercana al máximo reportado y los tiempos intrahospitalarios se situaron dentro de los estándares de calidad de atención recomendados por las guías.

Abstract

Introduction: Strokes are a health problem and systemic thrombolysis constitutes a reperfusion strategy backed up by significant evidence on its positive therapeutic impact. National reports on its use are scarce.

Objectives: To report and analyze results obtained with this therapeutic approach at the Clinicas Hospital. To establish predictive factors for a good evolution, intracranial hemorrhage and mortality.

Method: Observational, analytical study of thrombolysed patients at Clinicas Hospital (2010-2021). Results: Systemic thrombolysis was performed in 268 patients. Average NIHSS score was 12 points when admitted to hospital.42 % of cases were total anterior circulation infarct (TACI). Cardioembolic ischaemmic stroke was the most frequent etiopahogenesis. 59.3% of

patients were discharged with functional independence and 55.2% had minimal neurologic deficit. Symptomatic intracranial hemorrhage and mortality rates were 7.1% and 18.7% respectively. 57% of patients were assisted within ≤60 minutes they showed up at the ER. Thrombolysis percentage in total number of strokes was 18.9%. Age, NIHSS score upon arrival to hospital and admission to the stroke unit were significant variables to predict a good evolution, intracranial hemorrhage and death.

Discussion and conclusions: The large number of cases in the country was reported. Effectiveness and safety parameters for this treatment were comparable to those reported internationally. The good door-to-needle time and thrombolysis rate versus total number of strokes stood out as satisfactory indicators of healthcare quality. Admission to the stroke unit behaved as a predictive factor of functional independence and it protected patients from hospital mortality.

Resumo

Introdução: o AVC é um problema de saúde sendo a trombólise sistêmica uma estratégia de reperfusão com alto nível de evidência para seu tratamento. Os dados nacionais sobre seu uso são escassos.

Objetivos: comunicar e analisar os resultados desta terapia no Hospital de Clínicas. Estabelecer preditores de boa evolução, hemorragia intracraniana e mortalidade.

Métodos: estudo observacional analítico de pacientes trombolisados no Hospital de Clínicas (2010-2021).

Resultados: a trombólise sistêmica foi realizada em 268 pacientes. A mediana do índice NIHSS na admissão foi de 12 pontos. 42% eram infartos totais da circulação anterior. A cardioembolia foi a etiopatogenia mais frequente. 59,3% dos pacientes tiveram alta da unidade com independência funcional e 55,2% com déficit neurológico mínimo. As taxas de hemorragia intracraniana sintomática e mortalidade foram de 7,1% e 18,7%, respectivamente. 57% dos pacientes foram tratados com tempo porta-agulha ≤60 minutos. A porcentagem de trombólise no AVC total foi de 18,9%. Idade, NIHSS na admissão e internação na unidade de AVC se comportaram como variáveis importantes para prever boa evolução, hemorragia intracraniana e óbito.

Discussão e conclusões: este trabajo inclui a maior casuística nacional sobre o tema. Os parâmetros de eficácia e segurança do tratamento foram comparáveis aos descritos na bibliografia internacional. Foram destacados como indicadores satisfatórios da qualidade do atendimento os bons tempos porta-agulha e taxa de trombólise em relação ao AVC total. A internação em unidade de AVC comportou-se como preditor de independência funcional e protetor contra a mortalidade hospitalar.

Bibliografía

1. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Mortalidad por Enfermedades No Transmisibles en Uruguay, Diciembre 2019. Montevideo: MSP, 2020. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/mortalidad-enfermedades-transmisibles-uruguay-diciembre-2019 [Consulta: 24 setiembre 2021].
2. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio en Uruguay, 2020. Montevideo: CHSCV, 2021. Disponible en: https://cardiosalud.org/publicacion/mortalidad-por-enfermedades-del-sistema-circulatorio-en-el-uruguay-2020/ [Consulta: 24 setiembre 2021].
3. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Programa de Prevención de Enfermedades No Transmisibles. Primer Estudio de Carga Global de Enfermedad para el año 2010. Montevideo: MSP, 2010. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Estudio_de_Carga_Global.pdf [Consulta: 5 mayo 2022].
4. Brunet F, Camejo C, Gaye A, Castro L, Puppo C, Niggemeyer A, et al. Ataque cerebrovascular isquémico en Uruguay: comunicación de los primeros 34 casos trombolizados en el Hospital de Clínicas. Rev Méd Urug 2014; 30(1):37-48. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902014000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es [Consulta: 15 setiembre 2021].
5. Correction to: 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 Association. Stroke 2019; 50(12):e440-e441. doi: 10.1161/STR.0000000000000215. Erratum for: Stroke 2019 Oct 30; STR0000000000000211.
6. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J 2021; 6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865.
7. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Eng J Med 2018; 378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMmoa1706442.
8. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med 2018; 378(8):708-18. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
9. Langhorne P, Ramachandra S; Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2020; 4(4):CD000197. doi: 10.1002/14651858.CD000197.pub4.
10. Zivin JA. Acute stroke therapy with tissue plasminogen activator (tpa) since it was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ann Neurol 2009; 66(1):6-10. doi: 10.1002/ana.21750.
11. 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(24):1581-7. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.

12. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008; 359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
13. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. N Engl J Med 2018; 379(7):611-22. doi: 10.1056/NEJMoa1804355.
14. Campbell BC, Mitchell PJ, Yan B, Parsons MW, Christensen S, Churilov, et al. A multicenter, randomized, controlled study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND-IA). Int J Stroke 2014; 9(1):126-32. doi: 10.1111/ijs.12206.
15. Demeestere J, Wouters A, Christensen S, Lemmens R, Lansberg MG. Review of perfusion imaging in acute ischemic stroke: from Time to tissue. Stroke 2020; 51(3):1017-24. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028337.
16. Camejo C, Legnani C, Gaye A, Arciere B, Brumett F, Castro L, et al. Unidad de ACV en el Hospital de Clínicas: comportamiento clínico-epidemiológico de los pacientes con ACV (2007-2012). Arch Med Int 2015; 37(1):30-5. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000100006 [Consulta: 15 marzo 2022].
17. Gaye A, Brunet F, Albisu S, Camejo C, Rocha V. Diez años del registro de la unidad ACV Hospital de Clínicas (Trabajo 11). Rev Urug Med Int 2018; (2):61. Disponible en: https://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2018/06/Rumi_N%C2%B02_2018.pdf [Consulta: 12 abril 2022].
18. Preve F, Gaye A, Hackembruch J. Cohorte de pacientes con ACV isquémico -trombolizados y candidatos a trombectomía mecánica- de la Unidad ACV - Hospital de Clínicas (período marzo 2014-16) - Uruguay. Rev Urug Med Int 2016; 1(2):35-44. Disponible en: https://revistamedicinainterna.uy/index.php/smiu/article/view/98 [Consulta: 12 abril 2022].
19. Gaye Saavedra A, Camejo C, Salamano R, Brunet F, Albisu S. Stroke care organization in public health of Montevideo, Uruguay. J Neurol Sci 2015; 357:e377. doi: 10.1016/j.jns.2015.08.1344.
20. World Stroke Organization. Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular. Certificación de los Centros de ACV en Latinoamérica. Disponible en: https://www.globalstrokealliance.com/certificacion/uruguay/ [Consulta: 16 febrero 2022].
21. Mendez Andrade T, Vidal J, Luna A, Arciere B, Perez Lago C. Primeros 70 pacientes trombolizados con ACV hiperagudo en el Hospital Maciel. (Tema Libre 0168). Rev Urug Med Int 2019; (1):205. Disponible en: https://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2019/03/RumiNumero01_Marzo2019_V2.pdf [Consulta: 16 febrero 2022].
22. Bartesaghi L, Berrutti C, Rebella M, Boschi J, Crossa R, Cánepa A. Una nueva etapa para el accidente cerebrovascular en Uruguay. Informe preliminar. (Tema Libre 0119) Rev Urug Med Int 2019; (1):158. Disponible en: https://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2019/03/RumiNumero01_Marzo2019_V2.pdf [Consulta: 16 febrero 2022].
23. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20(7):864-70. doi: 10.1161/01.str.20.7.864.
24. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: a cautionary tale. Stroke 2017; 48(2):513-9. doi: 10.1161/strokeaha.116.015434.
25. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. Stroke 2007; 38(3):1091-6. doi: 10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6.
26. Buck BH, Akhtar N, Alrohimi A, Khan K, Shuaiba A. Stroke mimics: incidence, aetiology, clinical features and treatment. Ann Med 2021; 53(1):420-36. doi: 10.1080/07853890.2021.1890205.
27. Wardlaw JM, Dennis MS, Lindley RI, Sellar RJ, Warlow CP. The validity of a simple clinical classification of acute ischemic stroke. J Neurol 1996; 243(3):274-9. doi: 10.1007/BF00868526.
28. Adams HP, 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(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
29. Figueroa-Reyes T, Sáenz MD, Mansilla LE, Sánchez VR, Nogales- Gaete J, Delgado B I. Experiencia de trombólisis sistematizada en infarto cerebral agudo en un hospital público de Chile. Rev Méd Chile 2011; 139(9):1118-27. doi: 10.4067/S0034-98872011000900002.
30. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, Lyrer PA, Ringleb PA, Artto V, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. Stroke 2013; 44(4):1080-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000126.
31. Saber H, Saver JL. Distributional validity and prognostic power of the National Institutes of Health Stroke Scale in US administrative claims data. JAMA Neurol 2020; 77(5):606-12. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.5061.
32. Rost NS, Bottle A, Lee JM, Randall M, Middleton S, Shaw L, et al. Stroke severity is a crucial predictor of outcome: an international prospective validation study. J Am Heart Assoc 2016; 5(1):e002433. doi: 10.1161/jaha.115.002433.
33. Yaghi S, Raz E, Yang D, Cutting S, Mac Grory B, Elkind MS, et al. Lacunar stroke: mechanisms and therapeutic implications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021; 92(8):823-30. doi: 10.1136/jnnp-2021-326308.
34. Gaye A, Brunet F, Albisu S, Higgie J, Preve F, Camejo P, et al. Ataque Cerebrovascular en jóvenes en la Unidad de ACV del Hospital de Clínicas de Montevideo. AnFaMed 2015; 2(1):70-6.
35. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013 44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
36. Kamel H. The evolving concept of cryptogenic stroke. Continumm (Minneap Minn) 2020; 26(2):353-62. doi: 10.1212/CON.0000000000000832.
37. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Protocolo Nacional de ACV. Uruguay 2020. Montevideo: MSP, 2020. Disponible en: https://medicinainterna.org.uy/protocolo-nacio-

nal-de-acv-uruguay-2020/ [Consulta: 16 febrero 2022].
38. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2017; 48(12):e343-e361. doi: 10.1161/str.0000000000000152.
39. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofré M, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: a survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. Europ Stroke J 2019; 4(1):13-28. doi: 10.1177/2396987318786023.
40. Chalos V, van der Ende NAM, Lingsma HF, Mulder MJHL, Venema E, Dijkland SA, et al. National Institutes of Health Stroke Scale: an alternative primary outcome measure for trials of acute treatment for ischemic stroke. Stroke 2020; 51(1):282-90. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026791.

Contribución de autores
Andrés Gaye Saavedra, ORCID 0000-0001-7557-3231. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.
Tammara Méndez, ORCID 0000-0002-6628-2288. Ejecución, interpretación de resultados y revisión crítica.
Rodrigo Décima, ORCID 0000-0002-8287-7724. Ejecución, interpretación de resultados y revisión crítica.
Josué Vidal, ORCID 0000-0001-9801-8492. Ejecución, interpretación de resultados y revisión crítica.
Gonzalo Pérez, ORCID 0000-0003-4649-802X. Ejecución, interpretación de resultados y revisión crítica.
Federico Preve Cocco, ORCID 0000-0002-3800-0159. Diseño, ejecución, interpretación de resultados y revisión crítica.
Rosario Cassella, ORCID 0000-0002-3240-0493. Ejecución, interpretación de resultados y revisión crítica.