

# Trombólisis en el ictus: el tiempo del neurólogo

T. Segura

En los últimos años, el concepto de infarto cerebral ha variado notablemente. El avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que producen la isquemia cerebral, fundamentalmente el reconocimiento de la existencia de un área de tejido que no funciona pero es aún viable (tejido en penumbra isquémica), ha permitido comprender que el ictus constituye un proceso dinámico en el cual las actuaciones terapéuticas deben instaurarse lo antes posible [1]. Desde ese momento, los esfuerzos científicos encaminados a mejorar el tratamiento han seguido dos estrategias principales: hallar el modo de ampliar el tiempo en el que la zona de penumbra puede mantenerse viable y recanalizar la arteria ocluida. Hasta la fecha, sólo la segunda ha demostrado su eficacia en clínica, fundamentalmente a expensas del tratamiento intravenoso con activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA).

Este fármaco, a diferencia de otros trombolíticos ensayados previamente, demostró ya en el año 1995, con la publicación del estudio NINDS, que su administración en las primeras horas de evolución del infarto cerebral tenía un balance de eficacia y seguridad favorable, con reducción significativa de la incapacidad funcional a los tres meses [2]. Pese a la evidencia, en los últimos 10 años los neurólogos vasculares hemos asistido y participado en un intenso debate frente a quienes pretendían limitar la utilización de la trombólisis en el ictus [3]. Los detractores del tratamiento cuestionaron inicialmente su eficacia, para posteriormente hacer énfasis en sus problemas de seguridad. Ambas limitaciones han resultado ser poco relevantes: estudios realizados con monitorización Doppler transcraneal han demostrado de manera convincente la capacidad recanalizadora precoz del rt-PA intravenoso [4,5], y estudios abiertos, o incluso la práctica clínica habitual, han igualado o mejorado los resultados del estudio NINDS, con tasas de sangrado inferiores al 5% en la mayoría de los casos y recuperación funcional en más del 40% de los pacientes tratados [6-9].

Sin embargo, otros problemas más difíciles de combatir acosan a la trombólisis en el ictus: las dificultades estructurales de un sistema sanitario mal organizado para ofrecer a todos los pacientes la oportunidad de este tratamiento, así como la falta de habituación de los neurólogos —los profesionales mejor preparados para atender un ictus— a las situaciones que requieren responsabilidad estresante. En ambas dificultades, el factor fun-

damental es el tiempo. En efecto, actualmente, y a la espera de finalizar algunos ensayos clínicos que analizan la posibilidad de ampliar la ventana terapéutica (IST-3, ECASS-III, DIAS), tan sólo los pacientes con menos de 3 horas de evolución pueden beneficiarse de la trombólisis intravenosa. Esto supone en España limitar el tratamiento a menos del 4% de todos los ictus isquémicos [10]; además, y aún dentro del margen de las primeras horas, los datos individuales agrupados de todos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de rt-PA frente a placebo confirman que la *odds ratio* de recuperación a los tres meses es de 2,8 si el tratamiento se inicia en los primeros 90 minutos, pero desciende a 1,6 si se trata entre los 90 y 180 minutos [11]. Se ha calculado que, por cada 5 minutos de retraso en tratar, la posibilidad de que el fármaco sea eficaz crece un 5% [12], aunque la pérdida de eficacia del rt-PA con el paso del tiempo no parece depender de un aumento proporcional en la tasa de sangrado, sino más probablemente de la progresiva desaparición —reclutado hacia la muerte celular isquémica— del tejido en penumbra. En cualquier caso, es tal la importancia del factor tiempo en la trombólisis en el ictus que se han establecido recomendaciones temporales en cuanto a las latencias intrahospitalarias, siendo los tiempos máximos aconsejados de 25 minutos para el tiempo puerta-TAC, de 35 minutos para el tiempo TAC-aguja y de 60 minutos para el tiempo puerta-aguja [2].

Tanto en el trabajo que se publica en este número de *Revista de Neurología* [13] como en la experiencia del Hospital General Universitario de Albacete (datos pendientes de publicación), los tiempos inicio-puerta siguen siendo muy elevados, situación en la que es probable que influya el desconocimiento que la población española tiene de la enfermedad y de la necesidad de un tratamiento médico temprano [14]. Es de esperar que, paulatinamente, las campañas informativas generales y locales (las que cada Servicio de Neurología debería llevar a cabo en su área sanitaria) consigan mejorar esta situación, pero dentro del hospital, la cuantificación de las demoras es exclusivamente de responsabilidad médica.

Analizando los datos al alcance sorprende comprobar cómo los neurólogos encargados de supervisar la trombólisis en el infarto cerebral no hemos aprendido todavía a correr lo suficiente cuando se nos avisa para valorar un 'código ictus'. Parece como si nuestra especialidad, tradicionalmente reflexiva y más preocupada de hacer diagnósticos brillantes que del pragmatismo, aún no se hubiera acostumbrado al estrés que supone una llamada del 'busca' a cualquier hora y a valorar un enfermo que, aunque en el pasado no fuera considerado así, es tanto o más inestable que cualquier paciente coronario. Quizá no sea su vida la que está en juego de manera inmediata, pero sí su cerebro, el órgano que nos permite hablar, pensar, movernos, el que nos hace soñar, dibujar o imaginar, y, en definitiva, el que nos hace

Aceptado tras revisión externa: 14.05.07.

Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Albacete. Albacete, España.

Correspondencia: Dr. Tomás Segura. Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Albacete. Hermanos Falcó, s/n. E-02006 Albacete. E-mail: tseguram@meditex.es

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

ser quienes somos. El trabajo que Maestre-Moreno et al publican en este número es continuación de uno previo de este grupo [15] y reflexiona de nuevo sobre las causas que provocan retraso a la hora de enfrentarse a estos pacientes, y sus posibles soluciones. Todo un reto para los neurólogos, por cuanto nuestra especialidad lleva a cuestras la tradición que ya he mencionado antes, y el defecto, común a todos los humanos, de la procrastinación, el dejar para más tarde lo que podría hacerse ahora, tan bien explicado por los autores en su trabajo. La lectura de éste permite extraer la conclusión, con las lógicas limitaciones derivadas de lo reducido de la muestra, de que es necesario un esfuerzo interno para reducir entre nosotros ese defecto.

En el Hospital Virgen de las Nieves de Granada han conseguido disminuir el tiempo de respuesta ante un ictus candidato a trombólisis, al menos entre los neurólogos, y ese análisis me ha inducido a recapacitar sobre lo ocurrido en mi propio centro a lo largo de los últimos años, en un período muy similar al que analizan los autores. En el Hospital General Universitario de Albacete se han efectuado 82 trombólisis intravenosas en pacientes de menos de 3 horas de evolución desde enero de 2004, por tanto en los últimos 40 meses. En los primeros 20 meses se trató a 39 enfermos, y 43 en los 20 meses posteriores. La tabla expresa los tiempos de latencia para cada uno de estos dos grupos. Como puede apreciarse, la experiencia nos ha ayudado a disminuir la demora intrahospitalaria (tiempo puerta-aguja), que ha pasado de 64 a 60 minutos, pero esto se ha hecho fundamentalmente a expensas de reducir de manera muy apreciable la demora puerta-TAC. Después, los neurólogos no sólo no hemos disminuido también la demora TAC-aguja, sino que la hemos aumentado. ¿Cómo explicar este hecho? Indudablemente, mayores retrasos hasta la TAC proporcionaban al neurólogo más tiempo disponible para revisar el caso detenidamente, obtener el consentimiento informado de la familia y los resultados de las analíticas necesarias. Esto puede explicar en parte por qué al acortar el tiempo

**Tabla.** Tiempos de latencia en minutos en la atención al ictus que recibe trombólisis (mediana) en el Hospital General Universitario de Albacete. Datos referidos a los últimos 40 meses (enero de 2004 a abril de 2007).

	Primeros 20 meses (n = 39)	Últimos 20 meses (n = 43)
Inicio-aguja	155	160
Inicio-puerta	73	87
Puerta-TAC	37	29
TAC-aguja	27	31
Puerta-aguja	64	60

hasta la TAC aumenta el tiempo desde la TAC hasta la aguja. Sin embargo, creo firmemente que en ese aumento influye también de forma decisiva el humano defecto de la procrastinación. El artículo de Maestre-Moreno et al debería provocar en todos los hospitales que realizan trombólisis intravenosa en el ictus el mismo análisis de datos que tras su lectura yo he realizado en mi centro. Probablemente, en la mayoría de los casos aparezcan resultados similares a los que nosotros hemos encontrado.

En el futuro espero que el margen de tiempo para administrar trombólisis intravenosa al ictus se amplíe algunas horas, pero esta gran ventaja no será aprovechada al máximo si para entonces los neurólogos no hemos aprendido a controlar la dilación en la toma de decisiones. Por bien de nuestros pacientes es inevitable pedir desde estas páginas a todos los implicados en la trombólisis en el ictus, pero fundamentalmente a los neurólogos, un esfuerzo adicional para evitar cualquier tipo de demora en la atención médica a esta patología. Será además la mejor forma de preservar nuestra legítima posición actual de liderazgo en el tratamiento urgente del ictus.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 193-201.
- 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.
- Horowitz SH. Thrombolytic therapy in acute stroke: neurologists, get out your hands! *Arch Neurol* 1998; 55: 155-7.
- Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, Huertas R, et al. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control study. *Stroke* 2001; 32: 2821-7.
- Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001; 103: 2897-902.
- Hill MA, Buchan AM. Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172: 1307-12.
- Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Veiro 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.
- Dávalos A, Álvarez-Sabin JA, Martí-Vilalta JL, Castillo J, por el Registro de Trombólisis del Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Proyecto Ictus. Tratamiento intravenoso con activador del plasminógeno tisular en la isquemia cerebral aguda. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 1-5.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. 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: 275-82.
- Mostacero E, Santos S, Dávalos A. Eligibility for intravenous thrombolysis in acute stroke: a multicenter prospective study [abstract]. *Stroke* 2001; 32: 372.
- The ATLANTIS, ECASS and 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: 768-74.
- Saposnik G, Young B, Silver B, Di Legge S, Webster F, Beletsky V, et al. Lack of improvement in patients with acute stroke after treatment with thrombolytic therapy. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 1839-44.
- Maestre-Moreno JF, Arnáiz-Urrutia C, Del Saz-Saucedo P, Fernández-Pérez MD, Vatz KA, Fera-Vilar I, et al. Impacto de las advertencias contra la procrastinación sobre las demoras en la trombólisis del ictus. *Rev Neurol* 2007; 44: 643-6.
- Segura T, Vega G, López S, Rubio F, Castillo J. Public perception of stroke in Spain. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 21-6.
- Maestre-Moreno JF, Fernández-Pérez MD, Arnáiz-Urrutia C, Mínguez A, Navarrete-Navarro P, Martínez-Bosch J. Trombólisis en el ictus: consideración inapropiada del 'período de ventana' como tiempo disponible. *Rev Neurol* 2005; 40: 274-8.