

Costo-beneficio en tratamiento trombolítico en ACV isquémico



❖ Dra. Mandile Marcela

❖ Dra. Torres Mariela

❖ Curso Anual de Auditoria Médica.

Hospital Alemán. Año 2010

INDICE

I.- Historia y etiología.

II.- El problema.

III.- Criterios de Inclusión y Exclusión.

IV.- Oportunidades de Tratamiento.

V.- Costos.

VI.- Conclusiones.

VII.- Bibliografía.

El accidente cerebro vascular, representa el problema neurológico grave más frecuente. A medida que el nivel de vida ascienda en los países desarrollados, una mayor parte de la población alcanza una edad en la que estos accidentes se hacen más frecuentes.

INTRODUCCIÓN (I- Historia y etiología)

La década de los 90 y el inicio del siglo XXI han sido fructíferos en investigaciones sobre el ictus (accidente vascular cerebral); el nihilismo reinante en los años 80 ha cedido paso ante un mejor conocimiento sobre sus causas, su fisiopatología y su patogenia, se conocen los factores de riesgo que explican el 75% de la ocurrencia, se dispone de métodos eficaces para el manejo y tratamiento en la fase aguda, existen medidas eficaces para la prevención secundaria, y se cuenta con mejores estrategias para la rehabilitación.

La atención al ictus isquémico agudo hoy, requiere un sistema organizado desde la atención prehospitalaria hasta el egreso del paciente que asegure la continuidad de la rehabilitación. Aunque esto constituye un reto para los sistemas de salud, la mayoría de los países desarrollados y muchos en vías de desarrollo, han introducido cambios sustanciales en la organización de la atención de estos enfermos. Estas modificaciones se basan en evidencias contundentes sobre dos estrategias de tratamiento que reducen marcadamente las muertes y la discapacidad, y con ello el costo derivado de la atención post-ictus. Estas son: la hospitalización de pacientes en unidades de ictus (UI), y el tratamiento trombolítico cerebral (TC).

La disfunción neurológica del Sistema Nervioso Central (SNC) por afección de los vasos que lo irrigan, es el problema neurológico con mayor impacto epidemiológico, ocupa el segundo lugar como causa de muerte en el mundo occidental y genera una notable incapacidad física y laboral. Sólo se citan algunos datos estadísticos que justifican lo planteado:

El accidente cerebrovascular (ACV) es la segunda causa de muerte e incapacidad en el mundo. El 80% de los ACV son isquémicos, causados por la oclusión de una arteria cerebral y el 20% son producidos por hemorragia intracerebral.

Según la OMS, el ACV y otras enfermedades cerebrovasculares causan la muerte de aproximadamente 5,7 millones de personas por año, representa el 9,7 de todas las muertes. Esta cifra señala la apremiante necesidad de disminuir esta carga mediante el mejor empleo de los tratamientos existentes y la identificación de otros nuevos. En Argentina las primeras causa de muerte es la enfermedad vascular isquémica.

- Es la segunda causa de muerte en pacientes mayores de 50 años.
- El 25% admitido en este medio fallecen.
- En Estados Unidos son la tercera causa de muerte se calcula entre 150.000 y 200.000 muertes cada año por estas enfermedades.
- Se estima en Estados Unidos un costo aproximado de 30 billones de dólares por año. (2)

Se calcula que para el año 2020, los muertos en todo el mundo por Enfermedad Cerebro Vascular lleguen a los 25 millones, constituyendo para ese entonces, la primera causa de incapacidad en el mundo.

ECV fue de 145/100.000 personas por año. La incidencia es ligeramente mayor para el hombre que para la mujer (174 vs. 122). La incidencia por patología fue de 120/100.000 para el infarto cerebral, 15,5/100.000 para la hemorragia intracerebral, y 7,5/100.000 para la hemorragia subaracnoidea.

En Cuba representa la enfermedad crónica no transmisible más frecuente, y la tercera causa de muerte después de la enfermedad cardiovascular isquémica, y la neoplasia.

La mortalidad hospitalaria está alrededor de 15-20% para las formas isquémicas y de un 40% para las formas

hemorrágicas. Muchos estudios observacionales sugieren que la ECV se debe, en parte, a factores ambientales potencialmente modificables y algunos ensayos clínicos han demostrado que el controlar algunos de esos factores modificables reduce el riesgo de tener y morir por un ECV. El consumo de cigarrillos es el factor de riesgo modificable más poderoso que contribuye a la enfermedad cerebrovascular, independiente de otros factores de riesgo. Otros factores de riesgo demostrados son la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Por su parte, las dislipidemias suelen ser factores de riesgo más importantes en la enfermedad coronaria que en la cerebrovascular. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud ha habido un aumento en la cantidad de casos y en la gravedad de la enfermedad cerebrovascular en las Américas, siendo mayor en América Latina y en el Caribe, donde existe menor control de los factores de riesgo.

El ictus tiene una relación dependiente con variables como la edad, el sexo, la diabetes, la hipertensión, el consumo de tabaco, el alcoholismo, la depresión, la dislipemia y las demencias. Se conoce que controlando los factores de riesgo, se logra reducir la incidencia, prevalencia, y mortalidad por ECV; el más significativo de ellos es la hipertensión arterial (HTA), cuya relación causa-efecto con la ECV está demostrada. La eliminación del hábito de fumar es una estrategia efectiva para disminuir la posibilidad de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, pues en los fumadores el riesgo de aterosclerosis es mayor. La relación entre el hábito de fumar y las ECV no se ha demostrado hasta ahora, como si es el caso de su relación con las enfermedades cardíacas, pero este hábito de fumar asociado a migraña, uso de anticonceptivos orales, obesidad y sedentarismo potencializan el riesgo.

Se sabe además que el 10% de las ECV tienen un ataque transitorio isquémico (ATI) previos y aproximadamente el 30% de los pacientes con ATI desarrollan una ECV Completa. De lo anterior se deduce la importancia del diagnóstico precoz y tratamiento oportuno con la intervención de un equipo pluridisciplinario, promoviendo que los pacientes se comprometan con su autocuidado. Además, todos los pacientes

que reciben alta hospitalaria, deberían tener una adecuada evaluación neuropsiquiatría de los factores psicosociales y de la incapacidad de sus secuelas, con la finalidad de realizar un abordaje integral curativo y sobre todo preventivo.

El ACV es la causa principal de discapacidad a largo plazo en adultos en países desarrollados y representa considerable proporción de años de vida perdidos ajustados por discapacidad en todo el mundo. Las consecuencias socioeconómicas del ACV, espacialmente en los países de bajos recursos económicos son sustanciales, debido a que se presenta a edades mas tempranas, a los altos costos de tratamiento de rehabilitación, al cuidado medico a largo plazo y a la perdida de productividad. Ante estas circunstancias se analizan distintas variantes como:

*Años de vida potenciales perdidos (AVPP)

*Años de vida saludables perdidos (AVISA)

El ACV es la segunda causa de AVPP y quinta de AVISA

II.- El problema

Al analizar la situación de la atención médica al paciente con ictus que existe hoy, se observa lo siguiente:

- La población desconoce la urgencia del ictus; la educación a la población en relación con el ictus ha sido insuficiente y no ha tenido impacto en el conocimiento sobre el tema.
- El personal médico desconoce la urgencia del ictus como una emergencia similar al infarto agudo del miocardio y el politraumatismo.
- La atención médica a estos pacientes descansa en personal médico y de enfermería sin adiestramiento o dedicación al manejo de estos enfermos.
 - El sistema de traslado por ambulancias es ineficiente y no tiene al ictus como prioridad.
- Los pacientes con ictus se hospitalizan en salas abiertas de medicina, en terapias intermedias generales, o en terapias intensivas generales (los menos).

- Alta frecuencia de indicaciones de medicamentos que no han mostrado eficacia para la fase aguda, tales como pentoxifilina, piracetam, nimodipino y vitaminas antioxidantes, terapias potencialmente iatrogénicas como el uso rutinario de manitol, soluciones hipoosmolares (como la dextrosa 5%), y medicamentos antihipertensivos que tienen igual riesgo al utilizarse de forma rutinaria; también el uso de métodos diagnósticos ineficaces como la punción lumbar.
 - No existe disponibilidad de medicamentos de primera línea en todas las etapas del manejo del enfermo: no se cuenta con el trombolítico factor tisular activador del plasminógeno (rt-PA) para el tratamiento específico del infarto cerebral, en escasos centros se realiza un manejo adecuado y urgente de pacientes con hemorragia subaracnoidea, y no se dispone de antiplaquetarios alternativos a la aspirina como el clopidogrel.
 - Existe atraso tecnológico en medios diagnósticos accesibles y de equipamiento para el tratamiento: los equipos de neuroimagen no están en disposición de la urgencia para el ictus en la mayoría de los centros y no se dispone de equipos para el estudio vascular (equipos de Doppler transcraneal, angiógrafos).
- Esto pudiera muy bien representar la situación de atención al ictus de la década de los años 80 y principios de los 90, sin embargo, desde entonces se han producido investigaciones que aportan resultados suficientes que estimulan a un cambio en la forma de ver esta enfermedad y la atención a estos pacientes.

A continuación, se revisan los resultados disponibles que apoyan dos *estrategias para el manejo del ictus isquémico agudo*, que han sido aprobadas por asociaciones científicas (internacionales y nacionales) dedicadas al ictus y autoridades de salud de la mayor parte de los países desarrollados y gran parte de los países en vías de desarrollo. Estas son: las unidades de ictus y la trombolisis cerebral

◇ UNIDADES DE ICTUS

Según la OMS, la unidad de ictus (UI) es un dispositivo específico de cuidados agudos no intensivos para el tratamiento de pacientes con ictus, que ofrece el cuidado más efectivo al ictus agudo. El Grupo para el Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN) la define de manera más completa: "...una estructura geográficamente delimitada para el cuidado de pacientes con ictus, que tiene un personal entrenado, específicamente dedicado, coordinado por un neurólogo experto, con servicios diagnósticos disponibles durante las 24 h del día, y que dispone de protocolos escritos para el manejo de los pacientes basados en evidencias científicas".¹

Los beneficios absolutos de la atención hospitalaria en UI son lo suficientemente grandes como para justificar una reorganización de los servicios. De acuerdo a una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de la Colaboración Cochrane, donde se incluyeron 23 ensayos clínicos, la atención en UI mostró reducción en las muertes registradas en el seguimiento final al año (OR: 0,86; IC 95%: 0,71-0,94), en el riesgo de muerte o institucionalización (OR: 0,80; IC 95%: 0,71-0,90) y el de muerte o dependencia (OR: 0,78; IC 95%: 0,68-0,89). El número necesario a tratar (NNT) para garantizar un resultado "favorable" es de 33 para supervivencia, 20 para alcanzar un grado de independencia y 20 para retornar al domicilio. Este y otros estudios demostraron que el beneficio persiste después de ajustar por edad, sexo y gravedad del déficit neurológico inicial y distintos subtipos de ictus, sin producir una duración mayor en la estadía hospitalaria.

Una de las posibilidades que ofrece la UI es el monitoreo continuo de los indicadores fisiológicos; esto se asocia a menor mortalidad y 2,5 veces mayor probabilidad de tener una buena evolución al alta, y permitir la detección temprana de las complicaciones y su tratamiento rápido.'

Numerosos trabajos han demostrado sus ventajas con una gran disminución de la mortalidad o dependencia funcional hasta de un

25% a un año de seguimiento y una reducción de complicaciones del 36%.

Recientemente se publicó el *Research Project on Stroke Services in Italy* (PROSIT), estudio encargado por el Ministerio de Salud de Italia para definir la introducción de esta estrategia de forma generalizada en el país. Fue un estudio prospectivo que comparó la evolución de los pacientes atendidos en UI y aquellos hospitalizados en sala convencional de Neurología. Se incluyeron 11 572 pacientes en las primeras 48 h de 260 hospitales italianos. Después de una media de 20 meses de seguimiento, se observó que los hospitalizados en UI tuvieron menor riesgo de morir o tener discapacidad (OR: 0,81; IC95%; 0,72-0,91).

Desde el punto de vista de los costos, los beneficios esperados por el ingreso de estos pacientes en UI justifican el mayor costo de la atención en la fase aguda, a expensas de una reducción de los costos de la atención post ictus.

En base a una extensa revisión de la literatura y el consenso de expertos, las UI deben cumplir una serie de requisitos mínimos que han sido definidos por la *Brain Attack Coalition* (BAC), organismo especializado en recomendar estrategias para el manejo del ictus en los EE.UU.

◇ TROMBOLISIS CEREBRAL ENDOVENOSA CON rt-PA

Generalidades e historia

El tratamiento trombolítico persigue la lisis del coágulo que ocluye la arteria intracraneal. En la actualidad, el único aprobado por vía sistémica por la Agencia Europea del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Food and Drug Administration (FDA) es el activador tisular del plasminógeno (rt-PA) por vía intravenosa (iv) a dosis de 0,9 mg/Kg. dentro de las 3 primeras horas de evolución del ictus isquémico. Es el primer fármaco que ha demostrado una notable eficacia en el tratamiento de pacientes seleccionados, y ha supuesto un avance crucial en el tratamiento de estos pacientes desde su publicación

en el ensayo clínico NINDS en 1995.

La AEM promovió un estudio de fase IV para la monitorización de la eficacia y seguridad de este fármaco, el registro SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study). Esto supuso una previa acreditación a los profesionales y hospitales para rentabilizar lo mejor posible el éxito de este tratamiento. Sus resultados han sido publicados en el 2007, con 6.483 pacientes reclutados en 285 centros pertenecientes a 14 países desde 2002 a 2006. España contribuyó con 1.305 pacientes de 42 centros, y Navarra con 63. El estudio ha confirmado la seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico dentro de las tres primeras horas .

La indicación debe provenir de una minuciosa evaluación individual y debe ser administrado por neurólogos expertos en la fisiopatología y tratamiento del ictus y con suficiente experiencia en su uso. El grado de afectación clínica se objetiva en una escala de evaluación neurológica, la NIHSS. Siempre ha de realizarse un estudio neurorradiológico antes de iniciar la trombolisis así como todas aquellas exploraciones encaminadas a descartar cualquiera de los procesos que contraindican el tratamiento.

El tratamiento trombolítico con rt-PA es el único medicamento aprobado como primera línea para el tratamiento en la fase aguda del ictus isquémico por la mayoría de las asociaciones internacionales y nacionales. Fue aprobado por la FDA de los EE.UU. para su uso en el ictus isquémico en 1996, basado fundamentalmente en el estudio del *National Institute Neurological Disorder Stroke* de los EE.UU. (NINDS, por sus siglas en inglés), en 1999 recibió licencia para su uso en Canadá, y en 2002 en la Unión Europea. Además, ha sido aprobado por autoridades de salud en otros 40 países.(1)

El estudio rt-PA del NINDS (estudio doble ciego) incluyó 624 pacientes, en dos etapas, que se presentaron dentro de las primeras 3 h del debut y fueron aleatorizados para asignarles tratamiento con rt-PA endovenoso a dosis de 0,9mg/kg, o placebo. Aunque la mejoría neurológica entre ambos grupos no

difirió después de 24 h, el resultado a los 3 meses fue significativamente superior en el grupo tratado (OR: 2,11; IC 95%:1,33-3,55). Este estudio demostró disminuir de un 34% a un 54% el grado de discapacidad de los pacientes, con restitución casi completa de sus funciones en el seguimiento a 90 días, con una relación costo/beneficio notablemente ventajosa. (2)

La hemorragia intracerebral (HIC) ocurrió en el 6,4% de los pacientes tratados con rt-PA comparado con el 0,6% en el grupo placebo.¹⁴ El beneficio del tratamiento se mantuvo al año y sus resultados derivaron en una disminución significativa de los costos producidos por la atención post-ictus. Seguidamente a la aprobación por la FDA del tratamiento con rt-PA, varios grupos informaron de la utilidad del tratamiento en varios estudios comunitarios, la mayoría de estos registraron tasas de HIC y de evolución favorable similares a los obtenidos por el estudio del NINDS.

El primer *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS-I) estudio aleatorio, prospectivo y doble ciego, comparó 1,1mg/kg de rt-PA contra placebo en las primeras 6 h desde el debut; ambos grupos no difirieron significativamente.

El estudio ECASS II utiliza dosis de rt-PA, utiliza 0,9 mg/ kg y no difieren resultados significativo con placebo.

El estudio ATLANTIS utilizó una ventana de 3-5 hs y determinó ventana no sustentable para rt-PA. Otros dos ensayos clínicos, realizados en EE.UU., que utilizaron rt-PA dentro de las primeras 3 h tampoco mostraron beneficio. (3)

Los investigadores del estudio NINDS demostraron una interacción tiempo-tratamiento en el análisis de subgrupos del ensayo NINDS; el tratamiento iniciado dentro de los primeros 90 minutos después del inicio de los síntomas se asoció a una evolución favorable (OR: 2,11; IC 95%:1,33-3,55); en tanto, para pacientes tratados entre 90 y 180 minutos después del debut la OR fue de 1,69 (IC 95%: 1,09-2,62).

Un análisis combinado de seis ECASS con rt-PA mostró que el beneficio es mayor mientras más temprano recibe el paciente la terapia trombolítica. El mejor resultado se observa en pacientes tratados dentro de las primeras 3 h desde el inicio de los síntomas, en tanto, el beneficio parece desaparecer a las 4,5 h.(4)

La preocupación principal respecto al tratamiento trombolítico es la HIC secundaria al tratamiento. Actualmente está bien definido que el riesgo de HIC es proporcional al grado en que es violado el protocolo utilizado por estudio NINDS para definir el paciente elegible. Según datos de este propio estudio, pacientes con puntuación de 20 o más en la escala neurológica NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) tienen un riesgo del 17 %, comparado con el 3% de riesgo en aquellos con puntuación menor de 10 en la propia escala. Esta escala es de uso internacional y permite determinar la severidad del ACV al ingreso del paciente (cuantifica el déficit neurológico), el puntaje va de 0 a 42, hasta 20 es moderado. La presencia de signos tempranos de isquemia en la TAC puede también predecir la HIC, cuando estos signos afectan más de 1/3 del territorio de la arteria cerebral media (ACM) en pacientes tratados dentro de las 6 primeras horas; sin embargo, no es inconveniente para la terapia trombolítica dentro de las primeras 3 horas.

La tensión arterial (TA) por encima de 180/105, y la hiperglicemia en el debut, se asocian también a un incremento de HIC relacionada con la trombolisis.

Con excepción del estudio NINDS, estos ECAs excluyeron los pacientes mayores de 80 años. Los pacientes ancianos tienen en general un pronóstico más pobre, lo cual parece estar relacionado con la comorbilidad más que con la edad. La trombolisis en pacientes ancianos, examinada fuera del contexto de ensayos clínicos parece ser segura, sin un incremento del riesgo de HIC. Igualmente, el uso de rt-PA ha sido tradicionalmente desestimado en pacientes con déficit neurológico menor o leve; sin embargo, el pronóstico de estos pacientes no es siempre favorable, y el tratamiento trombolítico puede producir una mejor evolución.

Una revisión sistemática sobre el uso de trombolíticos en la fase aguda del ictus isquémico incluyó 18 ECAs con 5 727 pacientes tratados con rt-PA, urokinasa y estreptokinasa. Al analizar el uso de trombolisis en las primeras 6 h se obtiene una menor proporción de pacientes con muerte y dependencia en los siguientes tres meses (OR: 0,84; IC95%: 0,75-0,95), pero mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática (OR: 3,37; IC95%: 2,68-4,22), y de muerte en los primeros 10 días (OR: 1,81;

IC95%: 1,46-2,24). Cuando se analizan los tratados dentro de las primeras 3 h se observa una reducción significativa de muerte y dependencia (OR: 0,66; IC95%: 0,53-0,83) sin efecto sobre la muerte en primeros 10 días (OR: 1,13; IC95%: 0,86-1,48). Se observó gran heterogeneidad entre los estudios, con variaciones relacionadas con: el agente trombolítico utilizado, el uso de antitrombóticos concomitante a la trombolisis, la gravedad del ictus, y el momento de inicio del tratamiento desde el debut de los síntomas. El grupo tratado con rt-PA presentó ligeramente mejores resultados dentro de las primeras 6 h, en tanto el uso de antitrombóticos (aspirina o anticoagulantes) y los ictus más graves (NIHSS > 20 puntos) aumentaron la probabilidad de HIC sintomática.

El estudio fase IV, el *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study* (SITS-MOST), se propuso verificar si el uso de rt-PA dentro de las tres primeras horas del inicio de los síntomas es tan seguro como lo notificado en los ECAs, cuando se incorpora en la práctica clínica en un amplio rango de centros. Los investigadores del SITS-MOST concluyen que la trombolisis puede considerarse como parte del tratamiento de rutina en pacientes con ictus agudo, elegibles de acuerdo a los criterios del NINDS Expansión de la ventana terapéutica: más allá de las 3 horas

El análisis de los datos extraídos de los ensayos clínicos (NINDS; ECASS 1 y 2, ATLANTIS) sugiere un potencial beneficio del tratamiento con rt-PA entre las 3 y 6 horas de evolución. El ensayo europeo ECASS 3 está evaluando el uso de este fármaco en la ventana de 3 a 4,5 horas, y el IST-3 en la ventana de 3 a 6 horas; éstos arrojarán más luz sobre este asunto...

El Registro TAICUS (Tratamiento con Alteplasa en Infarto Cerebral en la Unidad de Stroke) es un estudio prospectivo que utilizó rt-PA (Alteplasa) durante 18 meses (2006-2007) en unidad de stroke de terapia intensiva de Sanatorio Nuestra Señora del Rosario (pcia. de Jujuy). Incorporó según escala de NIHSS a 52 pacientes con ventana terapéutica de hasta 3 hs, se les realizó TAC al ingreso y nueva TAC control a las 24-48 hs. de aplicado el rt-PA.

Antes de incorporar pacientes para trombolíticos se les informo a los familiares quienes debían firmar consentimiento informado explicándoles riesgos y beneficios del tratamiento. Dosis utilizada de rt-PA fue 0.9 mg/Kg. con dosis máxima de 90 mg. Los 52 pacientes, eran 33 varones(63%) y 19 mujeres (37%), edad promedio 68 (26-86 años), solo 14 pacientes cumplieron criterios de inclusión, y de ellos 9 pacientes(64%) presentaron respuesta favorable y de los 5 pacientes (36%) restantes (2 fallecieron por infarto arteria cerebral media, 1 repitió evento con TAC control sin sangrado y arteriografía con estenosis severa del tronco basilar y se colocó stent de forma exitosa, 1 sufrió hemorragia digestiva por divertículos y se recuperó, 1 presentó transformación hemorrágica). De los 38 no tratados, 12 murieron, 2 presentaron transformación hemorrágica y 1 de estos falleció, los restantes quedaron con importantes secuelas.

Tabla 1 (9)
National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Evaluación	Respuesta	Puntaje	Evaluación	Respuesta	Puntaje
1ª. Conciencia	alerta	0 5.	respuesta motora brazo	normal	0
	no alerta	1	a. Izquierda	cae < 10 s	1
	inconsciente	2	b. Derecha	cae > 10s	2
1b. 2 preguntas	2 correctas	0		no vence gravedad	3
	1 correcta	1		plejia	4
	ninguna correcta	2 6.	respuesta motora pierna normal		0
1c. 2 órdenes	2 correctas	0	a. Izquierda	cae < 5 s	1
	1 correcta	1	b. Derecha	cae > 5 s	2
	ninguna	2		no vence	3

	correcta			gravedad	
2. mirada	normal	0		plejia	4
	parálisis parcial	1 7	ataxia	ausente	0
	parálisis total	2		una extremidad	1
3. campo visual	normal	0		dos extremidades	2
	hemianopsia parcial	1 8.	sensibilidad	normal	0
	completa	2		hipoestesia leve	1
	bilateral	3		hipoestesia severa	2
4. parálisis facial	normal	0 9.	lenguaje	normal	0
	leve	1		afasia leve	1
	parcial	2		afasia severa	2
	completa	3 10	disartria	normal	0
				leve	1
				severa	2
		11	extinción/inatención	normal	1
			leve		1
			severa		2

Tabla 2 Índice de Barthel (5)			
Comer		Micción (valorar semana previa)	
independiente	10	continente	10
ayuda parcia	5	ocasional: incontinencia en 24 h	5
dependiente	0	incontinente	0
Lavarse		Uso de retrete	
independiente	5	independiente	10
dependiente	0	ayuda para limpiarse	5
		dependiente	0
Vestirse		Trasladarse (sillón/cama)	
independiente	10	independiente	15
ayuda parcial	5	mínima ayuda	10
dependiente	0	gran ayuda pero se sienta sin ayuda	5
		dependiente, no puede permanecer sentado	0
Arreglarse		Subir escaleras	
independiente	5	independiente	15
dependiente	0	ayuda parcial	5
		dependiente	0
Deambulaci3n		Defecaci3n (valorar semana previa)	
independiente, camina 50 mt	15	continente	

ayuda para caminar 50 mt	10	1 incontinencia en 24 hr	10
independiente en silla de ruedas	5	incontinente	5
dependiente	0		0

Tabla 3 (8) Drogas trombolíticas			
	Vida media (minutos)	acción	Afinidad fibrina
Primera generación			
Uroquinasa	13-15	directa	
Estreptoquinasa	18-23	indirecta	NA
Segunda generación			
Pro-uroquinasa	20	directa	++
rtPA	3-5		++
Tercera generación			
Reteplase	15-18	directa	+
Lanoteplase	23	directa	+
Tecnetepase	20	directa	+++

III- Criterios de Inclusión y Exclusión

Tabla 5 (27)

Criterios de Inclusión y Exclusión PROACT II

Criterios de Inclusión

1. Signos neurológicos dependientes de la oclusión de la ACM de menos de 6 horas de evolución al inicio del tratamiento.
2. Evaluación en la escala de NIHSS mínimo de 4, excepto afasia pura o hemianopsia.
3. Edad entre 18 y 85 años.

Criterios de Exclusión

1. Evaluación en la escala de NIHSS mayor de 30.
2. Coma.
3. Rápida mejoría neurológica antes de iniciar el tratamiento.
4. Antecedente de infarto cerebral hasta 6 semanas anteriores.
5. Antecedente de convulsiones al inicio del déficit neurológico.
6. Presentación clínica sugerente de hemorragia subaracnoidea (HSA).
7. Antecedente de HIC, neoplasia o HSA.
8. Sospecha de accidente vascular encefálico tipo lacunar.
9. Embolia séptica.
10. Antecedente de cirugía, biopsia, trauma o punción lumbar en los 30 días anteriores.
11. Antecedente de traumatismo encéfalo craneano en los 90 días anteriores.
12. Antecedente de hemorragia activa o reciente en los últimos 30 días.
13. INR basal mayor de 1.7, TTPK mayor de 1,5 o recuento de plaquetas menor de 100.000.
14. Antecedente de sensibilidad al medio de contraste.
15. Hipertensión arterial no controlada, definida por una presión sistólica mayor de 180 mmHg o una diastólica mayor o igual a 100 mmHg en tres

mediciones separadas por 10 minutos o que requiera terapia IV continua.

16. Criterios de exclusión tomográficos: HIC, tumor cerebral excepto meningiomas pequeños y signos precoces de infarto extenso (efecto de masa con desviación de la línea media, lesiones hipodensas parenquimatosas o aplanamiento de los surcos corticales en más de un tercio del territorio de la ACM.

Tabla 6
Escala modificada de Rankin

Grado	Descripción
	Asintomático
0	Incapacidad no significativa a pesar de los síntomas, capaz de realizar todas las actividades de la vida diaria.
1	Incapacidad leve, incapaz de realizar actividades previas pero capaces de desenvolverse sin asistencia.
2	Incapacidad moderada, requiere algún tipo de ayuda pero capaz de caminar sin asistencia.
3	Incapacidad moderadamente severa, incapaz de caminar sin ayuda, no autovalente.
4	Incapacidad severa, necesita asistencia permanente.
5	Incapacidad severa, necesita asistencia permanente.

IV.- Las oportunidades de tratamiento

Dado que el éxito de la terapia trombolítica es dependiente del tiempo entre el debut de los síntomas y el momento del tratamiento, la trombolisis se ha convertido en el principal objetivo de la organización de los servicios prehospitalarios, de emergencia y hospitalarios. Ante este reto, se puede preguntar... ¿Cómo hacer más efectivo el sistema de salud en aras de aumentar el número de pacientes elegibles para la trombolisis? La respuesta está nuevamente en los resultados científicos obtenidos

en las investigaciones sobre tres aspectos básicos para reducir el tiempo entre el inicio de los síntomas y la llegada a la unidad de atención:

1. Identificación del ictus
2. Llegada rápido al hospital adecuado
3. Evaluación precisa y rápida en el departamento de emergencias

1. Identificación del ictus

Según estudios realizados en sociedades desarrolladas, más del 25 % de los pacientes con ictus llegan al departamento de emergencias dentro de las primeras 3 h tras el debut. Varios estudios han demostrado que la falta de percepción de urgencia sobre el ictus es uno de los factores asociados a la demora en la llegada al hospital, sólo aquellos pacientes con ictus graves identificaron su problema como una urgencia y acudieron rápidamente por atención médica.

Varios estudios han demostrado la eficacia de programas de educación a la población y a los profesionales para incrementar el número de pacientes que llega al hospital en tiempo para la aplicación de este tratamiento. Un estudio *cuasi-experimental*, de intervención comunitaria, desarrollado en tres fases, ha demostrado la eficacia de un programa agresivo de intervención que involucra a la población y a los profesionales; este aumentó en 10 veces el porcentaje de pacientes que recibe tratamiento trombolítico.

La intervención sobre la población incluyó: 1. Habilidades para identificar los síntomas de un ictus. 2. Reconocimiento de estos síntomas como una urgencia, lo que implica la búsqueda rápida de atención médica. Las estrategias utilizadas fueron: anuncios públicos por radio, televisión y prensa plana, entrenamiento de activistas de la comunidad (para la difusión de boca en boca), colocación de carteles llamativos en farmacias, hospitales, policlínicos y grandes centros de trabajo. Los términos utilizados fueron los de "ataque cerebral" para referirse al ictus y "cada minuto cuenta" para ilustrar su carácter de urgencia. Por otra parte, el *TIA Working Group*, reunido para redefinir el concepto de "ataque isquémico transitorio" ha recomendado el uso del

término "ataque cerebral" para el uso de la población, en aras de ofrecer una imagen de emergencia.

La intervención sobre los profesionales de salud (atención primaria, médicos en los departamentos de emergencia, neurólogos y clínicos) incluyó: 1. Habilidades para realizar el diagnóstico diferencial. 2. Establecimiento de la hora exacta del debut. 3. Conocimiento del protocolo de administración del trombolítico. Esto se logró mediante cursos cortos de adiestramiento y mediante la definición de protocolos de actuación ante estos pacientes. (6)

2. Llegar rápido al hospital adecuado

Diversos estudios han demostrado que la existencia de un servicio de emergencia médica (SEM) mediante ambulancias se asocia fuertemente con una llegada rápida al centro de atención. En el *Genentech Stroke Presentation Survey*, el uso de SEM redujo significativamente la demora prehospitalaria, el retraso para realizar TC craneal y la demora total, la cual fue dos veces menor que en pacientes que llegaron por otras vías. Otros dos estudios prospectivos demostraron que la transportación mediante SEM es uno de los factores determinantes de la llegada rápida al hospital. En Cuba no existen estudios publicados sobre la efectividad del sistema de recogida de estos pacientes; sin embargo, la práctica cotidiana demuestra que el Sistema Integrado de Urgencias Médicas (SIUM) no ha logrado una organización que pueda responder a necesidades que serán mayores con la introducción de la trombolisis cerebral en el país. Una estrategia de recogida mediante códigos telefónicos como el 911 de los EE.UU., es esperable en una organización de este tipo.

Para maximizar estas opciones terapéuticas, deben establecerse guías de tratamiento y protocolos de traslado para asegurar una transición ordenada del paciente desde el ambiente prehospitalario hasta el hospital. Los objetivos de la fase de SEM en el cuidado de pacientes con ictus son los siguientes: 1. Estabilización (ABC). 2. Identificación rápida del ictus como causa de los hallazgos del paciente. 3. Eliminación de enfermedades que pueden simular un ictus. 4. Transportación rápida al departamento de emergencias

(DE) de un centro apropiado. 5. Aviso al centro que recibirá al paciente (código ictus). Estos pasos son especialmente críticos para el uso de terapéuticas tiempo-dependientes como la trombolisis.

A partir de algunas investigaciones, el NINDS ha recomendado el uso de un examen rápido que incluya tres aspectos clínicos: 1. Paresia facial. 2. Caída de un miembro. 3. Trastorno para el habla; siempre que no exista afectación importante de la conciencia (coma) y fuera del contexto de trauma craneal. Escalas preclínicas, como la de Cincinnati, han demostrado que la identificación del paciente con ictus en la fase pre-hospitalaria puede lograr una sensibilidad de 100 % y una especificidad de 88 %. En un estudio sobre 821 pacientes consecutivos diagnosticados como "ictus probable" bajo estos criterios, sólo el 13 % tenía otras enfermedades simuladoras de un ictus.

En relación con la notificación al centro de traslado, algunas investigaciones han demostrado que el establecimiento de un sistema de código de prioridad para el ictus entre la atención pre-hospitalaria y la unidad donde será recibido el paciente, disminuye significativamente la demora intrahospitalaria, y que puede aumentar hasta 1/3 el número de pacientes elegibles sometidos a trombolisis. Una línea telefónica directa abierta durante las 24 h con el especialista de guardia en la UI, parece ser la mejor estrategia.

3. Evaluación precisa y rápida en el departamento de emergencia

Los centros que reciben y atienden pacientes con ictus deben contar con protocolos que minimicen el tiempo entre la llegada del paciente y el inicio del tratamiento, lo cual va dirigido a identificar rápidamente los pacientes tributarios de trombolisis cerebral. El tiempo recomendado por el NINDS no será mayor de 60 min. Este tipo de protocolo ha logrado aumentar significativamente el número de pacientes sometidos a trombolisis en base a una reducción del tiempo entre la llegada y el tratamiento, un estudio prospectivo realizado en Canadá mostró una reducción del tiempo puerta-TC cráneo en 11 minutos, y una reducción del tiempo puerta-aguja (tratamiento) en 18 min.

El tratamiento trombolítico será más efectivo si se realiza dentro de una UI. La atención en este tipo de unidades incrementa la utilización de trombolíticos en siete veces. Además, las UI garantizan un mejor cumplimiento del protocolo y con ello menor riesgo de complicaciones hemorrágicas con el uso del trombolítico. De manera que la unión de ambas estrategias potencia las posibilidades de éxito terapéutico en pacientes con ictus.

De los resultados antes discutidos pueden derivarse las siguientes recomendaciones a las autoridades de salud:

1. Crear una red de unidades de ictus con la dotación necesaria para la atención de los pacientes con accidente vascular cerebral agudo (ictus).
2. Crear un comité de acreditación de unidades de ictus y centros para la atención a estos pacientes. Este comité se regirá por requisitos predefinidos, y debe ser seleccionado por los organismos rectores de la neurología en el país.
3. Introducir la trombolisis cerebral con el factor tisular activador del plasminógeno (rt-PA) como un tratamiento de primera línea que puede realizarse en centros y unidades de ictus acreditadas para ello.
4. Realizar campañas educativas de intervención en poblaciones y/o comunidades para: a. Lograr en la población habilidades para identificar precozmente el ictus, b. Convencer a la población sobre la necesidad de acudir al médico de forma inmediata.
5. Difundir el término "ataque cerebral" y la frase "cada minuto cuenta" en programas de intervención poblacionales o comunitarios.
6. Adiestrar al personal que se desempeña en los departamentos o servicios de emergencia (cuerpos de guardia) de policlínicos y hospitales en: a. Habilidades para reconocer el ictus. b. Habilidades para realizar un adecuado diagnóstico diferencial. c. Establecimiento de la hora de debut de los síntomas. d. Conocimiento del protocolo de actuación ante un ictus.
7. Desarrollar un sistema adecuado de recuperación y traslado de los pacientes con ictus hacia los centros de atención mediante

ambulancias, con una prioridad similar al infarto agudo del miocardio (IMA) y el politraumatismo.

8. Los centros que atienden pacientes con ictus deben establecer protocolos bien definidos para la atención urgente que garantice la llegada del paciente a la unidad específica de atención en el menor tiempo posible.

9. Establecer indicadores sobre la calidad del funcionamiento de los protocolos para la atención al paciente con ictus en función de los tiempos de demora: a. tiempo puerta-evaluación, b. tiempo puerta-TC craneal, c. tiempo puerta-tratamiento específico.

el rTPA es menos efectivo en el tratamiento de oclusiones proximales y en el caso de trombos de origen ateromatoso, con unas tasas de recanalización globales menores a las deseadas en el caso especialmente de oclusiones proximales. Esto unido a los estrictos criterios de exclusión del tratamiento con rTPA iv hacen que el abordaje endovascular se convierta en una esperanzadora alternativa: en efecto, teóricamente podríamos administrar una menor dosis de trombolítico de forma local intraarterial (ia) optimizando su efecto y minimizando sus potenciales efectos sistémicos.

V.- Costos

Prestación	Tratados con fibrinolíticos	Tratamiento convencional
TAC encéfalo	\$ 350	\$ 350
RNM encéfalo	\$ 550	\$ 550
rt-PA (1 trat.) ampollas 50 mg)	\$ 3522,67	-----
Internación unidad cerrada	\$ 1300 (1día)	
Internación en sala	\$ 900/día (6 días= \$5400)	\$900/día (10 días=\$9000)

Terapia física	incluida en modulo	incluida en modulo
Terapia del lenguaje	incluida en modulo	incluida en modulo
Evaluación neurológica	incluida en modulo	incluida en modulo
Rehabilitación motora ambulatoria	\$ 40 cada sesión 20 sesiones = 800)	\$40 cada sesión (mínimo 30 sesiones= 1200)
Foniatría ambulatoria	\$ 25 cada sesión (10 sesiones=250)	\$ 25 cada sesión (20 sesiones=500)
Total(estimado)	\$ 11622,67	\$ 11050

VI.- Conclusiones

El ACV isquémico es una enfermedad cada vez mas frecuente. A medida que el nivel de vida ascienda en los países desarrollados, una mayor parte de la población alcanza una edad en la que estos accidentes se hacen más frecuentes.

Ocupa la 3er causa de muerte en el mundo y genera una notable incapacidad física y laboral, como resultado produce incrementos en costos de cuidado medico a largo plazo, rehabilitación y perdida de productividad calculable con variables AVPP (años de vida potencialmente perdidos) y AVISA (años de vida saludables perdidos).

Para reducir la alta incidencia de ictus isquémico las políticas de salud deben apuntar a obtener resultados a largo plazo mediante:

- *controlar factores de riesgo
- *concientizar a los centros de Salud incluyendo a directivos y a todo el personal de salud y además a la población en general a cerca de lo indispensable que es realizar un tratamiento temprano-oportuno del ictus (UNIDADES DE ICTUS).

La justificación de una terapia en los criterios de seguridad, eficacia (beneficio neto en las condiciones ideales), efectividad (beneficio neto en condiciones de rutina), eficiencia (costo-efectividad) y resultados (los resultados positivos deben ser

proporcionales a los negativos). Los autores concluyeron que no todos los trombolíticos ha cumplido con todos estos criterios y advierten sobre las precauciones a tener durante la selección de potenciales candidatos para la terapia trombolítica.

la evidencia de que el t-PA intra-arterial es más efectivo y seguro que la administración intravenosa, la conclusión en base a un estudio (NINDS), es la recomendación de administrar una droga trombolítica con significativo riesgo de complicaciones, en pacientes que no se ha documentado la etiología de su evento cerebrovascular. Todo esto con el fin de lograr un aumento relativo en las posibilidades de que los pacientes tratados tengan menor incapacidad a los tres meses del evento. Este delicado balance de pros y contras se ve amenazado aún más cuando el protocolo de administración del trombolítico es aplicado en centros que no tienen experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cerebrovascular. Restará en la responsabilidad institucional, decidir si un determinado centro tiene la capacidad humana y tecnológica para llevar a cabo, dentro de los estrictos parámetros recomendados, el tratamiento trombolítico .

El objetivo final de esta nueva arma terapéutica es mejorar el pronóstico funcional de los pacientes con un infarto encefálico.

De esta forma se pretende disminuir las secuelas y por consiguiente los costos relacionados a rehabilitación posterior. Se observa un mayor gasto de internación en aquellos casos donde fue utilizada la terapia con rt-PA con respecto al tratamiento convencional pero al calcular costos finales en ambas situaciones se determina un ahorro importante de dinero al utilizar trombolíticos debido a que el paciente requiere menor tiempo de internación con menores complicaciones, menor tiempo de rehabilitación ambulatoria y reinserción laboral en menor tiempo debido a menores secuelas.

VII. - Bibliografía

1. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009; 40: 2945–2948
2. K.R. Lees, G.A. Ford, K.W. Muir, N. Ahmed, A.G. Dyker, S. Atula, L. Kalra, E.A. Warburton, J.-C. Baron, D.F. Jenkinson, *et al.*
Thrombolytic therapy for acute stroke in the United Kingdom: experience from the safe implementation of thrombolysis in stroke (SITS) register
QJM, November 1, 2008; 101(11): 863 - 869.
3. 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.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274: 1017-25.
5. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millan M, Muir
K et al, for the SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008; 372: 1303-9.

6. Herrera M, Gállego J, Muñoz R, Aymerich N, Zandio B. Repercusión en el ictus isquémico agudo: estado actual y futuro. *An Sist Sani Navar*. 2008; 31 (Supl. 1): 31-46.

7. Xavier Ustrell-Roiga; Joaquín Serena-Lealb
Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:753-69.

8. José Álvarez Sabína; Carlos Molinaa; Sònia Abilleiraa; Joan Montanera; Fernando Garcíab; Jaume Alijotasb «Código Ictus» y tiempos de latencia en el tratamiento de reperfusión durante la fase aguda del ictus isquémico *Clin (Barc)*. 1999;113:481-3.

9. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke StudyGroup: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.