Marzo-Abril
Volumen 17, Año 2016 Número 2

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Revista Mexicana de Neurociencia 2016; 17(2): 49-58

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Contribución Original

María Elena Meza Cano, MD[1]
Alfonso Meza Medina, MD[2]
Héctor Ramón Martínez, MD, FACP, PhD[3]

[1]Residente tercer año en el Hospital San José de Monterrey, Monterrey, Nuevo León.
[2]Médico Internista, Neurólogo y Neuro-oncologo.
Profesor del Programa Multicéntrico de Neurología SSNL - Tec de Monterrey
Profesor Investigador de la Cátedra de Terapia Celular y Medicina Regenerativa Centro de Innovación y Transferencia en Salud (CITES) - Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM).
[3]Neurólogo, Director del Programa de Residencia en Neurología del Hospital San José, Jefe de Neurología y Neurocirugía del Instituto Escuela Nacional de Medicina, Tec-Salud.

Eficacia y seguridad de la trombolisis sistémica de las 3 a 4.5 horas en evento vascular cerebral isquémico agudo: estudio comparativo

Efficacy and safety of systemic thrombolysis from 3 to 4.5 hours in acute ischemic cerebrovascular event: a comparative study

Resumen

Introducción: La trombolisis intravenosa se ha extendido desde 3 a 4.5 h desde ocurrido el evento. Sin embargo, esta indicación no ha sido aprobada por todas las agencias regulatorias del mundo, debido a la falta de experiencia científica.

Objetivos: Determinar la eficacia de la terapia trombolítica con alteplasa en pacientes adultos diagnosticados con evento vascular cerebral (EVC) Isquémico Agudo en periodo de ventana, que se sometieron a la Trombolisis intravenosa en el periodo de 3 a 4.5 horas del inicio de los síntomas neurológicos.

Métodos: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, ambilectivo mediante la revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico inicial de EVC agudo en el Hospital San José de Monterrey, Hospital Zambrano Hellion y Hospital Metropolitano, que cumplieron los criterios de selección especificados, en un periodo de Enero de 2005 a Junio 2015. Se analizaron variables independientes como edad, funcionalidad previa al EVC, presencia de Hipertensión arterial sistémica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Dislipidemia, Tabaquismo activo o inactivo, Fibrilación Auricular, Insuficiencia Cardiaca y uso de Aspirina previo al EVC. El desenlace fue medido mediante la Escala Modificada de Rankin (mRs) a 3 meses mediante una encuesta telefónica. Así mismo se analizó la presencia de complicaciones secundarias a la trombolisis, específicamente hemorragia intracraneal, hemorragia sintomática y fatal.

Resultados: Los pacientes se dividieron en 2 grupos que consistieron en Terapia Fibrinolítica Temprana (Menos de 3 horas) y Terapia Fibrinolítica Tardía (Posterior a 3 horas, de 3 a 4.5 horas). Para ambos grupos el antecedente más común fue la Hipertensión

Arterial Sistémica (p=0.99, RR 0.9, IC 0.46-1.72). En cuanto al valor del NIHSS de ingreso, en el grupo de trombolisis temprana fue de 10.7 puntos (DE 4.18, p=0.925) y a las 24 horas Post trombolisis fue de 6.15 (DE 5.09, p=0.18), para el grupo de trombolisis tardía se obtuvo un NIHSS inicial de 11.3 puntos (DE 4.67) y post trombolisis de 8.4 (DE 6.07). En ambos grupos la mayoría de los pacientes se presentó con EVC Moderado, en el grupo de trombolisis temprana 18 pacientes (90%) se ubicaron en EVC moderado (p=0.40, ODD 3, IC 0.50-17.74), y en el grupo de trombolisis tardía 8 pacientes (75%) se ubicaron en la misma categoría (ODD 0.33, IC 0.05-1.97). En cuanto a la incidencia de complicaciones, en el grupo de trombolisis temprana la incidencia de Hemorragia Intracraneal fue de 4 casos (20%) (p=0.71, ODD 0.58, IC 0.13-2.49) y en el de trombolisis tardía hubo 6 casos (30%) (p=0.71, ODD 1.71, IC 0.40-7.34). Así mismo, para la escala NIHSS a las 24 horas existe una distribución a colocarse en menores valores los resultados de la misma en los pacientes que se trombolizaron tempranamente así como un efecto de disminución de índices de presentación de complicaciones, aunque este efecto no fue significativamente observado. En cuanto a la severidad del EVC, los pacientes con trombolisis temprana se agruparon en la categoría leve, así como en el Rankin a 3 meses.

Conclusión: Aunque los resultados no resultan significativos, la tendencia parece apuntar nuevamente hacia que la Trombolisis Temprana es más efectiva que la Trombolisis Tardía, pero debería realizarse un estudio multicéntrico para lograr aumentar el tamaño muestral y así eliminar el sesgo que provoca la baja incidencia de pacientes que se someten a trombolisis y de esta manera poder obtener resultados estadísticamente significativos y confirmar lo que pudo observarse en este estudio.

Palabras clave

Trombolisis Tardía, Trombolisis Sistémica, EVC Isquémico Agudo, Tratamiento de EVC Agudo.

Abstract

Introduction: Intravenous thrombolysis has been extended from 3 to 4.5 h from the stroke symtoms. However, this indication has not been approved by all regulatory agencies in the world, due to the lack of scientific experience.

Objective: To determine the efficacy of thrombolytic therapy with alteplase in adult patients diagnosed With Acute Ischemic Cerebral Vascular Event (AICVE) in window period, which underwent intravenous thrombolysis in the period of 3 to 4.5 hours of onset of neurological symptoms.

Methods: A cross-sectional retrospective study was conducted by reviewing records of patients initially diagnosed with Acute Ischemic Cerebral Vascular Events in the Hospital San José in Monterrey, Hospital Zambrano Hellion and Hospital Metropolitano, who met the criteria specified in a period from January 2005 to June 2015. Independent variables such as age, previous functionality, presence of systemic arterial hypertension (SAH), diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, active or inactive use of tobacco, atrial fibrillation, failure heart and aspirin use prior to stroke were analyzed. The outcome was measured by the Modified Rankin Scale (mRS) at 3 months by a telephone survey. Likewise, the presence of secondary complications to thrombolysis, specifically intracranial hemorrhage, symptomatic and fatal bleeding were analyzed too. Results: Patients were divided into 2 groups: Early fibrinolytic therapy (less than 3 hours) and late fibrinolytic therapy (back to 3 hours, 3 to 4.5 hours). For both groups For the value of NIHSS income in the group early thrombolysis was 10.7 points (SD 4.18, p = 0.925) and 24 hours Post thrombolysis was 6.15 (5.09, p = 0.18) for the late thrombolysis group initial NIHSS was 11.3 (4.67) and post thrombolysis

was 8.4 (6.07). In both groups, the majority of patients presented with Moderate AICVE , in the early thrombolysis group 18 patients (90%) were located in moderate AICVE (p = 0.40, ODD 3 CI 0.50-17.74), and the late Thrombolysis Group just 8 patients (75%) were placed in the same category (ODD 0.33, CI 0.05-1.97). As for the incidence of complications in the early thrombolysis group the incidence of intracranial hemorrhage was 4 cases (20%) (p = 0.71 ODD 0.58, CI 0.13-2.49) and in late thrombolysis Group were 6 cases (30%) (p = 0.71, ODD 1.71, CI 0.40-7.34). Likewise, for the NIHSS scale after 24 hours there is a distribution to lower values in the early Thrombolysis Group and a lowering effect complications presentation rates, although this effect was not significantly observed. For the severity of stroke, early thrombolysis patients were grouped into the mild NIHSS categories and in the lowest Rankin scores at 3 months.

Conclusion: Although the results are not significant, the trend seems to point back to that early thrombolysis is more effective than late thrombolysis, but a multicenter study should be done for increase the sample size and thus eliminate the bias caused by the low incidence of patients undergoing thrombolysis and then obtain statistically significant results and confirm the results that were observed in this study.

Keywords

Late thrombolysis, Systemic thrombolysis, Acute ischemic stroke, Treatment of acute stroke.

Correspondencia:
Dra. Maria Elena Meza Cano,
Instituto de Neurología y Neurocirugía - Centro Médico Zambrano Hellion.
Batallón de San Patricio 112, Colonia Real de San Agustín, San Pedro Garza García, NL, CP: 66278.
Teléfono: (+52 81) 80196817

Introducción

El Evento Vascular Isquémico (EVC) isquémico es una causa importante de morbilidad y mortalidad para el cual solo se ha aprobado la trombolisis como tratamiento en el evento agudo. La eficacia y seguridad de la alteplasa (tPA) ha sido firmemente demostrada dentro de las 3 horas del inicio de los síntomas, sin embargo pocos pacientes eran elegibles en este periodo de tiempo. Expandir el tiempo de tratamiento ha sido un reto, pero la nueva evidencia ha demostrado una discreta mejoría estadísticamente significativa de la trombolisis dentro de las 4.5 horas, en pacientes seleccionados. Este hallazgo es importante porque les da la oportunidad a más pacientes de recibir tratamiento.[1]

La enfermedad vascular cerebral representa un problema de salud pública en México, con incremento en la tasa de defunción de 25.2 en el año 2000 a 28.3 por cada 100,000 habitantes en 2008.[1] En el primer estudio sobre incidencia de EVC en México, se estima que ocurren alrededor de 230 casos de EVC en general (incluyendo EVC hemorrágico, isquémico y otros) por cada 100,000 habitantes mayores de 35 años y una prevalencia de 8 casos por cada 1,000 habitantes que se reporta en el *Estudio BASID: Brain Attack Surveillance* realizado en Durango.[2,3]

En México el EVC es la cuarta causa de muerte en general y siendo la tercera en pacientes mayores de 65 años.[4]

En México, el EVC tiene una incidencia de 118 por 100,000 habitantes al año, una prevalencia de 8 por 1000 habitantes y mortalidad de 38.1 por 100,000 habitantes.[2,4]

La única terapia aprobada para el EVC isquémico es el tPA. En los estudios bien realizados su uso ha sido frustrantemente bajo, sin embargo en grupos de trabajo bien organizados su uso ha llegado a ser de un 10 a 20%.[1]

El estudio ECASS III es un paso adelante muy importante para el tratamiento de los pacientes con EVC isquémico. Como resultado de esto, mas pacientes se podrán beneficiar de este tratamiento.[1,5]

Debido a este estudio la American Heart Association (AHA/ASA) concluyó como una recomendación clase I, nivel de evidencia B que la terapia con tPA podía ser ofrecida entre 3 a 4.5 horas a pacientes selectos, y con criterios de exclusión bien establecidos como un score de NIHSS mayor de 25 y edad mayor de 80 años.[5]

El estudio ECASS III también sirve como confirmación del hallazgo básico del NINDS en otra población; la terapia intravenosa con tPA es un tratamiento potente y seguro que disminuye la disfuncionalidad después de un EVC isquémico.[1]

Sin embargo como se menciona en el estudio ECASS III, el tratamiento temprano sigue siendo muy importante y la probabilidad de un desenlace favorable disminuye con cada minuto de retraso.[1]

Objetivo principal

Determinar si existen diferencias significativas en términos de funcionalidad y efectos adversos entre pacientes adultos con diagnostico de EVC isquémico agudo, en periodo de ventana, que se sometieron a Trombolisis intravenosa con alteplasa en un periodo de 0 a 3 horas y de 3 a 4.5 horas del inicio de los síntomas neurológicos.

Objetivos específicos

1. Establecer cuál es el periodo de ventana más adecuado para tratar a los pacientes con EVC isquémico agudo.
2. Establecer el riesgo de efectos adversos que se presentan en el periodo de ventana de las 0 a 3 horas y de las 3 a 4.5 horas.
3. Determinar la funcionalidad a largo plazo en ambos grupos de pacientes sometidos a terapia trombolítica.

Hipótesis

La trombolisis intravenosa en pacientes con EVC isquémico agudo dentro de las 3 a las 4.5 horas NO proporciona una mejoría del NIHSS de al menos 8 puntos del inicial, así como de la funcionalidad a 3 meses y mayor incidencia de efectos adversos hemorrágicos intracerebrales.

Tomando en cuenta que ya existe la suficiente evidencia para realizarlo más allá de las 3 horas del inicio de la sintomatología, es importante considerar su uso y realizarlo en este hospital, con el fin de conocer la evolución de los pacientes que se trombolizan fuera del periodo de ventana antes establecido. Es por ello que busco evaluar en un estudio retrospectivo la eficacia y la seguridad de la trombolisis de las 3 a 4.5 horas del inicio de los síntomas, ya que en la experiencia profesional es bien conocido que la trombolisis después de las 3 horas de inicio del evento ya no funciona adecuadamente.

Materiales y métodos

Se estudiaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EVC isquémico agudo (mediante cuadro clínico y/o Estudio de imagen por Tomografía de cráneo o Resonancia Magnética de Encéfalo), en periodo de ventana, que es el periodo de tiempo en cual puedan recibir algún tratamiento especifico, además que hayan sido sometidos a terapia trombolítica intravenosa con Alteplasa (Actylise ®) que hayan sido valorados por médico neurólogo y hospitalizados en el Hospital San José de Monterrey, en el Hospital Zambrano Hellion ó en el Hospital Metropolitano de la Ciudad de Monterrey, Nuevo León, en un periodo de tiempo de 10 años, de 2005 a 2015.

Se obtuvo información de manera indirecta. Se seleccionaron pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, a partir de los expedientes clínicos del Hospital San José de Monterrey, Hospital Zambrano Hellion y Hospital Metropolitano, en un periodo de 10 años, de Enero de 2005 a Junio de 2015 (en el Hospital Metropolitano y Hospital Zambrano solo estuvieron disponibles los registros de 4 y 3 años previos respectivamente). Se obtendrán específicamente los datos sobre los pacientes trombolizados dentro de las 3 horas (GRUPO 1) y dentro de las 3 a 4.5 horas del inicio de la sintomatología neurológica (GRUPO 2). Específicamente para el Hospital Zambrano Hellion solo pudieron buscarse paciente de Enero de 2012 a Junio de 2015 ya que a partir de 2012 este Hospital comenzó a recibir pacientes y en Hospital Metropolitano de Enero de 2010 a Junio de 2015, ya los expedientes de años previos son eliminados.

Calculo de tamaño de muestra

Se obtuvo mediante la fórmula de Comparación de dos proporciones:[6]
N= 5704 en cada grupo, a una cola.
Debido al valor de tamaño muestral requerido se realizara ajuste para una población conocida:[6]
N ajustada: 98 en cada grupo, a una cola.

Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico, no representativo.

Consideraciones éticas

Se obtuvo permiso de profesor adjunto, jefatura del Hospital y se registró ante el Comité de Bioética, el cual aprobó plenamente tu realización. Se respetó el anonimato de sujetos humanos incluidos. No hay patrocinio externo ni intereses económicos detectables. Se guardara el anonimato de cada paciente.

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, transversal, comparativo y ambilectivo.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Haber sido sometidos a Trombolisis Intravenosa.

2. Pacientes hospitalizados en Hospital San José, Hospital Metropolitano ú Hospital Zambrano Hellion.

Criterios de exclusión
1. Pacientes trombolizados mas de 4.5 horas del evento.
2. Pacientes sin estudio de imagen inicial.

Criterios de eliminación
1. Expediente incompleto.

Variables estudiadas

Variables demográficas
- Edad: 20 a 80 años (No Requiere definición operacional).
- Género: masculino y femenino (No Requiere definición operacional).
- Diagnostico inicial: EVC isquémico demostrado clínicamente y por TC Cráneo ó RM Encéfalo.
- Comorbilidades: Funcionalidad previa al EVC (Medida con la escala de Rankin Modificada – abajo descrita), Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Dislipidemia, Tabaquismo activo o inactivo, Fibrilación Auricular, Insuficiencia Cardiaca y uso de Aspirina previo al EVC.

Variable dependiente: evento vascular cerebral isquémico
El evento vascular cerebral isquémico se presenta como un déficit neurológico focal de inicio agudo que dura más de 24 horas y que es evidenciado por Tomografía Computarizada y/o Resonancia Magnética.[1]

Variable independiente: trombolisis sistémica
Solo se ha aprobado un agente trombolítico para este fin terapéutico, que recibe una Clase I, Nivel de evidencia A de la American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA), este es Activador del Plasminógeno Tisular (tPA).[4]

El tPA realiza su efecto terapéutico iniciando la fibrinólisis mediante la conversión del Plasminógeno en su forma activa, plasmina. Se administra una dosis de 0.9mg/kg con máxima de 90mg, en periodo de tiempo de 0 a 4.5 horas.[4,6]

Análisis estadístico

Se realizaron 2 grupos, un grupo que incluyó a los pacientes que se trombolizarán dentro de las 3 primeras horas del inicio de la sintomatología (Trombolisis Temprana) y el segundo grupo que incluyó a los pacientes trombolizados de las 3 a 4.5 horas del inicio de la sintomatología (Trombolisis Tardía). Y se revisó la mejoría del NIHSS a 24 horas, así mismo se valoró el grado de funcionalidad a 90 días mediante la escala mRS y una entrevista telefónica breve. Se utilizó únicamente estadística no paramétrica debido a la distribución no normal de los grupos especificamente Prueba U de Mann Whitney, Coeficiente de Momios y Prueba de Kolmogorov Smirnov, mediante el programa SPSS.

Resultados

En este estudio se encontraron un total de 40 pacientes, de los cuales 20 estuvieron en el grupo de *Trombolisis Temprana* y 20 pacientes en el grupo de *Trombolisis Tardía*, estos se obtuvieron de manera selectiva en los 3 hospitales previamente descritos.

Se observo el siguiente comportamiento de las variables demográficas:
Para el efecto del estudio se capturó la información de 19 (47.5%) hombres y 21 (52.5%) mujeres los cuales fueron ingresados con diagnóstico de EVC Isquémico y recibieron trombolisis durante su estancia hospitalaria. Se dividieron en 2 grupos que consistieron en *Terapia Fibrinolítica Temprana (Menos de 3 horas) y Terapia Fibrinolitica Tardia (Posterior a 3 horas, de 3 a 4.5 horas).*

El grupo de trombolisis temprana estuvo constituido por 9 hombres y 11 mujeres (45%, p=0.9999, RR 0.9, IC 0.4683-1.7297), con una media de edad de 60.75 años (DE 17.31), con Presión Sistólica al ingreso de 141.55 mmHg (DE 21.55), Presión Diastólica al ingreso 82.95 mmHg (DE 14.47) y Glucosa Sérica al ingreso de 151.65 gr/dL. Por su parte, en el grupo de los pacientes de

Trombolisis Tardia tuvieron una media de edad de 62.3 años (DE 17.3, p=0.478), los signos vitales al ingreso fueron Presión Sistólica de 148.68 mmHg (DE 29.88, p=0.883), Presión Diastólica de 85.35 mmHg (DE 17.37, p=0.7999) y una Glucosa media de 142.7gr/dl (DE 58.83, p= 0.735).

Para el grupo de Trombolisis temprana el antecedente más común fue la Hipertensión Arterial Sistémica con 9 pacientes (45%, p=0.9999, RR 0.9, IC 0.4683-1.7297), seguido de Diabetes Mellitus con 6 (30%, p=0.9999, RR 1, IC 0.388-2.5774) pacientes y la presencia de Fibrilación Auricular fue proporcionalmente más común en este grupo (25%, p=0.4075, RR 2.5, IC 0.5478-11.4101) sin ser estadísticamente significativo. En el grupo de los pacientes de Trombolisis Tardía, el antecedente más común fue de igual forma la Hipertensión Arterial Sistémica (50%), seguido de Diabetes Mellitus (30%).

Los días de hospitalización en los pacientes de Trombolisis Temprana fueron de 7.65 días (DE 2.96, p=0.703), recibieron una dosis de TPA de 64.4 mg (DE 15.84, p=0.820), con un puntaje en la escala de NIHSS inicial de 10.7 (DE 4.18, p=0.925), y a las 24 horas Post trombolisis fue de 6.15 (DE 5.09, p=0.183). Para el grupo con Trombolisis Tardía, la media de días de internamiento fue de 11.25 días (DE 14.68) con una dosis administrada de 64.65 mg (DE 10.84), a su ingreso tuvieron una escala NIHSS de 11.3 (DE 4.67) y un resultado Post trombolisis de 8.4 (DE 6.07) puntos.

Posteriormente, se categorizó el EVC Isquémico en Leve, Moderado y Severo de acuerdo al puntaje de NIHSS (De acuerdo al puntaje de NIHSS, 4 – 10 puntos: Leve, 10 – 20 puntos: Moderado, mas de 20 puntos: Severo) y a la sintomatología. En el grupo de Trombolisis Temprana ningún paciente se ubicó en EVC leve, en EVC moderado se ubicaron 18 pacientes (90%, p=0.4075, ODD 3 IC 0.5073-17.7403) y 2 pacientes (10%, p=0.4075, ODD 0.3333 IC 0.0564-1.9709) en EVC Severo. En el grupo de pacientes de trombolisis Tardía, en el grupo de EVC leve no se ubicó ningún paciente, en el grupo de EVC moderado estuvieron 8 pacientes (75%, ODD 0.3333, IC 0.0564-1.9709), y en el grupo de EVC severo sólo 5 pacientes (25%, p=0.4075, ODD 3, IC 0.5073-17.7403).

En cuanto al vaso sanguíneo afectado, la arteria cerebral con mayor incidencia de involucro fue la Arteria Cerebral Media Derecha con 21 (52.5%) casos, seguida de la Arteria Cerebral Media Izquierda con 13 (32.5%) de los casos, la Arteria Cerebral Posterior fue la responsable de los síntomas de 3 pacientes (7.5%), 2 (5%) para la Arteria Cerebral Anterior y solo 1 caso con patología en la Arteria Basilar (2.5%). No se observaron distribuciones o patrones atribuidos a la arteria causal del Evento isquémico ni los antecedentes de los pacientes, el NIHHS inicial (p=0.829) NIHSS las 24 horas (p=0.191) ó el RANKIN a 3 meses (p=0.629).

En la revisión del NIHSS a las 24 horas Post trombolisis, el grupo de pacientes con Trombolisis Temprana en el rango de EVC leve se ubicaron 9 (45%, p=0.9999, ODD 3.2727 IC 0.8023-13.3498), en EVC moderado 9 (45%, p=0.764, ODD 0.5455, IC 0.1554-1.9145) y en EVC severo solo 2 (10%, p=0.3783, ODD 0.4444 IC 0.0716-2.7595) pacientes. En contraparte, los pacientes del grupo de Trombolisis Tardía ubicaron 4 pacientes en EVC leve (20%, p=0.9999, ODD 0.3056, IC 0.0749-1.2466), en EVC moderado 12 (60%, p=0.764, ODD 1.8333 IC 0.5224-6.4343) y en EVC severo 4 pacientes (20%, p=0.3783, ODD 2.25 IC 0.3623-13.9715).

Observando la incidencia de complicaciones, en el grupo de Trombolisis Temprana la incidencia de Hemorragia Intracraneal fue de 4 (20%, p=0.7164, ODD 0.5833 IC 0.1362-2.4975) casos, la hemorragia sintomática fue de 1 (5%, p=0.9999, ODD 1, IC 0.0582-17.1812) caso y de hemorragia fatal con 1 (4.76%, p=0.3433, ODD 0.2833, IC 0.0269-2.9816) caso. En el grupo de Trombolisis Tardía 6 (30%, p=0.7164, ODD 1.7143 IC 0.4004-7.34) pacientes experimentaron hemorragia intracraneal, 1 (5%, p=0.9999, ODD 1, IC 0.0582-17.1812) presentó hemorragia sintomática y 3 (15%, p=0.3433, ODD 3.5294 IC 0.3353-37.1456) tuvieron Hemorragia fatal.

En cuanto a la escala de Rankin a los 3 Meses se estudió de acuerdo a su proporción de incidencias tomando en cuenta la distribución según la terapéutica administrada, en escala 0 de Rankin se situaron 3 pacientes en ambos grupos (15%, p=0.9999, RR 1 IC 0.1763 - 5.6733), en escala 1 de Rankin 8 casos (40%, p=0.3008, RR 2.6667 IC 0.6481 - 10.9718) en los pacientes con trombolisis temprana, en escala 2 de Rankin 3 casos (15%, p=0.9999, RR 1 IC 0.1763 - 5.6733), en el nivel 3 de la Escala de Rankin fue proporcionalmente menor observarlo en trombolisis temprana (10%, p=0.4075, RR 0.3333 IC 0.0564 - 1.9709), así como el nivel Rankin 6 con solo 2 casos (10%, p=0.6614, RR 0.4444 IC 0.0716 - 2.7595).

Adicionalmente se realizó una curva operativa de características (ROC curve) para el Rankin a los 3 meses y establecer las repercusiones de las complicaciones presentadas por el tratamiento de los pacientes, en el caso de que el paciente experimente Hemorragia Intracraneal (a^2=0.753), este evento provocaría un pronóstico del Rankin a los 3 meses (a^2=0.888) de al menos 2 puntos (±0.5) con una sensibilidad del 80% y especificidad del 53.3% y para los pacientes que experimenten Hemorragia Sintomática pronosticaría una Escala Rankin a los 3 meses de al menos 3.5 puntos (±0.5) con una sensibilidad del 99% y especificidad del 81.6%.

Discusión

Con los resultados previamente descritos puede evidenciarse que a pesar de la amplia evidencia que existía acerca de la utilidad de la trombolisis después de las 3 horas, aun puede cuestionarse su eficacia clínica puesto que en el presente estudio, con sus limitaciones, se ha podido confirmar que el tiempo es el lo más importante cuando se realiza un tratamiento trombolítico, es decir siempre habrá mejores resultados cuando el tratamiento se proporcione lo más temprano posible.

Es importante denotar que en este estudio no hubo diferencias significativas entre los pacientes incluidos en cada grupo, lo cual es importante para la significancia de los datos obtenidos.

Para la escala NIHSS a las 24 horas existe una distribución a colocarse en menores valores los resultados de la misma en los pacientes que se trombolizaron tempranamente así como un efecto de disminución de índices de presentación de complicaciones, aunque este efecto no fue significativamente observado. Al dividir en a los pacientes de acuerdo a la severidad de EVC, los pacientes con trombolisis temprana se agruparon en la categoría leve. Una situación similar se observó en el Rankin a los 3 meses, donde se observan que los pacientes se agrupan en los valores iniciales de la escala, en contraste con los pacientes que se trombolizaron tardíamente, esto observado tomando en cuenta el coeficiente de momios.

Así mismo, la arteria involucrada no influyó en el desenlace ni se vio influenciada por las comorbilidades de cada paciente.

Sin embargo, la variable clave en el estudio es el desenlace medido mediante la mRs a 3 meses, la cual no demostró alguna tendencia especifica en alguno de los dos grupos, aunque pareciera que los pacientes en Rankin de 0 correspondían al grupo de la Trombolisis Temprana y los pacientes en Rankin de 6 al grupo de la Trombolisis Tardía, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

De forma adicional se estudió la modificación del Rankin de acuerdo a las complicaciones experimentadas en los pacientes tratados, teniendo que la hemorragia intracraneal, y la Hemorragia Sintomática son eventualidades pronostican un aumento en la escala Rankin de 2 y 3.5 puntos respectivamente.

Conclusión

La Trombolisis Temprana mejora los scores del NIHSS a las 24 horas, existe una reducción en la incidencia de complicaciones hemorrágicas, así como de hemorragias fatales, pero no son significativos, sin embargo si se aumentará el tamaño muestral, eventualmente estos resultados se volverían significativos, esta situación en la práctica clínica es de suma importancia ya que las complicaciones hemorrágicas, en varias ocasiones nos inclinan a evitar realizar el tratamiento a determinado paciente.
Aunque los resultados no son significativos, la tendencia parece apuntar nuevamente hacia que la Trombolisis Temprana es más efectiva que la Trombolisis Tardía, pero debería realizarse un estudio más extenso para lograr aumentar el tamaño muestral y así eliminar el sesgo que provoca la baja incidencia de pacientes que se someten a trombolisis y de esta manera poder obtener resultados estadísticamente significativos y confirmar lo observado en este estudio.

Limitaciones del estudio

Debido a la naturaleza del estudio, a la población estudiada y a los centros hospitalarios en el que fue realizado el estudio, el tamaño de muestra no fue el adecuado para evitar cometer un error sistemático tipo II, lo cual es una gran limitante del estudio, y esto puede comprometer los resultados del trabajo.

Queda a una futura investigación extender el tamaño muestral y determinar si los resultados significativos obtenidos en este trabajo, lo siguen siendo para una población más extensa.

Así mismo el análisis retrospectivo limita el valor de los resultados de este estudio, sin embargo un estudio prospectivo tiene mayores dificultades técnicas y económicas.

Sin embargo a pesar de estas limitantes, se sigue notando de manera clara que el tratamiento trombolítico debe aplicarse lo más temprano posible que se pueda, ya que la probabilidad de éxito es más alta, esto ya había sido expresado en la mayoría de los ensayos clínicos para valorar el tratamiento trombolítico en EVC.[7,8,9,10]

Declaración de conflictos de interés

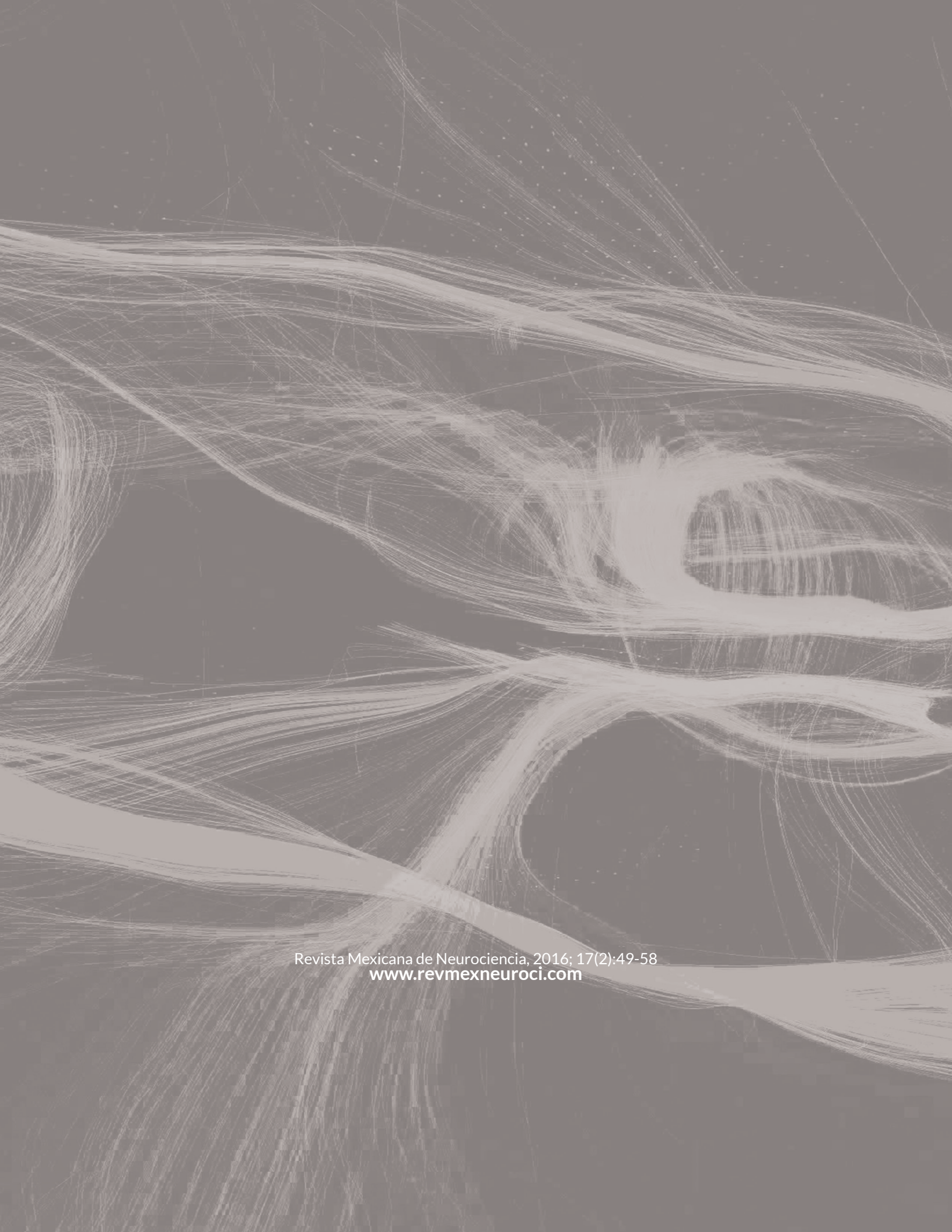
Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Hacke W. et.al (2008). Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 359; 13.
2. Cantú-Brito, C; et al. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC. Rev Mex Neuroci 2011;12:224-234.
3. Cantú-Brito C, Majersik JJ, Sánchez BN, Ruano A, Quiñones G, Arzola J, Morgenstern LB. Hospitalized Stroke Surveillance in the Community of Durango, Mexico. The Brain Attack Surveillance in Durango Study. Stroke 2010; 41: 878-84
4. Jauch, et.al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2013; 44: 870-947
5. INEGI. Estadísticas de mortalidad en 2013. Disponible en: inegi.org.mx.
6. Velasco V, Roiz J, Huazano F, Nieves A, Martínez V. Muestreo y tamaño de muestra: una guía práctica para personal de la salud que realiza investigación. 2003. Editores independientes.
7. 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.
8. Hatcher M. et.al. (2011). Role of Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. The Annals of Pharmacotherapy, 2011, Volume 45.
9. 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.
10. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomized double-blind placebo-con- trolled trial of thrombolytic Therapy With Intravenous Alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Lancet 1998;352:1245- 51.
11. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset — the ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282:2019-26.
12. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-con- trolled, multicenter study. Stroke 2000;31: 811-6.
13. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitor- ing Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet 2007;369:275-82. [Erratum, Lancet 2007;369:826.]
14. Ahmed N. et.al. Implementation and Outcome of Thrombolysis with Alteplase 3 a 4.5 hours after an Acute Stroke: an updated analysis from SITS – ISTR.
15. Wahlgren N, et.al. Thrombolysis with alteplase 3–4·5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. Lancet 2008; 372: 1303–09
16. Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA Stroke Study. Neurology 2000;55:1649-55.



Revista Mexicana de Neurociencia, 2016; 17(2):49-58
www.revmexneuroci.com