

# Trombolisis del Evento Cerebrovascular Isquémico en Costa Rica: La experiencia del Hospital Dr. R.A Calderón Guardia

## Thrombolysis of ischemic stroke in Costa Rica: experience at Dr. R.A. Calderon Guardia Hospital.

Dra. Ana Laura Vives Rodríguez<sup>1</sup>, Dr. Domingo Campos Ramírez<sup>2</sup>, Dr. Huberth Fernández Morales<sup>3</sup>

### Resumen

**Introducción:** A partir de Diciembre del 2011, se inicia el Plan Piloto para el uso de la rTPA para la trombolisis del paciente con Ictus Isquémico Agudo en el Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia. El presente estudio busca conocer la evolución de los pacientes con Ictus Isquémico que han sido trombolizados en este centro.

**Metodología:** Es un estudio observacional retrospectivo descriptivo y analítico. Se desarrolló en el Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia en el periodo entre Diciembre del 2011 hasta Octubre del 2013. Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de un Ictus Isquémico que fueron trombolizados con rTPA. Se realizó una comparación entre los pacientes que tuvieron una evolución favorable contra los que no.

**Resultados:** Se trombolizaron por vía intravenosa a 55 pacientes. Al comparar el NIHSS de ingreso y el NIHSS de egreso se obtiene una diferencia significativa (13.56 vs 8.78,  $p < 0.001$ ). Los tiempos promedios alcanzados fueron: tiempo de primera valoración 7.9 minutos, valoración de Neurología 39.9 minutos, tiempo puerta-TAC 22 minutos y el tiempo Puerta-Aguja 93 minutos. Las complicaciones que presentaron estos pacientes fueron: 3 pacientes desarrollaron un edema cerebral maligno que ameritó craniectomía de emergencia, 7 pacientes presentaron transformación hemorrágica en el sitio del infarto cerebral y 4 pacientes fallecieron como consecuencia de: Edema cerebral (1), shock cardiogénico (2) y Tormenta Tiroidea (1). El puntaje en el NIHSS es el único factor predictivo de mala evolución clínica en este grupo.

### Abstract

**Introduction:** In December of 2011, the first protocol for thrombolytic treatment for stroke in a Costarican Public Healthcare System started in the R.A Calderon Guardia Hospital. The study aims to evaluate the results that this protocol has obtained in the last 2 years.

**Methods:** This is a retrospective, observational study. It analyses the patients that arrived to the Calderon Guardia Hospital with an ischemic stroke and were trombolysed with TPA from December of 2011 to October 2013. We performed a comparison between the patients that had a favorable prognosis and the ones that did not.

**Results:** 55 patients were thrombolysed during the time elapsed. The difference between the NIHSS at arrival and at discharged was significant (13.56 vs 8.78,  $p < 0.001$ ). The first evaluation on the ER was at 7.9 minutes, the first Neurological evaluation was at 39.9 minute and the time door-needle obtained was of 93 minutes. 3 patients developed a malignant edema that required an emergent craniectomy. 7 patients presented hemorrhagic transformation in the site of the infarct. 4 patients died due to cerebral edema (1), cardiogenic shock (2) and thyroid storm (1). The NIHSS was the only predictive factor of unfavorable outcome.

**Conclusions:** The results obtained in the first 2 years of the program have been favorable. We achieve a significant improvement on the NIHSS at discharged with morbidity that is not associated with the thrombolysis. The only predictive factor has been the NIHSS and it must be analysed for the patient selection process.

1 Medico Asistente Especialista en Neurología, Hospital Max Peralta, San Jose, Costa Rica.

2 Director sde Gestion de la Investigacion, Vicerrectoria de Investigacion, Universidad de Costa Rica, San Jose, Costa Rica.

3 Medico Asistente Especialista en Neurología y Jefe de Neurociencias Hospital Dr. R.A. Calderon Guardia, San Jose, Costa Rica

Contacto:  
Ana Laura Vives Rodriguez. Correo Electronico: [anavivesr@gmail.com](mailto:anavivesr@gmail.com)

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en la mejoría funcional de los pacientes trombolizados han sido prometedores. Solo la Escala NIHSS tiene un valor predictivo en la población estudiada y debe tomarse en cuenta a la hora de tomar la decisión de trombolizar por cerebrovascular, ictus isquémico, rTPA, factores pronósticos

**Key Words:** thrombolysis, stroke, TPA, predictive factors

## Introducción:

El evento cerebrovascular constituye la tercera causa de muerte a nivel mundial y la primera causa de discapacidad adquirida en adultos, generando un enorme costo individual, social y económico en el paciente, su familia y el Estado<sup>1</sup>.

En 1996 fue aprobado por la FDA el uso del Factor Activador de Plasminógeno Tisular Recombinante (rTPA) para el tratamiento del ictus isquémico agudo basado en los buenos resultados del estudio NINDS. En este estudio se documentó que la utilización de rTPA, en las primeras 3 horas del evento, generaba una mejoría significativa en el pronóstico funcional del paciente a los 3 meses.<sup>2</sup> Desde ese momento, la rTPA se convirtió en la única opción terapéutica para estos pacientes. Por esto, el énfasis en la terapia del ictus isquémico se centró en cómo lograr agilizar el protocolo extra e intrahospitalario para que así, más pacientes se vieran beneficiados con la terapia.

Costa Rica, por su parte, por muchos años se mantuvo al margen de la evolución en el tratamiento del paciente con Ictus Isquémico. No existían protocolos definidos de manejo y el paciente con un Evento Cerebrovascular, a menudo era manejado de manera conservadora y empírica. Este retraso significó una brecha de quince años en la terapia del Evento Cerebrovascular en nuestro país en comparación con los países desarrollados.

No fue hasta inicios de los años 2000,

cuando un grupo de neurólogos de la Caja Costarricense del Seguro Social, se da a la tarea de colocar esta enfermedad a la vista de las autoridades de salud e inician la confección de un Protocolo Nacional de Manejo del Ictus Isquémico<sup>3</sup>. El objetivo del mismo era lograr la educación del personal médico y de enfermería, la estandarización del abordaje del paciente con Ictus y la creación de Unidades de Ictus en los diferentes hospitales estatales. La versión oficial fue presentada en el año 2010.

De igual manera, los continuos esfuerzos tanto clínicos como administrativos realizados por el Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia, llevaron a la aprobación en Diciembre del 2011 de un Plan Piloto para el uso de la rTPA para la trombolisis del paciente con Ictus Isquémico Agudo. A partir de enero del 2012, se inicia el Protocolo de Trombolisis en este Servicio.

El objetivo de este estudio es describir la evolución de los pacientes con Ictus Isquémico que han sido trombolizados en el Hospital Calderón Guardia y así dar a conocer este gran avance que ha sido producto del trabajo de este gremio.

De la misma manera, se busca describir cuáles factores clínicos, bioquímicos y hemodinámicos pueden ser predictores pronósticos en este grupo de pacientes y así proporcionar una ayuda más para el clínico en la toma de decisiones.

## Métodos:

La presente investigación corresponde a un estudio observacional retrospectivo descriptivo y analítico. Se desarrolló en el Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia en el periodo entre el 31 de Diciembre del 2011 hasta el 1 de octubre del 2013.

Se analizaron todos los pacientes ingresados en el Servicio de Neurología del Hospital Calderón Guardia con el diagnóstico de un Ictus Isquémico que fueron trombolizados con rTPA. Se analizó la evolución del Ictus con la Escala de NIHSS<sup>4</sup>, la Escala Funcional Rankin y la presencia de complicaciones intrahospitalarias registradas.

Para poder analizar posibles variables que tengan un valor predictivo pronóstico en la evolución de los pacientes, se realizó una comparación entre los pacientes que tuvieron buena evolución posterior a la terapia contra los que presentaron una mala evolución (Tabla 1).

**Tabla 1: Criterios de Mala Evolución Posterior a la Trombosis**

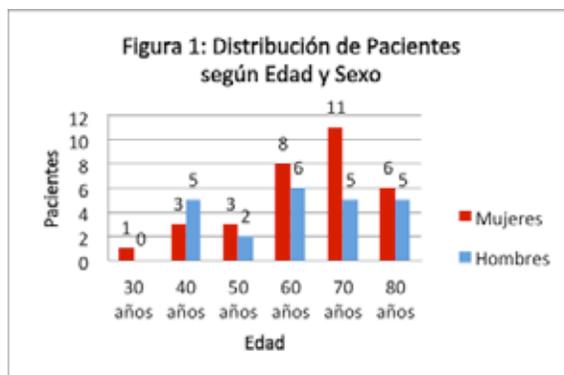
Todo paciente que presentó una de las siguientes situaciones:

- Paciente con empeoramiento del NIHSS de egreso de 4 o más puntos.
- Paciente que falleció en el internamiento
- Paciente que ameritó ventilación mecánica, gastronomía percutánea o traqueostomía
- Paciente que ameritó una hemicraniectomía decompresiva de emergencia
- Paciente con Escala Funcional de Rankin igual a 3 o más puntos en la cita control al mes

Las variables cuantitativas se describen mediante promedios y desviación estándar y las cualitativas mediante distribución de frecuencias. Se utilizaron regresiones logísticas y curvas de sensibilidad y especificidad para el análisis multivariado. Se define como estadísticamente significativo un punto crítico de 0.05.

## Resultados:

Al final del periodo se había trombolizado por vía intravenosa a 55 pacientes. Había 32 mujeres (58%) y 23 hombres (42%) en la población estudiada. El rango de edad se extendía desde los 39 hasta los 85 años; con un promedio de 67 años de edad ( $\pm 13.23$ ). 35 de los pacientes tenían más de 65 años (64%) y 11 pacientes tenían más de 80 años (20%).



En cuanto al Hospital de procedencia, 39 pacientes correspondían al área de atracción del Hospital Calderón Guardia (71%), 7 pacientes provenían del Hospital San Vicente de Paul (HSVP), 6 pacientes del Hospital San Juan de Dios (HSJD), 2 pacientes del Hospital Max Peralta (HMP) y 1 paciente del Hospital México (HM).

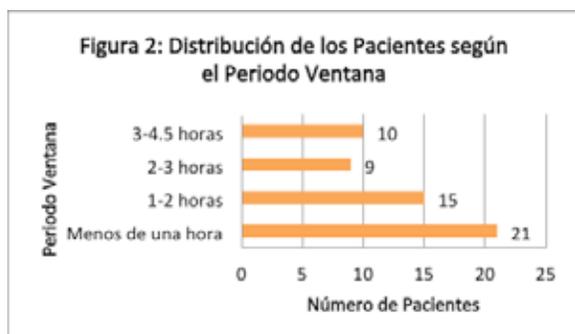
**Tabla 2: Frecuencias de Factores de Riesgo Vascular en los Pacientes Trombolizados**

Factores de Riesgo	Número de Casos
Hipertensión Arterial	44 (80%)
Dislipidemia	24 (44%)
Diabetes Mellitus	18 (33%)
Tabaquismo	14 (25%)
Fibrilación Auricular	10 (18%)
Ictus previo	10 (18%)
Cardiopatía Isquémica	10 (18%)
Insuficiencia Cardíaca	6 (11%)

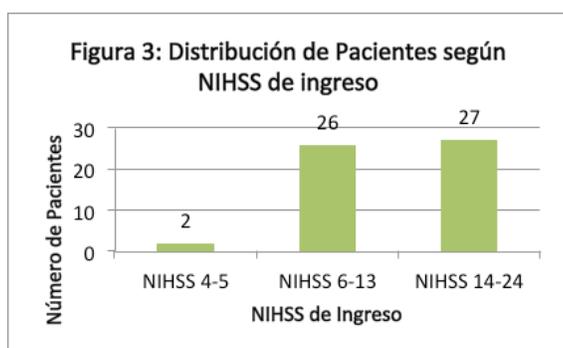
Los factores de riesgo vascular que presentaban los pacientes al ingreso se detallan en la Tabla 2.

El periodo de ventana registrado iba desde los 0 minutos (evento presenciado durante un procedimiento endovascular) hasta los 270 minutos (4.5 horas), con una mediana de 83 minutos. Consultaron, en menos de 1 hora, 21

pacientes (38%), entre la primera y segunda hora 15 pacientes (27%), entre la segunda y tercera hora 9 pacientes (16%) y entre la tercera hora hasta las 4.5 horas, 10 pacientes (18%).



El puntaje en la escala del NIHSS de ingreso (Fig.4) fue de 4 a 5 puntos en 2 pacientes (3.6%), de 6 a 13 puntos en 26 pacientes (47,3%) y de 14 a 24 puntos en 27 pacientes (49,1%).



El tiempo promedio transcurrido desde el ingreso del paciente hasta la primera valoración por el personal de Emergencias fue de 7.94 minutos ( $\pm 16.46$ ), con una mediana de 2 minutos.

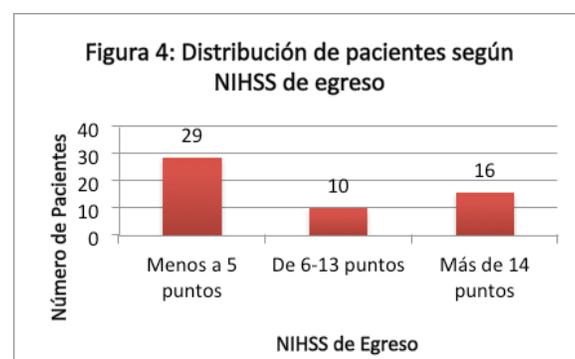
El tiempo transcurrido desde que ingresa el paciente hasta la valoración del Neurólogo encargado, fue de 39.93 minutos ( $\pm 38.85$ ) con una mediana de 30 minutos.

El tiempo transcurrido desde el ingreso a la puerta de Emergencias hasta la realización de la tomografía cerebral, fue de 22.24 min en promedio ( $\pm 22.10$ ), con una mediana de 15 minutos.

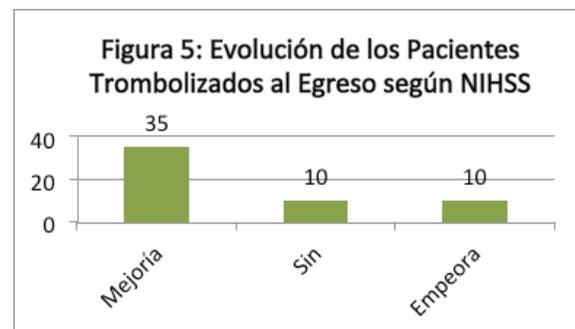
El tiempo puerta-aguja, definido desde

el ingreso del paciente hasta el inicio de la infusión trombolítica, fue de 93.29 en promedio ( $\pm 62.26$ ) con una mediana de 87 minutos. Sólo 24 pacientes (43.64%) cumplieron la meta de tiempo recomendada por la AHA (trombolisis en menos de 60 minutos).

El puntaje en la escala del NIHSS de egreso (Fig.7) fue de menos de 5 puntos en 29 pacientes (52.7%), de 6 a 13 puntos en 10 pacientes (18,2%) y de más de 14 puntos en 16 pacientes (29,1%). El tiempo de hospitalización fue de 6.98 días  $\pm 5.62$ .



Se obtuvo una mejoría significativa en el NIHSS de egreso, definida como una disminución de al menos 4 puntos en comparación al NIHSS de ingreso, en 35 de los 55 pacientes (63.64%). Además, de los 35 pacientes que tuvieron mejoría, en 16 de ellos (29.09%) fue de 8 puntos o más en el NIHSS. 10 pacientes (18.18%) tuvieron un empeoramiento del NIHSS de egreso en comparación con el de ingreso y en 10 pacientes (18.18%), no hubo modificación significativa del NIHSS con el tratamiento.



Al comparar de manera pareada el NIHSS de ingreso y el NIHSS de egreso de los 55 pacientes mediante la prueba de T-student, se obtiene un promedio de NIHSS de ingreso de 13.56 ( $\pm$  5.13) y un NIHSS de egreso en promedio de 8.78 ( $\pm$  8.16), con una  $t=5.945$ ,  $g.l.=54$  y  $p<0.001$ .

En cuanto a las complicaciones que presentaron estos pacientes se documenta:

- 3 pacientes desarrollaron un infarto maligno de la arteria Cerebral Media que ameritó craniectomía de emergencia. De estos 3 pacientes, 2 presentaron un empeoramiento en la escala NIHSS y 1 paciente se mantuvo sin cambios en la escala.

- 7 pacientes presentaron transformación hemorrágica en el sitio del infarto cerebral.

- De estos pacientes, 2 pacientes presentaron un sangrado HI 1, 1 paciente tipo HI2, 1 paciente PH1 y 3 pacientes tipo PH2.

- 4 de estos pacientes aun así presentaron una mejoría clínica neurológica significativa. 3 pacientes se mantuvieron con el mismo déficit neurológico.

- 4 pacientes fallecieron como consecuencia de:

- Edema cerebral e infarto maligno de Arteria cerebral media: 1 caso

- Shock Cardiogénico: 2 casos

- Tormenta Tiroidea: 1 caso

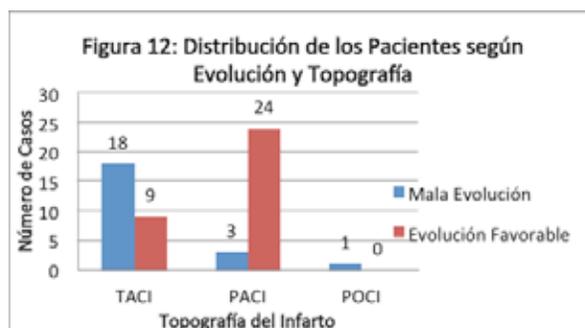
Al ejecutar un análisis de regresión logística, se encuentra que el único factor con valor predictivo de riesgo estadísticamente significativo para mala evolución intrahospitalaria fue el NIHSS de ingreso (Tabla 3). Factores clínicos como la edad, presencia de diabetes mellitus, periodo ventana o uso previo de antiagregantes no fueron estadísticamente significativos al comparar los sujetos de nuestra muestra con buena evolución de los que presentaron mala evolución.

Variable Clínica	OR	P	IC-95%
Edad	0.951	0.105	0.894-1.011
Sexo	0.320	0.189	0.059-1.7
Diabetes	0.875	1.881	0.153-5.013
Hipertensión	1.055	0.959	0.140-7.963
Uso de antiagregantes plaquetarios	0.162	0.058	0.025-1.062
Periodo Ventana	1.001	0.865	0.990-1.011
NIHSS de ingreso	1.259	0.002	1.089-1.454
ASPECTS	1.066	0.881	0.463-2.456
Tiempo puerta - aguja	1.008	0.224	0.995-1.021
Glicemia de Ingreso	1.015	0.052	1.000-1.031

El puntaje global en la escala de Dragon (escala propuesta para el análisis predictivo previo a la trombolisis<sup>5</sup>), presenta un valor predictivo estadísticamente significativo al incluirla en un modelo de regresión logística. Sin embargo, al analizar los puntajes desagregados de la escala, se observa que es el NIHSS el único rubro de la escala que es estadísticamente significativo (Tabla 4).

Escala Dragon	OR	P	IC-95%
Puntaje Total	1.98	0.012	1.159-3.379
Cambios en TAC	1.037	0.960	0.252-4.257
Edad	0.615	0.328	0.232-1.628
Glicemia	4.005	0.067	0.908-17.664
Periodo Ventana	0.801	0.786	0.162-3.973
NIHSS	5.434	0.001	2.077-14.216

La topografía del infarto, que tiene una correlación directa con el puntaje del NIHSS, también evidencia la asociación de las complicaciones con la extensión del infarto (Figura 6).



## Discusión:

Se observa en la población estudiada una distribución, según edad y sexo, congruente con lo descrito en los estudios epidemiológicos donde se cita que el riesgo de evento cerebrovascular se duplica posterior a los 55 años<sup>6,7</sup>. El 74% de los pacientes estudiados era mayor de 60 años.

Actualmente el Plan de Trombolisis en el Ictus Isquémico sólo está disponible en el Hospital R.A Calderón Guardia. Este centro, en este momento, acepta pacientes para trombolisis de todas partes del país, con el fin de brindar este beneficio de manera equitativa. Sin embargo, no se está logrando una equidad, pues el 71% de los pacientes que se beneficiaron de la aplicación del trombolítico fueron pacientes del área de atracción del hospital. Aunque hubo pacientes procedentes de otros centros del Área Metropolitana, estos fueron una minoría. Lo anterior puede ser explicado por el periodo ventana estrecho con el que se cuenta para la aplicación del medicamento y por las dificultades en el traslado de pacientes entre centros, pues dependen de la disponibilidad de ambulancias.

Al analizar el periodo ventana en estos pacientes, se puede observar que el 65% de los pacientes consultaron en las primeras 2 horas de iniciados los síntomas y el 38% durante la primera hora. Este hecho es importante pues, a pesar de que en nuestro país no ha habido mucha educación en los medios de comunicación sobre el reconocimiento de los signos del ictus, o de la importancia de consultar lo antes posible, los pacientes están consultando tempranamente. Esto da una oportunidad de obtener mejores resultados con la trombolisis.

Podemos ver que, en este Programa de Trombolisis, se están trombolizando pacientes con déficits neurológicos de moderados a severos (49% con NIHSS de 14-24 y 47%

con NIHSS de 6-13). Infartos que, de no ser intervenidos, evolucionarán pobremente con secuelas neurológicas importantes, dependencia para actividades cotidianas y en ocasiones la muerte. Los datos muestran el alto impacto que tiene la trombolisis en el estado neurológico del paciente al egreso. El 52% de los pacientes se egresan con un NIHSS menor a 5 puntos, lo que implica una discapacidad leve. Además, en dos terceras partes de la población estudiada, se reporta una mejoría del NIHSS, con una diferencia estadísticamente significativa entre el NIHSS de ingreso y de egreso ( $p < 0.001$ ).

El protocolo de trombolisis del Hospital Calderón Guardia ha sido adecuado. Aun así, aunque los tiempos se han estado cumpliendo, el tiempo puerta-aguja es de 93 minutos en promedio. Solo el 44% de los pacientes cumplen las recomendaciones de la AHA<sup>8</sup> de trombolisis antes de la primera hora de ingreso al centro. Esto podría ser explicado por un retraso desde que se toma la decisión de trombolizar hasta que se entrega el medicamento.

En el presente estudio, todos los sangrados fueron en el sitio del infarto y no se observa un deterioro neurológico en ninguno de los pacientes. Por el contrario, 4 de los 7 pacientes que sangraron mostraron una mejoría en el NIHSS. Por este motivo, no se tomó el sangrado como un marcador de mala evolución pues la mayoría aun así mejoraron neurológicamente.

El edema cerebral masivo, que se presentó en 3 de los pacientes, sí fue una complicación que causó el fallecimiento de uno de los pacientes y causó el empeoramiento en la condición neurológica de otro. Esta complicación no tiene asociación directa con la aplicación del trombolítico, más bien muestra un fallo en la reperfusión de un infarto extenso que evolucionó a edema citotóxico masivo.

Los otros fallecimientos tampoco tuvieron una asociación directa con el trombolítico. Fallecieron por complicaciones agudas de sus comorbilidades de fondo como el hipertiroidismo y la insuficiencia cardiaca.

Al valorar los factores predictores pronósticos y analizar el complejo estadístico completo, solo el puntaje de la Escala del NIHSS cuantificado al ingreso, era lo suficientemente fuerte para mantener significancia estadística. El Odds ratio del NIHSS de ingreso muestra que, por cada punto que aumente la escala NIHSS, aumenta el riesgo de complicaciones y mala evolución funcional al mes 1.28 veces.

La escala de Dragon, inicialmente, al ser valorada de manera global también muestra un valor predictivo estadísticamente significativo. Sin embargo, la escala de Dragon es un valor compuesto. Al tomar cada rubro por separado, el único valor realmente significativo es la escala del NIHSS.

### Conclusión:

Los pacientes con evento cerebrovascular agudo trombolizado con rTPA en el Hospital Calderón Guardia, han tenido una buena evolución clínica documentándose una mejoría del estado neurológico significativa al egreso.

El Servicio de Neurología del Hospital R.A Calderón Guardia ha hecho un gran trabajo y los resultados, en este grupo de pacientes, han sido prometedores. Sin embargo, aún queda mucho por hacer. Se debe de terminar de estratificar el riesgo de este grupo de pacientes y considerar otras opciones terapéuticas para los que presenten un alto riesgo de un pronóstico desfavorable, para así optimizar su desenlace funcional.

### Contribuciones:

La primera autora realizó la totalidad del estudio. El segundo y tercer autor funcionaron como revisores calificados del trabajo.

### Conflictos de interés:

Nada por declarar

### Referencias:

1. Caplan L. Caplan's Stroke: A Clinical Approach. Saunders. 4ta edición. USA. 2009 Pg 3-12
2. 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
3. Fernández H et al. Guía Nacional de Manejo del Evento Cerebrovascular y Creación de Unidades de Ictus Unificadas. 2010
4. Brott T. Measurement of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale. Stroke 1989; 20; 7: 864-869
5. Strbian et al. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. Neurology 2012; 78(6):427-32
6. Feigin V et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol 2009; 8: 355-69
7. Lavados P et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. Lancet Neurol 2007; 6: 362-72
8. Edward C et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. 2013; 44:870-9471