

## Trombólisis cerebral intravenosa en México. Una década perdida

Fernando Barinagarrementeria-Aldatz\*

*Universidad del Valle de México, División de Ciencias de la Salud, Juriquilla, Querétaro, México*

La trombólisis cerebral por vía intravenosa es una estrategia para el tratamiento del infarto cerebral agudo utilizada desde 1996 en Estados Unidos.<sup>1</sup> Entre 1995 y 1999, cuatro grandes estudios demostraron el beneficio de la trombólisis cerebral cuando se utilizaba dentro de las tres primeras horas del evento (NINDS,<sup>1</sup> ECASS I<sup>2</sup> y II,<sup>3</sup> ATLANTIS<sup>4</sup>). En 2004 se publicó un metaanálisis que confirmó que el rTPA era eficaz, especialmente si se empleaba tempranamente; en forma más reciente, el estudio ECASS3 ha demostrado la utilidad de la trombólisis intravenosa en un tiempo de hasta 4.5 horas.

En cuanto a las complicaciones, en el estudio norteamericano, la frecuencia de hemorragia cerebral sintomática en las primeras tres horas de evolución fue de 6.4 %.<sup>1</sup> Cuando se utilizó después de este periodo de tiempo, la frecuencia de hemorragia cerebral aumentó hasta 8.8 % en periodos de seis horas.<sup>2</sup> Se han descrito diversos factores de riesgo que aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas (escala de NIH mayor de 20 puntos, edad > 70 años, administración después de tres horas). La trombólisis intravenosa fue aprobada en Estados Unidos en 1996, en Canadá en 1999, en Alemania en 2000, en el resto de la comunidad económica europea en 2002 y en Japón en 2005. En México, el uso de trombolíticos fue por varios años indicado exclusivamente en isquemia coronaria. La experiencia en isquemia cerebral aguda es muy limitada. En un estudio multicéntrico prospectivo de enfermedad vascular cerebral en México, la trombólisis cerebral por cualquier vía se administró en solo 0.6 % de los casos.<sup>5</sup> La frecuencia de uso de trombólisis intravenosa en hospitales comunitarios de Norteamérica va de 1.6 a 2.7 %<sup>6,7</sup> y en hospitales universitarios de 4.1<sup>8</sup> a 6.3 %.<sup>9</sup> En Alemania, por citar uno ejemplo, 48 % de los hospitales administran trombolíticos por vía intravenosa.<sup>10</sup> La distribución de casos tratados en los hospitales muestra que en la mayoría de éstos (67 %) son tratados menos de cinco pacientes por año, entre seis y 15 en 33 % de los hospitales y únicamente 10 % de los hospitales maneja más de 15 pacientes por año. Esto demuestra que la trombólisis cerebral intravenosa puede administrarse de manera "masiva" en hospitales a través del país.

Se han argumentado múltiples razones para justificar la prácticamente nula utilización de trombólisis cerebral intravenosa en México. Las razones incluyen lo breve de la ventana terapéutica y la dificultad para que los enfermos lleguen a los hospitales en este periodo de tiempo. El análisis del estudio PREMIER demostró que 24 % de los casos, 1300 pacientes, arribó al hospital en las primeras tres horas del evento y 6 % en la primera hora. Esta cifra dista mucho de 0.6 % de pacientes que recibieron trombólisis intravenosa.

Otra justificación ha sido tener sistemas de evaluación prehospitalaria deficientes. Al revisar solo dos de tantos informes de sistemas de emergencias en el mundo se identificó que un estudio observacional en Modena,<sup>11</sup> Italia, indica los siguientes tiempos: 8.4 ± 5.5 minutos entre llamada y llegada al escenario, y 40.2 ± 16.2 minutos entre llamada y arribo a urgencias; en una serie en Australia:<sup>12</sup> nueve a 18 minutos entre llamada y llegada al escenario, y 37 a 54 minutos entre llamada y llegada a urgencias, tiempos que parecerían inalcanzables en ciudades mexicanas. En el Centro Regulador de Emergencias Médicas de la ciudad de México, para pacientes código rojo el tiempo entre llamada y llegada a urgencias es en promedio de 42.8 minutos.<sup>13</sup> En la ciudad de Querétaro, el tiempo entre llamada y llegada al escenario es en promedio de 13 minutos.<sup>14</sup> Las cifras anteriores revelan que ésta tampoco es una razón absoluta que explique el reducido número de pacientes tratados.

Otra justificación ha sido teóricamente el desconocimiento de los urólogos del tema. Para responder esta pregunta no hay cifras, sin embargo, es quizá el poco interés de los neurólogos lo que ha generado esta situación. En Alemania en un periodo de tres años ingresaron a hospitales 56 998 pacientes con enfermedad vascular cerebral, de ellos solo 44 % fue tratado por neurólogos, 51 % por internistas y 4 % por geriatras.<sup>10</sup>

Otro factor por considerar es el miedo a las complicaciones hemorrágicas.

La preocupación, al menos teórica, era que los pacientes tratados en hospitales comunitarios tendrían una frecuencia mayor de hemorragias puesto que no contarían con personal tan calificado como el que desarrolló los estudios originales.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fernando Barinagarrementeria-Aldatz. Universidad del Valle de México, Blvd. Villas del Mesón No. 1000, Col. Providencia, Juriquilla, 76230, Querétaro, México. Correo electrónico: fbarinaga@infosel.net.mx

Existe a la fecha importante evidencia que niega este temor. En el estudio canadiense CASES, la frecuencia de hemorragia cerebral asociada al uso de trombolítico intravenoso fue de 4.6 %, menor a la informada en el estudio norteamericano (NINDS). El estudio SITS MOST analizó la experiencia europea en hospitales comunitarios y comparó los resultados contra los estudios publicados; la frecuencia de hemorragia cerebral sintomática con la definición Cochrane fue de 7.3 versus 8.6 % en los estudios controlados.<sup>1-4,17,18</sup> Al igual que en el registro alemán, la frecuencia de complicaciones no fue distinta entre centro con experiencia y sin experiencia.

El costo de los agentes trombolíticos ha sido considerada otra justificación. Los costos por la enfermedad vascular cerebral incluyen los derivados de la hospitalización por el evento agudo, los de rehabilitación hospitalaria, rehabilitación extrahospitalaria, ortoprótesis y los de reingresos por complicaciones extracerebrales o eventos recurrentes. Un análisis del costo de atención de la enfermedad vascular cerebral en el País Vasco demuestra que los costos de pacientes con más discapacidad son mayores. El costo anual global al gobierno vasco por la enfermedad vascular cerebral fue cercano a los 120 millones de euros.<sup>19</sup>

A dos años de la aprobación del tPA en Estados Unidos, Fagan y colaboradores realizaron un análisis económico de su costo-beneficio basados en los resultados del estudio NINDS;<sup>20</sup> registraron que los dos principales beneficios del uso de tPA fueron menor estancia hospitalaria y menos pacientes enviados a hospitales de cuidados crónicos. En su modelo, los investigadores concluyeron que había un ahorro global de 4.5 millones de dólares por cada 1000 pacientes tratados. Javier Mar y colaboradores, en España, realizaron un análisis de costo-beneficio de la trombólisis; demostraron un ahorro por paciente tratado de 6000 euros y un indudable beneficio económico con el uso de la trombólisis.<sup>21</sup> Otro estudio similar en Estados Unidos realizado por Demaerschalk y colaboradores postula que los ahorros podrían alcanzar cifras hasta de siete millones de dólares si 20 % de los pacientes con infarto cerebral agudo fueran tratados con tPA.<sup>22</sup> Conclusiones similares han sido alcanzadas en Canadá por los mismos autores, quienes concluyen que por cada incremento de 2 % de pacientes tratados, el país ahorraría 750 mil dólares canadienses por año.<sup>23</sup>

Para concluir esta reflexión cito las palabras de Hill y Sharma en un reciente editorial de *Stroke*: “la enfermedad vascular cerebral es tratable y el tratamiento resulta en notable reducción de costos. Una pequeña inversión en mejor educación pública y manejo agudo de la enfermedad vascular cerebral producirá grandes dividendos en el largo plazo”.

El tratamiento del infarto cerebral agudo es una asignatura pendiente de la medicina mexicana. Independientemente del fármaco que se utilice, la experiencia en los procedimientos de detección, transporte, evaluación y atención de los pacientes con enfermedad vascular cerebral agudo debe ser adquirida para que nuestros sistemas de medicina prehospitalaria y de emergencia nos permitan estar en condiciones de implementar rápidamente los futuros tratamientos en las emergencias médicas.

## Referencias

1. 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;333:1581-1587.
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R; ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
4. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. 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;282:2019-2026.
5. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
6. Cantú C; Investigadores PREMIER. Primer registro mexicano de isquemia cerebral. Presentado en la Reunión Anual de la Academia Mexicana de Neurología, Monterrey, Nuevo León, octubre de 2007.
7. Reed SD, Cramer SC, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke* 2001;32:1832-1840.
8. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.
9. Johnston SC, Fung LH, Gillum LA, et al. Utilization of intravenous tissue-type plasminogen activator for ischemic stroke at academic medical centers: the influence of ethnicity. *Stroke* 2001;32:1061-1068.
10. Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA: the OSF stroke network experience. *Stroke* 2000;31:77-81.
11. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, Misselwitz B, Lowitzsch K, Heidrich J; German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 2004;292:1831-1838.
12. Citerio G, Galli D, Pesenti A. Early stroke care in Italy. A steep way ahead: an observational study. *Emerg Med J* 2006;23:608-611.
13. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H. The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2765-2770.
14. Fraga JM
15. Fraga JM
16. Hill MD, Buchan AM; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
17. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.
18. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
19. 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-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* 2000;31:811-816.
20. Beguiristain JM, Mar J, Arrazola A. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol* 2005;40:406-411.
21. Fagan SC, Morgenstern LB, Pettita A, Ward RE, Tilley BC, Marler JR, et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Neurology* 1998;50:883-890.
22. Mar J, Begiristain JM, Arrazola A. Cost-effectiveness analysis of thrombolytic treatment for stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:193-200.
23. Demaerschalk BM, Yip TR. Economic benefit of increasing utilization of intravenous plasminogen activator for acute ischemic stroke in the United States. *Stroke* 2005;36:2500-2503.
24. Yip TR, Demaerschalk BM. Estimated cost savings of increased use of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in Canada. *Stroke* 2007;38:1952-1955.
25. Hill MD, Sharma M. The economics of thrombolysis. *Stroke* 2007;38:1732-1733.