

Determinantes del tiempo puerta-aguja en trombolisis endovenosa en el infarto cerebral, experiencia de un centro

ALEJANDRO M. BRUNSER^{1,2}, ENRICO MAZZON²,
PAULA MUÑOZ², ARNOLD HOPPE², PABLO M. LAVADOS²,
ALEXIS ROJO², VÍCTOR NAVIA², GABRIEL CAVADA³,
VERÓNICA V. OLAVARRÍA², ELOY MANSILLA²

Determinants of door to needle time for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke

Background: Intravenous thrombolysis (IT) in acute ischemic stroke (AIS) is time dependent. The time elapsed from hospital admission to the thrombolytic bolus is named door to needle time (DNT) and is recommend to be of less than 60 min. **Aim:** To describe the DNT in our center and determine those factors associated with a DNT longer than 60 min. **Material and Methods:** Prospective analysis of patients treated with IT at a private hospital between June 2016 and June 2019. The percentage of patients with DNT exceeding 60 min, and the causes for this delay were evaluated. **Results:** IT was used in 205 patients. DNT was 43.6 ± 23.8 min. Forty patients (19.5% (95% CI, 14.4-25.7), had a DNT longer than 60 min. Uni-varied analysis demonstrated that AIS with infratentorial symptomatology (ITS), was significantly associated with DNTs exceeding 60 min. A history of hypertension, a higher NIH Stroke Scale score, the presence of an hyperdense sign in brain tomography ($p = 0.001$) and the need for endovascular therapy ($p = 0.019$), were associated with DNT shorter than 60 min. Multivariate analysis ratified the relationship between ITS and DNT longer than 60 min (Odds ratio: 3.19, 95% confidence intervals 1.26-8). **Conclusions:** The individual elements that correlated with a DNT longer than 60 min were the failure to detect the AIS during triage and doubts about its diagnosis.

(Rev Med Chile 2020; 148: 1090-1095)

Key words: Stroke; Triage; Thrombolytic Therapy.

¹Unidad de Emergencia General, Clínica Alemana de Santiago. Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

²Unidad de Tratamiento del Ataque Cerebrovascular (UTAC), Departamento de Neurología y Psiquiatría, Clínica Alemana de Santiago. Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

³Unidad de Investigación y Ensayos Clínicos, Departamento Científico Docente, Clínica Alemana de Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 7 de marzo de 2020, aceptado el 21 de agosto de 2020.

Correspondencia a:
Dr. Alejandro Brunser R.
Servicio de Neurología, Clínica Alemana de Santiago.
Manquehue Norte 1410, 10° piso,
Vitacura. Santiago, Chile.
abrunser2017@gmail.com

La trombolisis intravenosa (TIV) en las primeras 4,5 h de evolución es la principal terapia médica del ataque cerebrovascular isquémico agudo (ACVi). Su efectividad es tiempo-dependiente¹. Se ha propuesto como criterio de calidad que el tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al servicio de urgencia hasta el inicio de la administración del trombolítico intravenoso o “tiempo puerta-aguja” (TpoPA) sea inferior a 60 min². En la práctica esta meta se cumple en una

reducida proporción de pacientes³ por lo que es de interés identificar aquellos factores asociados con su incumplimiento.

Pacientes y Métodos

Se incluyeron en este análisis todos los pacientes candidatos a ser tratados con TVI en Clínica Alemana de Santiago entre junio de 2016 y junio

de 2019. Descripción del proceso de atención: En el Servicio de Urgencia de la Clínica Alemana de Santiago se utiliza la Escala de Cincinnati⁴, que puntúa asimetría facial, debilidad del brazo y/o problemas del habla, como instrumento de sospecha del ACVi. En presencia de uno o más de estos signos con menos de 4,5 h de evolución, se activa un “código” que convoca al neurólogo de turno a la urgencia. Se documenta la edad del paciente, sexo, estado funcional previo por escala de Rankin, factores de riesgo cerebrovasculares, presiones arteriales sistólicas y diastólicas, glicemia de ingreso y el tiempo de evolución desde el inicio del cuadro. En el caso de incerteza sobre la hora de inicio del evento (ausencia de testigos o déficit del despertar) el tiempo transcurrido se estima como el último momento en que el sujeto fue visto asintomático y se califica como “ACVi de tiempo desconocido”. El déficit neurológico es cuantificado con la escala del NIHSS y se toman exámenes generales. Luego se realiza un protocolo de imágenes que incluye una tomografía computada de cerebro sin contraste (TC), una angiografía por tomografía de los vasos cervicales/cerebrales (AngioTC) y una difusión por resonancia nuclear magnética (dRM) de cerebro. En enfermos alérgicos al medio de contraste la AngioTC es reemplazada por un Doppler transcraneano. En la TC se evalúa la presencia de signos precoces de ACVi por medio de la escala de ASPECTS, leucoaraiosis y el signo de la cuerda (imagen sugerente de un trombo en un vaso mayor); en la AngioTC se evalúa la presencia de oclusión de un vaso mayor; en la dRM se evalúa la presencia y extensión del infarto por ASPECTS; en el Doppler transcraneano el grado de oclusión por la escala TIBI.

En los “ACVi de tiempo desconocido” se agrega una secuencia FLAIR por RM. Si en ella no se visualizan lesiones isquémicas es altamente probable que el infarto cerebral tenga menos de 4,5 h de evolución y faculta el uso de TIV⁵. La decisión terapéutica de inicio de TIV es adoptada con el resultado del TC y en casos de ACVi de tiempo indeterminado posterior al FLAIR. El TpoPA es registrado y si este supera el umbral de los 60 min, el neurólogo debe registrar el motivo de la demora.

La sintomatología fue clasificada como supratentorial, cuando fue concordante con síntomas de ramas/troncos mayores de las arterias cerebrales anteriores, medias o posterior manifestados por:

hemiparesia, hipostesia, afasia, inatención, hemianopsia, apraxias, aisladas o en combinación. La sintomatología fue clasificada como infratentorial (SIT) cuando fue concordante con lesión de tronco y/o cerebelo, manifestado por vértigo/inestabilidad de la marcha, diplopía, hipostesias, disartria, compromiso de conciencia o tetraparesias, aisladas o en combinación.

Después del tratamiento agudo, los pacientes son ingresados a la Unidad de Ataque Cerebro-Vascular, donde se realiza un monitoreo telemétrico, ecocardiografía y eventualmente estudios adicionales con el fin de detectar causas infrecuentes de AIS.

Al alta, los pacientes trombolizados son clasificados como ACVi o imitadores de ACVi según criterios publicados⁶.

Los datos se obtuvieron del Registro de Enfermedades Cerebrovasculares de Clínica Alemana, el cual es prospectivo, contempla consentimiento informado escrito y está aprobado por el Comité Ético Científico de Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo.

Análisis

Se calculó el TpoPA de los pacientes trombolizados y el porcentaje de casos con TpoPA superior a 60 min. Se realizó un análisis univariado con Chi-cuadrado entre los pacientes con un TpoPA sobre y bajo los 60 min. Se incluyeron en el análisis la edad del paciente, sexo, escala de Rankin basal, factores de riesgo cerebrovasculares, ACVi de tiempo desconocido, uso previo de antiagregantes, sintomatología de ubicación supratentorial versus infratentorial; NIHSS en la urgencia, presión arterial sistólica, diastólica y glicemia de ingreso; valores INR y plaquetas, puntaje ASPECTS en TC y dRM, presencia de leucoaraiosis o signo de la cuerda en TC; presencia de una arteria mayor ocluida en la AngioCTA; valor en la escala de TIBI por ultrasonido en la arteria afectada al inicio de la trombolisis, eventual trombectomía y diagnóstico final de ACVi versus imitador de ACV. Las variables que presentaron un ($p < 0,25$) fueron incorporadas en una regresión logística, en la cual las variables que presentaron un nivel de significancia de 5% y un intervalo de confianza de 95% fueron consideradas como significativas. Se analizaron también en forma descriptiva los motivos registrados por los neurólogos para un TpoPA superior a 60 min.

Resultados

Entre junio de 2016 y julio de 2019 ingresaron consecutivamente, 228 pacientes con sospecha de ACVi de menos de 4,5 h de evolución y 34 pacientes con ACV de tiempo desconocido. Del total de 262 casos se optó por no administrar TIV en 57 pacientes. Veintiún casos por estar bajo terapia anticoagulante, 15 por presentar lesiones visibles en FLAIR, 7 por déficits neurológicos leves con NIHSS de 0 a 1 punto (disartria aislada, vértigo puro o alteración sensitiva unilateral) y 14 por otros motivos.

De los 205 pacientes tratados con TIV en el período de estudio, 51% eran mujeres y el promedio de edad fue de $66,3 \pm 18,5$ años (rango: 19-97 años). El NIHSS promedio fue de $8,3 \pm 7,5$, mediana 5 (rango 1-33). El TpoPA promedio fue de $43,6 \pm 23,8$ min, mediana 38 min (rango 11-140 min).

Ciento sesenta y cinco pacientes (80,4%) fueron tratados con un TpoPA en el rango recomendado de 60 min, de los cuales veintidós (10,7%) fueron trombolizados con un TpoPA inferior a 20 min de evolución y 143 pacientes (69,7%) con un TpoPA entre 20 y 59 min. Cuarenta casos (19,5% [95% CI; 14,4-25,7]) fueron tratados con TpoPA superior a 60 min.

El análisis univariado (Tabla 1) demostró como factor relacionado con un TpoPA superior a 60 min, la presencia de infartos con SIT ($p = 0,002$). La presencia de hipertensión arterial previa ($p = 0,016$), un mayor puntaje de NIHSS (0,000), la presencia del signo de la arteria hiperdensa en la tomografía axial computada de cerebro ($p = 0,001$) y terapia endovascular ($p = 0,019$) fueron asociados con TpoPA inferiores a 60 min.

El análisis multivariado (Tabla 2), demuestra que solamente la SIT se relaciona con un TpoPA superior a 60 min. La hipertensión arterial, un mayor puntaje del NIHSS y la presencia del signo de la cuerda, fueron relacionados a tiempos más breves de TpoPA.

La Tabla 3 describe los motivos que determinaron según el neurólogo un TpoPA superior a los 60 min, estos fueron principalmente: la falla de identificación del ACVi por el triage de urgencia, dudas diagnósticas en cuanto a la naturaleza isquémica del cuadro o en cuanto a la existencia de contraindicaciones para TIV (p.ej. uso de anti-

coagulates), presiones arteriales elevadas difíciles de controlar y la necesidad de intubación de la vía aérea.

Discusión

La efectividad de la TIV es tiempo-dependiente¹. Por esto se ha utilizado como un criterio de calidad, un TpoPA inferior a 60 min². En este estudio el TopPA promedio fue de $43,6 \pm 23,8$ min, con una mediana de 38 min, lo que se ajusta a la recomendación internacional. En instituciones con equipos de tratamiento del ACVi muy entrenados es posible alcanzar valores inferiores a 30 min de TpoPA⁷, pero en un significativo número de casos no se logra un TpoPA inferior a 60 min. Un análisis de 27.000 ACVi tratados en 1.422 hospitales de Estados Unidos muestra que un TpoPA menor de 60 min se logró solamente en 50% de los pacientes³ y en experiencias japonesas y chinas un TpoPA óptimo se consiguió en menos de 30% de los pacientes^{8,9}.

Si bien el TpoPA promedio en esta serie es adecuado, 1 de cada 5 pacientes tratados rebasó el TpoPA óptimo. Esto fue 3 veces más frecuente para los casos de ACVi con síntomas SIT, este patrón clínico emerge como el único factor asociado a un TpoPA prolongado en el análisis multivariado. La causa de esto probablemente radica en que la escala de Cincinnati, está basada preferentemente en síntomas supratentoriales como la afasia, paresia facial y de extremidad superior y no considera sintomatología infratentorial como vértigo, diplopía, disartria, o ataxia. Otras escalas utilizadas en urgencia como la Rosier o LAPSS comparten esta limitación¹⁰. Recientemente se han propuesto la escala DEFENSIVE (*DisEquilibrium, Floating sEnstion, Non-Specific dizziness, Imbalance, and Vértigo*) con alta sensibilidad en la detección de ACVi de territorio posterior¹¹ y la escala BE-FAST¹², que adiciona a la evaluación de la paresia facial, braquial y alteración del habla, la alteración del equilibrio/paresia crural y elementos visuales como son la pérdida de visión o diplopía y que es capaz de reducir de 14% los pacientes con isquemias cerebrales no diagnosticados en urgencia a 4,4%, como escalas que podrían mejorar en urgencia la detección de ACVi.

Puntajes mayores de NIHSS y la presencia del signo de la cuerda en TC se correlacionaron con

Tabla 1. Análisis univariado correlacionando TPA superior a 60 min con variables clínico-radiológicas

Variabes	Puerta aguja < 60 min n = 165 (80,4%)	Puerta aguja > 60 min n = 40 (19,6%)	p
Edad media, años (SD) [†]	67,3 (±17,5)	66,3 (±18,5)	0,36
Infarto cerebral Cuadro imitador	150 15	33 7	0,123
ACVi TD (%)	16 (9,7%)	3 (7,5)	0,67
Síntomas del ACV i			
Supratentoriales	132	21	0,002
Infratentoriales	20	12	
Compromiso S/l [†]	13	7	
Sexo femenino (%)	80 (48,4)	25 (62,5)	0,56
Hipertensión (%)	82 (49,6)	9 (22,5)	0,016
Diabetes mellitus (%)	50 (30,3)	11 (27,5)	0,8
Hipercolesterolemia (%)	48 (29)	16 (40)	0,3
Tabaco (%)	27 (16,3)	8 (20)	0,35
Falla cardíaca (%)	17 (10,3)	1 (2,5)	0,36
Fibrilación auricular (%)	17 (10,3)	5 (12,5)	0,86
Enfermedad coronaria	24 (14,5)	4 (10)	0,9
Antiplaquetarios previos	48 (29)	10 (25)	0,6
Rankin previo			
Mediana	0	0	0,9
Promedio	0,69	0,69	
TU minutos mediana ± SD	135,2 (± 171,9)	130,7 (± 165,5)	0,67
NIHSS en urgencia			
Mediana	7	4	0,000
Promedio	8,98	5,4	
TpoPA (min) (±SD)	34,4 (± 12,2)	81 (± 22,2)	0,000
Presión arterial			
Sistólica mm Hg	148,5	148,8	0,67
Diastólica, mm	86,5	83,7	0,38
Glucosa, mg/dL, promedio	119,2	120,3	0,8
INR	1,11	1,11	0,99
Conteo plaquetario (promedio)	235.685	258.891	0,57
TC leucoaraiosis (%)	35 (21,2)	10 (25)	0,53
Arteria hiperdensa TC (%)	42 (25,4)	1 (14,5)	0,001
ASPECTS TC			0,68
Mediana	9	9	
Promedio	9,5	9,7	
ASPECTS Difusión			0,43
Mediana	9	9	
Promedio	8,8	9,3	
Oclusión arterial en CTA	73 (44,2)	15 (37,5)	0,53
Escala de TIBI en DTC			0,58
Mediana	4	4	
Promedio	3,8	4,4	
TIBI 0-3 (N)	27	11	
Terapia endovascular	33 (20%)	5 (12,5%)	0,019

DS: Desviación estándar. ACV TD: Infarto cerebral de tiempo no precisado. CS/L: Compromiso supra e infratentorial. TU: Tiempo a urgencia. TpoPA: Tiempo puerta aguja. CT: Tomografía axial computada de cerebro. CTA: Angiografía por tomografía de los vasos cervicales/cerebrales. TIBI: Escala de oclusión de vasos intracraneos por ultrasonido. DTC: Doppler transcraneano.

Tabla 2. Análisis multivariado de determinantes de TPA superior a 60 segundos según las características clínicas y radiológicas de los pacientes

Variable	OR	95% CI	P
Sintomatología infratentorial	3,19	1,26-0,8	0,014
Hipertensión arterial	0,3	0,12-0,7	0,005
NIHSS	0,92	0,84-1	0,05
Imitadores de ACV	1,9	0,6-5,9	0,08
Signo de la cuerda	0,7	0,08-0,6	0,016
Terapia endovascular	3,7	0,4-5,7	0,07

Tabla 3. Determinantes de TPA superior a 60 min

Causa de puerta aguja > 60 min	n
ACVi no reconocido por Triage	19
Diagnóstico dudoso de ACV	5
Posible contraindicación para rt_PA	3
Necesidad de intubación de la vía aérea	2
Dificultad en reducción de presión arterial del paciente	2
Otra causas	9

TpoPA menores. Ambos elementos están asociados con manifestaciones clínicas más severas, lo que probablemente incide en una detección más expedita en la urgencia¹³. El antecedente de hipertensión arterial como elemento que reduce el TpoPA, no ha sido descrito previamente⁹ y probablemente señale un mayor grado de alerta médica respecto de la posibilidad de una causa vascular para un cuadro de sintomatología aguda.

De los elementos indicados por el neurólogo como determinantes de un TpoPA superior a 60 min destaca la falta de reconocimiento del ACVi por parte del triage de urgencia (50% de los casos), la existencia de dudas diagnósticas respecto de la naturaleza vascular del evento lo que expone a un paciente a una terapia sin beneficio alguno, posibles factores que pudieran contraindicar la TVI como la presión arterial elevada de difícil manejo, la incertidumbre respecto de la ingesta de fármacos anticoagulantes en pacientes afásicos o la necesidad de intubación de la vía aérea en pacientes agitados. Estos elementos han sido identificados

previamente cuando se han analizado los factores causantes de TpoPA superiores a 60 min¹⁴.

El presente estudio tiene la fortaleza de tratarse de un registro prospectivo y consecutivo en un ambiente clínico habitual. Como contraparte nuestra realidad no es representativa de otras instituciones del país lo que limita su generalización, no fue incorporada la prenotificación del arribo del paciente al servicio de urgencia como una variable analizada. Finalmente, cerca de 10% de nuestros pacientes presentaron cuadros imitadores de infartos cerebrales, un número que es menor al de otras experiencias^{15,16}.

En conclusión: el promedio de TpoPA en nuestro centro se ajusta a la recomendación internacional, no obstante, en 1 de cada 5 pacientes los TpoPA exceden los 60 min, esto se asocia particularmente con cuadros de SIT, que no son adecuadamente pesquisados con las escalas de triage actualmente en uso.

Referencias

- Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 29: 1929-35.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early manage-

- ment of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947.
3. Kamal N, Sheng S, Xian Y, Matsouaka R, Hill MD, Bhatt DL, et al. Delays in Door-to-Needle Times and Their Impact on Treatment Time and Outcomes in Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke* 2017; 48: 946-54.
 4. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 373-8.
 5. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol* 2009; 65: 724-32.
 6. Brunser AM, Hoppe A, Illanes S, Díaz V, Muñoz P, Cárcamo D, et al. Accuracy of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of stroke in patients with suspected cerebral infarct. *Stroke* 2013; 44: 1169-71.
 7. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology* 2012; 79: 1306-10.
 8. Tanaka K, Matsumoto S, Yamada T, Nagano S, Takase KI, Hatano T, et al. Temporal Trends in Clinical Characteristics and Door-to-Needle Time in Patients Receiving Intravenous Tissue Plasminogen Activator: A Retrospective Study of 4 Hospitals in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 10: 10430.
 9. Chai E, Li C, Jiang L. Factors affecting in-hospital delay of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (19): e15422.
 10. Zhelev Z, Walker G, Henschke N, Fridhandler J, Yip S. Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD011427.
 11. Yamada S, Yasui K, Kawakami Y, Hasegawa Y, Katsuno M. DEFENSIVE Stroke Scale: Novel Diagnostic Tool for Predicting Posterior Circulation Infarction in the Emergency Department. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28: 1561-70.
 12. Aroor S, Singh R, Goldstein LB. BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time): Reducing the Proportion of Strokes Missed Using the FAST Mnemonic. *Stroke* 2017; 48 (2): 479-81.
 13. Rostanski SK, Shahn Z, Elkind MSV, Liberman AL, Marshall RS, Stillman JI, et al. Door-to-Needle Delays in Minor Stroke: A Causal Inference Approach. *Stroke* 2017; 48: 1980-2.
 14. Van Schaik SM, Scott S, De Lau LM, Van den Berg-Vos RM, Kruyt ND. Short Door-to-Needle Times in Acute Ischemic Stroke and Prospective Identification of Its Delaying Factors. *Cerebrovasc Dis Extra* 2015; 5: 75-83.
 15. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the Brain Attack Study. *Stroke* 2006; 37: 769-75.
 16. Libman RB, Wirkowski E, Alvir J, Rao T. Conditions that mimic stroke in the emergency department. *Arch Neurol* 1995; 52: 1119-22.