

## FACTIBILIDAD DEL EMPLEO DE TROMBOLISIS ENDOVENOSA POR UN EQUIPO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

MARCELO CHAVES<sup>1</sup>, AILEN BRETT<sup>1</sup>, LUZ MARTINEZ<sup>2</sup>, SOL LAZZANEO<sup>1</sup>, LUCIANO CRISTANI<sup>1</sup>,  
CLARA MOLINA<sup>1</sup>, IVANA BERGAGNA<sup>1</sup>, SANTIAGO PIGRETTI<sup>3</sup>, MARIANO SECCHI<sup>1</sup>,  
AGUSTÍN MACKINNON<sup>1</sup>, AMELIA ALVES PINHEIRO<sup>1</sup>, DIEGO GIUNTA<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina, <sup>2</sup>Servicio de Emergencias, Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina, Hospital Central de Mendoza<sup>3</sup>, Mendoza, Argentina, <sup>4</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, <sup>5</sup>Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia

**Dirección postal:** Marcelo Chaves, Hospital San Martín, Perón 450, 3100 Paraná, Entre Ríos, Argentina

**E-mail:** mpchaves22@gmail.com

**Recibido:** 19-III-2025

**Aceptado:** 14-VII-2025

### Resumen

**Introducción:** Accidente cerebrovascular (ACV) isquémico es una importante causa de muerte y discapacidad en adultos. La trombolisis endovenosa (TEV) demostró ser una intervención costo-efectiva, pero en Argentina su uso es limitado, especialmente fuera de Unidades de ACV.

El objetivo fue evaluar la factibilidad de implementar TEV en pacientes con ACV isquémico por un Equipo de ACV en la guardia general de un hospital público de Argentina.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional retrospectivo, cohorte de 1215 pacientes con ACV isquémico, entre septiembre 2017 y julio 2024. Se analizaron indicadores de uso, calidad y seguridad en relación a lo publicado. Se compararon resultados neurológicos: mejoría  $\geq 4$  puntos, (NIHSS) y complicaciones, incluyendo hemorragia intracraneal sintomática (HIS) y mortalidad intrahospitalaria, en pacientes con TEV tratados y no tratados.

**Resultados:** 12% de los pacientes (n=143) recibió TEV. La media del tiempo puerta-aguja fue 75 minutos; 38% fue tratado en menos de 60 minutos. HIS ocurrió en 8.4% de tratados frente al 0.2% de no tratados (OR 21.8; IC95%: 5.4–87.1;  $p < 0.001$ ). El tratamiento se asoció con mejora neurológica significativa (43% vs. 14%; OR 5.5; IC95%: 3.7–8.2;  $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias significativas en mortalidad intrahospitalaria (14.0% vs. 9.0%; OR 0.8; IC95%: 0.4–1.6;  $p = 0.6$ ).

**Discusión:** La implementación de TEV por un equipo de ACV en una guardia general resulta factible y sostenible, con indicadores de calidad aceptables en comparación con lo reportado en centros de mayor complejidad. Este modelo organizativo podría contribuir a mejorar el acceso a tratamientos efectivos para el ACV en contextos con recursos limitados.

**Palabras clave:** accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, ACV trombolítico endovenoso, equipo de ACV, hemorragia intracerebral sintomática, equipo de guardia médica

### Abstract

**Intravenous thrombolysis managed by a stroke team. Its feasibility**

**Introduction:** Ischemic stroke is one of the leading causes of death and disability in adults. Although intravenous thrombolysis (IVT) has been shown to be a cost-effective intervention, its use in Argentina remains limited, especially outside of Stroke Units.

The objective was to evaluate the feasibility of implementing IVT in patients with ischemic stroke treated by a multidisciplinary team in the general emergency room of a public hospital in Argentina, through the analysis of utilization, effectiveness, and safety indicators.

**Material and methods:** A retrospective observational study based on a cohort of 1215 patients with ischemic stroke admitted between September 2017 and July 2024. Clinical characteristics, door-to-needle time, neurological outcomes ( $\geq 4$ -point improvement on the NIHSS score), and complications, including symptomatic intracranial hemorrhage (SIH) and in-hospital mortality, were compared between patients treated and untreated with IVT.

**Results:** Twelve percent of patients ( $n=143$ ) received IVT. The median door-to-needle time was 75 minutes; 38% were treated in less than 60 minutes. SHI occurred in 8.4% of treated patients versus 0.2% of untreated patients (OR 21.8; 95% CI: 5.4–87.1;  $p<0.001$ ). Treatment was associated with significant neurological improvement (43% vs. 14%; OR 5.5; 95% CI: 3.7–8.2;  $p<0.001$ ). No significant differences were observed in in-hospital mortality (14% vs. 9.0%; OR 0.8; 95% CI: 0.4–1.6;  $p=0.6$ ).

**Discussion:** Implementing IVT outside of a Stroke Unit, by a specialized team in a general ward, is feasible with acceptable quality indicators compared to those reported in more complex centers. This organizational model could contribute to improving access to effective treatments in resource-limited settings.

**Key words:** ischemic stroke, intravenous thrombolytic, stroke team, symptomatic intracerebral hemorrhage, medical guard team

## PUNTOS CLAVE

### Conocimiento actual

- El tratamiento con trombolisis endovenosa ha demostrado desde hace casi tres décadas su eficacia en mejorar el pronóstico funcional de pacientes con ACV isquémico. Si bien las guías internacionales recomiendan su administración en Unidades de ACV, su implementación en la práctica clínica real continúa siendo limitada, especialmente en contextos con recursos estructurales y humanos restringidos.

### Contribución del presente estudio al conocimiento actual

- Este estudio observacional sugiere que el tratamiento con trombolisis endovenosa administrado por un Equipo de ACV en la guardia de un hospital público de Argentina permite alcanzar una tasa de uso adecuada, con buena calidad asistencial, incluso sin una Unidad de ACV. Su implementación resultó sostenida durante casi siete años, lo que refuerza su viabilidad en contextos de baja complejidad. Estos hallazgos pueden orientar políticas públicas que promuevan un acceso más equitativo a tratamientos de reperusión en hospitales con recursos limitados

Argentina permite alcanzar una tasa de uso adecuada, con buena calidad asistencial, incluso sin una Unidad de ACV. Su implementación resultó sostenida durante casi siete años, lo que refuerza su viabilidad en contextos de baja complejidad. Estos hallazgos pueden orientar políticas públicas que promuevan un acceso más equitativo a tratamientos de reperusión en hospitales con recursos limitados

El accidente cerebrovascular (ACV) es un grave problema de salud pública, siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad en adultos en todo el mundo. La carga de morbilidad asociada al ACV varía considerablemente entre regiones, y los países de ingresos bajos y medianos enfrentan el mayor impacto.

Uno de los avances terapéuticos más significativos en el manejo del ACV isquémico (ACVi)<sup>1-3</sup> ha sido el desarrollo de agentes trombolíticos, capaces de reducir el daño cerebral si se administran en las primeras horas tras el inicio de los síntomas<sup>4-7</sup>. En la actualidad, la trombólisis endovenosa (TEV) se considera una intervención costo-efectiva, asociada a una reducción significativa de la discapacidad y la mortalidad<sup>8,9</sup>. A pesar de estos beneficios, su uso permanece muy limitado: a nivel mundial, menos del 5% de los pacientes con ACVi reciben TEV<sup>10</sup>. En países de altos ingresos como EE. UU. y Europa, las tasas de trombólisis oscilan entre el 7% y el 12%, mientras que en América Latina rara vez superan el 1%<sup>11-13</sup>.

La complicación más temida del uso de TEV en el ACVi es la hemorragia intracraneal sintomática (HIS)<sup>14-16</sup>. En los ensayos clínicos iniciales, la incidencia de HIS osciló entre el 5 y el 7% y estudios observacionales posteriores mostraron cifras similares<sup>17-21</sup>. La tasa de mortalidad asociada al uso de TEV varía entre el 11 y el 17% en los primeros tres meses después del tratamiento<sup>22</sup>.

El modelo de Unidad de ACV, basado en una atención organizada y especializada, ha demostrado mejorar significativamente los desenlaces clínicos de forma segura y efectiva<sup>23-25</sup>. Por ello, las guías nacionales e internacionales recomiendan que la TEV se implemente dentro de estas unidades<sup>26,27</sup>. No obstante, su disponibilidad es escasa en contextos con recursos limitados<sup>28,29</sup>. En Argentina, el registro ReNaCer, que incluyó

2678 pacientes de 74 centros, informó que solo el 5,7% tuvo acceso a una Unidad de ACV, todas ubicadas en la ciudad de Buenos Aires<sup>30</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar la factibilidad de implementar el tratamiento con TEV en pacientes con ACVi, atendidos por un Equipo de ACV en la guardia general de un hospital público de la provincia de Entre Ríos, Argentina. Asimismo, se analizaron indicadores de calidad, seguridad y efectividad para esta modalidad, y se compararon los resultados con los datos reportados en la literatura.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva utilizando datos del registro institucional de ACV del Servicio de Neurología del Hospital San Martín de Paraná, incluyendo todos los pacientes adultos con diagnóstico de ACVi ingresados entre septiembre de 2017 y julio de 2024. El Hospital San Martín de Paraná, centro público de mayor complejidad en la provincia de Entre Ríos, cuenta con 230 camas de internación y atiende un promedio de 9500 ingresos anuales de una población de aproximadamente 500000 habitantes; el ACVi constituye la sexta causa de hospitalización, con alrededor de 220 casos por año. El hospital dispone de laboratorio de urgencias, tomografía computada, angiógrafo y, más recientemente, resonancia magnética.

La administración sistemática de TEV comenzó en septiembre de 2017 mediante un protocolo institucional aprobado por la dirección del hospital y basado en recomendaciones de guías internacionales<sup>31,32</sup>. Este protocolo establece los criterios de elegibilidad para TEV, la modalidad de infusión de alteplasa, y el manejo de posibles complicaciones. La implementación está a cargo de un Equipo de ACV, conformado por neurólogos y residentes, que se encuentra disponible las 24 horas mediante guardia pasiva. Ante la activación del protocolo por parte del médico de guardia del Servicio de Emergencias, el neurólogo evalúa la elegibilidad del paciente e indica la administración de TEV. Durante la infusión y en las primeras 24 horas, se lleva a cabo un monitoreo intensivo que incluye evaluación neurológica y control estricto de la presión arterial. Se realiza vigilancia estricta ante la aparición de signos clínicos de hemorragia, sangrado sistémico, angioedema o reacciones adversas. Ante cualquier signo de complicación, se suspende la infusión y se realiza una tomografía computada de urgencia. El hospital cuenta con soporte especializado de neurocirugía y hematología. Finalizado el período de monitoreo inicial, el paciente es traslada-

do al Servicio de Neurología, donde se continúan los estudios etiológicos, el control neurológico y el manejo de posibles complicaciones, además de iniciarse la rehabilitación precoz. En casos de infartos extensos, deterioro del sensorio o necesidad de asistencia ventilatoria, se deriva a la Unidad de Terapia Intensiva.

Aquellos pacientes que no cumplen criterios para recibir TEV –por llegada fuera de ventana o contraindicaciones como uso de anticoagulantes o hipertensión severa no controlada– son manejados según las recomendaciones de guías nacionales e internacionales, recibiendo terapia antitrombótica, control intensivo de factores de riesgo, soporte hemodinámico y rehabilitación precoz<sup>27,31,32</sup>.

El hospital no cuenta con un área específica destinada a la atención de pacientes con ACV, ni dispone de personal médico ni de enfermería especializado asignado exclusivamente para su manejo. Tampoco se realiza trombectomía mecánica de forma sistemática. Por estas razones, la institución no cumple con los estándares requeridos para una Unidad de ACV según la Organización Europea de ACV, ni con los criterios establecidos para un Centro de Atención Primaria de ACV por la Asociación Nacional de ACV de los Estados Unidos<sup>33-35</sup>. No obstante, según las guías de la Asociación Americana del ACV, cumple los requisitos para ser considerado Hospital Preparado para ACV agudo, y de acuerdo con la Organización Mundial de ACV podría clasificarse como centro con Servicios Esenciales para ACV<sup>36,37</sup>.

Desde 2016, todos los pacientes con ACVi ingresan a una base de datos prospectiva que registra variables clínicas, demográficas y subtipo etiológico según la clasificación TOAST<sup>38</sup>. Se registran tiempos prehospituarios (inicio de síntomas hasta llegada al hospital), tiempo puerta-aguja (desde la llegada hasta la administración del bolo de TEV) y ventana terapéutica (desde el inicio de síntomas hasta el bolo). La gravedad del compromiso neurológico se evaluó con la escala NIHSS<sup>39</sup> y la discapacidad al alta y durante el seguimiento se midió mediante la escala de Rankin modificada (mRS)<sup>40</sup>.

El tratamiento con TEV fue considerado la variable de exposición principal y se definió como el uso de alteplase intravenoso durante la internación en pacientes con diagnóstico de ACVi. La tasa de uso de TEV se calculó como la proporción de pacientes que recibieron dicho tratamiento entre el total de casos con ACVi que ingresaron durante el período de estudio.

Se consideró el tiempo puerta-aguja como variable principal de calidad, dado que representa un indicador clave para evaluar la eficiencia del sistema en el tratamiento hiperagudo del ACV<sup>41</sup>. Este se definió como el

tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta el inicio de la infusión del TEV. Asimismo, se consideró la mortalidad global durante la internación como un indicador de calidad del proceso asistencial. Por último, los días de internación fueron registrados como un indicador de eficiencia del proceso general de atención hospitalaria del ACVi.

La HIS fue considerada la variable de seguridad principal. La misma se definió mediante tomografía computarizada del cerebro y la evaluación de la gravedad del déficit neurológico utilizando la escala NIHSS, aplicando los criterios establecidos en el estudio ECASS III<sup>6</sup>. También se consideró como variable de seguridad a la mortalidad asociada a HIS, considerando la proporción de pacientes que fallecieron posterior a HIS identificada.

La mejoría neurológica durante la internación fue considerada como la variable principal de efectividad. Se evaluó mediante una disminución de 4 puntos o más en la escala NIHSS a las 48 horas del ingreso hospitalario. Además, se incluyó la recuperación funcional al alta, medida a través de la escala mRS. Se incluyeron otros efectos adversos como angioedema, neumonía, sepsis, edema cerebral sintomático, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Se incluyeron las siguientes variables en el modelo de regresión logística utilizado para el análisis ajustado: edad al ingreso, género, hábitos tóxicos (tabaquismo y alcoholismo), antecedentes de cáncer, uso de medicación anticoagulante, y presencia de factores de riesgo vascular como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), insuficiencia cardíaca crónica (ICC), enfermedad coronaria, ACV previo, dislipidemia (DLP) y fibrilación auricular (FA). Además, se registraron la presión arterial (PA) y la glucemia al ingreso, se midió el tiempo hasta la consulta y se evaluó el mecanismo del ACVi según la clasificación del TOAST.

Las variables cuantitativas se presentaron como medias y desviaciones estándar (DE) o medianas y rangos intercuartílicos según su distribución. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Se realizó análisis bivariado para evaluar la asociación entre las variables independientes y los resultados de interés. Para ajustar por posibles factores de confusión y evaluar el efecto de las variables independientes sobre el resultado, se realizó un análisis multivariado utilizando regresión logística. Los resultados se expresaron como *odds ratios* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizará utilizando el *software* STATA versión 14.2 (Texas USA).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Central de Bioética del Ministerio de Salud de la Provincia de Entre Ríos.

El tratamiento con TEV se considera actualmente un estándar de atención habitual para ACVi, por lo que ningún estudio o procedimiento asociado al mismo requiere consentimiento informado por escrito.

## Resultados

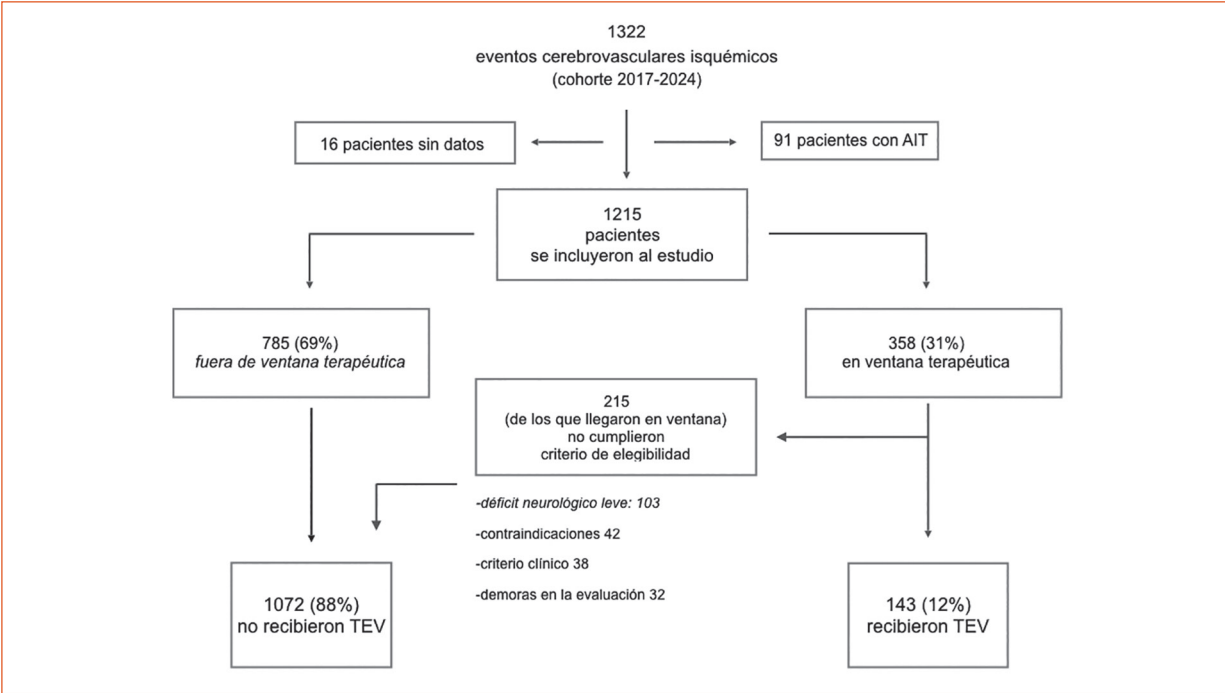
Se incluyeron 1215 pacientes en el análisis. El diagrama de flujo (Fig. 1) detalla el número de pacientes ingresados, las causas de exclusión y la distribución según el tratamiento recibido. Las características basales de los pacientes se presentan en la Tabla 1. El 69% ( $n = 785$ ) de los pacientes llegó fuera de la ventana terapéutica, constituyendo esta la principal causa de exclusión para recibir tratamiento trombolítico. La tasa de uso de TEV fue del 12% ( $n = 143$ ) del total de pacientes evaluados durante el período de estudio. Los pacientes que recibieron TEV eran significativamente mayores (edad media: 69 años vs. 66 años;  $p = 0.03$ ), presentaron eventos más graves (NIHSS medio: 14 puntos vs. 8 puntos;  $p < 0.001$ ) y mostraron una mayor prevalencia de enfermedad coronaria (13% vs. 8%;  $p = 0.03$ ), en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento.

En el grupo que recibió TEV, el tiempo puerta-aguja promedio fue de 75 minutos  $\pm 8$ . Del total de pacientes trombolizados, el 38% ( $n = 55$ ) alcanzó un tiempo puerta-aguja inferior a 60 minutos, y el 69% ( $n = 100$ ) fue tratado dentro de las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas. Los indicadores de calidad logrados en el estudio se detallan en la Tabla 2. El tiempo medio de internación de toda la cohorte fue de  $8.8 \pm 9.1$  días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la duración media de internación entre los pacientes que recibieron TEV y aquellos que no lo hicieron: 9.3 días  $\pm 8.5$  vs. 8.5 días  $\pm 9.0$ ;  $p = 0.10$ .

Los resultados primarios y las covariables incluidas en el modelo multivariado se presentan en la Tabla 3.

El 8.4% (12/143) de los pacientes tratados con TEV desarrolló hemorragia intracerebral sintomática (HIS), en comparación con el 0.2% (3/1.072) del grupo no tratado, lo que mostró una asociación significativa tanto en el análisis crudo (OR 32.8; IC 95%: 9.1–118.0;  $p < 0.001$ )

Figura 1 | Diagrama de flujo



ATI: accidente isquémico transitorio; TEV: trombolíticos endovenosos

Tabla 1 | Características demográficas y basales de los pacientes incluidos (n 1215)

|                               | Recibieron TEV<br>(n 143) | No recibieron TEV<br>(n 1072) | Valor de p |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------|
| Edad años, media ± DE         | 69.2 (12)                 | 66.7 (13)                     | 0.03       |
| Género masculino, % (n)       | 56.5 (80)                 | 55.0 (590)                    | 0.84       |
| HTA, % (n)                    | 79.0 (113)                | 71.7 (769)                    | 0.06       |
| Diabetes, % (n)               | 27.3 (39)                 | 29.1 (312)                    | 0.65       |
| Fibrilación auricular, % (n)  | 12.6 (18)                 | 11.4 (122)                    | 0.67       |
| Dislipidemia, % (n)           | 17.5 (25)                 | 15.8 (170)                    | 0.62       |
| Insuficiencia cardíaca, % (n) | 6.3 (9)                   | 4.8 (52)                      | 0.46       |
| Enfermedad coronaria, % (n)   | 13.3 (19)                 | 7.8 (84)                      | 0.03       |
| Tabaquismo, % (n)             | 23.1 (33)                 | 22.7 (243)                    | 0.91       |
| Etilismo, % (n)               | 9.8 (14)                  | 10.7 (115)                    | 0.73       |
| Cáncer, % (n)                 | 4.2 (6)                   | 2.9 (31)                      | 0.39       |
| ACV previo, % (n)             | 15.4 (22)                 | 17.1 (184)                    | 0.58       |
| Uso de ACO previo, % (n)      | 0.7 (1)                   | 0.8 (2)                       | 0.8        |
| NIHSS al ingreso, media ± DE  | 14.1 ( 6.3)               | 8.4 (6.9)                     | < 0.001    |
| Mecanismo del ACV-TOAST       |                           |                               | 0.31       |
| I- Gran arteria, % (n)        | 13.1 (18)                 | 8.2 (82)                      |            |
| II- Cardioembolia, % (n)      | 18.5 (25)                 | 19.4 (198)                    |            |
| III- Pequeña arteria, % (n)   | 2.1 (3)                   | 16.1 (169)                    |            |
| IV- Otros, % (n)              | 2.2 (3)                   | 3.2 (34)                      |            |
| V- Indeterminado, % (n)       | 63.1 (87)                 | 52.2 (542)                    |            |

HTA: hipertensión arterial; DE: desvío estándar; TEV: trombolisis endovenosa; ACV: accidente cerebrovascular

**Tabla 2** | Indicadores de calidad en los 143 pacientes que recibieron trombolisis endovenosa

| Indicador                                                |               |
|----------------------------------------------------------|---------------|
| ACV isquémico que recibió TEV, % (n)                     | 12 (143/1215) |
| ACV isquémico en ventana que recibió TEV, % (n)          | 40 (143/358)  |
| Tiempo puerta- aguja en min, media ± DE                  | 75 ± 8        |
| Tiempo a TEV desde inicio de síntomas en min, media ± DE | 159 ± 5       |
| Tiempo aguja < 60 min, % (n)                             | 38 (55)       |
| Trombolizados en ventana de 3 h, % (n)                   | 70 (100)      |
| Días de internación, media ± DE                          | 9.3 ± 9.1     |

ACV: accidente cerebrovascular; DE: desvío estándar; TEV: trombolisis endovenosa

**Tabla 3** | Resultados clínicos entre pacientes que recibieron y no recibieron trombolisis en-dovenosa

|                                                    | Recibieron<br>TEV<br>(n143) | No recibieron<br>TEV<br>(n 1072) | OR (IC 95%)<br>crudo<br>valor de p | OR (IC 95%)<br>ajustado<br>valor de p |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Mejoría de ≥4 puntos en<br>NIHSS, % (n)            | 43.3 (62)                   | 14.1 (150)                       | 4.6 (3.2-6.7)<br>< 0.001           | 5.5 (3.7-8.2)<br>< 0.001              |
| Rankin m 0-2, % (n)                                | 35.0 (50)                   | 49.0 (525)                       | 0.5 (0.4-0.8)<br>< 0.001           | 2.1 (1.2-3.8)<br>0.006                |
| Mortalidad global<br>durante internación,<br>% (n) | 13.9 (20)                   | 9.1 (97)                         | 1.6 (0.9-2.7)<br>0.06              | 0.8 (0.4-1.6)<br>0.6                  |
| HIS, % (n)                                         | 8.4 (12)                    | 0.2 (3)                          | 32.8 (9.1-118.0)<br>< 0.001        | 21.8 (5.4-87.1)<br>< 0.001            |
| Mortalidad HIS, % (n)                              | 5.5 (8)                     | 0.2 (3)                          | 21.1 (5.3 -80.5)<br>< 0.001        | 12.6 (3.0-52.3)<br>< 0.001            |
| Neumonía durante<br>internación, % (n)             | 11.1 (16)                   | 10.2 (110)                       | 1.1 (0.6- 1.9)<br>0.7              | 0.4 (0.02-0.8)<br>0.02                |
| Sepsis durante<br>internación, % (n)               | 4.2 (6)                     | 1.9 (21)                         | 2.1 (0.8-5.5)<br>0.09              | 1.6 (0.9-4.5)<br>0.33                 |
| HTE, % (n)                                         | 9.7 (14)                    | 2.4 (26)                         | 3.6 (1.8-7.0)<br>0.09              | 1.9 (0.8-4.0)<br>< 0.001              |

HIS: hemorragia intracraneal sintomática; HTE: hipertensión endocraneana; TEV: trombolisis endovenosa  
OR ajustado por edad, sexo, NIHSS al ingreso, factores de riesgo vasculares (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, fibrilación auricular crónica), ACV previo, hábitos tóxicos (tabaquismo, etilismo), antecedente de cáncer, uso de anticoagulantes, TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment)

como en el ajustado (OR 21.8; IC 95%: 5.4-87.1;  $p < 0.001$ ).

Del total de pacientes incluidos, 117 (9.6%) fallecieron durante la internación. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad global entre los dos grupos: 14.0% (20/143) en los tratados con TEV frente a 9.0% (97/1.072) en los no tratados (OR 1.6; IC 95%: 0.9–2.7;  $p = 0.06$ ). Esta diferencia tampoco

fue significativa en el análisis ajustado (OR 0.8; IC 95%: 0.4–1.6;  $p = 0.6$ ).

La mortalidad asociada a HIS fue significativamente mayor en el grupo tratado con TEV (5.5%) respecto al grupo no tratado (0.2%), con diferencias significativas tanto en el análisis crudo (OR 21.1; IC 95%: 5.3–80.5;  $p < 0.001$ ) como en el ajustado (OR 12.6; IC 95%: 3.0–52.3;  $p < 0.001$ ).

La HIS fue la principal causa de muerte en el grupo que recibió TEV, ocurriendo en 8 de los 20 pacientes fallecidos (40%), proporción significativamente superior a la del grupo no tratado (3%;  $p = 0.008$ ). En contraste, la neumonía fue la principal causa de muerte en el grupo no trombolizado, presente en 29 de los 97 fallecidos (29%). No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de neumonía entre ambos grupos (29% vs. 15%;  $p = 0.2$ ). El resto de las causas de muerte se presentan en la Tabla 4.

Se observó una mejora neurológica significativa (reducción de  $\geq 4$  puntos en la escala NIHSS) en los pacientes que recibieron TEV, tanto en el análisis crudo (43% vs. 14%; OR 4.6; IC 95%: 3.2–6.7;  $p < 0.001$ ) como en el ajustado por covariables (OR 5.5; IC 95%: 3.7–8.2;  $p < 0.001$ ). Estos hallazgos respaldan un beneficio clínico del tratamiento trombolítico en la reducción del déficit neurológico. En cuanto al nivel de recuperación funcional al alta, el 35% de los pacientes que recibieron TEV presentaron una puntuación de mRS 0-2, frente al 49% de los que no recibieron TEV (OR 0.5 IC 95: 0.4-0.8;  $p = 0.001$ ). Sin embargo, luego de ajustar por las covariables seleccionadas, se observó una asociación significativa en la mejor recuperación funcional a favor de los pacientes que recibieron TEV (OR: 2.1, IC 95%: 1.2-3.8;  $p = 0.006$ ).

## Discusión

Nuestro estudio, basado en una cohorte de 1215 pacientes con ACVi atendidos entre 2017 y 2024 por un Equipo de ACV en un hospital públi-

co de Entre Ríos, aporta nueva evidencia sobre la implementación del tratamiento con TEV en contextos con recursos limitados en Argentina.

La tasa de utilización de TEV en nuestro estudio fue del 12%, valor que supera ampliamente el promedio reportado en centros argentinos<sup>28,31,42,43</sup>. Un estudio publicado recientemente por el instituto FLENI, un centro privado de alta complejidad con Unidad de ACV, mostró una tasa de uso del 8%<sup>44</sup>. Por otro lado, un estudio publicado en *Lancet Neurology* en 2019 señaló que la tasa de uso de TEV en América Latina era inferior al 1%<sup>16</sup>. En la misma línea, el registro iberoamericano SITS-SIECV reportó ese año una tasa global de trombolisis del 7.7%, mientras que los centros participantes de Argentina informaron un promedio de solo el 3%<sup>45</sup>. Esta persistente baja utilización de TEV en el tratamiento del ACVi, a casi tres décadas de la aprobación del alteplasa, puede atribuirse en gran medida a las limitaciones en el acceso a centros con Unidades de ACV, lo que restringe considerablemente su implementación en sistemas de salud con recursos limitados<sup>46-48</sup>.

El tiempo puerta-aguja promedio en nuestro estudio fue de 75 minutos, superando el umbral de 60 minutos (conocido como la “hora de oro”) recomendado como objetivo por las guías nacionales e internacionales<sup>27,31,32</sup>, lo que señala una oportunidad crítica de mejora en nuestro sistema de atención de ACV. No obstante, esta cifra es comparable con lo reportado en centros de referencia de Argentina. Por ejemplo, Rosales et al. documentaron un tiempo puerta-aguja si-

**Tabla 4** | Causas de muerte en los 117 pacientes incluidos en el estudio, fallecidos

| Causa de muerte                             | Grupo de estudio         |                             |
|---------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|                                             | Recibieron TEV<br>(n 20) | No recibieron TEV<br>(n 97) |
| Transformación hemorrágica sintomática, %   | 40.0 (8)                 | 2.0 (2)                     |
| Neumonía, %                                 | 20.0 (4)                 | 28.0 (27)                   |
| Hipertensión endocraneana/edema cerebral, % | 15.0 (3)                 | 20.5 (21)                   |
| Sepsis, %                                   | 10.0 (2)                 | 17.5 (17)                   |
| Insuficiencia cardíaca, %                   | 10.0 (2)                 | 12.5 (12)                   |
| Otras, %                                    | 5.0 (1)                  | 19.5 (19)                   |

TEV: trombolisis endovenosa

milar en el Instituto FLENI de Buenos Aires antes de la apertura de su Unidad de ACV, observando una reducción significativa tras su implementación<sup>49</sup>. De manera similar, en la Unidad de ACV del Hospital Ramos Mejía, un estudio de 2018 informó un tiempo promedio de 81 minutos, que también se redujo significativamente mediante la incorporación de un sistema de preaviso prehospitalario<sup>50,51</sup>. Estas comparaciones subrayan la importancia de continuar optimizando los procesos de atención aguda del ACV mediante sistemas más organizados que integren activamente la etapa prehospitalaria.

El tiempo medio de internación de nuestra cohorte fue de 8.8 días, sin diferencias significativas entre los pacientes tratados con TEV y los no tratados. Este resultado se ubica dentro de los rangos reportados por centros con características similares: por ejemplo, en la Unidad de ACV del Hospital Ramos Mejía se describió una estadía promedio de aproximadamente 7.6 días en la sala de stroke, comparada con alrededor de 23.5 días en sala general<sup>52</sup>. Por su parte, en el Instituto FLENI el tiempo medio de internación fue de 9 días antes de implementar su Unidad de ACV, cifra que se redujo a 5 días posteriormente<sup>49</sup>. Es posible que nuestros tiempos de internación se vean prolongados, en parte, por demoras hospitalarias en la realización de estudios complementarios necesarios para la evaluación del mecanismo etiológico.

Respecto a la seguridad del tratamiento, si bien diversos estudios han demostrado que la incidencia de HIS es superior en pacientes que reciben trombolisis, la frecuencia observada en nuestra cohorte (8.4%) supera ligeramente lo reportado en la literatura, donde las tasas varían entre 5% y 7%<sup>17-21</sup>. Cabe destacar que, en la mayoría de los estudios que reportan estas métricas, la administración de TEV se realiza en Unidades de ACV, donde los pacientes acceden al tratamiento en forma más temprana y reciben un monitoreo más estricto con atención especializada<sup>53,54</sup>. Estas condiciones probablemente contribuyen a una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas. Además, al comparar nuestros datos con registros regionales como el SITS-SIEVC, se observa que tanto la edad media como la severidad inicial (medida por el NIHSS) de los pacientes tra-

tados con TEV en dicho registro fueron menores que en nuestra cohorte<sup>43</sup>. Estas diferencias basales son relevantes y podrían explicar, en parte, la mayor tasa de HIS observada en nuestro estudio.

La mortalidad intrahospitalaria en nuestra cohorte fue del 9.6%, valor que se encuentra dentro del rango del 6-14% reportado por la Organización Mundial de la Salud<sup>55</sup>. En Argentina, diversos estudios han informado tasas variables. El registro ReNaCeR comunicó una mortalidad intrahospitalaria del 8,4% para el ACVi30. Por su parte, el estudio EstEPA informó una mortalidad a 30 días del 27% para todos los tipos de ACV, mientras que en el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata se reportó una mortalidad intrahospitalaria del 21%<sup>56,57</sup>. En la ciudad de Tandil, se registró una tasa de mortalidad a 30 días del 14.7% para ACVi<sup>58</sup>. En contraste, el Instituto FLENI publicó recientemente cifras actualizadas que muestran una mortalidad intrahospitalaria del 1.8% para ACVi, considerablemente inferior a la reportada en la mayoría de los estudios nacionales<sup>44</sup>.

A diferencia de algunos ensayos clínicos que han demostrado una reducción de la mortalidad con el uso de TEV, nuestro estudio no encontró diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes tratados y no tratados con trombolisis. En el subgrupo que recibió TEV, la tasa de mortalidad fue del 14%, inferior al 17% reportado en el ensayo NINDS5, aunque considerablemente superior al 3.2% informado por el Instituto FLENI en la presentación de los datos de su Unidad de ACV en 2021<sup>49</sup>.

En cuanto a la efectividad clínica, nuestros hallazgos sugieren que el tratamiento con TEV, implementado bajo este modelo organizativo, se asocia con una mejoría neurológica significativa, definida como una reducción de  $\geq 4$  puntos en la escala NIHSS durante la internación. Aunque no se observaron diferencias consistentes en la discapacidad al alta y no fue posible evaluar la escala mRS al seguimiento, estos resultados son concordantes con los reportados en centros con Unidad de ACV, donde también se ha documentado un beneficio a corto plazo sobre el déficit neurológico<sup>23-26</sup>.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones que debemos considerar. Al ser un análisis observacional retrospectivo, no podemos establecer

relaciones causales; y aunque ajustamos por variables de confusión mediante regresión logística, no podemos descartar la presencia de confusores residuales o no medidos<sup>59,60</sup>. Además, al llevarse a cabo en un único centro, caracterizado por recursos específicos y demografía local, los hallazgos podrían no aplicarse a otros hospitales con distintas estructuras o poblaciones. La falta de seguimiento funcional tras el alta supone otra limitación relevante: solo contamos con resultados durante la internación, sin datos de evolución a mediano o largo plazo, lo que impide valorar la recuperación posthospitalaria. Además, la ausencia de trombectomía mecánica en nuestro centro pudo haber limitado los beneficios para pacientes con obstrucción de grandes vasos, en quienes este tratamiento ha demostrado mejorar desenlaces clínicos<sup>61</sup>. Finalmente, al no contar con un sistema de preaviso prehospitalario, es posible que se hayan prolongado los tiempos de tratamiento.

En conclusión, nuestro estudio observacional sugiere que el tratamiento del ACVi mediante la intervención de un Equipo de ACV permite alcanzar una tasa de uso de TEV superior al promedio reportado en centros argentinos. Esto

representa una alternativa factible en entornos de menor complejidad, como muchos hospitales públicos del interior del país que no cuentan con Unidades de ACV. Los resultados obtenidos a lo largo de casi siete años indican que esta modalidad organizativa ha sido sostenible en el tiempo, lo cual resulta especialmente relevante en contextos con recursos limitados. Sin embargo, es necesario continuar optimizando los tiempos de intervención, en particular en la etapa prehospitalaria, con el objetivo de maximizar los beneficios del tratamiento y reducir sus riesgos. Este modelo de atención podría tener un impacto significativo en la salud pública regional, al ampliar el acceso a tratamientos efectivos para el ACVi en escenarios donde tradicionalmente han estado limitados.

---

**Agradecimientos:** A todo el equipo multidisciplinario que lleva adelante día a día la asistencia de los pacientes en la guardia general del hospital San Martín de Paraná, sin el esfuerzo de cada uno de ellos en su labor diaria este trabajo no podría haberse realizado. El estudio fue financiado por el Servicio de Neurología del Hospital San Martín de Paraná, Entre Ríos.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

---

## Bibliografía

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021; 20: 795–820.
2. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg* 2011; 76: S85–90.
3. Pandian JD, Kalkonde Y, Sebastian IA, Felix C, Urimubenshi G, Bosch J. Stroke systems of care in low-income and middle-income countries: challenges and opportunities. *Lancet* 2020; 396: 1443–51.
4. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: does it work? *Stroke* 1992; 23: 1826–39.
5. 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.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–29.
7. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
8. Nguyen CP, Maas WJ, van der Zee DJ et al. Cost-effectiveness of improvement strategies for reperfusion treatments in acute ischemic stroke: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2023; 23: 315
9. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD000213.

10. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology* 2021; 97: S6-S16.
11. Grotta JC. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Continuum (Minneapolis)* 2023; 29: 425-42.
12. Aguiar de Sousa D, Wilkie A, Norrving B, et al. Delivery of acute ischaemic stroke treatments in the European region in 2019 and 2020. *Eur Stroke J* 2023; 8: 618-28.
13. Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol* 2019; 18: 674-83.
14. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 106-14.
15. Giugliano RP, McCabe CH, Antman EM et al. Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 2001; 141: 742-50.
16. Larrue V, von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32: 438-41.
17. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109-18.
18. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos 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: 275-82.
19. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283:1145-50.
20. LaMonte MP, Bahouth MN, Magder LS et al. A regional system of stroke care provides thrombolytic outcomes comparable with the NINDS stroke trial. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 319-27.
21. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172: 1307-12.
22. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48: e343-e61.
23. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organized inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD000197.
24. Langhorne P, Dennis MS. Stroke units: the next 10 years. *Lancet* 2004; 363: 834-5.
25. Langerhorne P, Pollok A, Stroke Unit Trialists Collaboration. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002; 31: 365-371.
26. Langhorne P, Ramachandra S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, 4: CD000197.
27. Pigretti SG, Alet MJ, Mamani CE, et al. Consenso sobre accidente cerebrovascular isquémico agudo. *Medicina (B Aires)*. 2019; 79 Suppl 2:1-46.
28. Eissa A, Krass I, Bajorek B V. Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 399-409.
29. Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004; 33: 116-21.
30. Sposato L, Esnaola MM, Zamora R, et al. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer) *Stroke* 2008; 39: 3036-41.
31. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947.
32. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e344-e418.
33. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, et al. European stroke organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke* 2013; 44: 828-40.
34. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, et al. Recommendations for the establishment of primary

- stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA* 2000; 283: 3102-9.
35. Hornik A, Morgan C, Platakis J, et al. Pearls on primary stroke center. *Top Stroke Rehabil* 2013; 20: 124-30.
  36. Adeoye O, Nyström KV, Yavaga DR, et al. Recommendations for the establishment of stroke systems of care: a 2019 update. *Stroke* 2019; 50: e187-e210.
  37. Lindsay P, Furie KL, Davis SM, Donnan GA, Norrving B. World Stroke Organization global stroke services guidelines and action plan. *Int J Stroke* 2014; 9 Suppl: 4-13.
  38. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
  39. Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. *Stroke* 1994; 25: 2220-6.
  40. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified Rankin Scale: systematic review. *Stroke* 2009; 40: 3393-5.
  41. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA* 2014; 311: 1632-40.
  42. Atallah AM, Zurrú MC, Alonzo C et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento agudo del accidente cerebrovascular isquémico Consejo de Stroke: Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2012; 80: 394-410.
  43. Zuin DR, Nofal P, Tarulla A, et al. Relevamiento epidemiológico nacional de recursos neurológicos: presencia de centros de tratamiento del accidente cerebro vascular con trombolíticos en Argentina. *Neurol Arg* 2015; 7: 261-5.
  44. Echarri MM, Rodriguez Lucchi F, Pujol Lereis V, Finkelstein MY, Gonzalez C, Ameriso SF. Mortalidad intrahospitalaria por accidente cerebrovascular en un centro urbano en Argentina. *Medicina (B Aires)* 2025; 85: 337-47.
  45. Alonso de Leciana N, Mazya MV, Kostulas N, et al. Stroke care and application of thrombolysis in Ibero-America report from the SITS-SIECV Ibero-American Stroke Register. *Stroke* 2019; 50: 2507-12.
  46. Domínguez RO. Pocas unidades de ataque cerebral: factor principal de las pocas trombólis. *Neurol Arg* 2012; 4: 100-1.
  47. Wiedmann S, Hillmann S, Abilleira S, et al. Variations in acute hospital stroke care and factors influencing adherence to quality indicators in 6 European audits. *Stroke* 2015; 46: 579-81.
  48. Ehlers L, Jensen LG, Bech MA Andersen G, Kjølby. Organizational barriers to thrombolysis treatment of acute ischaemic stroke. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2833-9.
  49. Rosales JS, Rodriguez Lucci F, Ameriso SF. Uso y resultados de la fibrinólisis intravenosa en una unidad cerebrovascular. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 6-10.
  50. Rey RC, Claverie CS, Alet MJ, Lepera SM, González LA. Manejo del accidente cerebrovascular en unidad especializada de un hospital público en el ámbito de la Ciudad de Buenos Aires y su relación con el sistema de atención médica de urgencias. *Neurol Arg* 2018; 10: 225-31.
  51. Scollo SD, Alonso RN, Alet MJ, et al. Importancia del sistema de preaviso y elección del centro asistencial en el accidente cerebrovascular agudo. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 581-7.
  52. Rodríguez GE, González LA, Luraschi AN, Melamud L, Lepera SM; Rey RC. Atención del stroke agudo en una unidad de stroke y una sala general. *Neurol Arg* 2010; 2: 8-13.
  53. El Khoury R, Jung R, Nanda A et al. Overview of key factors in improving access to acute stroke care. *Neurology* 2012; 79: S26-S34.
  54. Emberson J, Lees KR, Lynden P, et al. 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 randomized trials. *Lancet* 2014; 384: 1929-35.
  55. World Health Organization. Global Burden of Diseased Deaths, Years of Life Lost and Years Lost Due to Disability. En: <http://apps.who.int/ghodata/?vid1/472063>; consultado 26/8/2010.
  56. Ameriso SF, Alet MJ, Rosales J, et al. Incidence and case-fatality rate of stroke in General Villegas, Buenos Aires, Argentina: The EstEPA population study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2023; 32: 107058.
  57. Díaz A, Gerschovich ER, Díaz AA, Antía F, Gonoraz-

- ky S. Seasonal variation and trends in stroke hospitalizations and mortality in a South American community hospital. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: e66-9.
58. Bahit MC, Coppola ML, Riccio PM, et al. First-ever stroke and transient ischemic attack incidence and 30-day case-fatality rates in a population-based study in Argentina. *Stroke* 2016; 47: 1640-2.
59. Kyriacou DN, Lewis RJ. Confounding by indication in clinical research. *JAMA* 2016; 316: 1818-9.
60. Haukoos JS, Lewis RJ. The propensity score. *JAMA* 2015; 314: 1637-8.
61. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, et al. Mortality risk in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion treated with mechanical thrombectomy. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e014425