

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Departamento de Medicina

FACULTAD DE MEDICINA



**LA TROMBOLISIS SISTÉMICA Y SU
APLICACIÓN:
EL CÓDIGO ICTUS**

**Tesis presentada por Ana Pampliega Pérez para la
obtención del grado de Doctora**

Director: Carlos Leiva Santana

Alicante, 2015



AGRADECIMIENTOS:

Al Doctor Carlos Leiva, por su apoyo y confianza, no sólo en la realización de esta Tesis, sino a lo largo de mi carrera profesional.

A Jose Sánchez, médico del servicio de Medicina Preventiva del Hospital de Alicante, por ayudarme desinteresadamente en el análisis estadístico.

A mis compañeros neurólogos que se han implicado en la atención al Ictus y muy especialmente, a mi infatigable compañera y amiga, Silvia Martí.

A mis padres, por ser imprescindibles en mi vida.

A Carlos, por hacerme creer que podía conseguirlo.



GLOSARIO DE ACRÓNIMOS:

AHA: American Heart Association

ASA: American Stroke Association

CI: Código Ictus

CICU: Centro de Información y Coordinación de Urgencias

CPI: Centro Primario de Ictus

CTI: Centro Terciario de Ictus

DEFUSE: Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke
Evaluation

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPICES: Epidemiología del Ictus en España

FAST: Face Arm Speech Test

FG: Filtrado Glomerular

HGUA: Hospital General Universitario de Alicante

HPr: Transformación Hemorrágica remota

HI: Infarto Hemorrágico

LACI: Lacunar Infarction

NIHSS: National Institute of Health Stroke Care

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

OMS: Organización Mundial de la Salud

PACI: Partial Anterior Cerebral Infarction

PASI: Plan de Asistencia Sanitaria al Ictus

PH: Hematoma intraparenquimatoso

POCI: Posterior Circulation Infarction

RM: Resonancia magnética

rt-PA: activador tisular del plasminógeno recombinante

SAMU: Servicio de Atención Médica Urgente

SEN: Sociedad Española de Neurología

SES: Servicio de Emergencias Sanitarias

SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis In Stroke-Monitoring Study

SITS-WATCH: Safe Implementation of Thrombolysis In Stroke-Watch

SVB: Soporte Vital Básico

UI: Unidad de Ictus

TC: Tomografía computarizada

TEV: Trombolisis Endovenosa

TACI: Total Anterior Cerebral Infarction

TH: Transformación Hemorrágica

TOAST: Trial of Org 10712 in Acute Stroke Treatment

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 DEFINICIÓN DE ICTUS.....	13
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL ICTUS:	13
1.3 BASES PARA EL TRATAMIENTO AGUDO DEL ICTUS:	14
1.3.1 Las unidades de Ictus (UI).....	15
1.3.2 La trombolisis endovenosa (TEV).....	16
1.3.3 Limitaciones del tratamiento con TEV.....	18
1.4 LA ATENCIÓN PRECOZ AL ICTUS AGUDO	18
1.4.1 Traslado Hospitalario	19
1.4.2 La actuación Hospitalaria: el tiempo puerta-aguja	20
1.5 EL CÓDIGO ICTUS (CI)	22
1.5.1 Organización del CI.....	25
1.5.2 Herramientas diagnósticas en el ictus	30
1.6 COMPLICACIONES DE LA TROMBOLISIS	33
1.7 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	38
2. OBJETIVOS	39
3. METODOLOGÍA.....	43
3.1 EL CI EN ALICANTE	45
3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	49
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	53
4. RESULTADOS	57
4.1 EL CI EN EL NORTE DE LA PROVINCIA DE ALICANTE	59
4.1.1 Experiencia en el HGUA tras la implantación del CI	59
4.1.2 Vía de entrada de los pacientes que recibieron TEV	63
4.1.3 Procedencia geográfica de los pacientes que recibieron TEV	65
4.2 EXPERIENCIA CLÍNICA DEL HGUA EN LA ADMINISTRACIÓN DE LA TEV ...	65
4.2.1 Características de los pacientes	65

4.2.2	Tiempos de actuación en la administración de la TEV	67
4.2.3	Evolución de los pacientes tratados con TEV	67
4.3.	EVALUAR LA INFLUENCIA DEL TIPO DE ACTIVACIÓN DEL CI EXTRAHOSPITALARIO EN LOS TIEMPOS DE ACTUACIÓN Y FACTORES IMPLICADOS EN EL RETRASO DEL TRATAMIENTO	69
4.3.1	Características basales según el origen de la activación del CI.....	69
4.3.2	Tiempos de actuación en función del origen de activación del CI.....	72
4.3.3	Evaluación de los factores que suponen un retraso en el inicio del tratamiento trombolítico	75
4.4.	EVALUAR LA RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES, EL TIPO DE ICTUS PADECIDO Y LA PROCEDENCIA DE LA ACTIVACIÓN DEL CI EN SU PRONÓSTICO.....	78
4.4.1	Evolución en la fase inmediata tras la TEV.....	78
4.4.2	Pronóstico a los 3 meses de la TEV	79
4.5	EVALUAR LA RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES, EL TIPO DE ICTUS PADECIDO Y LA PROCEDENCIA DE LA ACTIVACIÓN DEL CI EN EL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA	82
4.6	ANÁLISIS DE LA REPERCUSIÓN DEL APRENDIZAJE	85
4.6.1	Características basales de los pacientes según el año de tratamiento.....	85
4.6.2	Los tiempos de actuación	87
4.6.3	Evolución y pronóstico de los pacientes tratados según el año	89
5.	DISCUSIÓN.....	91
5.1	EL CI EN LA PROVINCIA DE ALICANTE	93
5.2	LA TROMBOLISIS INTRAVENOSA EN EL HGUA.....	97
5.3	FACTORES RELACIONADOS CON EL RETRASO EN EL INICIO DEL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO	98
5.4	FACTORES ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO	99
5.5	FACTORES ASOCIADOS A LA TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA.....	101
5.6	REPERCUSIÓN DEL PROCESO DE APRENDIZAJE	103
5.7	PROPUESTAS DE MEJORA.....	105
6.	CONCLUSIONES.....	109

7. BIBLIOGRAFÍA	115
ANEXO 1: protocolo de actuación	127
ANEXO 2: hoja de activación del SES para el S.V.B	133
ANEXO 3: hoja de activación del SES para el SAMU	135
ANEXO 4: formulario de recogida de datos	137





1. INTRODUCCIÓN





1. INTRODUCCIÓN:

1.1 DEFINICIÓN DE ICTUS:

El ictus es una de las principales causas de muerte y de discapacidad en España. Se define como un trastorno de la circulación cerebral que origina la alteración del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo y se manifiesta como un déficit neurológico brusco¹. La mayoría de los ictus se deben al bloqueo de una arteria por un coágulo.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL ICTUS:

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad vascular cerebral representa la tercera causa de muerte y la primera de invalidez en los adultos de países occidentales, siendo la primera causa de mortalidad en España en las mujeres y la segunda en varones, y representa la principal causa de discapacidad en adultos ya que la mayoría de los pacientes sufre secuelas, que en el 30% de los casos inhabilitan para realizar las actividades cotidianas²⁻⁴.

Se conocen algunos de los factores de riesgo de ictus: factores de riesgo para el ictus aterotrombótico, entre los que destacan el sexo masculino (70%), la hipertensión arterial (80%), la hipercolesterolemia (77%), la obesidad (45%) y la diabetes mellitus (38%)³⁻⁶. La fibrilación auricular es el factor de riesgo más destacable de ictus cardioembólico.

La fibrilación auricular tanto permanente como paroxística es el factor de riesgo de ictus cardioembólico más importante. Por otra parte, los ictus de origen cardioembólico provocan una mayor mortalidad y discapacidad de ahí la importancia de su detección en el estudio etiológico del ictus⁷. En muchos casos, ésta puede estar presente previamente y no ser conocida por ser asintomática. Dado que el riesgo de un nuevo ictus en el año siguiente alcanza hasta un 10% es crucial incidir en su diagnóstico clínico⁷⁻¹⁰. Aproximadamente a un 10 % de los pacientes que ingresan por un ictus agudo se les diagnosticará una fibrilación auricular no conocida previamente⁹,

un 11 % adicional puede ser diagnosticado de esta patología si se llega a realizar una monitorización de 30 días¹¹.

Con respecto a las tasas de hospitalización, la incidencia de las enfermedades cerebrovasculares en España no es conocida con precisión, aunque la tendencia es a la estabilidad o al aumento discreto en los últimos años. En el año 2008, según los datos de la encuesta de morbilidad hospitalaria se produjeron 117060 altas hospitalarias con diagnóstico principal de enfermedad cerebrovascular, un 24% más de las que se registraron 10 años antes. Entre 2005 y 2010 el 12,6% de los pacientes que estaban ingresados por ictus isquémico fallecieron, porcentaje que aumentó hasta el 20% en los mayores de 80 años¹².

Existen además estudios publicados por neurólogos acerca de la incidencia de ictus en España, ajenos al sesgo que puedan implicar las bases de datos administrativas en las que están basados los datos mencionados. En estos estudios destaca la amplia variabilidad geográfica con tasas entre 120 y 350 ictus por 100000/año¹³⁻¹⁷; los más recientes describen una tasa de incidencia anual de 155 por 100000 habitantes¹⁸.

1.3 BASES PARA EL TRATAMIENTO AGUDO DEL ICTUS:

El tratamiento del ictus ha evolucionado de forma drástica en los últimos 30 años de forma que ha pasado de ser una “catástrofe parcialmente prevenible” a una “enfermedad eficazmente tratable”. En la década de los 50 se descubrió que los antiagregantes eran capaces de modificar de forma discreta el curso de la enfermedad¹⁹. El descubrimiento de la penumbra isquémica por Astrup²⁰ en el año 1977 ha sido el hito científico que ha permitido implementar el aforismo de “tiempo es cerebro” y la consideración del ictus como una urgencia neurológica que precisa un rápido tratamiento, administrado por profesionales entrenados y aplicados en estructuras asistenciales especializadas²¹. La penumbra fue definida como una zona de tejido cerebral hipoperfundido rodeando a un núcleo de parénquima profundamente isquémico, en el cual el flujo sanguíneo es incapaz de mantener una adecuada actividad eléctrica, pero es suficiente para preservar el funcionamiento de los canales iónicos y, por lo tanto, una viabilidad tisular durante algún tiempo.

De los tratamientos disponibles en la fase aguda del ictus, dos han demostrado su eficacia en cuanto a mejorar la evolución de los pacientes con ictus isquémico: las

Unidades de Ictus (UI) y la trombolisis endovenosa (TEV) con activador tisular de plasminógeno en las primeras 4,5 horas desde el inicio de la sintomatología.

1.3.1 Las unidades de Ictus (UI):

Las UI son unidades de cuidados agudos no intensivos, caracterizadas por una sistematización en la atención al tratamiento agudo y a la rehabilitación precoz funcional y social. Es una estructura geográficamente delimitada que dispone de personal y servicios diagnósticos las 24 horas del día.

Las UI han demostrado con un nivel de evidencia 1A que mejoran la morbimortalidad de estos pacientes con un balance coste/eficacia favorable, reduciendo la probabilidad de sufrir complicaciones y dependencia²².

La mayoría de los pacientes con ictus o AIT, de menos de 24 horas de evolución se benefician de ingreso en UI, exceptuando aquellos con demencia previa o con enfermedad terminal diagnosticada^{22,23}. Los objetivos del ingreso en la UI son: optimizar las estrategias diagnósticas urgentes para reducir el tiempo desde el inicio del ictus hasta la acción médica terapéutica, dar tratamiento específico adaptado a cada subtipo de ictus, e iniciar la prevención secundaria. Las UI han demostrado un mayor beneficio que los equipos de ictus tanto en eficacia como en eficiencia²⁴.

El ingreso de los pacientes en UI, disminuye la mortalidad en un 17% y la mortalidad por dependencia funcional en un 25%^{25,26}. Los resultados de las UI en relación con unidades convencionales obedecen a una mayor adherencia a los protocolos de atención y a la monitorización continua como resultado de una detección precoz de las complicaciones y a una rápida intervención terapéutica antes de que se hagan sintomáticas²⁷⁻²⁹. Por el contrario, el uso de las camas y recurso propios de la unidad de Cuidados intensivos para las UI no es eficiente ya que la inmensa mayoría de los pacientes con ictus no lo precisan.

1.3.2 La trombolisis endovenosa (TEV):

La aprobación del uso de alteplasa ha revolucionado el tratamiento del ictus isquémico, a pesar de algunas limitaciones de su administración. La trombolisis puede reducir el daño cerebral si se realiza antes de que la isquemia se haya establecido aunque el riesgo de hemorragia cerebral es una de las mayores complicaciones esperables.

Las drogas trombolíticas pueden lisar los trombos mediante la activación del plasminógeno, que cataliza su conversión a plasmina, la molécula que rompe el trombo "in situ". Los trombos intravasculares están compuestos de monómeros de fibrina que están unidos mediante enlaces de lisina. La unión de los agentes trombolíticos a estos enlaces de lisina les proporciona la especificidad por el coágulo, cuanto más especializada sea esta unión, como ocurre en el caso de la alteplasa, más segura será la administración de este fármaco. El plasminógeno tiene también una gran afinidad por los enlaces de lisina, lo cual permite que exista una alta concentración de plasminógeno donde se encuentra el trombo. Una vez que el plasminógeno se ha convertido en plasmina, degrada el trombo en productos de degradación de la fibrina. La alteplasa tiene una vida media de 4 a 8 minutos, lo cual determina que haya de ser administrada mediante un bolo seguido de infusión³⁰.

En 1995, El "National Institute of Neurological Disorders and Stroke" (NINDS) publicó un estudio en el que se comparaba la evolución de pacientes con ictus isquémico agudo a los que se administró alteplasa (0.9 mg por Kilogramo de peso) en las primeras 3 horas tras el ictus frente a los que recibieron placebo. Los pacientes tratados con alteplasa tenían una probabilidad un 30% mayor de recuperarse completamente o quedar sin secuelas respecto al grupo placebo a los 3 meses del evento [OR 1.7; IC 95%: 1.2 a 2.6]. A pesar de que la administración de este tratamiento se asociaba a un mayor riesgo de hemorragia sintomática en los primeros 7 días (6,4% de los pacientes tratados frente al 0,6 % de los que recibieron placebo; $p < 0,001$) la mortalidad a los 3 meses era incluso menor que en grupo placebo (17 frente a un 20%; $p=0,30$)³¹.

Hasta la fecha, la trombolisis intravenosa con activador recombinante tisular del plasminógeno (alteplasa), administrada en las primeras 3 horas tras el inicio de la sintomatología, es el único tratamiento que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento

sistémico del ictus agudo. Tras 20 años desde el estudio NINDS, ningún otro fármaco intravenoso trombolítico ha sido aprobado para el tratamiento del ictus agudo^{30,31}.

La agencia europea del medicamento (EMA) aprobó en Junio de 2002 la administración del activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) por vía intravenosa para el tratamiento del ictus isquémico agudo de menos de 3 horas de evolución. La aprobación estuvo inicialmente condicionada a dos propuestas:

- Realizar un estudio observacional que confirmara que los resultados de los ensayos clínicos podrían trasladarse a la práctica clínica: “Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: a Multinational multicentre monitoring study of safety and Efficacy of thrombolysis in stroke” (SITS-MOST), se inició en diciembre de 2002 y se concluyó el 30 de abril de 2006 tras incluir a 6438 pacientes, 1305 incluidos desde España. Los centros que participaron en el registro debían disponer de un neurólogo con experiencia en el tratamiento del ictus y una UI en la que fuera posible la monitorización del paciente durante al menos las primeras 24 horas. Los resultados fueron incluso mejores que en los ensayos clínicos originales [Rankin ≤ 2 a los 3 meses: 54,8 vs 49,0%; hemorragia sintomática según la definición del SITS: 1,7 vs 6,4%, mortalidad a los 3 meses: 11,3 vs 17,3%]. Las conclusiones del SITS-MOST indicaron que el rt-PA intravenoso es seguro y eficaz en la práctica clínica cotidiana siempre que existan las condiciones descritas³².
- El inicio de un estudio randomizado, el “European Cooperative Acute Stroke Study” (ECASS) III, con una ventana terapéutica más allá de las 3 horas³³.

Previamente se habían realizado cuatro ensayos clínicos que pretendían evaluar hasta cuándo se podía extender la ventana terapéutica: el “European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS I y el ECASS II) y el ATLANTIS A y B investigaron la ventana entre las 3 y las 6 horas en un total de 1847 pacientes pero no consiguieron demostrar la eficacia del tratamiento trombolítico en este intervalo³⁴⁻³⁷. Finalmente, el estudio (ECAS III) propuesto por la EMA para la aprobación de la alteplasa, permitió demostrar que los pacientes con ictus de 3 a 4,5 horas de evolución también se beneficiaban del tratamiento trombolítico; un 52,4% presentaban Rankin ≤ 1 frente al 45,2% del grupo placebo ($p = 0,04$); aunque existía un mayor riesgo de hemorragia sintomática (2,4% vs. 0,3%; $p=0.008$) éste no implicó un aumento de la mortalidad (7,7 vs 8,4 %)³³.

Ante esta perspectiva científica la EMEA decidió aprobar el empleo de la trombolisis endovenosa con alteplasa (TEV) en las primeras 4,5 horas tras el ictus mientras que en Estados Unidos y Canadá solo está aceptado su empleo en las primeras 3 horas desde el inicio de la sintomatología.

1.3.3 Limitaciones del tratamiento con TEV:

A pesar de la posibilidad de la extensión de la ventana terapéutica, el factor determinante es el tiempo, ya que el riesgo de discapacidad futura y las complicaciones hemorrágicas son menores cuanto más precozmente se administra el tratamiento trombolítico³⁸. Aunque dispongamos de 4,5 horas desde el inicio de la sintomatología, si un paciente es tratado en los primeros 90 minutos, el número de pacientes que es necesario tratar para que uno tenga un buen pronóstico funcional (Rankin 0-1) es 4, mientras que en la ventana terapéutica entre los 180-270 minutos este número aumenta a 14³⁹.

Esta estrecha ventana terapéutica es uno de los principales factores que determina que en la actualidad, solo un 2-7 % de los pacientes con ictus agudo acceda al tratamiento⁴⁰. Existen otros condicionantes, como es la variabilidad geográfica, en nuestro Sistema Nacional de Salud, entre los años 2005-2010 se produjeron 250202 altas hospitalarias por ictus isquémico, de las cuales en 5598 (2,24%) se realizó TEV. En Albacete, Baleares, Barcelona, Cantabria, Madrid, Navarra, Tenerife, Zaragoza hubo mayores tasas TEV que el promedio nacional¹².

Otro factor limitante en la administración de la TEV es su falta de eficacia en las oclusiones proximales de gran vaso⁴¹; en estos casos el tratamiento endovascular puede ser una alternativa^{42,43}.

1.4 LA ATENCIÓN PRECOZ AL ICTUS AGUDO:

La asistencia al ictus agudo se divide en tres fases: la alerta por parte del paciente o testigos, el traslado pre-hospitalario y la atención intra-hospitalaria.

La mayor pérdida de tiempo se produce en el intervalo que comprende desde el inicio de la sintomatología hasta la llegada al hospital, el llamado **tiempo extrahospitalario**. Es fundamental reconocer los factores que contribuyen a este retraso dado que permitiría reducir especialmente el tiempo hasta el inicio del tratamiento. En Cataluña, un 37,2% de los pacientes solicitan ayuda cuando ya han transcurrido más de 6 horas desde el inicio de la sintomatología. Esta demora se explica fundamentalmente por la dificultad de la población para el reconocimiento de la sintomatología⁴⁴.

El inicio de los síntomas durante el sueño o sin testigos, vivir solo, un nivel socioeconómico bajo, ser diabético y presentar una gravedad leve o moderada del ictus son factores que también se asocian a un mayor retraso hasta la solicitud de ayuda^{44,45}.

Las campañas poblacionales han supuesto un incremento significativo en el conocimiento de los signos y síntomas de ictus pero con escaso impacto en la necesidad de alertar a emergencias y en la reducción de los tiempos de asistencia hasta ahora⁴⁶.

1.4.1 Traslado Hospitalario:

Con el fin de mejorar el reconocimiento de la sintomatología propia de un ictus por parte del personal sanitario de emergencias que recibe las llamadas telefónicas o realizan la atención inicial se emplean escalas sencillas como la Cincinnati Score Scale⁴⁷ o la FAST⁴⁸; en cualquier caso, cuando el interlocutor emplea la palabra “ictus” suele acertar en este diagnóstico inicial, por otra parte el reconocimiento de los síntomas también mejora si los testigos que realizan la llamada emplean términos como: “dificultad para hablar”, “desviación de la boca” o “debilidad”⁴⁹.

Tras reconocer la sintomatología propia de un ictus isquémico y avisar a cualquier nivel sanitario, el traslado a un centro capacitado para la atención en la fase precoz del ictus implica habitualmente también un gran retraso. Este tiempo es muy variable en función del área geográfica y de la organización prehospitalaria. El registro EPICES (Epidemiología del Ictus en España) muestra que en la actualidad un 35 % de los pacientes son atendidos en la primera hora y un 63% en las primeras tres horas⁵⁰. Este estudio revela la mejoría respecto al estudio previo publicado en España en 1996,

cuando únicamente el 32 % de los pacientes con ictus agudo eran atendidos en las primeras tres horas y solo un 58% en las primeras seis horas⁵¹. A pesar de esta esperanzadora tendencia existe un gran margen de mejora a expensas principalmente de la formación del personal sanitario de emergencias y de la población así como de la reevaluación de los circuitos del transporte sanitario. La alerta a los servicios de emergencias y el posterior traslado en ambulancia ha demostrado ser la vía más eficaz para el tratamiento del ictus, sin embargo, ésta vía solo es empleada por el 40-50% de los pacientes⁵².

1.4.2 La actuación Hospitalaria: el tiempo puerta-aguja:

El tiempo intra-hospitalario incluye desde la llegada al hospital hasta el inicio de la trombolisis intravenosa, el llamado **tiempo puerta-aguja**. En este periodo se debe ubicar al paciente, realizar la valoración neurológica, el estudio de neuroimagen y los estudios de laboratorio pertinentes. Según las últimas recomendaciones de la American Heart Association (AHA), este tiempo no debería superar los 60 minutos⁵³, sin embargo, solo el 26% de los pacientes son tratados en la actualidad en este intervalo, cifra que varía entre el 0-79% según los hospitales^{54,55}. Actualmente el tiempo puerta aguja está siendo considerado por la administración sanitaria como un parámetro de control de la atención intrahospitalaria. Su reducción depende de cada centro y de la colaboración multidisciplinar. El proyecto SITS WATCH, que se lleva a cabo en Europa pretende reducir este tiempo de la mediana actual de 65 minutos a 45 minutos. Para ello realiza una serie de recomendaciones consensuadas por un grupo de expertos para conseguir este objetivo [<https://sitsinternational.org/sits-projects/sits-watch>].

Los factores propios del paciente que se asocian a un tiempo puerta-aguja menor de 60 minutos son la edad más joven, el sexo varón y la ausencia de antecedentes de ictus^{56,57}. Un factor paradójico observado es que a mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital menor es el tiempo puerta aguja, lo cual indica que la sensación de tener menos tiempo por parte del profesional suele reflejarse en una actuación más rápida^{57,58}. Otros factores, como el tipo de ictus pueden incrementarlo, como se conoce que ocurre en los ictus de territorio posterior, en los cuales el incremento del tiempo puerta aguja se produce antes de que el

paciente sea evaluado por el neurólogo, probablemente debido a la mayor dificultad en el diagnóstico⁵⁹.

La reducción del tiempo intrahospitalario debe ser prioritaria dado que un menor tiempo puerta-aguja se asocia a un mejor pronóstico funcional y a un menor riesgo de hemorragia sintomática⁵⁵. Existen varias medidas que han demostrado ser eficaces en la reducción del tiempo puerta aguja como son: el efecto pre-notificación, que permite disponer de información médica del paciente antes de su llegada^{60,61}, administrar el tratamiento trombolítico en un área cercana a donde se realiza el estudio de neuroimagen, evitar esperar los estudios de coagulación cuando no se sospechan alteraciones hematológicas o evitar realizar neuroimagen multimodal previa al tratamiento en pacientes en la ventana terapéutica de las 4,5 horas o angio TC cerebral cuando no sea imprescindible, dado que se ha demostrado que estas técnicas incrementan el tiempo puerta-aguja⁶²⁻⁶⁴.

Todas estas intervenciones, junto con la experiencia y motivación de los profesionales han mostrado en varios estudios la reducción progresiva del tiempo puerta aguja en los centros hospitalarios⁶⁵⁻⁶⁷.

Existe además una variable cuya repercusión se desconoce: la hora del día en la que se padece el ictus, el día de la semana en el que ocurre y principalmente, si es atendido en horario laboral. La distribución del ictus no es equilibrada en todas las horas del día y los días de la semana. Existen de hecho, algunos estudios que reportan una mayor probabilidad de padecer un ictus los lunes, miércoles y los fines de semana⁶⁸⁻⁷⁴, otros no muestran ninguna diferencia entre los días de la semana⁷⁵. Por otra parte, el ritmo circadiano hace más probable padecer un ictus por la mañana⁶⁸.

Se ha detectado previamente una mayor mortalidad en los pacientes atendidos fuera del horario laboral⁷⁶⁻⁷⁸ aunque otros estudios no han corroborado este hallazgo en centros especializados en la atención al ictus agudo⁷⁹⁻⁸⁰. En la mayoría de los estudios, se demuestran menores tiempos puerta aguja en los pacientes que son atendidos durante el día y en días laborables⁸⁰, lo cual es en cualquier caso lo que puede implicar un mejor pronóstico. Por consiguiente, es prioritario establecer un acceso al tratamiento trombolítico eficaz y seguro independientemente de la hora del día y el día de la semana en que se administre.

1.5 EL CÓDIGO ICTUS (CI):

El CI es un sistema coordinado que permite la rápida identificación, notificación y traslado prioritario de los pacientes con ictus agudo al centro de referencia de ictus más cercano, en el que pueda ser valorado por un neurólogo e ingresado en una UI, ya sea en un centro primario de ictus (CPI: dotados con Unidad de Ictus, con médicos y personal de enfermería especializados en patología cerebrovascular, capacitados para administrar TEV) o en un centro terciario de ictus (CTI: en los que se dispone además de métodos de diagnóstico por imagen avanzados y técnicas de tratamiento endovascular para el ictus agudo).

En el código ictus a nivel extrahospitalario intervienen:

1. El CICU (Centro de Coordinación e Información de Urgencias): reciben las llamadas de emergencias y disponen de protocolos informatizados para, a través de palabras guía, dar una respuesta concreta y asignar el nivel de prioridad según criterios prefijados; deben comunicar además previamente a la Unidad de Ictus del hospital receptor la llegada del paciente
2. El SES (Servicio de Emergencias Sanitarias): servicio de ámbito provincial encargado de la gestión y coordinación de la atención urgente extrahospitalaria.

El origen de la activación del CI puede ser:

1. Alerta al servicio de emergencias por parte de cualquier testigo o del propio paciente, lo cual se sigue del traslado al centro de atención al ictus más cercano
2. Atención al paciente en un hospital comarcal donde se activa el CI y se realiza un transporte secundario
3. Acceso del paciente por medios propios al servicio de urgencias, con activación del CI desde este servicio
4. Atención primaria
5. Paciente que presenta un ictus durante su hospitalización por otro motivo

Tras recibir la alerta de la activación del CI, el especialista del centro receptor activa los circuitos intrahospitalarios que permiten la rápida atención, diagnóstico y tratamiento tras la llegada del paciente (tiempo intra-hospitalario).

Los objetivos del CI son reducir el tiempo entre el inicio de los síntomas y el acceso a un diagnóstico y tratamiento especializado, aumentar el número de pacientes con ictus tratados con terapias de revascularización e incrementar el número de pacientes que acceden a los cuidados de una unidad de ictus.

Las guías de tratamiento del ictus de la AHA/ASA establecen las siguientes recomendaciones en la cadena asistencial del ictus^{53,81}:

- El SES debe establecer protocolos para la rápida detección de los pacientes con ictus agudo
- Se debe asegurar una alta sensibilidad en el diagnóstico de los casos de ictus por parte del SES, aún a expensas de un aumento de los falsos positivos. Se establece como objetivo un 30% de falsos positivos para asegurar una alta sensibilidad
- Se deben analizar las características de cada centro hospitalario dentro de un área geográfica y determinar los centros capacitados como centros primarios de ictus y centros terciarios de ictus. Se deben establecer los circuitos que aseguren el rápido acceso de los pacientes a un centro capacitado para administrar trombolisis intravenosa. Se deben implementar sistemas de teleictus en las áreas lejanas en las que el traslado hasta un centro primario de ictus pueda suponer un retraso importante.
- El SES debe notificar el traslado de un paciente con ictus al centro receptor antes de su llegada
- El transporte aéreo debe plantearse cuando el transporte por tierra hasta el CPI o el CTI se estima > 1 hora
- Se deben establecer actividades formativas dirigidas a los profesionales del SES en colaboración con los CPI, que incluya un feed-back sobre el funcionamiento del CI, de manera que cada profesional reciba 2 horas anuales de formación específica en patología vascular cerebral

- Se deben establecer sistemas de registro de los tiempos asistenciales que permitan un análisis continuo para implementar medidas correctoras y de mejoría

TIEMPOS PREHOSPITALARIOS RECOMENDADOS:

- Tiempo desde la alerta por parte del paciente o testigos hasta la activación de la unidad móvil: < 90 segundos
- Tiempo desde la activación de la unidad móvil hasta la llegada al lugar donde se encuentra el paciente: < 10 minutos
- Tiempo en escena: desde la llegada al lugar del paciente hasta el inicio del traslado al CPI: < 15 minutos
- En activaciones de CI desde otros hospitales comarcales que requieren un traslado interhospitalario: tiempo desde el aviso al SES hasta la llegada de una unidad al hospital comarcal: < 9 minutos y tiempo en escena desde que llega el SES al comarcal hasta que se inicia el traslado: < 15 minutos

TIEMPOS INTRAHOSPITALARIOS RECOMENDADOS:

- Tiempo desde la llegada del paciente hasta la valoración neurológica inicial: <10 minutos
- Tiempo desde la llegada del paciente hasta la realización de neuroimagen < 25 minutos y hasta la interpretación de la neuroimagen < 45 minutos
- Tiempo desde la llegada del paciente hasta el inicio de la trombolisis intravenosa < 60 minutos

1.5.1 Organización del CI:

La aprobación del tratamiento trombolítico ha hecho necesaria la implantación de sistemas de CI con el objetivo de asegurar la atención de los pacientes en el PCI o CTI más cercano.

Estos sistemas de CI son muy variables en función del país e incluso entre las regiones de un mismo país. Las principales diferencias radican en los criterios de activación, las herramientas utilizadas para el diagnóstico prehospitalario y los protocolos y circuitos de los pacientes⁸².

Básicamente, existen dos tipos de modelos organizativos: el centralizado y el descentralizado. Habitualmente se emplea un modelo centralizado, que implica un traslado a un CPI y no al hospital comarcal más cercano^{53,83,84}. El modelo descentralizado se ha aplicado principalmente en vastas áreas rurales, está constituido por hospitales (no cualificados como CPI) con capacidad para administrar la trombolisis endovenosa⁸⁵. En algunas áreas de Estados Unidos, hasta uno de cada cuatro pacientes de los tratamientos con tPAev se administran según el modelo de “drip and ship”, en el que el tPAev se inicia en un hospital general remoto, con soporte telefónico desde un centro especializado e inmediatamente el paciente es trasladado al CPI^{86,87}. En estos casos se ha observado un ligero aumento de mortalidad y hemorragia⁸⁸. En otras áreas rurales con gran extensión del territorio se han establecido modelos basados en el Teleictus, que permiten la conexión de hospitales remotos con un CPI mediante videoconferencia, de manera que un especialista a distancia puede evaluar al paciente en tiempo real, consultar las exploraciones de neuroimagen y dar soporte en el tratamiento trombolítico⁸⁹⁻⁹². Los sistemas de Teleictus basados en videoconferencia permiten una toma de decisiones más precisa en comparación con la consulta telefónica, según muestra un estudio randomizado con más de 200 pacientes en el que el 25% en ambos grupos recibió tratamiento trombolítico, con tasas de recuperación funcional, hemorragia y mortalidad similares, pero en el que posteriormente se consideró que la decisión tomada fue la correcta en el 98% de las conexiones de teleictus en comparación con el 82% de las telefónicas⁹². La experiencia actual muestra que el beneficio y la seguridad del tratamiento trombolítico guiado mediante Telemedicina consiguen una similar eficacia y seguridad respecto a los pacientes tratados de forma primaria en un CPI⁹³.

En conclusión, los circuitos de CI dependen fundamentalmente de las características geográficas y de la organización territorial y deben adaptarse a los recursos en cada territorio. La prioridad siempre ha de ser el acceso al tratamiento trombolítico al mayor número de pacientes posible en situación de equidad.

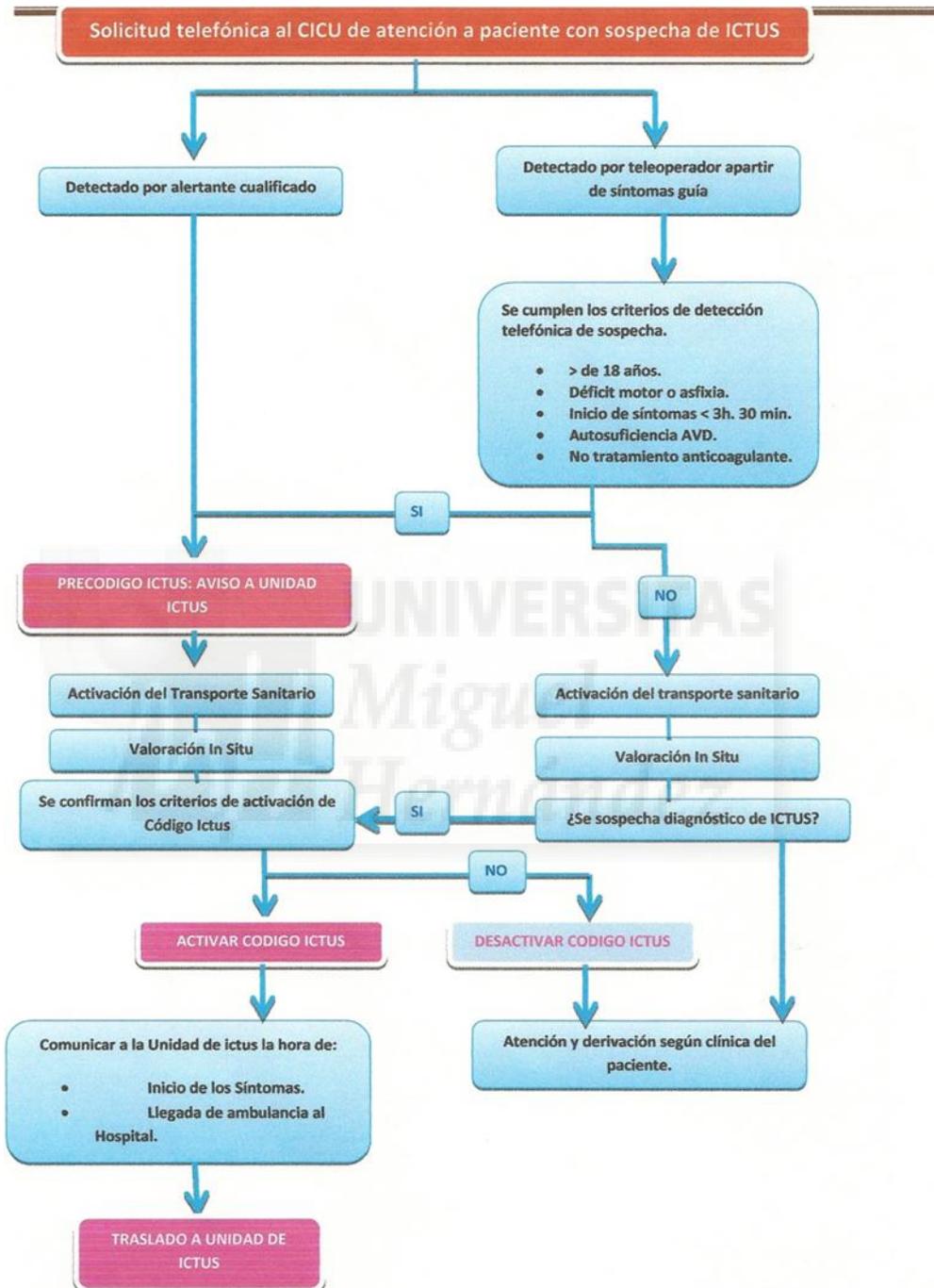
ORGANIZACIÓN DEL CÓDIGO ICTUS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. PLAN ASISTENCIAL

En el año 2008 el Ministerio de Sanidad publicó la estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud, que estableció como objetivo para el año 2010 el disponer de sistemas CI organizados y acceso a las UI desde todo el territorio⁹⁴.

Con el fin de asegurar la equidad en la atención al ictus de los ciudadanos de la Comunidad Valenciana, la Agencia Valenciana de Salud elaboró el “Plan de atención al ictus 2011-2015”⁹⁵ Este plan se basa en la propuesta realizada por la Sociedad Valenciana de Neurología (Plan de asistencia sanitaria al ictus: PASI), además de en el “Protocolo de consenso para la atención al ictus en fase aguda en la Comunidad Valenciana”, elaborado por las sociedades de Neurología, Medicina de familia y Comunitaria, los médicos de Atención Primaria, de medicina de Urgencias y Emergencias y por el Instituto Médico Valenciano. Es un plan que pretende mejorar la accesibilidad al sistema sanitario, disminuir los tiempos de respuesta y mejorar las comunicaciones y coordinación entre los diferentes niveles asistenciales.

La cadena asistencial de atención al Ictus: paciente-emergencias-hospital, que alerta a todos los niveles asistenciales (Atención Primaria, CICU (Centro de Información y Coordinación de Urgencias), SES, Urgencias hospitalarias y Unidad de Ictus) se pone en marcha con el inicio del Código Ictus en esta comunidad en el año 2011 (Figura 1).

Figura 1: Cadena asistencial del ictus



El sistema sanitario público de la Comunidad Valenciana organiza la asistencia sanitaria distribuyendo a la población en 24 áreas geográficas, denominadas Departamentos de Salud. Cada uno de ellos cuenta con un hospital que debe atender a todos los ciudadanos que residen en el mismo. No todos los hospitales tienen las mismas características en cuanto a dotación y cartera de servicios, si bien todos están dotados de Unidades o Servicios de Neurología. Cada departamento de salud es el responsable de toda la asistencia. En base a las características de cada hospital se definen tres niveles de atención hospitalaria al ictus:

- Equipo de Ictus: representa el nivel básico de atención al ictus. Debería de estar preparado para diagnosticar y tratar los ictus sabiendo cuándo derivar al paciente a otro nivel asistencial. Su principal y fundamental característica es la rápida disponibilidad del personal que lo compone. Tienen una base hospitalaria y están formados por un grupo móvil multidisciplinario que trabaja de forma conjunta para asegurar la mejor atención al paciente en cada momento. El número de profesionales que integran el equipo será diferente según el grado de complejidad del hospital. Debe de haber un neurólogo responsable, experto en ictus, coordinando y dando apoyo profesional en las diferentes fases de la enfermedad. Por no tener un tamaño suficiente, estos hospitales no tienen guardia de Neurología ni disponen de técnicas de tratamiento específicas, por lo que muchos tratamientos específicos de fase aguda, como la trombolisis, no pueden realizarse.

- Hospitales con Unidades de Ictus (CPI): disponen de UI delimitadas geográficamente, dotadas de personal de enfermería experto en la atención a esta patología. Cuentan con todos los medios y con guardias de Neurología para poder administrar cualquier tratamiento en fase aguda.

- Hospitales de referencia para el diagnóstico y tratamiento del ictus (CTI): son hospitales que, además de disponer de UI agudos pueden garantizar la atención a determinados pacientes en régimen de cuidados intermedios y la ejecución de técnicas diagnósticas y terapéuticas específicas.

Por otra parte, la red sanitaria de esta comunidad cuenta además con el servicio de emergencias (SES), que es provincial y que es responsable de la asistencia sanitaria extrahospitalaria. El CICU es la central coordinadora del SES, cuyo ámbito de trabajo fue provincial hasta mayo de 2013 y desde entonces, es comunitaria, con sede en Valencia.

En la provincia de Alicante, hasta 2011 únicamente existía una Unidad de ictus en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA). En el año 2011 se abrió una segunda UI en el Hospital de Elche. El HGUA pertenece a la tercera categoría de hospitales, es decir, se trata de un hospital de referencia para el diagnóstico y tratamiento del ictus. En éste se inició el programa de trombolisis en el año 2006 para los pacientes de su departamento de Salud. Posteriormente, en el año 2011 se implanta el código ictus provincial, de acuerdo con el Plan estratégico del Ictus. De esta forma se organiza la asistencia al código ictus a nivel de la provincia de Alicante de tal manera que en el HGUA se atiende a la zona norte, mientras que el hospital de Elche (Hospital con Unidad de ictus), es responsable de la zona sur; por otra parte, pacientes del área de Elche que requirieran técnicas neurorradiológicas pueden ser trasladados de forma secundaria también al HGUA.

El norte de la provincia de Alicante incluye 3 hospitales que no proporcionan tratamiento específico en la fase aguda del ictus (equipos de ictus) y un centro de referencia en el tratamiento del ictus que proporciona atención neurológica 7 días a la semana, 24 horas (HGUA).

El CI se activa para pacientes que han tenido un ictus agudo en las últimas 4,5 horas y que eran previamente autónomos.

Existen cuatro vías de acceso a la Unidad de Ictus del hospital de referencia en el tratamiento del ictus (HGUA). Dividimos los pacientes en estos grupos:

1. Pacientes trasladados directamente al hospital de referencia de ictus desde cualquier punto del norte de la provincia de Alicante [CI extrahospitalario]. Todo contacto personal o telefónico de un paciente o familiar con cualquier centro de salud, urgencias, emergencias u hospital, activará la derivación inmediata a los equipos y unidades adecuadas a sus necesidades. Tras esta llamada se coordinan todos los eslabones de la cadena asistencial según el procedimiento operativo del centro de coordinación e información de urgencias (CICU). Implica una serie de acciones a realizar por los servicios de emergencias, que disponen de protocolos informatizados para, a través de palabras guía, dar una respuesta concreta y asignar el nivel de prioridad según criterios prefijados, y la comunicación previa a la unidad de Ictus del Hospital receptor [pre-notificación al neurólogo de guardia]

2. Pacientes que son atendidos en primer lugar en la puerta de urgencias. En este caso diferenciaremos los que son atendidos en urgencias del HGUA frente a los que son trasladados a éste desde urgencias de otros hospitales

3. Pacientes que sufren un ictus estando ingresados en planta en el HGUA, a cargo de cualquier servicio del hospital

4. Pacientes que han sido atendidos por un ictus agudo en la Unidad de Ictus del Hospital de Elche y que requieran de la realización de procedimientos neurorradiológicos.

Ante un paciente con sospecha de ictus que llega al hospital tras el aviso al CICU o por medios propios o bien, en el caso de una persona que ya está ingresada en el hospital y presenta una sintomatología sugestiva de ictus isquémico agudo se ha de proseguir el protocolo de actuación hospitalario en el CI con el fin de reducir los tiempos hasta el inicio de la trombolisis al mínimo (tiempo puerta-aguja) [Anexo 1].

1.5.2 Herramientas diagnósticas en el ictus:

El diagnóstico del ictus sigue basándose fundamentalmente en la clínica, que ha de ser compatible con un ictus agudo. La evaluación inicial del paciente con ictus implica además su estabilización clínica, la evaluación de la comorbilidad ya la exclusión de condiciones que pueden simular un ictus “stroke mimics”, como son los cuadros conversivos, las crisis epilépticas, la hipoglucemia, el aura migrañosa, la encefalopatía hipertensiva o de Wernicke, la toxicidad por fármacos o drogas o una lesión estructural ocupante de espacio en el sistema nervioso central⁵³.

La realización de una TC simple es la técnica de elección ante la sospecha de un ictus agudo dada su disponibilidad, facilidad de interpretación y rapidez en la adquisición de las imágenes. Su utilidad fundamental es descartar la presencia de hemorragia cerebral o de otra lesión ocupante de espacio, aunque también contribuye a descartar el empleo de la TEV en pacientes con cambios radiológicos secundarios a una isquemia cerebral establecida como es la hipodensidad extensa en el territorio afectado⁵³. Por otra parte, permite detectar cambios sutiles relacionados con la isquemia: estos hallazgos son secundarios al edema citotóxico que se produce cuando el flujo cerebral disminuye por debajo de 10 mg/100 cc de cerebro/minuto. Este edema se visualiza como una restricción de la difusión mediante RM⁹⁶ y se puede traducir en

cambios sutiles en la unión entre sustancia blanca y gris, a nivel cortical, en el tálamo o en los ganglios de la base en la TC⁹⁷.

La escala de ictus del Instituto Nacional de Salud (NIHSS) es una forma útil para cuantificar los signos neurológicos y tasar la gravedad de los pacientes con ictus; sus puntuaciones se correlacionan bien con el tamaño del infarto en la TC y con la evolución. Se considera que variaciones en la puntuación NIHSS ≥ 4 , no son atribuibles a diferencias entre los observadores mientras que diferencias ≥ 10 puntos son significativas; las puntuaciones ≤ 1 en la escala NIHSS son muy sugestivas de una evolución favorable⁹⁸.

La escala de Rankin modificada (Escala de Handicap de Oxford) es la escala de valoración global más ampliamente utilizada^{99,100}. Está basada en la habilidad de los pacientes para realizar actividades ya aprendidas y la necesidad de ayuda para realizarlas. Compuesta por 6 puntos (0-5), distingue dos categorías de evolución: buena (independencia funcional) y mala (dependencia funcional). Aunque esta escala ha de ser preferiblemente cumplimentada por observación directa también puede ser cumplimentada por teléfono, normalmente con una entrevista dirigida, que se realizan a los 3 meses del ictus^{101,102}.

La clasificación que emplearemos en los distintos tipos etiológicos del ictus es la adaptada de criterios del NINDS 1990, del Lausanne Stroke Registry (1997) y del comité *ad hoc* del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología, a su vez inspirado en los criterios TOAST. Antes deberá realizarse anamnesis y exploración física, estudio de neuroimagen, Doppler de troncos supraaórticos y transcraneal, estudios de hemostasia y angiografía cerebral si fuesen precisos¹⁰³⁻¹⁰⁷:

- ICTUS ATEROTROMBÓTICO: infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:
 - o Aterosclerosis con estenosis: estenosis $>50\%$ del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o troncobasilar), en ausencia de otra etiología.
 - o Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis $<50\%$ en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de

otra etiología y en presencia de más de dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad >50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

- ICTUS CARDIOEMBÓLICO: infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: un trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de tres meses) o hipocinesia cardiaca global o discinesia
- ENFERMEDAD OCLUSIVA DE PEQUEÑO VASO. INFARTO LACUNAR: infarto de pequeño tamaño (< 1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo motriz, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular, en ausencia de otra etiología
- INFARTO CEREBRAL DE ORIGEN INDETERMINADO: infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el cual, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa rara, o bien coexista más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se podrían plantear unas subdivisiones que aclararían mejor este apartado; estudio incompleto, más de una etiología y desconocida
- INFARTO CEREBRAL DE CAUSA RARA: infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar, en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, carotídeo o lacunar. Se suele producir por trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación, etc) o por otras enfermedades, como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc)

Empleamos también la clasificación que se basa en el patrón topográfico propuesta en 1991 por la Oxfordshire Community Stroke Project¹⁰⁸:

TACI (Total Anterior Cerebral Infarction)

PACI (Partial Anterior Cerebral Infarction)

LACI (Lacunar Infarction)

POCI (Posterior Circulation Infarction)

1.5 COMPLICACIONES DE LA TROMBOLISIS:

La transformación hemorrágica espontánea de un infarto cerebral no es inusual aunque se desconoce con certeza cuál es su implicación en el pronóstico. El tratamiento con agentes trombolíticos aumenta el riesgo de hemorragia sistémica y a nivel del sistema nervioso y, por otra parte aumenta el riesgo de transformación hemorrágica precoz del ictus isquémico¹⁰⁹. En los ensayos clínicos previos, se han empleado diversos criterios para cuantificar el deterioro neurológico y definir la transformación hemorrágica y se han incluido diferentes intervalos de tiempo entre el tratamiento y la posible hemorragia secundaria.

Los investigadores del estudio inicial NINDS¹¹⁰ definieron la hemorragia como aquella que se encontraba en el estudio TC craneal de control realizado a las 24 horas del inicio de la sintomatología y que se relacionaba con un deterioro clínico. Los subsiguientes estudios NINDS definieron la hemorragia sintomática como aquella hemorragia documentada en la TC que se relacionaba temporalmente con el deterioro clínico del paciente a juicio del investigador³¹.

Debido a la alta frecuencia de hemorragia clínicamente irrelevante tras la trombolisis intravenosa, los investigadores del estudio Prolyse for Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II¹¹¹ y el European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)³³⁻³⁵, así como los investigadores del SITS-MOST³² incluyeron un criterio clínico en la definición de hemorragia sintomática: un cambio de 4 puntos en la escala NIHSS; éste era poco probable que fuera explicable por fluctuaciones en la puntuación por parte de los investigadores.

La transformación hemorrágica, de acuerdo con criterios radiológicos, se define como infarto hemorrágico (HI) o hemorragia intraparenquimatosa (PH)^{112,113}. En el estudio ECAS I quedaron definidos varios subtipos³⁴:

- HI1: transformación petequeal no confluyente
- HI2: transformación petequeal confluyente)
- Hematoma intraparenquimatoso tipo 1 (PH1): hemorragia \leq 30% del territorio infartado con leve efecto masa
- Hematoma intraparenquimatoso tipo 2 (PH2): hemorragia que abarca $>$ 30% del territorio infartado y produce efecto masa

Aunque tanto en el estudio NINDS como en el ECASS se distinguía entre hemorragia petequeal y transformación parenquimatosa, estos criterios de neuroimagen difieren en tanto que el efecto masa se incluye en el ECASS pero no en el NINDS^{31,35}.

Otros investigadores consideraron que las hemorragias que había que considerar eran aquéllas que tenían un correlato sintomático, por ello, los investigadores del Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE)¹¹⁴ distinguían entre hemorragia menor (pacientes con incremento de 2-3 puntos en la escala NIHSS) y hemorragia mayor (paciente con incremento de \geq 4 puntos en la escala NIHSS). La puntuación en la escala NIHSS es un dato más objetivo, aunque se puede incurrir en un efecto techo en pacientes muy graves. Por este motivo, las clasificaciones que se basan también en criterios radiológicos son más objetivas.

En cuanto al intervalo de tiempo en el que aparece la hemorragia, el estudio NINDS, el SITS-MOST y el DEFUSE^{31,32,114} consideraron hemorragias atribuibles al tratamiento trombolítico a las que ocurrían en las primeras 36 horas, mientras que el ECAS II³⁵ consideró como hemorragias clínicamente importantes a las que acontecieron en los primeros 7 días tras la trombolisis. Dado que las hemorragias más tardías ($>$ 24 horas) distan más de la administración del tratamiento trombolítico y del estado hemodinámico inicial de la lesión, la correlación con el tratamiento en fase aguda es menor. Por otra parte, tras el primer día puede haberse iniciado el tratamiento con antiagregantes y/o anticoagulantes que pueden influir en el resto de los factores¹¹⁵.

Debido a estas diferencias en la definición y cronología de la hemorragia se han reportados tasas diversas de esta complicación en los diferentes estudios. Los ensayos clínicos más recientes consideran que la definición más consistente de hemorragia sintomática es la definida en el protocolo SITS-MOST: hemorragia remota o parenquimatosa tipo 2 que se visualiza en las 22-36 horas tras el tratamiento trombolítico, junto con un deterioro neurológico ≥ 4 puntos en la escala NIHSS basal, o respecto al valor más bajo de NIHSS entre la situación basal y las primeras 24 horas o que conduce a la muerte^{116,117}.

En cualquier caso, los estudios confirman que solo la transformación hemorrágica (PH2) es clínicamente relevante dado que se asocia a un mayor riesgo de deterioro neurológico precoz y a un aumento de la mortalidad a los 3 meses¹⁰⁹.

Por otra parte, el impacto de la mortalidad secundaria a la hemorragia cerebral puede verse enmascarada por otros factores. En la segunda parte del estudio NINDS, la mortalidad asociada a hemorragia sintomática se incrementó por 10 en el grupo tratado con rt-PA (47%) respecto al placebo (4,7%). Sin embargo, la mortalidad global era menor en el grupo tratado con rt-PA (17 vs 21%) debido al descenso en muertes de causa no hemorrágica¹¹⁸.

Los factores que incrementan el riesgo de transformación hemorrágica han sido también ampliamente estudiados. En el estudio NINDS, se identificaron la gravedad del ictus y el edema cerebral en la TC antes de tratamiento como factores de riesgo^{31,118}. En el ECASS II se concluyó que la historia previa de insuficiencia cardíaca congestiva, la extensión de la hipodensidad en la TC y la edad avanzada eran factores de riesgo de transformación hemorrágica^{35,119}. En el estudio PROACT II, el único factor de riesgo de hemorragia sintomática con prourokinasa intraarterial fue la glucemia basal > 200 mg/dL^{111,120}, aunque las altas tasas de hemorragia sintomática en este estudio pudieron verse influenciadas por el empleo de heparina de bajo peso molecular en la fase precoz.

Los estudios más recientes señalan además otros factores que pueden propiciar la transformación hemorrágica tras el tratamiento trombolítico del ictus: un origen cardioembólico, los ictus de mayor tamaño, en especial aquéllos provocados por la oclusión de un gran vaso y la ausencia de circulación colateral¹¹⁷. Otros factores, como la glucemia al ingreso pueden incrementar también el riesgo hemorrágico¹²¹⁻¹²³.

La relación entre la insuficiencia renal y el riesgo de transformación hemorrágica en los diferentes estudios es contradictoria. Algunos estudios muestran un incremento del riesgo de hemorragia sistémica y de transformación hemorrágica, especialmente en los casos en los que el filtrado glomerular está muy reducido (< 30 ml/min), como consecuencia de la disfunción plaquetaria y endotelial^{124,125}. Otros estudios, no han confirmado este aumento del riesgo ni que los pacientes con insuficiencia renal tengan un peor pronóstico a largo plazo^{126,127,128}.

Otros factores estudiados por su posible contribución al aumentar el riesgo hemorrágico aunque no se ha podido confirmar son: la presencia de ictus previos hallados en la TC¹²⁹, la diabetes¹³⁰, las cifras de tensión arterial al ingreso¹³¹, o el empleo previo de antiplaquetarios^{132,133}.

Aunque el empleo de alteplasa está restringido en algunos países europeos como Inglaterra a menores de 80 años¹³⁴, el beneficio de este tratamiento es similar en los que superan esta edad¹³⁵. Por otra parte, este beneficio se mantiene en la misma ventana terapéutica que en la población más joven^{136,137}. La evolución de los nonagenarios no es tan favorable como entre los octogenarios, lo cual obliga en estos casos a una selección cuidadosa de los candidatos a la trombolisis¹³⁸.

Aunque cualquier hematoma, de acuerdo con la definición del ECASS debería producir efecto masa, hay hematomas extraisquémicos remotos (HPr), posiblemente multifocales que pueden o no producir efecto masa. Estas hemorragias son visibles en la TC en regiones cerebrales que no se han visto afectadas por la isquemia¹³⁹.

Los hematomas multifocales se han descrito en la trombolisis del infarto agudo de miocardio. La hemorragia cerebral aparece en el 0.3-0.8 % de los pacientes tratados con tPA, de ellos, del 15 al 38% son hematomas parenquimatosos¹⁴⁰⁻¹⁴². Pueden estar relacionados con leucemias, neoplasias, vasculitis y trombosis del seno venoso. Otras, pueden ser secundarias a anomalías estructurales de los vasos: malformaciones arteriovenosas^{143,146} y angiopatía amiloide¹⁴⁷⁻¹⁴⁸.

En la trombolisis del ictus isquémico la etiología puede ser similar. Se han descrito varias causas, como las coagulopatías y las anomalías vasculares estructurales, como la angiopatía hipertensiva y la angiopatía amiloide¹⁴⁹.

Los sangrados remotos extraisquémicos, multifocales o no, tienen una incidencia del 1.3% en la serie del NINDS¹¹⁸. En los estudios ECASS1 y ECASS 2 fue del 3.7 y el 2.0 % respectivamente^{109,119,139}. Se desconoce si su fisiopatología y

factores predisponentes son los mismos que para la hemorragia en tejido isquémico, aunque los estudios reflejan que los pacientes con hemorragias remotas son más mayores, con mayor probabilidad mujeres y suelen haber presentado ictus con anterioridad. Por otra parte, con respecto a los pacientes con TH, tienen una menor frecuencia de fibrilación auricular y Diabetes Mellitus y similar perfil en cuanto al resto de factores de riesgo vascular; Las HPr suelen presentarse en ictus menos severos y presentan con menos frecuencia, signos precoces de isquemia en la TC inicial. Estos factores que se asocian a la presencia de HPr son similares a los que se produce en la angiopatía amiloide, por lo que es muy probable que ésta esté presente como factor predisponente. Todo ello hace probable que exista otro mecanismo subyacente, como es la angiopatía amiloide. Por otra parte, la transformación hemorrágica parece que es más frecuente en paciente con evidencia de microsangrados antiguos, lo cual hace probable que pueda coexistir una angiopatía amiloide subyacente¹⁵⁰.

En el estudio más extenso realizado respecto a la HPr¹⁵⁰ en cuanto a su evolución, al igual que en los pacientes con hemorragia parenquimatosa, un 25% tiene un aumento ≥ 4 puntos en la escala NIHSS a las 24 horas. Por otra parte, la independencia funcional era más frecuente en HPr que en la HP (34% vs 24%; $p < 0,001$), mientras que la mortalidad a los 3 meses era menor (34% vs 39%, $p < 0,001$). Con toda probabilidad, la menor mortalidad y el mejor pronóstico de los pacientes con HPr se explican por la menor severidad del ictus basalmente. En cualquier caso parece que el peor pronóstico es el de los pacientes que de forma concomitante padecen una HPr y una HP: solo el 12 % fueron funcionalmente autónomos a los 3 meses (Rankin 0-2) y la mortalidad a los 3 meses fue del 62%.

1.6 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO:

La consideración del ictus como emergencia deriva de la constatación de los beneficios derivados de una asistencia precoz. La colaboración multidisciplinar entre el SES y otros servicios intrahospitalarios: Urgencias, Laboratorio y Radiología, coordinados por parte de Neurología, ha permitido el establecimiento de circuitos de atención al ictus cuyo objetivo es disminuir los tiempos de atención.

Estos circuitos, en términos generales, están bastante estandarizados, al menos desde un punto de vista teórico, por organizaciones sanitarias internacionales, vg. la OMS o por Sociedades Científicas nacionales e internacionales como la SEN en España y la AHA en EEUU. Sin embargo estas recomendaciones o guías han de ser puestas en práctica en el día a día en el contexto de la organización de los sistemas sanitarios, muy dispares según los países e, incluso en España, según las Comunidades Autónomas.

En ese contexto y con esas premisas, el presente estudio quiere analizar la implantación del CI extrahospitalario en el HGUA, evaluando en condiciones reales de asistencia no sujetas a un ensayo clínico, con las peculiaridades organizativas de la asistencia sanitaria en nuestra Comunidad, las características de nuestros pacientes con ictus, la eficacia de los diferentes circuitos asistenciales extra e intrahospitalarios y los resultados del proceso, teniendo en cuenta tanto las peculiaridades de nuestro medio (elevada densidad poblacional y dispersión geográfica) como las del Servicio de Neurología.

De este análisis esperamos aportar datos reales sobre todos y cada uno de los aspectos que influyen en la atención al ictus agudo y, en concreto, en el tratamiento con TEV en nuestra área de influencia, desde la implantación del Plan de Atención al Ictus en la Comunidad Valenciana, compararlo con los estándares y referentes nacionales e internacionales antes mencionados, detectar deficiencias y proponer medidas de mejora tanto a nivel organizativo como asistencial.

2. OBJETIVOS





2. OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis son los siguientes:

1. Analizar las activaciones del CI recibidas en el HGUA y el circuito seguido por los pacientes
2. Analizar la experiencia clínica del HGUA en la administración de la TEV
3. Evaluar la influencia del tipo de activación del código ictus en los tiempos extra e intrahospitalarios empleados para la administración de la TEV así como los factores que provocan el retraso en el inicio del tratamiento
4. Evaluar la relación de las características basales de los pacientes, del tipo de ictus padecido y de la procedencia de activación del CI en el pronóstico
5. Evaluar la relación de las características basales de los pacientes, del tipo de ictus padecido y de la procedencia de activación del CI en el riesgo de transformación hemorrágica
6. Análisis de la repercusión del proceso de aprendizaje colectivo en los tiempos de tratamiento y en el pronóstico y seguridad del tratamiento con TEV
7. Plantear áreas de mejora del proceso en función de los resultados obtenidos



3. METODOLOGÍA





3. METODOLOGÍA:

3.1 EL CÓDIGO ICTUS EN ALICANTE:

Alicante es la provincia menos extensa de la Comunidad Valenciana; sin embargo es la más densamente poblada, 334,23 hab/km²: Es la quinta provincia española por número de habitantes 1.945.642 habitantes (2014) distribuidos en 141 municipios, en un área de 5816 km².

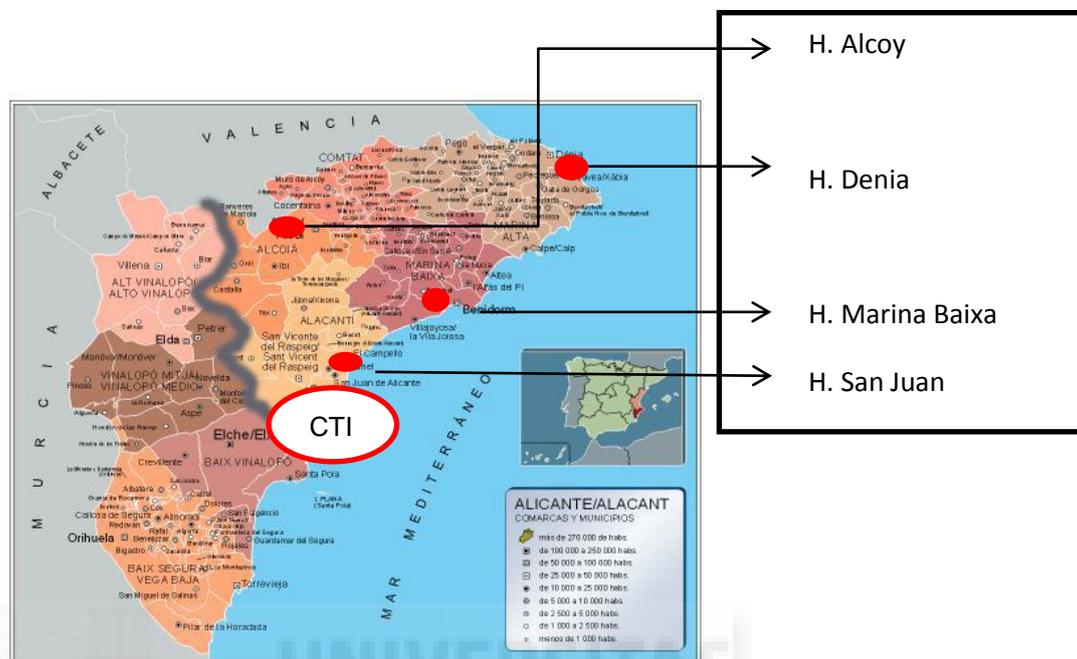
La asistencia al CI en Alicante se distribuye en una zona Norte cuyo CTI es el HGUA y una zona Sur, dependiente del Hospital de Elche (Hospital con Unidad de ictus: CPI). Por otra parte, pacientes del área de Elche que requieren tratamiento endovascular son remitidos también al HGUA (CTI).

El norte de la provincia de Alicante tiene 1.868.438 habitantes (según los datos actualizados por el Instituto Nacional de Estadística en 2014).

Esta área incluye:

- Un centro de referencia en el tratamiento del ictus (CTI) que proporciona atención neurológica 7 días a la semana, 24 horas (HGUA). Dispone de UI con 4 camas, con monitorización continua, residente de neurología con adjunto de neurología de guardia localizada o adjunto de presencia física 24/365 y protocolos médicos específicos para el ictus agudo. Por otra parte, existe además la posibilidad en este centro del tratamiento endovascular, hasta el 1 de febrero de 2014 solo en horario laboral y desde entonces 24 horas/7 días, accesible no solo para los pacientes de la Zona norte de la provincia sino también para pacientes remitidos desde el Hospital de Elche (Hospital con UI), que así lo requirieran.
- 4 hospitales que no proporcionan tratamiento específico en la fase aguda del ictus (equipos de ictus): Hospital de Denia-Marina Salud (a 90 Km del CPI), Hospital Clínico de San Juan (a 12 Km), Hospital de Alcoy (a 65 Km) y Hospital Marina Baixa (a 38 Km del CTI) (Figura 2).

Figura 2. Mapa de la provincia de Alicante con los hospitales comarcales y su CTI (el HGUA)



El sistema del CI se estableció en nuestra región en 2011, aunque ha habido varias modificaciones desde entonces:

- A nivel extrahospitalario: en mayo de 2013 el centro de coordinación de información y Coordinación de Emergencias (CICU), encargado de coordinar el SES, dejó de ser provincial y se centralizó en un único centro regional, sito en Valencia.
- A nivel intrahospitalario: cuando se indica el tratamiento trombolítico por el neurólogo en el HGUA, se siguen los criterios de inclusión y exclusión vigentes¹⁵¹ adaptados a nuestro ámbito de actuación hospitalario [Anexo 1]. Este protocolo de actuación ha sido levemente modificado en el periodo incluido en este estudio, de acuerdo con los medios disponibles, la evidencia científica y las guías internacionales^{33,53}:
 - o En el 2012 se amplió de forma generalizada la ventana terapéutica a las 4,5 horas³³.

- En el 2013 se restringió la administración de la TEV entre las 3 y las 4,5 horas a los pacientes que no presentasen las siguientes condiciones: ser mayor de 80 años, estar previamente anticoagulado, presentar un ictus muy severo (NIHSS > 25) o si eran diabéticos y habían padecido un ictus previamente⁵³.
- En el 2013 se incluyeron además los pacientes con ictus del despertar seleccionados mediante estudio de neuroimagen multimodal y se incluyeron las recomendaciones en pacientes que siguen tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales.
- En el año 2014 modificamos el protocolo de forma que únicamente el dextro y el TC craneal simple fueran imprescindibles como exploraciones complementarias antes de iniciar el tratamiento trombolítico (siempre que no exista sospecha de coagulopatía o el paciente no esté previamente anticoagulado), con el fin de minimizar los tiempos hasta el inicio del tratamiento⁵³.
- En el año 2014 se implanta la guardia de neurointervencionismo, de forma que está disponible de forma localizada 24 horas/7 días.

El origen de la activación del CI puede ser:

- CICU-SES: el paciente, familiares, testigos o personal del SES en cualquier punto extrahospitalario alertan al CICU (llamada al 112).
- Origen en el servicio de urgencias: acceso del paciente al HGUA por medios propios, con activación del CI desde el servicio de urgencias.
- Origen en un hospital comarcal: atención del paciente en un hospital de área desde donde se activa el circuito del CI con traslado secundario al HGUA.
- Origen intrahospitalario: el paciente sufre un ictus estando ingresado en el HGUA por otro motivo.

Cuando existe una sospecha de ictus en el medio extrahospitalario y se avisa al SES, es el CICU el que recoge la información y coordina la asistencia. Un teleoperador detecta que se trata de un ictus a partir de los síntomas guía y activa el transporte sanitario pertinente (soporte vital básico: S.V.B o SAMU) además de prevenir al neurólogo del CTI. Posteriormente el paciente es reevaluado “in situ” por los técnicos sanitarios en el caso de que se trate de un soporte vital básico o por el médico si se trata de un SAMU, quienes corroboran o alertan de la sospecha de ictus agudo. Por otra parte, el personal del SES se encarga también de la estabilización clínica del paciente, de verificar con testigos la hora de inicio de la sintomatología, averiguar el tratamiento previo del paciente y otros elementos destacables para la historia clínica, su actuación queda reflejada en sus hojas de activación [Anexos 2 y 3].

Posteriormente, tras verificar que es candidato a tratamiento trombolítico, se procede al traslado directo al CTI (HGUA) para su valoración por neurología. El traslado se realiza con prenotificación al centro receptor de forma que puedan obtenerse más datos clínicos del paciente antes de su llegada al hospital.

Tras el aviso telefónico, el neurólogo del guardia del CPI activa el circuito intrahospitalario del CI, avisando al equipo de urgencias, laboratorio, farmacia, radiología y Unidad de Ictus, con el fin de asegurar el menor retraso intrahospitalario en el diagnóstico y tratamiento del paciente. El paciente entra por la puerta de urgencias donde se realiza la evaluación inicial, la toma de constantes vitales y se obtienen las muestras para el estudio de hemograma, bioquímica y coagulación. Posteriormente, se procede a la realización de la neuroimagen, siendo la TC la exploración de elección en la mayoría de los casos, excepto en pacientes con ictus de > 4,5 horas de evolución, del despertar o ante una duda diagnóstica, en los que el examen de elección es la RM. En el caso de cumplir criterios para la trombolisis sistémica, el paciente se traslada a la Unidad de Ictus, donde se procede al inicio del tratamiento trombolítico con tPAiv que es preparado en Farmacia según la dosis habitual: 0,9 mg/kg con un máximo de 90 mg (10% en bolo en 1 minuto y el resto en una infusión continua durante 60 minutos). Se realiza el electrocardiograma y el paciente queda monitorizado según el protocolo de la Unidad de Ictus del HGUA [Anexo 1].

En los casos de ictus con oclusión arterial de gran vaso (objetivada mediante estudio dúplex transcraneal o angio TC de polígono de Willis), con ausencia de

recanalización arterial durante la infusión del tPAev, o con contraindicación para la tPAev se plantea la realización de tratamiento endovascular, activándose en este caso el equipo de neurorradiología.

En el HGUA en el periodo estudiado todas las trombolisis han sido realizadas por neurólogos de plantilla, aunque ésta no ha permanecido estable en este periodo. Durante el espacio de tiempo incluido en este trabajo el sistema de guardias de neurología ha sido: localizada con residente de presencia física (en cuyo caso el adjunto ha de acudir para la valoración del CI) o de presencia física cuando no hay residente disponible.

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se ha realizado el análisis de un registro prospectivo de todos los pacientes tratados mediante trombolisis sistémica en el HGUA durante 41 meses (desde el 1 de Enero de 2011 hasta el 1 de Junio de 2014). El registro se cumplimenta de forma prospectiva por 3 neurólogas (SMM, LHR, APP) durante el ingreso de los pacientes en la UIC [Anexo 4] y se incluyen los datos de seguimiento [Rankin] a los 3 meses posteriormente.

Población de estudio:

- Criterios de inclusión:

Pacientes con ictus agudo tratados mediante tPAev (con o sin tratamiento endovascular de rescate) en el HGUA en el periodo que incluye desde el 1 de enero de 2011 hasta el 1 de junio de 2014.

- Criterios de exclusión:

Pacientes tratados con terapia endovascular primaria

Pacientes que presentan el ictus durante su hospitalización

Variables explicativas:

Se recogen las siguientes variables:

Datos demográficos y clínicos:

- edad, definida en años
- sexo
- factores de riesgo vascular:
 - Hipertensión arterial: cifras de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, tomadas en dos o más medidas y en más de dos ocasiones separadas en dos semanas, o diagnóstico de hipertensión arterial previo al tratamiento con antihipertensivos
 - Diabetes: presencia de síntomas con el hallazgo casual de un nivel de glucemia > 200 mg/dL, glucemia en ayunas > 126 mg/dL o diagnóstico previo de diabetes con tratamiento antidiabético
 - Dislipemia: colesterol total > 190 mg/dL o colesterol-LDL > 115 mg/dL, o diagnóstico previo y en tratamiento por este motivo con dieta o hipolipemiantes
 - Tabaquismo: cualquier hábito tabáquico activo o ex fumadores desde hace menos de 2 años
 - Fibrilación auricular: paroxística, persistente o permanente. Distinguiremos además si la Fibrilación auricular ha sido diagnosticada durante su ingreso
 - Cardiopatía isquémica:
 - Aguda: angina inestable o síndrome coronario agudo en las 4 semanas previas al ictus y/o durante el ingreso
 - Crónica: cuando ésta ha ocurrido al menos 4 semanas antes del evento isquémico actual
- toma de angiagregantes (aspirina, clopidogrel, triflusal, ticagrelor, prasugrel, cilostazol)
- anticoagulantes (antagonistas de la vitamina K, heparina o nuevos anticoagulantes)
- Ictus previo
- insuficiencia renal: se define por un FG < 45 ml/min en mayores de 70 años, o FG < 60 ml/min en menores de 70 años
- Presencia en la TC de urgencias de signos precoces de isquemia
- Variables recogidas en la hoja de enfermería en la atención aguda al ictus a su llegada a urgencias:

- TAS/TAD (mmHg)
- glucemia basal
- gravedad inicial del ictus según la escala NIHSS⁹⁸
- diagnóstico final (ictus isquémico, "Stroke Mimic")
- clasificación del ictus según la recomendación del grupo de enfermedades cerebrovasculares de la SEN: cardioembólico, aterotrombótico, indeterminado o lacunar¹⁰³
- topografía del ictus según la clasificación Oxfordshire¹⁰⁸
- atención en horario laboral: se considera periodo laboral el periodo comprendido entre las 8 a.m. y las 3 p.m. de lunes a viernes no festivos y de 9 a.m. a 1 p.m. los sábados no festivos.
- año en que padeció el ictus
- origen de la activación del ictus: activación por el CICU, urgencias del HGUA, urgencias de otros hospital, intrahospitalario

Variables de resultado:

Variables principales:

- Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento trombolítico con alteplasa (minutos)
- Situación funcional a los 3 meses, evaluada mediante la escala Rankin. Esta escala se evaluará siempre que sea posible de forma presencial y si no es así, por vía telefónica, mediante la entrevista adaptada a este efecto⁹⁹⁻¹⁰²
- Transformación hemorrágica sintomática: empeoramiento clínico definido como el incremento ≥ 4 puntos en la escala NIHSS en relación con hemorragia parenquimatosa en TC craneal de control realizado a las 24-36 horas del tratamiento (o antes si cambia de forma muy significativa la situación clínica del paciente)

Variables secundarias:

- Tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta la llegada al HGUA (tiempo extrahospitalario)
- Tiempo desde la llegada a la puerta de urgencias del HGUA hasta el inicio del tratamiento (puerta-aguja); a los pacientes que sufrieron un ictus dentro del hospital se les asigna un tiempo de llegada de 0 minutos
- NIHSS a las 24 horas, aplicada por el neurólogo de la Unidad de Ictus
- Mejoría neurológica precoz, definida por una disminución en la escala NIHSS ≥ 4 puntos o NIHSS 0-1
- Mejoría neurológica espectacular, definida por una disminución en la escala NIHSS ≥ 10 puntos o NIHSS 0-1
- Proporción de pacientes con recuperación excelente: Rankin 0-1 a los 3 meses
- Mortalidad a los 3 meses
- Transformación hemorrágica, ésta se evaluó mediante el estudio de neuroimagen de control que se realizó entre 24-36 horas tras el tratamiento trombolítico o antes si se observaba un deterioro brusco.

Distinguimos:

- Tipo 1 (HI1: transformación petequiral no confluyente) y 2 (HI2: transformación petequiral confluyente)
- Hematoma intraparenquimatoso:
 - tipo 1 (PH1) : < 30% del territorio infartado con escaso efecto masa
 - tipo 2 (PH2): > 30% del territorio infartado con efecto masa
- Hemorragia remota (rPH) 1 y 2:
 - Tipo 1: hemorragia pequeña o mediana en una región diferente del área isquémica con escaso efecto masa
 - Tipo 2: hemorragia confluyente en un área diferente del área infartada, con efecto masa

Para la evaluación de los resultados diferenciaremos entre:

- Transformación hemorrágica sintomática según la definición SITS-MOST³²: deterioro neurológico igual o superior a 4 puntos en la escala NIHSS junto con la presencia de una hemorragia cerebral tipo 2 (PH2) en el estudio radiológico realizado entre las 22-36 horas tras el ictus

- Cualquier transformación hemorrágica: H1, H2, PH1, PH2 o PHr
- Transformación hemorrágica: PH2, PHr

3.3 ANALÍISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizó en todos los casos el paquete estadístico SPSS v. 21.

OBJETIVO 1: analizar las activaciones del CI recibidas en el HGUA y el circuito seguido por los pacientes

Se realizó un estudio descriptivo del total de activaciones de CI extrahospitalario en el periodo de estudio, en que se especifica la vía de llegada y su procedencia geográfica, los motivos de desestimar el tratamiento trombolítico y el destino de los pacientes que no fueron finalmente tratados.

OBJETIVO 2: analizar la experiencia clínica del HGUA en la administración de la TEV

Se realizó un estudio descriptivo de las características basales, tiempos de tratamiento y variables de resultado de todos los pacientes incluidos en el periodo de estudio.

Las variables cualitativas se muestran con el porcentaje de individuos que cumplen la condición y el número absoluto. Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media \pm desviación estándar para las variables con distribución normal y como mediana y rangos intercuartílicos para las variables de distribución no normal.

OBJETIVO 3: evaluar la influencia del tipo de activación del código ictus extrahospitalario en los tiempos extra e intrahospitalarios así como los factores implicados en el retraso en el inicio del tratamiento

Se compararon las características basales, los tiempos de tratamiento y las variables de resultados en función del origen de activación: CICU-SES, urgencias del HGUA o urgencias de otro hospital con el fin de realizar un test de homogeneidad.

Las variables cualitativas nominales se compararon utilizando el test Chi-Cuadrado. Para realizar las comparaciones entre los grupos se empleó el test de ANOVA para las variables continuas con distribución normal y la prueba estadística de Kruskal-Wallis para las variables continuas de distribución no normal.

Se compararon mediante la prueba estadística de Kruskal-Wallis los tiempos de asistencia (tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento; tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al HGUA y tiempo desde la llegada a la puerta de urgencias hasta el inicio del tratamiento trombolítico) según su procedencia.

Para analizar la influencia de la vía de llegada en el tiempo hasta el inicio del tratamiento trombolítico, se realizó en primer lugar un análisis univariado para determinar los factores basales asociados al retraso en el inicio de la TEV, dicotomizando éste de acuerdo con la mediana calculada. Las variables continuas de distribución no normal se categorizaron también en función del valor de la mediana calculada en nuestro grupo de estudio salvo en el caso de la escala NIHSS en urgencias, en la que se empleó el rango intercuartílico. Se calculó la OR con un intervalo de confianza de 95%.

Posteriormente, se realiza un estudio multivariado mediante regresión logística binaria con el fin de conocer el efecto independiente de la vía de llegada en el retraso hasta el inicio del tratamiento, ajustando el modelo por las variables que mostraron diferencias ($p < 0,1$) en el estudio de homogeneidad y en el estudio univariado de la variable de resultado en estudio.

Consideraremos un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

OBJETIVO 4: evaluar la relación de las características basales de los pacientes, del tipo de ictus padecido y de la procedencia de activación del CI en su pronóstico

Para analizar la influencia del origen de activación del CI en el mal pronóstico clínico a los 3 meses (Rankin ≥ 3) se realizó inicialmente un análisis univariado para determinar los factores basales asociados a esta variable de resultado. Las variables continuas de distribución no normal se categorizaron en función del valor de la mediana calculada en nuestro grupo de estudio; se empleó el rango intercuartílico en el caso de la puntuación en la escala NIHSS en urgencias y se evaluó en tres intervalos el tiempo hasta el inicio del tratamiento (< 90 minutos, 90-180 minutos, ≥ 180 minutos). Se calculó la OR con un intervalo de confianza del 95%.

Posteriormente, se realizó un estudio multivariado mediante regresión logística binaria para conocer el efecto independiente de la vía de llegada en el pronóstico. Se ajustó el modelo de acuerdo con los factores que mostraron diferencias ($p < 0,1$) en el análisis de homogeneidad o que se asociaron a la variable de resultado principal.

Consideraremos un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

OBJETIVO 5: evaluar la relación de las características basales de los pacientes, del tipo de ictus padecido y de la procedencia de activación del CI en el riesgo de transformación hemorrágica

Para analizar la influencia del origen de activación del CI en el riesgo de transformación hemorrágica se realizó inicialmente un análisis univariado para determinar los factores basales asociados a esta variable. Las variables continuas de distribución no normal se categorizaron en función del valor de la mediana calculada en nuestro grupo de estudio; se empleó el rango intercuartílico en el caso de la puntuación en la escala NIHSS en urgencias y se evaluó en tres intervalos el tiempo

hasta el inicio del tratamiento (< 90 minutos, 90-180 minutos, \geq 180 minutos). Se calculó la OR con un intervalo de confianza del 95%.

Posteriormente, se realizó un estudio multivariado mediante regresión logística binaria para conocer el efecto independiente de la vía de llegada en el riesgo de transformación hemorrágica. Se ajustó el modelo de acuerdo con los factores que mostraron diferencias ($p < 0,1$) en el análisis de homogeneidad o que se asociaron a la variable de resultado principal.

Consideraremos un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

OBJETIVO 6: análisis de la repercusión del proceso de aprendizaje colectivo en los tiempos de tratamiento y en el pronóstico y seguridad del tratamiento con TEV

Para analizar la influencia de la experiencia adquirida en el tratamiento trombolítico se evalúan las variaciones en los tiempos de demora y las variables de resultado en los pacientes tratados a lo largo del periodo de estudio estableciendo 4 grupos correspondientes a los pacientes tratados en 2011, 2012, 2013 y 2014. Para este análisis no se consideran los pacientes tratados tras presentar un ictus dentro del hospital.

Se analizaron las características basales, los tiempos de tratamiento y las variables de resultado en función del año de tratamiento. Las variables cualitativas se muestran con el porcentaje de individuos que cumplen la condición y el número absoluto. Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media \pm desviación estándar para las variables con distribución normal y como mediana y rangos intercuartílicos para las variables de distribución no normal. Las variables cualitativas nominales se compararon utilizando el test Chi-Cuadrado. Para realizar las comparaciones entre los grupos se empleó el test de ANOVA para las variables continuas con distribución normal y la prueba estadística de Kruskal-Wallis para las variables continuas de distribución no normal.

Consideraremos un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

4. RESULTADOS





4. RESULTADOS:

4.1 EL CÓDIGO ICTUS EN EL NORTE DE LA PROVINCIA DE ALICANTE:

4.1.1 Experiencia en el HGUA tras la implantación del CI:

El número de trombolisis ha ido en aumento en los últimos años, en especial tras la implantación del CI provincial en el año 2011.

Desde 2006 hasta el 31 de diciembre de 2010 se habían realizado 118 trombolisis, mientras que en el período incluido en nuestro estudio, entre el 1 de Enero de 2011 y el 1 de Junio de 2014 se realizaron un total de 284 trombolisis entre los pacientes que fueron evaluados en el HGUA como CI (quedan excluidos los que fueron remitidos desde otro hospital para tratamiento endovascular de rescate).

De los 284 pacientes, 18 fueron seleccionados para tratamiento endovascular primariamente [2011: 2; 2012: 4; 2013: 4; 2014: 8]. El resto, 266, recibieron TEV inicialmente [54 en 2011; 79 en 2012; 96 en 2013; 37 en 2014]. De ellos, 13 pacientes precisaron además posteriormente tratamiento endovascular (en 5 casos solo se intentó la trombectomía mecánica y a 8 de ellos se les administró conjuntamente trombolisis intraarterial).

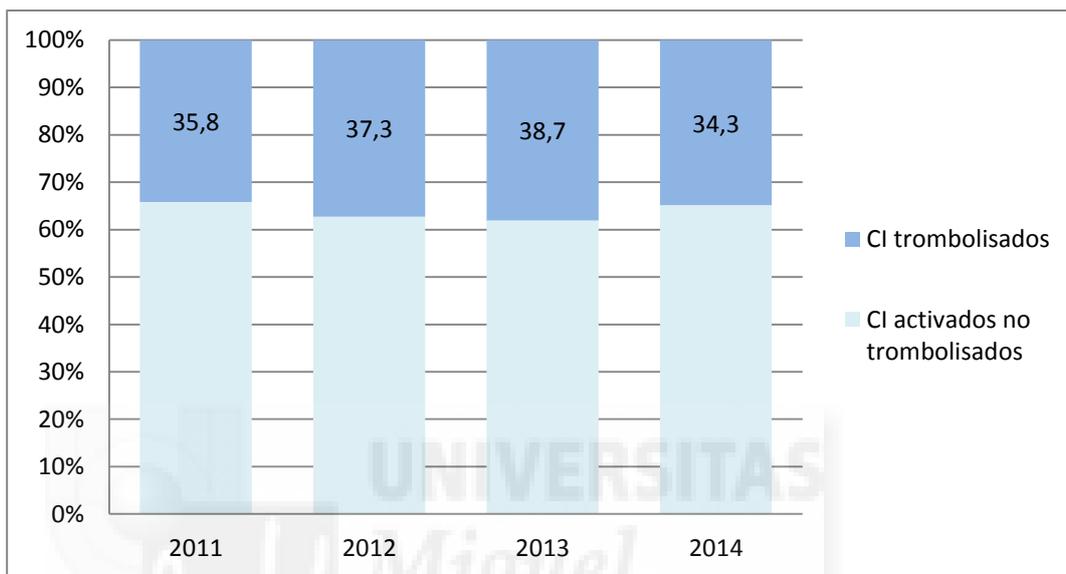
En este periodo se incrementó de forma destacable el porcentaje de ingresados en la Unidad de Ictus del HGUA que habían recibido TEV [2011: 56/513 (10,9%); 2012: 83/448 (18,5 %); 2013: 100/363 (27,5 %)].

En nuestro ámbito de estudio, predomina la activación del CI extrahospitalario por el CICU (53,2%) frente a Urgencias del HGUA (24,3%) o de un Hospital Comarcal (17,9%). El 4,6% restante corresponde a la activación del CI en pacientes hospitalizados por otro motivo en el HGUA.

El número total de activaciones de CI con origen CICU ha aumentado progresivamente a lo largo de los años. En nuestro periodo de estudio fueron un total de 436. De estos, el 31,4% fueron trasladados al HGUA mediante una unidad SAMU mientras que el resto lo fueron en Soporte Vital Básico.

Entre estos pacientes remitidos por el CICU, finalmente recibieron tratamiento trombolítico el 37,1 % [2011: 28/78, (38,8%); 2012: 47/126 (37,3%); 2013: 64/165 (38,7%); 2014: 23/67 (34,3%)](Gráfico 1).

Gráfico 1: Porcentaje de pacientes remitidos al HGUA como CI por el CICU que fueron finalmente trombolizados

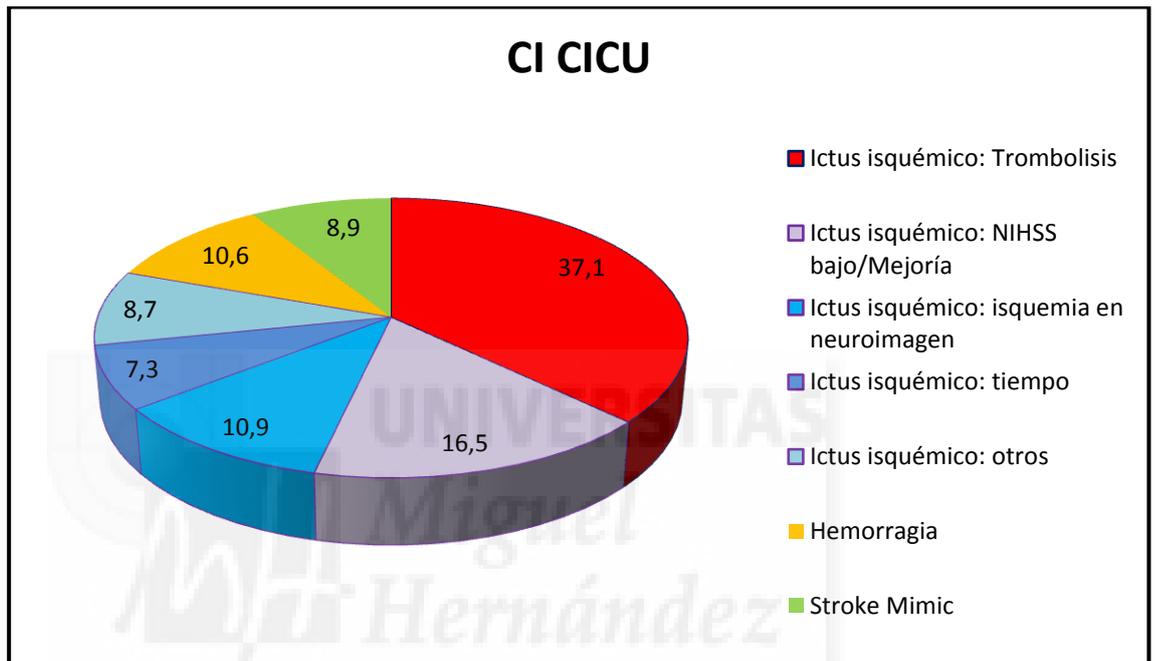


El resto de los CI no recibieron tratamiento trombolítico por diversos motivos (Gráfico 2):

- Aunque una gran parte (43,4%) presentaban un ictus isquémico, no fueron candidatos a TEV por:
 - NIHSS muy bajo o mejoría franca
 - Presencia en la TC de datos sugestivos de isquemia establecida
 - Haber excedido el tiempo de la ventana terapéutica
 - Otros: situación previa funcional desfavorable, patología sistémica grave o seguir tratamiento anticoagulante con anterioridad con INR > 1,6
- Se detectó hemorragia en el estudio de neuroimagen en el 10,6% de los CI
- “Stroke Mimic” (8,9%). En este grupo predomina el diagnóstico final de:
 - crisis (48,7%)
 - LOE (17,9%)
 - trastorno conversivo (7,7%)
 - aura migrañosa (5,1%)

- casos excepcionales que mimetizaban un déficit neurológico como síncope, encefalitis, un caso de hipercalcemia, un bloqueo AV de segundo grado o un síndrome de Guillain-Barré

Gráfico 2: Diagnóstico de los pacientes remitidos como CI por el CICU y motivo para desestimar la trombolisis (%)



En este mismo periodo, hemos registrado un total de activaciones de CI extrahospitalario de 197 procedentes de urgencias del propio HGUA (Gráfico 3) y de 147 procedentes de Urgencias de Hospitales Comarcales (Gráfico 4).

Gráfico 3: Diagnóstico de los pacientes en los que se activó el CI en Urgencias del HGUA y motivo para desestimar la trombolisis (%)

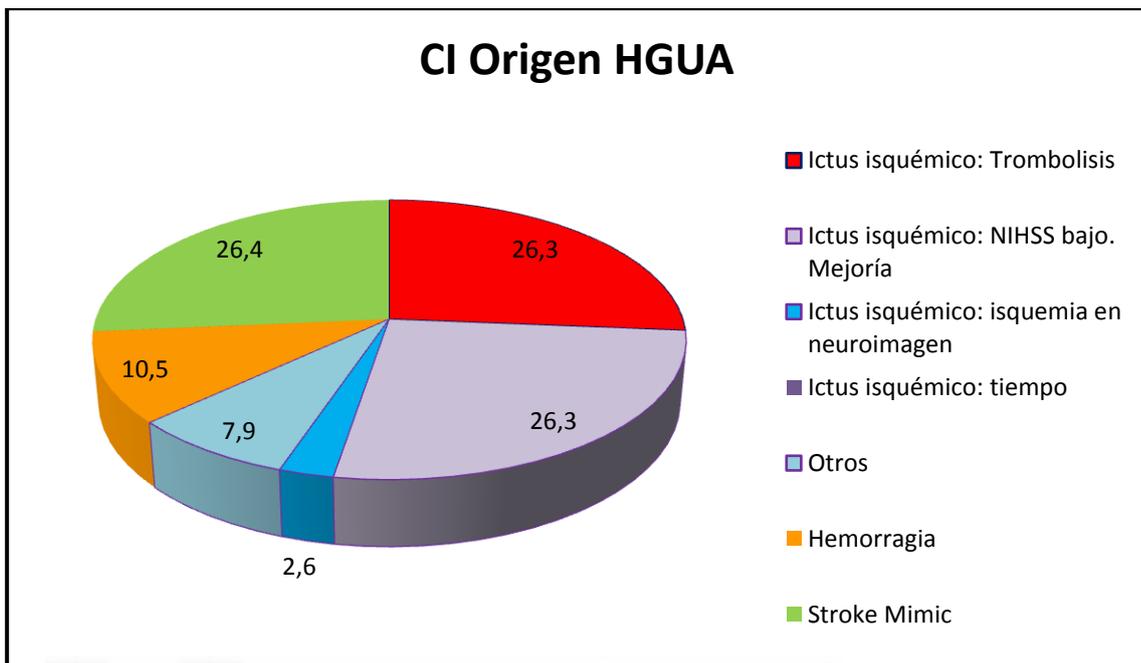
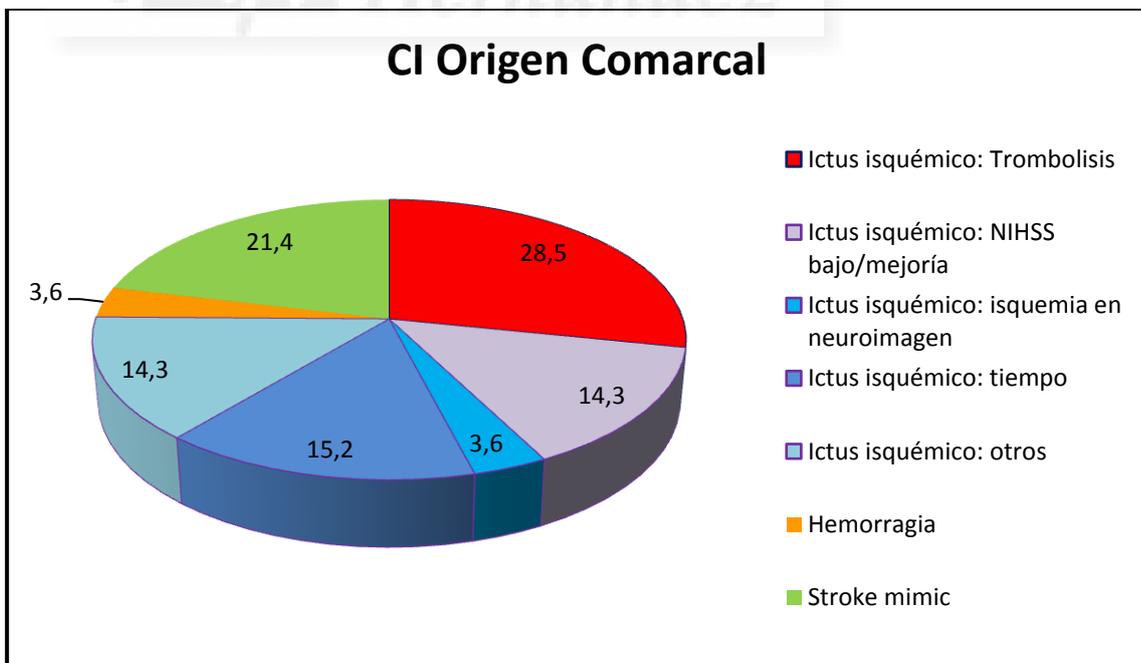


Gráfico 4: Diagnóstico de los pacientes remitidos como CI por Urgencias de un Hospital Comarcal y motivo para desestimar la trombolisis (%)



El destino del resto de pacientes en los que se activó el CI y que finalmente no recibieron TEV por no cumplir los criterios del protocolo fue:

- Ingreso en Neurología o Unidad de Ictus del HGUA: 58,9%
- Remisión a su hospital de referencia: 28,3 %
- Ingreso en la Unidad de Medicina Intensiva del HGUA: 6,2 %
- Ingreso en otros servicios HGUA: 2,9 %
- Alta a domicilio: 3.7%

4.1.2 Vía de entrada de los pacientes que recibieron TEV:

El origen de activación del CI de los 266 pacientes que finalmente recibieron TEV fue el CICU en el 59,8% (n=159) de los casos; Urgencias del HGUA en el 18,0 % (n=48), Urgencias de un hospital Comarcal en el 18,8 % (n=50) y pacientes hospitalizados en el HGUA en el 3,4% (n=9).

Desde la activación del CI provincial en 2011 se ha incrementado progresivamente el número de pacientes tratados con TEV seleccionados por el CICU. Esta tendencia se mantiene hasta el final de 2013; sin embargo, en 2014 observamos una disminución de la proporción de pacientes con este origen (Gráfico 5).

De forma concomitante, en el periodo 2011-2013 se observa una disminución del porcentaje de pacientes tratados con TEV cuya activación se produce en Urgencias del HGUA con un incremento en el año 2014 (Gráfico 6).

Gráfico 5: Porcentaje de pacientes que recibieron TEV procedentes del CICU

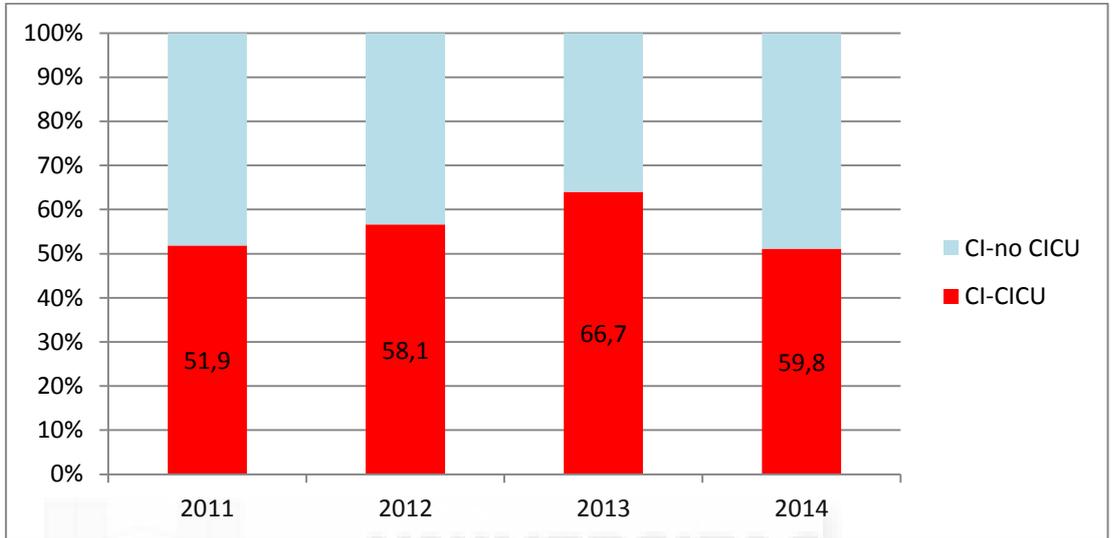
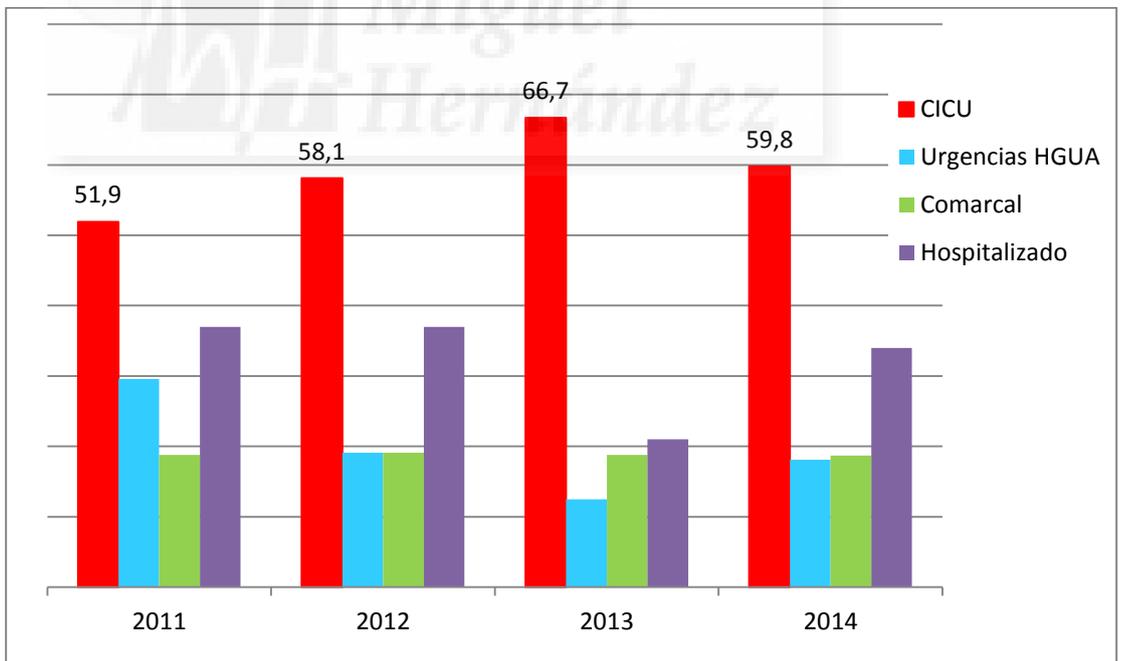


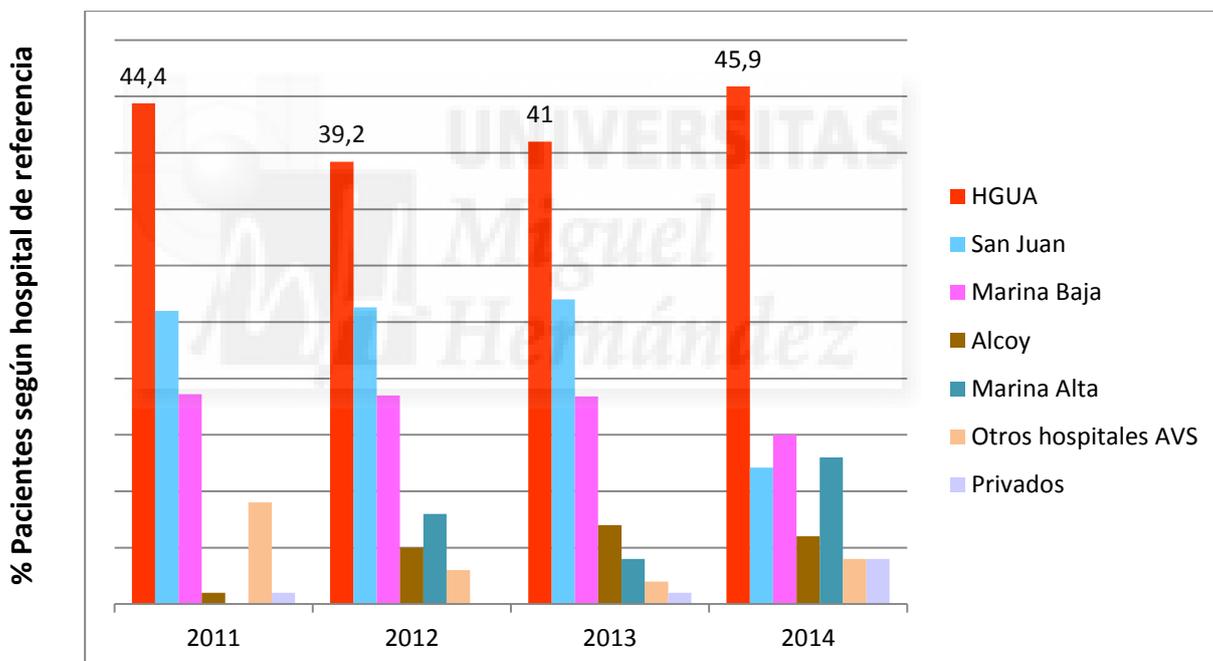
Gráfico 6: Porcentaje de pacientes tratados mediante TEV de acuerdo con su procedencia



4.1.3 Procedencia geográfica de los pacientes que recibieron TEV:

En el periodo de estudio, se ha incrementado el porcentaje de pacientes tratados mediante TEV en el HGUA que no habrían sido trasladados al mismo de no ser por la activación del CI provincial, ya que mediante éste cualquier paciente del norte de Alicante puede acceder al HGUA directamente desde el lugar donde padece el ictus (tras el aviso al CICU) o tras su valoración inicial en Urgencias del Hospital Comarcal correspondiente, independientemente de su departamento de salud. Entre los pacientes que acceden al HGUA gracias al CI predominan los pacientes procedentes del área del Hospital de San Juan de Alicante y el Hospital de la Marina Baja (Gráfico 7).

Gráfico 7: Procedencia según su Departamento de Salud de los pacientes que recibieron TEV



4.2 EXPERIENCIA CLÍNICA DEL HGUA EN LA ADMINISTRACIÓN DE LA TEV:

4.2.1 Características de los pacientes:

Las características de los pacientes con ictus agudo tratados con TEV entre 2011 y 2014 se recogen en la Tabla1. En 16 casos, no quedó reflejada la puntuación

inicial en la escala NIHSS a su llegada a urgencias. En el 13,2 % de los pacientes, se diagnosticó una fibrilación auricular no conocida previamente.

Tabla 1. Características clínicas y tiempos de actuación de todos los pacientes tratados con TEV

n=266	
Edad (mediana [P ₂₅ -P ₇₅])	70 [61-79]
Hombres (%/n)	57,1 (152)
PROCEDENCIA (%/n)	
CICU	59,7 (159)
Urgencias HGUA	18,0 (48)
Urgencias comarcal	18,8 (50)
Planta	3,49 (9)
FACTORES DE RIESGO (%/n)	
Hipertensión arterial	70,7 (188)
Diabetes mellitus	27,1 (72)
Dislipidemia	34,6 (92)
Tabaquismo	22,1 (52)
Ex-fumador	18,8 (50)
Fibrilación auricular	27,8 (74)
Fibrilación auricular (no conocida previamente)	13,2 (35)
Cardiopatía isquémica crónica	18,4 (49)
Cardiopatía isquémica reciente (< 4 semanas)	1,1 (3)
Miocardiopatía dilatada	3 (8)
Valvulopatía reumática	1,9 (5)
Prótesis metálica	1,5 (4)
Ictus previo (%/n)	10,9 (29)
Antiagregación (%/n)	33,1 (88)
Anticoagulación (%/n)	4,1 (11)
Insuficiencia renal (%/n)	15,0 (40)
Horario laboral (%/n)	32,7 (87)
Signos precoces de isquemia en TC (%/n)	26,7 (71)
Glucemia (mg/dl) (mediana [P ₂₅ -P ₇₅])	124 [107-168]
TAS (mmHg) (media (DE))	147,7 (26,1)
TAD (mmHg) (media (DE))	80,2 (17,4)
ETIOLOGÍA (%/n)	
Aterotrombótico	19,5 (52)
Cardioembólico	38,7 (103)
Indeterminado	30,1 (80)
Lacunar	6,0 (16)
Causa inhabitual	4,1 (11)
LOCALIZACIÓN (%/n)	
TACI	53 (141)
PACI	28,2 (75)
LACI	4,9 (13)
POCI	12,4 (33)
NIHSS pretratamiento (mediana [P ₂₅ -P ₇₅]):	14 [8-19]

4.2.2 Tiempos de actuación en la administración de la TEV:

Los tiempos de actuación en este periodo se expresan en la Tabla 2. En 1 caso no han quedado reflejados en la historia los tiempos hasta el inicio del tratamiento, en otros 4, no son valorables puesto que se trataba de ictus del despertar. En los casos de las personas que presentaron ictus estando hospitalizados no se estimó el tiempo de llegada.

Tabla 2: Tiempos de actuación en los pacientes tratados con TEV:

Tiempos de actuación (min) (mediana [P ₂₅ -P ₇₅]):	
Tiempo de llegada	87 [53-120]
Puerta-aguja	55 [39-76]
Tiempo al tratamiento	150 [110-183]

4.2.3 Evolución de los pacientes tratados con TEV:

4.2.3.1 Evolución en la fase inmediata tras la TEV:

No conocemos la puntuación en la escala NIHSS de los pacientes que se encontraban intubados a las 24 horas de la TEV, que fallecieron en este intervalo o cuya puntuación no quedó reflejada en la historia médica. En total, disponemos de los datos de 243 pacientes del total de 266 incluidos en el estudio. A las 24 horas de administrar la TEV, la mediana de la puntuación en la escala NIHSS había disminuido 8 puntos (de 14 a 6) (Tabla 3).

Tabla 3: Evolución en las primeras 24 horas de los pacientes tratados con trombolisis endovenosa

NIHSS a las 24 horas (mediana [P ₂₅ -P ₇₅]):	6 [2-16]
Mejoría neurológica precoz [≥ 4 NIHSS o NIHSS 0-1] (%/n)	52,2 (131)
Mejoría neurológica espectacular [≥ 10 NIHSS o NIHSS 0-1] (%/n)	31,1 (78)

4.2.3.2 Transformación hemorrágica:

En 2 casos, no se realizó TC de cráneo ante el deterioro fulminante que no permitió el traslado del paciente a radiología para su realización (Tabla 4).

Tabla 4: Transformación hemorrágica en las primeras 24-36 horas:

Cualquier transformación hemorrágica	15,5 (41)
Transformación hemorrágica (PH1, PH2, PHr)	7,5 (19)
Transformación hemorrágica sintomática	3,9 (10)

Por otra parte, 4 pacientes presentaron una hemorragia digestiva, hubo otro caso de uretrorragia y uno de hematuria macroscópica.

4.2.3.3 Pronóstico a los 3 meses de la TEV:

Del total de los 266 pacientes tratados con TEV en este periodo, conocemos su situación clínica a los 3 meses en 244 casos. El 54,1 % eran autónomos (Rankin \leq 2) tras este intervalo de tiempo (Tabla 5).

Tabla 5: Pronóstico a los 3 meses según la escala Rankin

Evolución muy favorable (Rankin 0-1)	41,4 (101)
Rankin \leq 2 a los 3 meses	54,1 (132)
Mortalidad a los 3 meses	18,9 (46)

4.3. EVALUAR LA INFLUENCIA DEL TIPO DE ACTIVACIÓN DEL CI EXTRAHOSPITALARIO EN LOS TIEMPOS DE ACTUACIÓN Y FACTORES IMPLICADOS EN EL RETRASO DEL TRATAMIENTO:

4.3.1 Características basales según el origen de la activación del CI:

Excluimos del análisis final a los 9 pacientes tratados con TEV que se encontraban hospitalizados dado que el cálculo de los tiempos de actuación no son comparables al resto de los pacientes.

Las características basales de los pacientes con ictus agudo tratados mediante TEV según el origen de la activación se muestran en la Tabla 6.

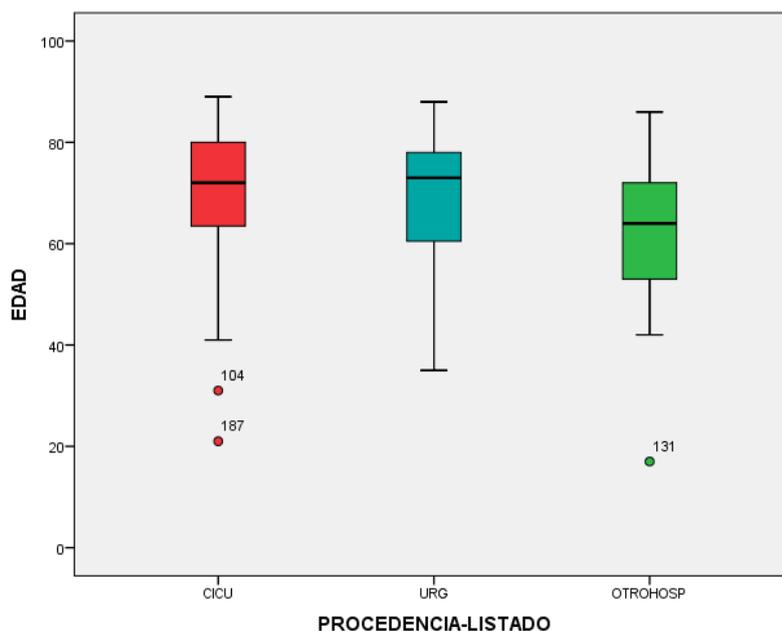
Tabla 6: Características basales de los pacientes según su procedencia

	CICU (n=159)	URGENCIAS HGUA (n=48)	COMARCAL (n=50)	p
FACTORES DE RIESGO (%/n):				
Edad [P ₂₅ -P ₇₅]	72[63-80]	73 [60-78]	64 [53-72]	0,005
Hombres (%/n)	57.9 (92)	45.8 (22)	68.0 (34)	0,085
Hipertensión arterial	71.7 (114)	68.8 (33)	68.0 (34)	0,848
Diabetes Mellitus	28.3 (45)	35.4 (17)	14.0 (7)	0,046
Dislipidemia	38.4 (61)	27.1 (13)	28.0 (14)	0,206
Tabaquismo	23.3 (34)	19.6 (9)	20.9 (9)	0,850
Fibrilación auricular	29.6 (47)	25.0 (12)	26.0 (13)	0,777
Cardiopatía isquémica crónica	18.9 (30)	16.7 (8)	16.0 (8)	0,872
Cardiopatía isquémica reciente (< 4 semanas)	1.3 (2)	2.1 (1)	0	0.622
Ictus previo	6.9 (11)	20.8 (10)	10.0 (5)	0,020
Antiagregación previa (%/n)	31.4 (50)	29.2 (14)	40.0 (20)	0,450
Anticoagulación (%/n)	4.4 (7)	0	4.0 (2)	0,340
Insuficiencia renal (%/n)	11.3 (18)	23.4 (11)	18.4 (9)	0,093
Horario laboral (%/n)	34.0 (54)	27.1 (13)	26.0 (13)	0,455
Signos precoces de isquemia en TC (%/n)	30.8 (49)	27.1 (13)	16.0 (8)	0,122
Glucemia (mg/dl) (mediana [P ₂₅ -P ₇₅])	123 [107-165]	135 [108-172]	118 [100-169]	0,481

	CICU (n=159)	URGENCIAS HGUA (n=48)	COMARCAL (n=50)	p
TAS (mmHg) (media (DE))	147,5 (24,7)	149,5 (21,2)	151,1 (24,2)	0,659
TAD (mmHg) (media (DE))	74,1 (15,8)	83,9 (17,6)	83,3 (17,5)	0,134
ETIOLOGÍA (%/n):				0,027
Aterotrombótico	18,9 (30)	27,7 (13)	14,9 (7)	
Cardioembólico	44,0 (70)	29,8 (14)	31,9 (15)	
Lacunar	2,5 (4)	14,9 (7)	10,6	
Indeterminado	29,6 (47)	25,5 (12)	38,3 (18)	
Causa inhabitual	5,0 (8)	2,1 (1)	4,3 (2)	
LOCALIZACIÓN (%/n):				< 0,001
TACI	62,9 (100)	38,3 (18)	34,0 (16)	
PACI	27,7 (44)	29,8 (14)	63,2 (17)	
LACI	1,3 (2)	12,8 (6)	10,6 (5)	
POCI	8,2 (13)	19,1 (9)	19,1 (9)	
NIHSS pretratamiento (mediana [P ₂₅ -P ₇₅])	16 [10-20]	9 [6-17]	9 [6-15]	< 0.001

Los pacientes remitidos desde Urgencias de los Hospitales omarcales eran más jóvenes que los otros dos orígenes ($p=0,005$) (Gráfico 8).

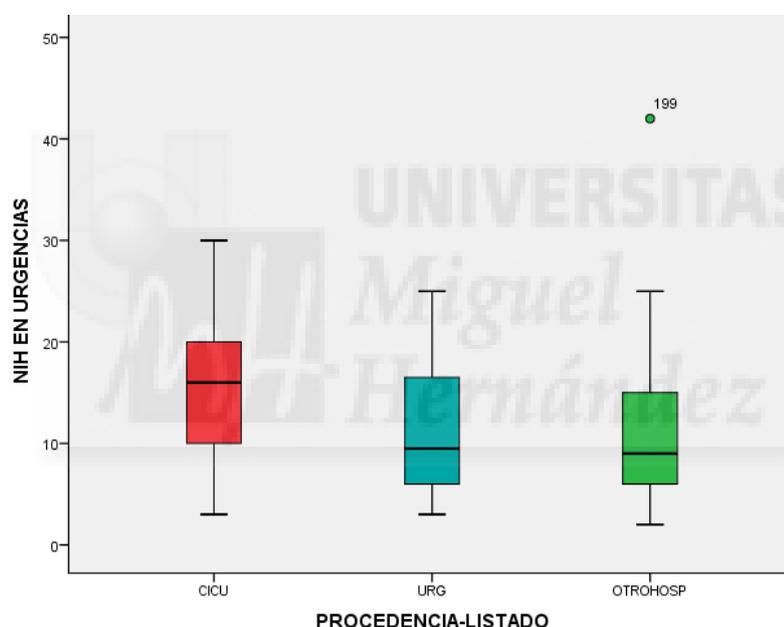
Gráfico 8: Edad de los pacientes según su procedencia



Por otra parte, en este grupo de pacientes remitidos de forma secundaria al HGUA había una menor proporción de diabéticos ($p < 0,046$). Tanto los pacientes que fueron remitidos desde un Hospital Comarcal como los que acudieron por medios propios a Urgencias del HGUA habían padecido un ictus previamente con más frecuencia ($p = 0,020$).

Los pacientes con origen CICU presentaron ictus más graves (mediana de la NIHSS: 16) respecto a los orígenes Urgencias del HGUA y Comarcal (mediana de la NIHSS: 9) ($p < 0,001$) (Gráfico 9).

Gráfico 9: Puntuación en la escala NIHSS basal según la procedencia



En cuanto a su etiología, la proporción de ictus cardioembólico es especialmente elevada entre los pacientes con origen CICU (44,0%), frente a un 29,8% entre los de Urgencias del HGUA y un 31,9 de los de Urgencias de Comarcal. Sin embargo, en el grupo CICU existe una muy pequeña proporción de pacientes que hayan padecido un ictus lacunar (2,5%), frente a los otros grupos: Urgencias HGUA 14,9 %, Comarcal: 10,6 %.

Entre los pacientes con origen CICU predominan los infartos de gran vaso (TACI), un 62,9%; versus un 38,3% del grupo de urgencias del HGUA y un 34,0% del grupo de Urgencias de un Comarcal.

Es infrecuente que existan ictus vertebrobasilares entre los pacientes remitidos por el CICU (8,2%), frente al 19,1% entre los pacientes de Urgencias del HGUA y Urgencias de Comarcales.

No se observaron diferencias significativas en cuanto al sexo, la presencia de otros factores de riesgo vascular, el tratamiento previo con antiagregantes y/o anticoagulantes, la insuficiencia renal, el horario de atención, la presencia de signos de isquemia precoz en la TC ni la glucemia, TAS y TAD basales.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento con TEV se encuentran 4 personas (1,5%) cuyo diagnóstico final no fue un ictus (“stroke mimic”).

4.3.2 Tiempos de actuación en función del origen de activación del CI:

La Tabla 7 resume los tiempos asistenciales en función del origen de la activación del CI.

Tabla 7: Tiempos de actuación según su procedencia

Tiempos de actuación (min):	CICU (n=159)	URGENCIAS HGUA (n=48)	COMARCAL (n=50)	p
Tiempo de llegada	76 [52-106]	63 [45-109]	140 [106-184]	<0,001
Puerta-aguja	53 [40-73]	76 [58-11]	39 [29-59]	<0,001
Tiempo al tratamiento	140 [105-170]	155 [120-94]	180 [155-247]	<0,001
Pacientes tratados en < 90 minutos	12,7 (20)	2,2 (1)	0,0 (0)	0,005
Tiempo al tratamiento > 3 horas	21,0 (33)	43,5 (20)	53,1 (26)	< 0,001

El menor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento se produjo en los pacientes con origen CICU (mediana 140 minutos), en comparación con los pacientes origen en Comarcal (mediana 180 minutos) o Urgencias del propio hospital (mediana 155 minutos) ($p < 0,001$) (Gráfico 10).

El tiempo desde la llegada del paciente a Urgencias hasta el inicio del tratamiento (tiempo puerta-aguja), fue menor en el grupo con origen en Hospital Comarcal (mediana: 39 minutos) y en el grupo CICU (mediana: 53 minutos), en comparación con el grupo de Urgencias (mediana: 76 minutos) ($p < 0,001$) (Gráfico 11).

El tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta la llegada del paciente al HGUA (extrahospitalario) fue especialmente elevado en el grupo del Hospital Comarcal (mediana: 140 minutos); frente al grupo CICU (mediana: 76 minutos) y el de Urgencias del HGUA (mediana: 63 minutos) ($p < 0,001$) (Gráfico 12).

Gráfico 10: Tiempo hasta el inicio de tratamiento según el origen de activación

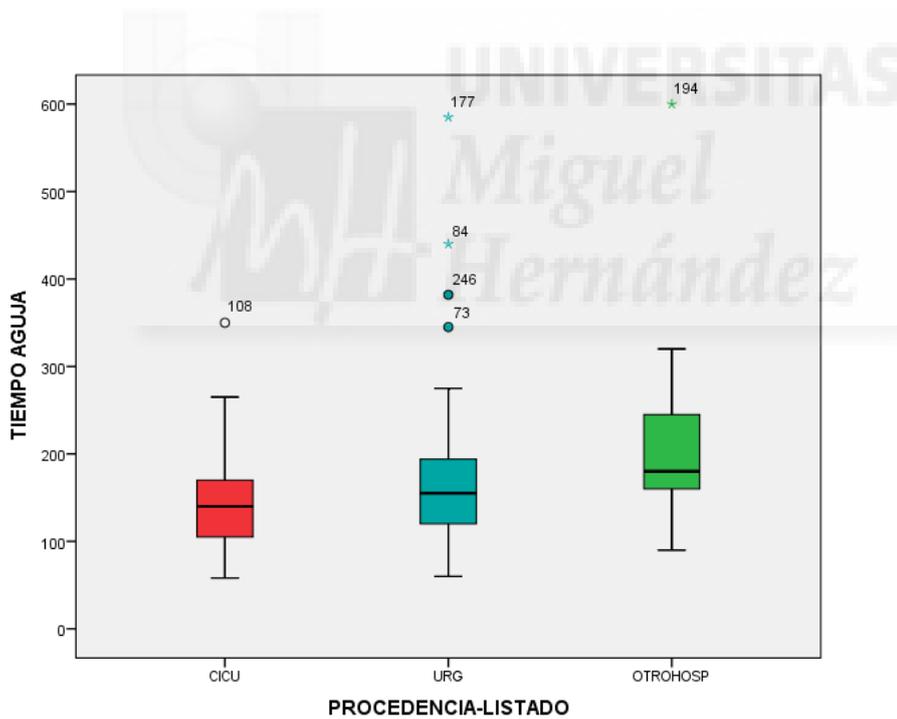


Gráfico 11: Tiempo puerta aguja según el origen de activación

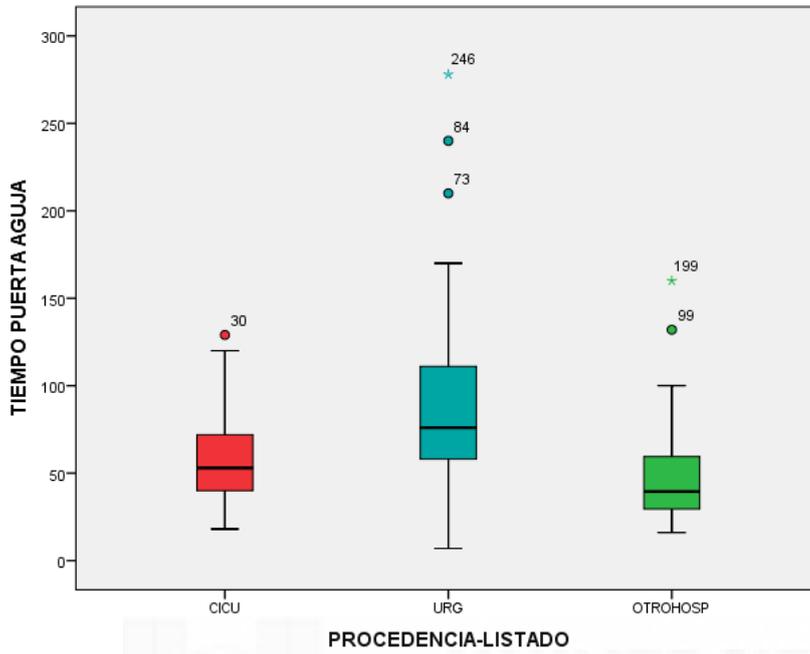
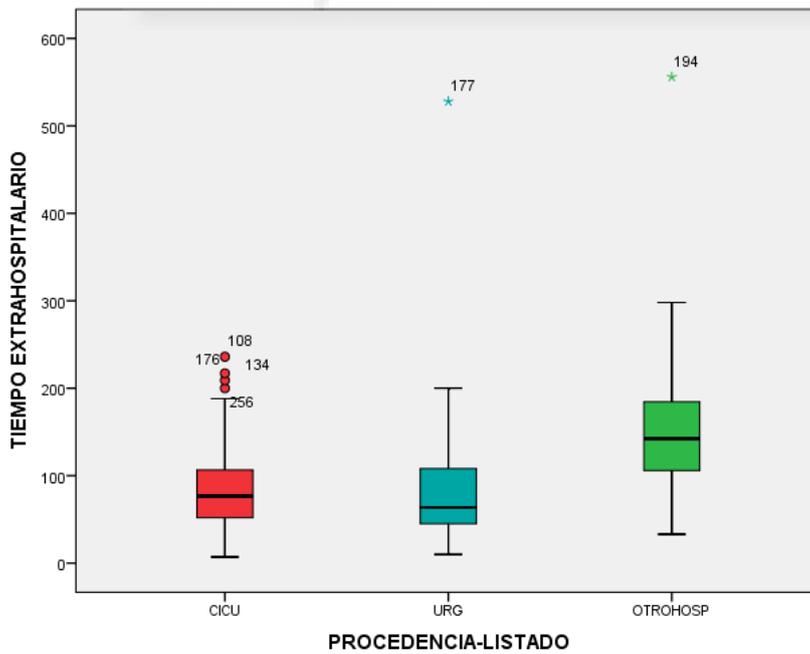
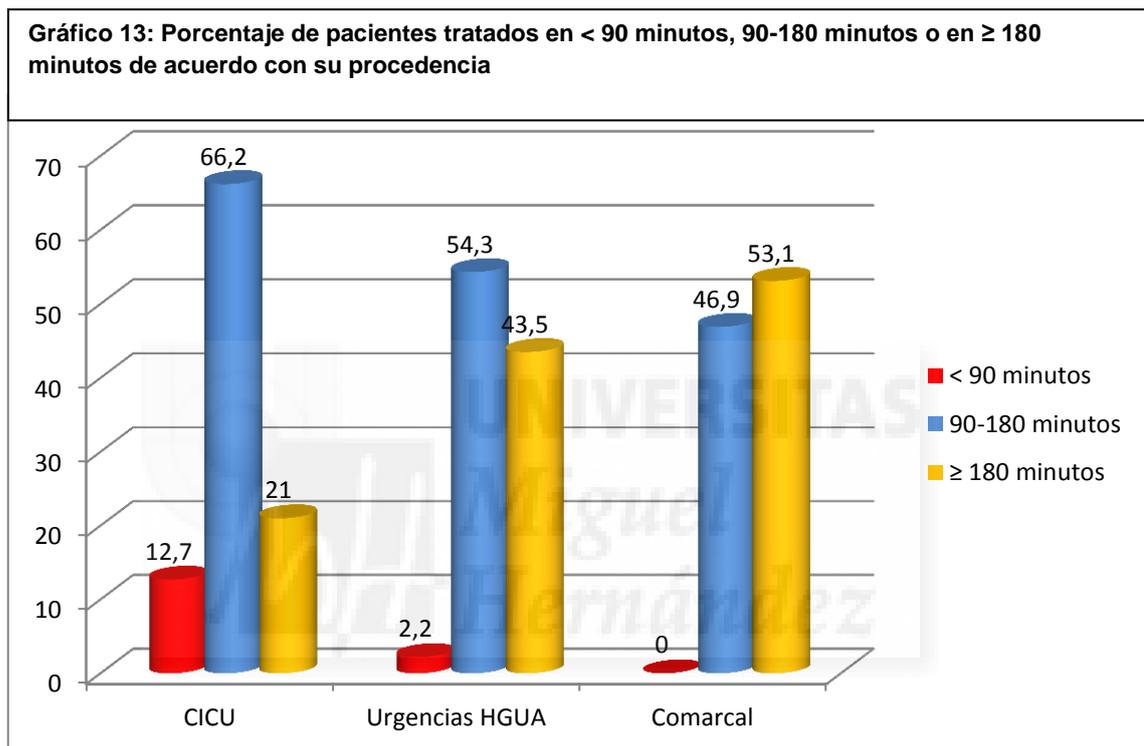


Gráfico 12: Tiempo extrahospitalario según el origen de activación



El porcentaje de pacientes tratados en más de 180 minutos fue especialmente elevado en los pacientes trasladados desde un Hospital Comarcal (53,1 %) frente al 43,5 % de los de urgencias del HGUA y el 21,0% de los del CICU ($p < 0,001$). Por otra parte, en El 12,7% de los pacientes trasladados por el CICU se inició la TEV en los primeros 90 minutos desde el inicio de la sintomatología, mientras que esto no fue posible en ningún paciente procedente de las urgencias hospitalarias (Gráfico 13).



4.3.3 Evaluación de los factores que suponen un retraso en el inicio del tratamiento trombolítico:

Evaluamos los factores asociados al retraso en el inicio del tratamiento, dicotomizando éste de acuerdo con la mediana de nuestra población (150 minutos).

Para estudiar el efecto independiente del origen de activación del CI en el retraso en el inicio del tratamiento se realiza un modelo de regresión logística binaria ajustado por las variables que mostraron diferencias en el estudio basal de homogeneidad o en el estudio univariado del tiempo [procedencia, año de tratamiento, edad, sexo, DM, tabaquismo, ictus previo, insuficiencia renal, fibrilación auricular, etiología, localización y NIHSS]. Considerando de referencia el grupo de pacientes

remitidos por el CICU, se observa una asociación independiente entre el retraso en el inicio del tratamiento y la procedencia de Urgencias de Hospital Comarcal de los pacientes [OR 3,72 (IC 95% 1,38-10,06, p=0,009)].

Tras comparar los tiempos respecto al año 2014, se evidencia un mayor retraso en el inicio del tratamiento en 2012 [OR 2,98 (IC 95% 1,02-8,72, p=0,046)].

En cuanto a la localización del ictus, se observa que, respecto al ictus lacunar y al de localización vertebrobasilar, existe un menor retraso en el tratamiento en los ictus de localización anterior [PACI: OR 0,27 (IC 95% 0,08-0,88) p=0,030; TACI: OR 0,17 (IC 95% 0,05-0,53) p= 0,002] (Tabla 8).

Tabla 8: Factores asociados a un retraso en el inicio del tratamiento con TEV \geq 150 minutos

	Tiempo al tratamiento \geq 150 (n=136)	OR (IC 95%)	p	OR _a	p _a
PROCEDENCIA					
CICU	45,2 (71)	1		1	
Urgencias HGUA	56,5 (26)	1,57 (0,81-3,05)	0,179	0,87 (0,38-1,94)	0,728
Comarcal	79,6 (39)	4,72 (2,20-10,12)	<0,001	3,72 (1,38-10,06)	0,009
FACTORES DE RIESGO:					
Sexo					
Mujer	50,9 (54)	0,81 (0,49-1,34)	0,412	1,30 (0,66-2,58)	0,448
Hombre	53,2 (82)				
Edad					
\geq 70	51,9 (68)	0,84 (0,51-1,38)	0,495	1,26 (0,63-2,51)	0,503
<69	56,2 (68)	1		1	
Hipertensión arterial					
Sí	50,8 (91)	0,64 (0,37-1,12)	0,118		
No	61,6 (45)	1			
Diabetes mellitus					
Sí	55,9 (38)	1,11 (0,63-1,94)	0,711	0,85 (0,42-1,69)	0,642
No	53,3 (98)	1		1	
Hipercolesterolemia					
Sí	52,3 (45)	0,91 (0,54-1,52)	0,706		
No	54,8 (91)	1			
Tabaquismo:					
Fumador	45,1 (23)	0,62 (0,33-1,16)	0,133		
No fumador	57,2 (102)	1			
Ictus previo					
Sí	62,5 (15)	1,47 (0,62-3,50)	0,378	1,42 (0,48-4,14)	0,519
No	53,1 (121)	1		1	
Cardiopatía isquémica crónica					
Sí	54,5 (24)	1,03 (0,53-1,97)	0,933		
No	53,8 (112)	1			

	Tiempo al tratamiento ≥ 150 (n=136)	OR (IC 95%)	p	OR _a	p _a
Cardiopatía isquémica < 4 semanas					
Sí	66,7 (2)	1,71 (0,15-19,17)	1,000		
No	53,8 (134)	1			
Fibrilación auricular					
Sí	44,3 (31)	0,58 (0,33-1,01)	0,056	0,58 (0,24-1,39)	0,222
No	57,7 (105)			1	
Insuficiencia renal					
Sí	50,0 (19)	0,83 (0,41-1,65)	0,591		
No	54,7 (116)	1			
Antiagregación					
Sí	57,3 (47)	1,22 (0,72-2,08)	0,459		
No	52,4 (89)	1			
Anticoagulación					
Sí	50,0 (4)	0,85 (0,21-3,47)	0,819		
No	54,1 (132)	1			
Horario:					
No laboral	57,2 (99)	1,52 (0,89-2,59)	0,125		
Laboral	46,8 (37)	1			
Año de tratamiento (%/n)					
2011	54,9 (28)	1,44 (0,61-3,43)	0,403	1,79 (0,57-5,58)	0,310
2012	63,2 (48)	2,03 (0,90-4,58)	0,086	2,98 (1,02-8,72)	0,046
2013	48,9 (44)	1,13 (0,52-2,48)	0,750	1,41 (0,49-4,06)	0,525
2014	45,7 (16)	1		1	
ETIOLOGÍA (%/n):					
Cardioembólico	47,4 (46)	0,71 (0,39-1,30)	0,270	0,93 (0,38-2,29)	0,882
Aterotrombótico	59,2 (29)	1,14 (0,55-2,37)	0,712	1,21 (0,50-2,91)	0,668
Lacunar	71,4 (10)	1,97 (0,57-6,85)	0,283	1,50 (0,13-16,98)	0,743
Causa inhabitual	45,5 (5)	0,65 (0,18-2,34)	0,519	0,53 (0,11-2,56)	0,434
Indeterminado	55,8 (43)	1		1	
LOCALIZACIÓN (%/n):					
TACI	41,7 (55)	0,17 (0,06-0,45)	<0,001	0,17 (0,06-0,53)	0,002
PACI	60,8 (45)	0,37 (0,13-1,02)	0,054	0,27 (0,08-0,88)	0,030
LACI	72,7 (8)	0,64 (0,12-3,16)	0,584	0,36 (0,02-6,68)	0,493
POCI	80,6 (25)	1		1	
Signos de isquemia TC					
Sí	52,2 (36)	0,91 (0,52-1,57)	0,726		
No	54,6 (100)	1			
NIHSS basal					
1-14	64,2 (86)	1		1	
15-19	46,0 (29)	0,47 (0,26-0,87)	0,017	0,67 (0,30-1,48)	0,323
≥ 20	38,2 (21)	0,34 (0,18-0,66)	0,001	0,53 (0,21-1,31)	0,168
Glucemia					
≥ 125	53,6 (60)	1,00 (0,59-1,69)	0,992		
< 124	53,5 (61)				
TAS (mmHg)					
≥ 150	55,0 (66)	1,12 (0,67-1,87)	0,670		
< 150	52,2 (59)	1			
TAD					
≥ 85	55,4 (51)	1,12 (0,66-1,91)	0,659		
< 85	52,5 (74)	1			

4.4 EVALUAR LA RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES, EL TIPO DE ICTUS PADECIDO Y LA PROCEDENCIA DE LA ACTIVACIÓN DEL CI EN SU PRONÓSTICO:

4.4.1 Evolución en la fase inmediata tras la TEV:

La evaluación neurológica realizada a las 24 horas de la administración de la TEV muestra que, aunque en menor cuantía, persisten las diferencias significativas en la puntuación en la escala NIHSS (mediana de 9 en el grupo CICU, mediana de 5 en grupo urgencias HGUA, mediana 4 en el grupo de urgencias de comarcal) (p 0,043) (Gráfico 14).

Evaluamos además la presencia de mejoría neurológica precoz y/o espectacular, sin que existan diferencias entre los 3 grupos (Tabla 9).

Gráfico 14: Puntuación en la escala NIHSS a las 24 horas según la procedencia

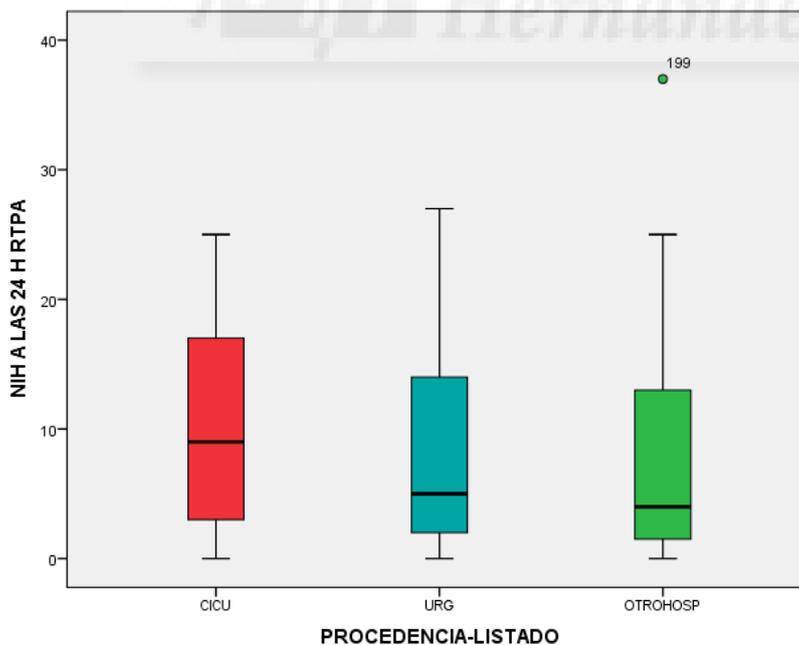


Tabla 9: Evolución de los pacientes en las primeras 24 horas según su procedencia

	CICU (n=159)	URGENCIAS HGUA (n=48)	URGENCIAS OTRO HOSPITAL (n=50)	p
NIHSS a las 24 horas (mediana [P ₂₅ -P ₇₅])	9 [3-17]	5 [2-15]	4 [1-14]	0,043
Mejoría neurológica precoz (≥4 NIHSS o NIHSS 0-1)	54,4 (81)	43,5 (20)	52,1 (25)	0,434
Mejoría neurológica espectacular (≥10 NIHSS o NIHSS 0-1)	30,9 (46)	28,3 (13)	33,3 (16)	0,868

4.4.2 Pronóstico a los 3 meses de la trombolisis endovenosa:

La evaluación pronóstica a los 3 meses se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10: Pronóstico de los pacientes a los 3 meses de la TEV

	CICU (n=159)	URGENCIAS HGUA (n=48)	URGENCIAS OTRO HOSPITAL (n=50)	p
Evolución muy favorable (Rankin 0- 1)	37,1 (53)	52,2 (24)	45,7 (21)	0,162
Rankin ≤ 2 a los 3 meses	49,7 (71)	58,7 (27)	65,2 (30)	0,149
Mortalidad a los 3 meses	25,0 (29)	26,7 (8)	16,1 (5)	0,539

En la Tabla 11 se exponen los factores asociados al mal pronóstico a los 3 meses. No existen diferencias significativas en la situación clínica a los 3 meses evaluada mediante la escala Rankin según el origen de la activación.

Con el fin de evaluar el efecto independiente del origen de la activación del CI en el pronóstico malo de los pacientes (Rankin ≥ 3), se realizó un modelo de regresión logística binaria ajustado por todas las variables explicativas que mostraron diferencias significativas en el estudio basal de homogeneidad o en el estudio univariado ($p < 0,1$) [procedencia, edad, sexo, DM, tabaquismo, ictus previo, insuficiencia renal, fibrilación

auricular, la toma de antiagregantes, cardiopatía isquémica crónica, etiología, localización, NIHSS y glucemia basal].

No se observó una asociación independiente entre el origen de activación del CI y el pronóstico a los 3 meses. Los factores asociados a mal pronóstico fueron: la presencia en la TC de datos precoces de isquemia con una OR 2,95 (IC 95% 1,13-7,75, $p=0,027$), la glucemia basal elevada con una OR 2,94 (IC 95% 1,22-7,06, $p=0,016$), el diagnóstico de TACI con una OR 3,92 (IC 95% 1,09-14,05, $p=0,036$) y una elevada puntuación en la escala NIHSS (≥ 20) en urgencias con una OR 8,35 (IC 95% 2,46-28,35, $p= 0,001$).

Todos los pacientes que padecieron una transformación hemorrágica sintomática ($n=10$) tuvieron mal pronóstico, condicionado por una alta mortalidad, ya que el 70% habían fallecido en los tres primeros meses tras el ictus.

Tabla 11: Factores asociados a mal pronóstico

	Mal pronóstico [Rankin ≥ 3] n= 107	OR (IC 95%)	p	OR _a	p_a
PROCEDENCIA					
CICU	50,3 (72)	1			1
UrgenciasHGUA	41,3 (19)	0,69 (0,35-1,36)	0,287	1,02 (0,33-3,13)	0,965
Urgencias Comarcal	34,8 (16)	0,52 (0,26-1,05)	0,068	1,71 (0,48-6,05)	0,408
FACTORES DE RIESGO:					
Sexo					
Mujer	52,5 (52)	1,63 (0,96-2,74)	0,066	0,56 (0,23-1,34)	0,196
Hombre	40,4 (55)	1		1	
Edad					
≥ 70	55,4 (67)	2,29 (1,36-3,88)	0,002	2,19 (0,83-5,15)	0,086
<69	35,1 (40)	1		1	
Hipertensión arterial					
Sí	48,8 (81)	1,57 (0,88-2,80)	0,119		
No	37,7 (26)	1			
Diabetes mellitus					
Sí	47,7 (31)	1,13 (0,63-2,00)	0,681	0,88 (0,89-5,35)	0,794
No	44,7 (76)	1		1	
Hipercolesterolemia					
Sí	46,1 (35)	1,03 (0,59-1,78)	0,912		
No	45,3 (72)	1			
Tabaquismo:					
Fumador	27,1 (13)	0,39 (0,19-0,79)	0,088	0,41 (0,13-1,29)	0,130
No fumador	48,5 (82)	1		1	
Ictus previo					
Sí	50,0 (11)	1,22 (0,51-2,93)	0,658	1,07 (0,25-4,58)	0,926
No	45,1 (96)	1		1	

	Mal pronóstico [Rankin ≥ 3] n= 107	OR (IC 95%)	p	OR _a	p _a
Cardiopatía isquémica crónica					
Sí	57,1 (24)	1,76 (0,90-3,47)	0,095	1,00 (0,31-3,19)	0,997
No	43,0 (83)	1		1	
Cardiopatía isquémica < 4 semanas					
Sí	100,0 (3)	-			
No	44,8 (104)	-			
Fibrilación auricular					
Sí	57,1 (36)	1,89 (1,06-3,40)	0,031	0,93 (0,29-2,92)	0,898
No	41,3 (71)	1		1	
Insuficiencia renal					
Sí	52,9 (18)	1,45 (0,69-3,00)	0,318	0,79 (0,24-2,62)	0,708
No	43,7 (87)	1			
Antiagregación					
Sí	53,0 (42)	1,86 (1,07-3,24)	0,027	1,37 (0,51-3,63)	0,526
No	40,6 (65)	1		1	
Anticoagulación					
Sí	66,7 (6)	2,47 (0,60-10,14)	0,307		
No	44,7 (101)	1			
Horario:					
No laboral	47,2 (77)	1,25 (0,71-2,19)	0,429		
Laboral	41,7 (30)	1			
Año de tratamiento (%/n)					
2011	46,0 (23)	1,28 (0,48-3,386)	0,622		
2012	38,9 (28)	0,95(0,37-2,42)	0,922		
2013	52,3 (46)	1,64 (0,66-4,05)	0,281		
2014	40,0 (10)	1			
ETIOLOGÍA (%/n):					
Cardioembólico	57,8 (52)	2,00 (1,06-3,79)	0,032	2,71 (0,78-9,36)	0,115
Aterotrombótico	44,7 (21)	1,18 (0,56-2,50)	0,661	1,95 (0,64-5,95)	0,239
Lacunar	13,3 (2)	0,22 (0,04-1,07)	0,062	0,62 (0,04-9,26)	0,733
Causa inusual	36,4 (4)	0,83 (0,22-3,13)	0,791	0,34 (0,04-3,05)	0,339
Indeterminado	40,6 (28)	1	1	1	
LOCALIZACIÓN (%/n):					
TACI	67,2 (80)	3,89 (1,65-9,17)	0,002	3,92 (1,09-14,05)	0,036
PACI	22,2 (16)	0,54 (0,21-1,39)	0,206	0,77 (0,20-2,92)	0,702
LACI	8,3 (1)	0,17 (0,02-1,53)	0,115	1,11 (0,04-26,05)	0,950
POCI	34,5 (10)	1		1	
Signos de isquemia TC					
Sí	69,7 (46)	4,07 (2,21-7,51)	<0,001	2,95 (1,13-7,75)	0,027
No	36,1 (61)	1		1	
NIHSS basal					
1-14	23,4 (30)	1			
15-19	59,6 (34)	4,83 (2,47-9,42)	<0,001	1,59 (0,58-4,32)	0,361
≥ 20	86,0 (43)	20,07 (8,18-49,23)	<0,001	8,35 (2,46-28,35)	0,001
Glucemia (mg/dL)					
≥ 125	57,9 (62)	2,79 (1,59-4,90)	<0,001	2,94 (1,22-7,06)	0,016
< 124	33,0 (34)	1		1	
TAS (mmHg)					
≥ 150	45,1 (51)	1,04 (0,61-1,78)	0,881		
< 150	44,1 (45)	1			
TAD					
≥ 85	40,0 (34)	0,73 (0,42-1,27)	0,267		
< 85	47,7 (62)	1			

	Mal pronóstico [Rankin \geq 3] n= 107	OR (IC 95%)	p
Tiempo al tratamiento (min)			
< 90	40,0 (8)	1	
90-180	47,9 (67)	1,37 (0,53-3,57)	0,511
\geq 180	40,8 (29)	1,03 (0,37-2,85)	0,946
Cualquier transformación Hemorrágica			
Sí	70,6 (12)	3,32 (1,55-7,13)	0,001
No	40,9 (85)		
Transformación hemorrágica (PH1, PH2, PHr)			
Sí	69,4 (25)	3,47 (1,18-10,22)	0,024
No	40,6 (80)		
Hemorragia sintomática			
Sí	100 (10)	-	-
No	0		

4.5 EVALUAR LA RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES, EL TIPO DE ICTUS PADECIDO Y LA PROCEDENCIA DE LA ACTIVACIÓN DEL CI EN EL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA

En la Tabla 12 mostramos el número de pacientes que presentaron complicaciones hemorrágicas.

En el grupo de pacientes remitidos por el CICU existe un mayor número de casos de cualquier transformación hemorrágica (19,7%, frente a 10,4% en los pacientes de urgencias del HGUA y 8,0% en los de origen comarcal) ($p= 0,074$) pero no hay diferencia significativas respecto a la tasa de transformación hemorrágica definida por criterios radiológicos (PH1, PH2, PHr) y/o la sintomática. Ninguno de los 4 pacientes diagnosticados de "Stroke Mimic" presentó complicaciones hemorrágicas.

Tabla 12: Transformación hemorrágica a las 24 horas de la TEV

	CICU (n=159)	URGENCIAS HGUA (n=48)	URGENCIAS OTRO HOSPITAL (n=50)	p
Cualquier transformación hemorrágica	19,7 (31)	10,4 (5)	8,0 (4)	0,074
Transformación hemorrágica (PH1, PH2, PHr)	9,9 (15)	6,3 (3)	2,1 (1)	0,189
Transformación hemorrágica sintomática	5,7 (9)	2,1 (1)	0	0,147

Para analizar el efecto independiente del origen de la activación del CI y el riesgo de transformación hemorrágica se realizó un modelo de regresión logística binaria ajustado por todas las variables explicativas que mostraron diferencias significativas en el estudio basal de homogeneidad o en el estudio univariado ($p < 0,1$) [procedencia, año de tratamiento, edad, sexo, DM, tabaquismo, ictus previo, insuficiencia renal, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica crónica, etiología, localización, NIHSS y glucemia basal]. No se observó una asociación independiente entre el origen de la activación y la transformación hemorrágica.

El diagnóstico de fibrilación auricular sí que se asoció a la transformación hemorrágica con una OR 22,93 (IC95% 2,22-236,51, $p=0,009$), así como la cardiopatía isquémica crónica con una OR 32,44 (IC95% 2,21-475,56, $p=0,011$) y la glucemia basal con una OR 87,60 (IC 95% 3,47-2212,14, $p=0,007$). Los ictus más severos (NIHSS ≥ 20), también padecieron con mayor probabilidad transformación hemorrágica con una OR 54,27 (IC 95% 2,99-982,50, $p= 0,007$) (Tabla 13).

Tabla 13: Factores asociados a la transformación hemorrágica sintomática

	Transformación hemorrágica sintomática (n= 10)	OR (IC 95%)	p	OR _a	p _a
PROCEDENCIA					
CICU	5,7 (9)	5,90 (0,73-47,30)	0,095	2,512(0,15-32,61)	0,481
Urgencias	2,1 (1)	1		1	
FACTORES DE RIESGO:					
Sexo					
Mujer	4,6 (5)	0,72 (0,20-2,57)	0,619	0,37 (0,04-3,42)	0,382
Hombre	3,4 (5)	1			

	Transformación hemorrágica sintomática (n= 10)	OR (IC 95%)	p	OR _a	p _a
Edad					
≥70	5,3 (7)	2,24 (0,56-8,86)	0,239	2,80 (0,34-22,70)	0,334
<69	2,4 (3)	1		1	
Hipertensión arterial					
Sí	4,4 (8)	1,66 (0,34-8,03)	0,728		
No	2,7 (2)	1			
Diabetes mellitus					
Sí	4,4 (3)	1,18 (0,29-4,72)	0,729	0,61 (0,07-4,98)	0,581
No	3,7 (7)	1		1	
Hipercolesterolemia					
Sí	5,7 (5)	1,98 (0,56-7,06)	0,316		
No	3,0 (5)	1			
Tabaquismo:					
Fumador	0,0 (0)	-	-		
No fumador	5,0 (9)	-			
Ictus previo					
Sí	3,8 (1)	0,97 (0,12-8,04)	0,983	0,34 (0,01-11,47)	0,553
No	3,9 (9)	1		1	
Cardiopatía isquémica crónica					
Sí	10,9 (5)	4,97 (1,38-17,97)	0,007	32,44 (2,21-475,56)	0,011
No	2,4 (5)	1		1	
Cardiopatía isquémica < 4 semanas					
Sí	0,0 (0)	-	-		
No	4,0 (10)	-			
Fibrilación auricular					
Sí	9,9 (7)	6,56 (1,65-26,28)	0,006	22,92 (2,22-236,51)	0,009
No	1,6 (3)	1		1	
Insuficiencia renal					
Sí	2,7 (1)	0,64 (0,08-5,19)	0,673		
No	4,2 (9)	1			
Antiagregación					
Sí	6,0 (5)	2,10 (0,59-7,47)	0,242		
No	2,9 (5)	1			
Anticoagulación					
Sí	11,1 (1)	3,29 (0,37-29,20)	0,258		
No	3,7 (9)	1			
Horario:					
No laboral	4,6 (8)	1,87 (0,3887-9,00)	0,729		
Laboral	2,5 (2)	1			
Año de tratamiento (%/n)					
2011	3,9 (2)	1,39 (0,12-15,92)	0,792		
2012	5,3 (4)	1,91 (0,20-17,79)	0,568		
2013	3,1 (3)	1,12 (0,11-11,15)	0,922		
2014	2,9 (1)	1			
ETIOLOGÍA (%/n):					
Cardioembólico	7,1 (7)	3,84 (0,97-15,25)	0,051	0,59 (0,06-5,40)	0,640
Otras etiologías	2,0 (3)	1		1	

	Transformación hemorrágica sintomática (n= 10)	OR (IC 95%)	p	OR _a	p _a
LOCALIZACIÓN (%/n):					
TACI	7,6 (10)	-			
Resto	0,0 (0)	-	-		
Signos de isquemia TC					
Sí	5,8 (4)	1,84 (0,50-6,75)	0,347		
No	3,2 (6)	1	1		
NIHSS basal					
0-14	1,2 (1)	1			
15-19	4,7 (3)	6,66 (0,68-65,60)	0,103	1,13 (0,04-28,82)	0,942
≥ 20	11,1(6)	17,00 (1,99-144,84)	0,010	54,27 (2,99-982,50)	0,007
Glucemia					
≥ 125	7,1 (8)	8,76 (1,07-71,24)	0,018	87,60 (3,47-2212,14)	0,007
< 124	0,9 (1)	1	1		
TAS (mmHg)(media (DE))					
≥ 150	6,0 (7)	2,80 (0,70-11,10)	0,195		
< 150	2,2 (3)	1			
TAD					
≥ 85	4,4 (5)	1,27 (0,36-4,49)	0,712		
< 85	3,5 (5)	1			
Tiempo al tratamiento (min)					
<90	4,8 (1)	1			
90-180	4,0 (6)	1,21 (0,14-10,56)	0,864		
≥180	3,8 (3)	1,25 (0,12-12,67)	0,850		

4.6 ANÁLISIS DE LA REPERCUSIÓN DEL APRENDIZAJE:

4.6.1 Características basales de los pacientes según el año de tratamiento:

En el análisis no se consideraron los pacientes tratados tras presentar un ictus dentro del hospital (n=9), dado que se trata de un pequeño grupo de pacientes sin posibilidad de evaluar los tiempos de traslado

Las características basales, factores de riesgo, etiología o gravedad inicial del ictus fueron semejantes en los pacientes tratados a lo largo de todo el periodo de estudio, si bien destaca que existe un incremento del porcentaje de pacientes tratados con TEV con fibrilación auricular (26,9 % en 2011, 35,5% en 2012, 17,0% en 2013 y 42,9% en 2014; p 0,009). Por otra parte, destaca el aumento principalmente el último año, del porcentaje de pacientes a los que se diagnostica fibrilación auricular a su ingreso o durante la monitorización cardíaca que precisan durante al menos las

primeras 24 horas (5,8% en 2011, 19,7 % en 2012, 5,3% en 2013 y 34,3% en el 2014; $p < 0,001$) (Tabla 14).

Tabla 14: Características basales y procedencia de los pacientes según el año de tratamiento

	2011 (n=52)	2012 (n=76)	2013 (n=94)	2014 (n=35)	<i>p</i>
Edad (m ± DE)	73 [62-78]	70 [59-80]	67 [60-77]	74 [65-80]	0,247
Hombres (%/n)	69,2 (36)	53,9 (41)	55,3 (52)	54,3 (19)	0,301
FACTORES DE RIESGO (%/n):					
Hipertensión arterial	67,3 (35)	75,0 (57)	64,9 (61)	80,0 (28)	0,269
Diabetes Mellitus	30,8 (16)	30,3 (23)	25,5 (24)	17,1 (6)	0,454
Dislipidemia	25,0 (13)	31,6 (24)	37,2 (35)	45,7 (16)	0,201
Tabaquismo	21,6 (11)	18,3 (13)	23,3 (20)	29,6 (8)	0,447
Fibrilación auricular	26,9 (14)	35,5 (27)	17,0 (6)	42,9 (15)	0,009
Fibrilación auricular (no conocida previamente)	5,8 (3)	19,7 (15)	5,3 (5)	34,3 (12)	< 0,001
Cardiopatía isquémica crónica	17,3 (9)	18,4 (14)	19,1 (18)	14,3 (5)	0,932
Cardiopatía isquémica reciente (< 4 semanas)	3,8 (2)	1,3 (1)	0	0	0,189
Ictus previo	5,8 (3)	9,2 (7)	9,6 (9)	20,0 (7)	0,176
Antiagregación previa	21,2 (11)	40,8 (31)	29,8 (28)	40,0 (14)	0,085
Anticoagulación	1,9 (1)	3,9 (3)	5,3 (5)	0	0,455
Insuficiencia renal	11,8 (6)	18,4 (14)	10,6 (10)	23,5 (8)	0,214
Horario laboral	30,8 (16)	31,6 (24)	28,7 (27)	37,1 (13)	0,836
Signos precoces de isquemia en TC	17,3 (9)	36,8 (28)	28,7 (27)	17,1 (6)	0,045
Glucemia (mg/dl)	131 [104-159]	131 [110-169]	121 [104-174]	114 [98-161]	0,247
TAS (mmHg)	151,9 (25,7)	147,7 (26,4)	146,1 (21,1)	148,6 (23,9)	0,408
TAD (mmHg)	81,9 (17,1)	79,6 (17,2)	80,2 (15,9)	83,5 (16,3)	0,679
PROCEDENCIA					0,200
CICU	53,8 (28)	60,5 (46)	68,1 (64)	60,0 (21)	
Urgencias HGUA	30,8 (16)	19,7 (15)	12,8 (12)	14,3 (5)	
Urgencias comarcal	15,4 (8)	19,7 (15)	19,1 (18)	25,7 (9)	
ETIOLOGÍA (%/n):					0,741
Aterotrombótico	21,2 (11)	25,3 (19)	17,4 (16)	11,8 (4)	
Cardioembólico	38,5 (20)	42,7 (32)	35,9 (33)	41,2 (14)	
Lacunar	7,7 (4)	4,0 (3)	7,6 (7)	5,9 (2)	
Indeterminado	25,0 (13)	25,3 (19)	34,8 (32)	38,2 (13)	
Causa inusual	7,7 (4)	2,7 (2)	4,3 (4)	2,9 (1)	
LOCALIZACIÓN (%/n):					0,579
TACI	50,0 (26)	58,7 (44)	52,2 (48)	47,1 (16)	
PACI	32,0 (24)	32,0 (24)	30,4 (28)	26,5 (9)	
LACI	2,7 (2)	2,7 (2)	6,5 (6)	5,9 (2)	
POCI	6,7 (5)	6,7 (5)	10,9 (10)	20,6 (7)	
NIHSS pretratamiento (mediana, P₂₅-P₇₅)	11 [6-18]	14 [8-19]	16 [8-20]	12 [6-17]	0,180

4.6.2 Los tiempos de actuación:

En la Tabla 15 se exponen los tiempos de tratamiento. Observamos una disminución de 31 minutos en el tiempo puerta-aguja en los cuatro años estudiados (Gráfico 15). Sin embargo, los tiempos de llegada se han incrementado en 38 minutos en este mismo periodo (Gráfico 16). No hubo diferencias significativas en el tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta la administración de la TEV (Gráfico 16).

Tabla 15: Tiempos de asistencia en cada grupo en función del año de activación del CI

Tiempos de actuación (min):	2011 (n=52)	2012 (n=76)	2013 (n=94)	2014 (n=35)	p
Tiempo de llegada	61 [46-99]	90 [57-130]	92[57-130]	99 [49-122]	0,017
Puerta-aguja	70 [55-91]	60 [44-79]	48 [37-63]	39 [35-55]	< 0,001
Tiempo al tratamiento	150 [120-175]	164 [120-194]	144 [110-251]	143 [109-180]	0,350
Tratados en < 90 minutos	7,8 (4)	6,6 (5)	7,8 (7)	14,3 (5)	0,576
Tratados en > 180 minutos	21,6 (11)	42,1 (32)	30,0 (27)	25,7 (9)	0,079

Gráfico 15: Tiempo hasta el inicio del tratamiento según el año de tratamiento

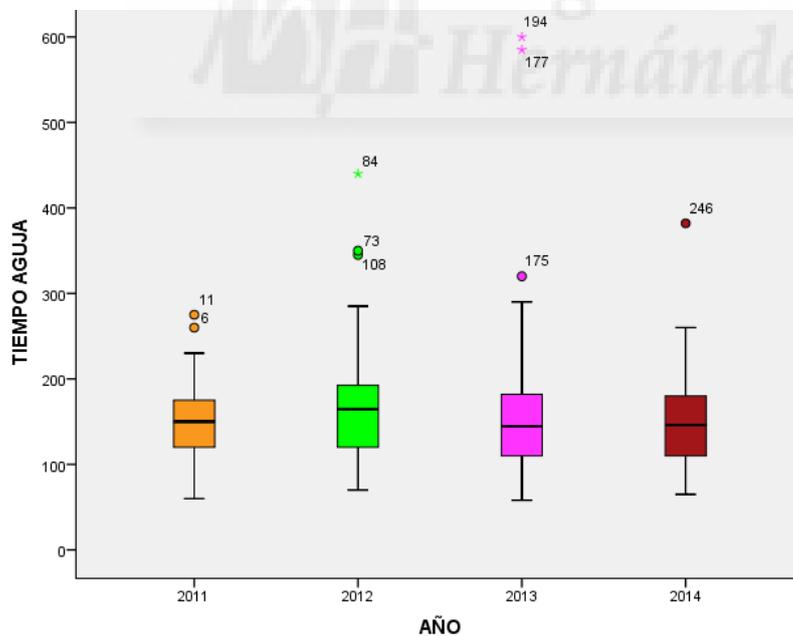


Gráfico 16: Tiempo Puerta-aguja según el año de tratamiento

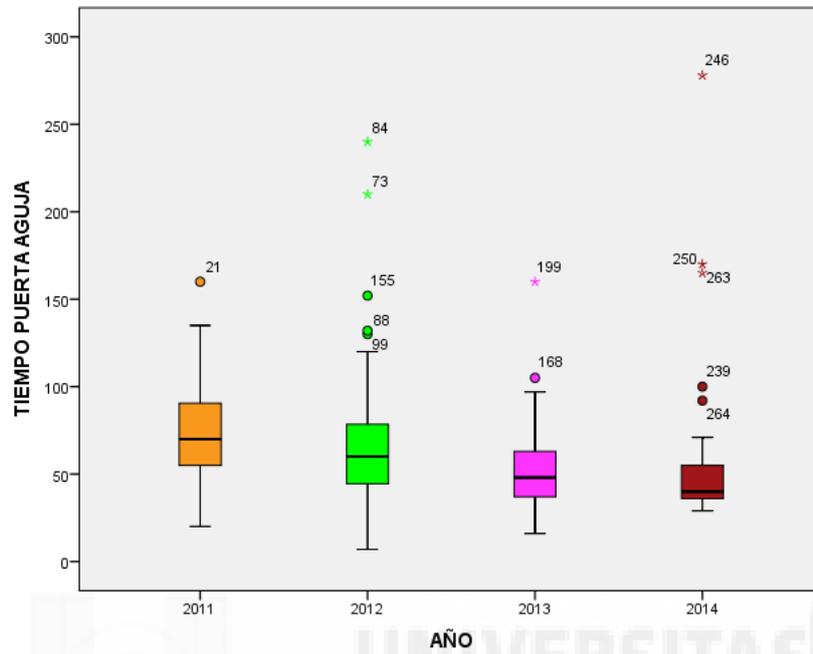
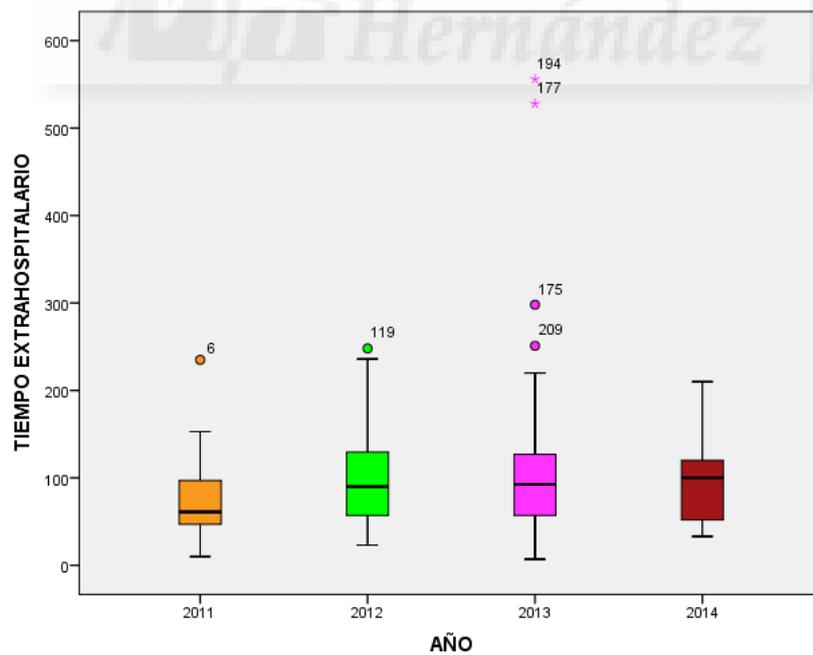
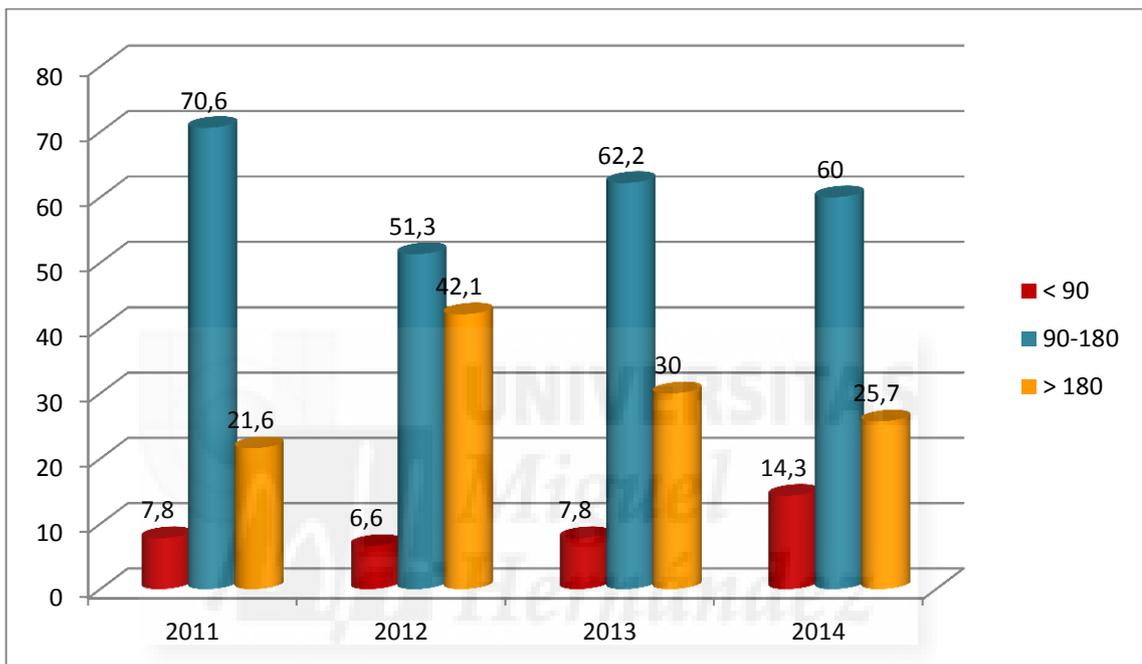


Gráfico 17: Tiempo extrahospitalario según el año de tratamiento



Evaluamos además el número de pacientes tratados en < 90 minutos, entre los 90-180 minutos y por encima de las tres horas según el año en que fueron tratados (Gráfico 18).

Gráfico 18: Porcentaje de pacientes tratados en < 90 minutos, 90-180 minutos o en ≥ 180 minutos de acuerdo con su año de procedencia



4.6.3 Evolución y pronóstico de los pacientes tratados según el año:

No hubo diferencias significativas a lo largo de los años en el porcentaje de transformación hemorrágica, la mortalidad o la puntuación en las escalas neurológicas y funcionales (Tabla 16).

Tabla 16: evolución de los pacientes tratados con TEV según el año de tratamiento

	2011 (n=52)	2012 (n=76)	2013 (n=94)	2014 (n=35)	p
NIHSS a las 24 horas	6 [2-16]	6 [2-14]	8 [2-18]	4 [3-14]	0,529
Transformación hemorrágica (PH1, PH2, PHr)	8,5 (4)	5,3 (4)	6,5 (6)	8,6 (3)	0,955
Transformación hemorrágica sintomática	3,9 (2)	5,3 (4)	3,2 (3)	2,9 (1)	0,888
Evolución muy favorable (Rankin 0-1)	50,0 (26)	40,0 (30)	34,4 (31)	51,9 (14)	0,199
Rankin ≤ 2 a los 3 meses	54,0 (27)	61,1 (44)	47,7 (42)	60,0 (5)	0,361
Mortalidad a los 3 meses	26,9 (14)	17,3 (13)	15,6 (14)	18,5 (14)	0,397



5. DISCUSIÓN





5. DISCUSIÓN:

5.1 EL CI EN LA PROVINCIA DE ALICANTE:

La instauración del código ictus (CI) extrahospitalario, ha permitido que un número mayor de pacientes hayan recibido el tratamiento trombolítico, dado que se han establecido una serie de circuitos que incrementan las posibilidades de acceder al mismo dentro de la ventana terapéutica; por otra parte, al igual que se ha observado en otros estudios⁸², la instauración del CI permite un aumento del número de pacientes con ictus que se benefician de una atención neurológica precoz.

El CICU es la central coordinadora del SES, mientras que el SES es el responsable de la atención extrahospitalaria. En el CICU se reciben las llamadas de emergencias y, a través de protocolos informatizados basados en “palabras guía” se asigna el nivel de prioridad a cada caso. Si se sospecha que se trata de un CI, se remiten unidades móviles del SES para evaluar al paciente “in situ”. Si al atender al paciente se confirma o se detecta un posible ictus, las unidades móviles contactan nuevamente con el CICU, que activa el CI e indica el circuito a seguir y realiza la pre-notificación al centro receptor, en nuestro caso el HGUA.

Existen estudios previos que demuestran el impacto favorable que supone la implantación del CI sobre los tiempos de asistencia y la tasa de tratamiento trombolítico^{82,151,152}. La detección de los circuitos que permiten una mayor precocidad en el inicio del tratamiento es de gran importancia, dada la relación inversa que existe entre el tiempo transcurrido hasta el tratamiento y su beneficio clínico³⁹.

Según los datos de la literatura, entre el 40-50% de las llamadas de pacientes con ictus al CICU son identificadas de forma correcta, aunque este porcentaje puede aumentar hasta el 80%, en especial cuando el interlocutor menciona la palabra “ictus” en la llamada o menciona que tiene dificultad en el lenguaje o debilidad^{49,53}. Si el CICU identifica la llamada como probable ictus, la actuación del SES será más rápida así como el traslado del paciente al centro receptor, por lo que es clave incidir en la importancia de las campañas de información poblacional para conocer los signos de alarma del ictus⁵³.

Las actividades formativas dirigidas al SES para un mejor reconocimiento de los síntomas han demostrado aumentar la tasa de pacientes que reciben tratamiento trombolítico según varias experiencias internacionales¹⁵⁴ por lo que se recomienda

revisar periódicamente los protocolos establecidos conjuntamente con las empresas de transporte sanitario y desarrollar actividades formativas a los profesionales del SES con el fin de asegurar el cumplimiento de los circuitos del CI⁵³.

En Alicante, el Servicio de Neurología del HGUA realizó durante el periodo de estudio, no solo sesiones clínicas en el propio servicio de neurología y con el resto de los equipos de neurología de la provincia, sino también con el servicio de Urgencias del HGUA. Por otra parte, se realizaron reuniones conjuntas y sesiones formativas con el CICU-SES tanto, de forma previa a la instauración del CI como una vez instaurado el mismo; además de estas reuniones regladas, se comentaban directamente los casos puntuales en los que se detectaban desviaciones del protocolo asistencial. De esta forma, observamos que durante los 3 primeros años incluidos en el estudio se incrementa progresivamente el número de activaciones de CI realizadas por el CICU-SES, además de aumentar paralelamente el número de pacientes trombolisados entre los seleccionados por el CICU. Sin embargo, en el primer semestre de 2014, se modifica esta tendencia. La explicación más plausible de este hecho, es la centralización del CICU en un único centro regional sito en Valencia a partir de mayo de 2013. A partir de esa fecha se interrumpieron tanto las sesiones formativas con el personal encargado de la atención telefónica como la posibilidad de comentar directamente los errores acontecidos en los circuitos asistenciales.

El CICU en colaboración con el SES, demostró tener un elevado valor predictivo positivo en el diagnóstico de ictus, dado que un 91,1% de los CI que llegaron al HGUA a través de esta vía fueron diagnosticados finalmente de ictus. Este porcentaje es mayor que el referido en estudios previos⁴². Desafortunadamente, no es posible conocer la sensibilidad de esta vía ya que desconocemos el número de pacientes a los que no se les diagnóstico de ictus en la evaluación por el CICU-SES padeciéndolo y que por tanto, no fueron trasladados al centro de referencia.

En cuanto a los pacientes remitidos como CI por el CICU, el 37,1% fueron finalmente trombolisados. El resto, se benefició de la atención precoz en Urgencias por parte del neurólogo de guardia, requiriendo en la mayoría de los casos su ingreso hospitalario.

En nuestro estudio, los pacientes seleccionados por el CICU suelen carecer de antecedentes de ictus, padecen ictus más graves, con mayor frecuencia presentan un origen cardioembólico y afectan mayoritariamente al sistema anterior. Este último hecho es debido por un lado a la dificultad que presenta para la población general el

reconocimiento de la sintomatología propia de los ictus vertebrobasilares y lacunares⁶¹ por lo que es menos probable que se avise al CICU, sino que se suele acudir por medios propios a Urgencias de forma más tardía. Por otra parte, el personal del SES también tiene dificultades para reconocer síntomas propios de la afectación de la circulación posterior, como son la visión doble, la ataxia o la alteración visual tal y como se ha observado en estudios previos⁴². La hoja de activación que emplea el SES en nuestra área se basa en la escala Cincinnati⁴⁷, que no incluye ninguno de estos síntomas por lo que, desde nuestro punto de vista, además de insistir en la formación acerca de este tipo de ictus sería recomendable desarrollar instrumentos que faciliten su diagnóstico.

La implantación del CI en la provincia de Alicante ha supuesto un incremento gradual en el número de pacientes que han accedido al tratamiento del ictus en una Unidad específica para el mismo y en el de pacientes que han recibido tratamiento mediante TEV. Sin embargo, la dispersión geográfica limita el acceso a este tratamiento. El número de pacientes trombolisados depende claramente de la inversa de la distancia al HGUA. Aunque la distancia “per se” es un factor incuestionable, analizando nuestros datos pensamos que el factor fundamental es que, salvo en los Hospitales de San Juan y de la Marina Baja, en el resto de los Hospitales Comarcales la mayoría de los pacientes con ictus no usan el protocolo del CI con aviso a CICU y remisión urgente a la UIC del HGUA, sino que son remitidos directamente al servicio de Urgencias del Hospital Comarcal.

Cuando un paciente procede de Urgencias de un Hospital Comarcal la posibilidad de ser tratado con TEV en la ventana terapéutica desciende, en nuestro caso, un 15,2% de los pacientes remitidos desde los Comarcales son rechazados para la TEV por exceder la ventana terapéutica.

Este retraso en el inicio del tratamiento es debido en parte a que, aunque la alerta al CICU y el posterior traslado en ambulancia han demostrado ser la vía más eficaz para el tratamiento del ictus, esta vía solo es empleada por una parte de los pacientes, según estudios previos, solo un 40-50% de los pacientes la emplean⁵². En nuestra área afortunadamente esta cifra es superior, el 59,7% de los pacientes tratados con TEV fueron seleccionados por el CICU y trasladados directamente al centro de referencia.

El retraso en el servicio de Urgencias del Hospital Comarcal se debe al tiempo necesario para el diagnóstico de sospecha de ictus, la alerta al centro de referencia de ictus y finalmente el traslado interhospitalario.

Esta cadena implica que el tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta la llegada al hospital se duplica frente al que precisan los pacientes trasladados por el SES desde cualquier punto de la provincia (140 frente a 76 minutos).

No solo se tratan menos pacientes entre los remitidos desde Urgencias de otro hospital por exceder la ventana terapéutica sino que además, estos pacientes que finalmente reciben TEV iniciarán el tratamiento trombolítico más tarde, lo cual, aumenta el número de pacientes que es necesario tratar para observar un mejor pronóstico clínico³⁹. De hecho, observamos que el 53,1% de los pacientes procedentes de Urgencias de un Hospital Comarcal son tratados por encima de la ventana terapéutica idónea de 180 minutos, mientras que esto solo ocurre en el 21,0% de los pacientes seleccionados por el CICU.

Si los pacientes procedentes de otros departamentos de salud fueran remitidos directamente al HGUA, se podría incrementar la tasa de pacientes tratados y además los pacientes iniciarían el tratamiento más precozmente, lo cual incrementaría sus expectativas de mejoría. De esta forma, se podrían reducir las diferencias geográficas en la atención sanitaria del ictus en la fase aguda.

La implementación de sistemas de conexión de Teleictus puede permitir una reducción de los tiempos asistenciales y extender el uso de la trombolisis⁸⁹⁻⁹² en especial en los casos que hayan acudido por medios propios a Urgencias de un Hospital Comarcal y cuyo traslado al CTI suponga más de 45 minutos.

En nuestro Departamento de Salud, los pacientes que acuden por cuenta propia al Servicio de Urgencias presentan un menor tiempo de llegada respecto a aquellos que son remitidos en transporte sanitario desde cualquier punto de la provincia (63 vs 76 minutos); sin embargo, el tiempo puerta-aguja es claramente superior (76 vs 56 minutos), lo cual redundaría en un mayor tiempo hasta el inicio del tratamiento trombolítico (155 vs 140 minutos).

Esto es debido al efecto pre-notificación que tiene el aviso del CICU. La alerta al centro receptor previamente a la llegada del paciente permite: asegurar la disponibilidad del equipo de ictus, revisar el historial clínico del paciente (en el caso de pacientes procedentes de la Comunidad Valenciana, en la que disponemos de historia

electrónica) y alertar a los servicios de Urgencias, Farmacia y Radiología. Varios estudios han demostrado la reducción del tiempo puerta-aguja entre 10-17 minutos en relación con el sistema de preaviso^{60,61}.

La experiencia de un centro en Finlandia, en el que se ha conseguido reducir el tiempo puerta-aguja hasta 20 minutos, indica algunos factores claves en la consecución de dicho objetivo, como son además de la pre-notificación, la obtención de muestras sanguíneas y colocación de acceso venoso durante el transporte en ambulancia, el uso de métodos de obtención inmediata de los resultados de coagulación (coagucheck) y la disponibilidad inmediata de la sala de radiodiagnóstico con el traslado directo desde la ambulancia a la sala de TC donde se inicia la TEV⁶². Muestran también, que la realización de pruebas de imagen avanzada dobla los tiempos de actuación intrahospitalaria lo cual también se ha corroborado en estudios realizados en España⁶⁴ por lo que se recomienda realizar estudios angiográficos o de solo cuando sea imprescindible.

5.2 LA TROMBOLISIS INTRAVENOSA EN EL HGUA:

Las características de los pacientes tratados en el HGUA son muy similares a las de los pacientes incluidos en el SITS-MOST³², salvo que nuestros pacientes presentaban más edad (70 vs 68) y padecían ictus más graves (NIHSS 14 vs 12).

La mediana del tiempo puerta-aguja en el HGUA es de 55 minutos, lo cual está dentro del intervalo inferior a 60 minutos recomendado por la AHA/ASA^{53,81}, aunque aún lejos de los 20 minutos a los que consiguieron reducirlo en un centro de Finlandia⁶².

En nuestro centro, a pesar de un adecuado tiempo puerta-aguja, el tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el inicio de la trombolisis es de 150 minutos, superior al del estudio SITS-MOST³². Este retraso se produce principalmente a expensas del tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta la llegada al hospital (87 minutos). Por otra parte, hay que tener en cuenta que en nuestro caso, a diferencia del estudio SITS y de acuerdo con el protocolo actualizado, hemos incluido a pacientes tratados por encima de los 180 minutos (30,4%).

El pronóstico a los 3 meses fue bueno (Rankin ≤ 2) en el 54,1% de los pacientes, un dato muy similar al referido en el SITS-MOTS. Sin embargo, la

mortalidad es mayor en nuestro estudio (18,9 vs 11,3%). Atribuimos este incremento de la mortalidad a la inclusión de pacientes mayores de 80 años y con ictus más graves, que como luego comentaremos es un factor pronóstico fundamental en la evolución de los pacientes. Por otra parte, cabe destacar que el SITS-MOST es uno de los estudios en que se describe una mortalidad más baja. En los estudios más destacados respecto a la trombolisis: NINDS, ECASS^{31,33-35}, la mortalidad ha sido similar a la descrita en nuestro caso. En 2014, se publicó en la revista *Lancet* un metaanálisis que incluía datos de los 3391 pacientes tratados con alteplasa en estudios randomizados, encontrándose una mortalidad descrita del 17,9%¹³⁶.

Detectamos hemorragia sintomática (según la definición SITS-MOST³²) en el 3,9% de los casos (10). Este porcentaje es superior al que se describió en el registro europeo SITS (1,7%)³², sin embargo, es inferior al que se describió en el estudio inicial del grupo NINDS³¹ y similar al publicado en el preciso metaanálisis mencionado previamente (3,7%)¹³⁶.

Si consideramos cualquier transformación hemorrágica (H1, H2, PH1, PH2, PHr) en nuestro estudio la padecieron menos casos que los referidos en el estudio SITS (el 15,5% vs el 17,3%).

Considerando lo anterior, la administración de alteplasa en nuestro centro es eficaz (evolución clínica) y segura (tasa de complicaciones hemorrágicas y mortalidad) si bien existe un amplio margen de mejora en especial en la reducción de los tiempos hasta el inicio del tratamiento.

5.3 FACTORES RELACIONADOS CON EL RETRASO EN EL INICIO DEL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO:

Nuestros datos demuestran que en el tratamiento del ictus, el traslado de los pacientes al hospital de referencia tras la activación del código ictus extrahospitalario con pre-notificación al centro receptor, logra que los pacientes sean tratados más precozmente. El tiempo hasta el inicio del tratamiento trombolítico no es únicamente menor que el que se emplea para tratar a pacientes que acuden inicialmente a un

Hospital Comarcal sino que incluso es inferior al que se emplea en tratar a pacientes que acuden directamente a la puerta de Urgencias.

La atención previa en Urgencias de un Hospital Comarcal es uno de los factores que implica un mayor retraso en el inicio del tratamiento trombolítico.

En nuestro caso, cabe destacar que se retrasó más el inicio del tratamiento en 2012, cuando se extendió la ventana terapéutica. Como ya se ha demostrado con anterioridad, la percepción de que se dispone de más tiempo disminuye la sensación de urgencia y retrasa finalmente el inicio del tratamiento^{57,58}.

Al igual que se ha evidenciado previamente⁵⁹, en nuestro estudio observamos que la trombolisis en pacientes que padecen ictus del territorio vertebrobasilar se inicia más tarde, con toda probabilidad por la mayor dificultad para el reconocimiento de su sintomatología tanto por los pacientes como por los servicios de Urgencias.

Aunque en estudios previos se ha evidenciado un mayor retraso en el inicio del tratamiento en horario no laboral⁸⁰, no ha sido así en nuestro caso, posiblemente gracias al hecho de que durante el periodo de estudio, el personal que ha realizado las guardias ha sido de la propia plantilla del Servicio de Neurología por lo que ha seguido las sesiones formativas de actualización, revisión del protocolo y de los tiempos de actuación.

A diferencia de estudios previos⁵⁵, no hemos detectado diferencias en cuanto al retraso en el inicio de la TEV en relación con la edad, el sexo ni ninguno de los factores de riesgo vascular. Aunque previamente se consideraba que los ictus más graves eran tratados de forma más precoz, en nuestro caso, al igual que ocurre en estudios más recientes^{55,59}, no se confirma dicha hipótesis.

5.4 FACTORES ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO:

Como era predecible, los pacientes con una mayor gravedad inicial presentaron un peor pronóstico a los 3 meses. Por otra parte, los casos en los que se observaron datos de isquemia precoz en el estudio de neuroimagen realizado en Urgencias,

también presentaron peor pronóstico, dado que este hallazgo traduce el edema citotóxico propio de los infartos más extensos⁹⁷.

En nuestro estudio destaca que la glucemia en el momento de la admisión, no así el antecedente de diabetes, es un factor independiente de mal pronóstico así como de transformación hemorrágica.

El peor pronóstico funcional asociado a la hiperglucemia también se ha evidenciado en estudios previos^{122,123}. La hiperglucemia se detecta en el 30-50% de los ictus agudos, en muchas ocasiones sin un diagnóstico previo de diabetes¹⁵⁵. Los mecanismos por los que la hiperglucemia puede empeorar el pronóstico son varios. Entre ellos destaca que facilita el desarrollo de acidosis en el área de penumbra isquémica, de forma que favorece el paso de tejido hipoperfundido a isquémico^{122,156,157}. Por otra parte, en estudios previos en ratas se ha observado que la hiperglucemia disminuye la actividad fibrinolítica del plasma, aumenta los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y disminuye la actividad del tPA¹⁵⁸. Ante esta evidencia, se han evaluado el tratamiento intensivo con insulina en la fase precoz en los casos en que la glucemia estaba elevada (≥ 126 mg/dL) pero no ha demostrado ser eficaz¹⁵⁹.

La transformación hemorrágica condiciona un mal pronóstico funcional, fundamentalmente la TH sintomática, ya que observamos que todos los pacientes que la padecieron un mal pronóstico funcional y una muy elevada mortalidad, de acuerdo con lo descrito previamente. Los que presentaron cualquier transformación hemorrágica, también presentaron peor pronóstico, aunque no fue tan infausto¹⁵⁰.

A diferencia de otros estudios previos⁷⁶⁻⁷⁸, no hemos evidenciado un peor pronóstico en los pacientes tratados fuera del horario laboral. Esto es, con toda probabilidad debido a que tal y como se ha comentado en el punto anterior, el personal responsable de la atención neurológica durante las guardias pertenece también a la plantilla del Servicio de Neurología, por lo que no es de prever que existan diferencias en la actitud terapéutica.

En algunos estudios, se ha demostrado que la activación del CI extrahospitalario permite no solo reducir los tiempos de asistencia, sino también, favorece la recuperación funcional a largo plazo¹⁵¹. Los resultados de nuestro trabajo sugieren también que ser trasladado por el CICU-SES y por tanto, tratado más precozmente, mejora el pronóstico funcional aunque, al igual que en otros centros

españoles que han publicado sus datos¹⁵² estas diferencias no hayan alcanzado un nivel significativo. Es probable que un estudio que incluya más pacientes pueda demostrar esta asociación independientemente de la diferente gravedad inicial de los pacientes.

Es destacable que, a pesar de que los pacientes que acudieron vía CICU padecían ictus manifiestamente más graves y de gran vaso, ambos factores de mal pronóstico, presentaron una evolución similar a los otros pacientes con ictus menos severos atendidos por las otras vías. Este efecto es probablemente debido a que los pacientes que siguieron la vía CICU se beneficiaron de una atención neurológica precoz.

5.5 FACTORES ASOCIADOS A LA TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA:

En nuestro estudio, los factores que se asocian a la transformación hemorrágica son la severidad del ictus, la presencia de FA, el antecedente de cardiopatía isquémica y la hiperglucemia.

La severidad del ictus medida por la escala NIHSS se asocia al riesgo de transformación hemorrágica en nuestro estudio, al igual que publicó el grupo NINDS posteriormente¹¹⁸.

Observamos que la fibrilación auricular aumenta el riesgo hemorrágico dada su asociación al ictus cardioembólico. La relación del ictus cardioembólico con la transformación hemorrágica es secundaria a su propensión a provocar oclusiones arteriales de gran vaso en ausencia de colaterales, lo cual aumenta el área de isquemia y por tanto, el riesgo de TH¹¹⁷. En nuestro estudio, no hemos demostrado la asociación entre el ictus cardioembólico y el mal pronóstico. Esto puede ser debido a que al realizar la clasificación etiológica de los ictus de pacientes que presentan fibrilación auricular, algunos hayan sido catalogados como ictus de origen indeterminado por coexistencia de factores etiológicos o incluso como infartos lacunares de forma que la etiología cardioembólica puede quedar infrarepresentada.

Las personas con cardiopatía isquémica crónica presentaron transformación hemorrágica con mayor probabilidad. No hay datos en la literatura acerca de esta

asociación. El mecanismo es incierto, aunque puede que esté en relación con una mayor probabilidad de insuficiencia cardíaca y de riesgo de arritmias. También podría contribuir que, al tratarse de pacientes de alto riesgo cardiovascular, se reinicie precozmente el tratamiento antiagregante y/o anticoagulante.

La hiperglucemia se asocia a la transformación hemorrágica después del tratamiento trombolítico, incluso en pacientes no diabéticos¹²¹. Los efectos deletéreos de la hiperglucemia son secundarios al estado de procoagulabilidad que induce, aumentando por tanto el área isquémica, y probablemente al incremento de la metaloproteinasa de la matriz 9, marcador de la alteración de la integridad de la barrera hematoencefálica con la consiguiente propensión a la transformación hemorrágica^{121,122,160,161}.

Al igual que se objetiva en el estudio NINDS¹¹⁸ no hemos evidenciado diferencias significativas en la edad como factor de riesgo de transformación hemorrágica. Sin embargo, en un metaanálisis de 55 estudios¹⁶² sí que se objetivó que los pacientes de más de 80 años tenían más riesgo de transformación hemorrágica.

La presencia de signos de isquemia precoz en la TC de Urgencias (pérdida de la diferenciación sustancia blanca-gris, hipodensidad parenquimatosa y compresión de los espacios de LCR) no se relacionó con la transformación hemorrágica en nuestro estudio. En los estudios previos la relación entre estos signos y la transformación hemorrágica se ha mostrado inconsistente especialmente en los ictus de menos de 3 horas de evolución¹¹⁸; sin embargo, en ictus de 3-6 horas de evolución, incluidos en el ECASS-II, la presencia de signos precoces de isquemia sí que se relacionó con la transformación hemorrágica¹¹⁹.

En nuestro trabajo, no observamos un aumento de transformación hemorrágica en los pacientes tratados por encima de los 180 minutos respecto a los tratados precozmente, lo cual es consistente con los estudios comparativos entre pacientes tratados en ventanas precoces (< 3 horas) o tardías (> 3 horas) en los que no se muestran cambios significativos en la tasa de transformación hemorrágica^{118,119,163}.

No hemos evidenciado ninguna relación entre la vía de llegada del paciente y el riesgo de transformación hemorrágica; tampoco hemos observado asociación entre la transformación hemorrágica y el consumo previo de antiplaquetarios y/o anticoagulantes o la insuficiencia renal.

5.6 REPERCUSIÓN DEL PROCESO DE APRENDIZAJE :

Desde el inicio de la aplicación del CI en el HGUA se instauró un protocolo de recogida de datos, que incluía todos los indicadores fundamentales con el objetivo de una evaluación del proceso y un plan de mejora continua, que se ha aplicado rigurosamente, tomando las medidas correctoras oportunas, incluyendo sucesivos cambios en el propio protocolo.

El efecto fundamental de la experiencia adquirida en la aplicación del tratamiento trombolítico ha sido la reducción del tiempo puerta-aguja en 31 minutos en los 4 años de experiencia (de 70 minutos en 2011 a 39 minutos en 2014), es decir en los tiempos de los procedimientos intrahospitalarios.

Esta reducción se debe a tres factores principales:

1. La adquisición de experiencia en el proceso por parte de los neurólogos del Servicio
2. Las medidas organizativas dentro del propio Servicio para la atención del ictus agudo
3. La revisión y mejora de los protocolos de actuación conjunta del HGUA para la trombolisis en el ictus isquémico agudo, en cuya elaboración intervienen no solo el Servicio de Neurología sino también los servicios de Urgencias, Radiodiagnóstico, Farmacia y Análisis clínicos

Una muestra de este proceso de revisión continua e intento de mejora es que en el último año del periodo de estudio, se implantaron cambios en el protocolo de acuerdo con la evidencia científica⁵³ que han contribuido a disminuir el tiempo puerta aguja. Estos consisten en iniciar el tratamiento trombolítico únicamente con 3 datos imprescindibles: la exploración neurológica, la TC de cráneo simple y una glucemia basal. El resto de las pruebas: hemostasia, hemograma, bioquímica y el electrocardiograma son revisables una vez iniciado el tratamiento, salvo que se sospeche que exista patología sistémica de base o que se siga tratamiento anticoagulante con anterioridad. Por otra parte, siempre que es posible, se inició el tratamiento trombolítico en la sala de Urgencias, o incluso en la sala de Radiología, antes del traslado a la Unidad de Ictus.

La mejoría de los tiempos puerta-aguja no se acompañó de una reducción significativa del tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el inicio del tratamiento. Como hemos comentado previamente, este hecho es debido a que paulatinamente se han tratado más pacientes remitidos desde Urgencias de un Hospital Comarcal, siendo ésta la vía que más retraso implica.

Por otra parte, en 2012 el tiempo hasta el inicio de tratamiento trombolítico fue especialmente prolongado (164 minutos, frente a 150 minutos en 2011, 144 minutos en 2013 y 143 minutos en 2014). Este retraso fue debido a que en dicho año se aumentó la ventana terapéutica de 3 a 4,5 horas, de acuerdo con la evidencia científica, que mostraba el beneficio, aunque menor, de la administración de la alteplasa en este intervalo de tiempo¹⁶³. De esta forma, se pudo tratar a pacientes con ictus que llegaron al hospital con más de 3 horas de evolución y que previamente habrían sido excluidos

Sin embargo, se produjo un efecto paradójico, ya descrito previamente: se tardó más en tratar a los pacientes que habían llegado antes, ya que, al ampliar la ventana terapéutica, disminuyó la percepción de urgencia por parte del personal^{57,58}. De hecho, es en 2012 cuando se trata a más pacientes por encima de la ventana terapéutica idónea de los 180 minutos (42,1 %).

Al analizar de forma periódica los datos recogidos y detectar esta tendencia, decidimos corregirla aplicando limitaciones a la extensión de la ventana, y así en el año 2013, incluimos en el protocolo las restricciones a la ampliación de la ventana de 3 a 4,5 horas de acuerdo con los criterios del estudio ECASS III³³ y con las recomendaciones publicadas ese mismo año de la AHA/ASA⁵³, de forma que quedaron finalmente excluidos de esta ventana extendida los pacientes en los que se consideró que existía un alto riesgo hemorrágico y un bajo beneficio potencial: pacientes mayores de 80 años, los que seguían tratamiento anticoagulante con anterioridad independientemente del INR, los que eran diabéticos y habían presentado un ictus previamente y los que padecían un ictus muy grave (NIHSS > 25).

A pesar de la experiencia adquirida, no hemos objetivado cambios en el pronóstico a los 3 meses ni en el riesgo de transformación hemorrágica en el periodo estudiado. Esto es probablemente debido a que el posible beneficio de la reducción del tiempo puerta-aguja se ha visto enmascarado por el aumento del tiempo de llegada y, por tanto, del tiempo hasta el inicio del tratamiento, que es el tiempo fundamental en este proceso.

Creemos importante destacar que, a medida que han transcurrido los años de estudio, se ha incrementado considerablemente el número de pacientes tratados con ictus vertebrobasilar (un 6,7% en 2011 vs el 20,6% en 2014). Atribuimos este incremento a la formación específica que hemos realizado con el personal del SES y del Servicio de Urgencias del HGUA al respecto.

En los años de estudio destaca el incremento de pacientes a los que se diagnostica fibrilación auricular durante su ingreso desde un 5,8% a un 34,3%. Es indudable que la monitorización cardíaca es crucial en la detección de fibrilación auricular y otras complicaciones cardiológicas^{7,10}. Por ello, cuando ha sido posible, ésta se ha prolongado más allá de las primeras 24 horas requeridas por la AHA/ASA⁵³, incluso hasta una semana cuando la sospecha del neurólogo de que existía una fibrilación auricular paroxística patogénica era elevada por las características del ictus⁸. Tanto la fibrilación auricular paroxística como la permanente tienen un riesgo similar de provocar un ictus¹⁶⁴ y, habitualmente, aquella que se detecta mediante la monitorización prolongada tras padecer un ictus es, en más del 90% de los casos, asintomática¹¹.

5.7 PROPUESTAS DE MEJORA:

Cualquier medida que permita acelerar el proceso diagnóstico y terapéutico en el ictus contribuirá a mejorar su pronóstico. Por ello, las campañas poblacionales dirigidas a reconocer la sintomatología propia del ictus son fundamentales así como la formación de los médicos y el personal de enfermería de Atención Primaria. Es primordial educar a estos primeros eslabones asistenciales en la necesidad de que se alerte al CICU ya que éste iniciará el circuito asistencial correspondiente. La reducción de los tiempos asociada a la activación por el CICU refuerza la necesidad de potenciar esta vía de activación y evitar que los pacientes acudan por medios propios al hospital.

Los pacientes de las áreas geográficas más alejadas, como la Marina Alta o Alcoy, plantean un problema especial. La experiencia en el tratamiento de estos pacientes nos dice que, cuando por la celeridad del aviso al CICU, pueden llegar dentro del rango temporal a la UIC del HGUA, los resultados son buenos, comparables

a los de pacientes de cualquier otra procedencia, por lo que éste debería ser un mecanismo prioritario ya que contribuye a disminuir la inequidad geográfica en la atención sanitaria. Solamente los que no pudiesen llegar al HGUA en el tiempo límite deberían acudir al servicio de Urgencias del Hospital Comarcal donde, mediante un Equipo local de Ictus o mediante Teleictus conectado con la UIC se procediese a la evaluación y aplicación de los tratamientos protocolizados. Es recomendable que la implantación del sistema de Teleictus vaya acompañada de la formación del personal de Urgencias para reducir al máximo los tiempos de atención.

El trabajo del CICU y del personal del SES contribuye a disminuir la inequidad geográfica en la atención sanitaria dado que se incrementan las tasas de tratamiento trombolítico independientemente de la procedencia de los pacientes, por lo que la formación continua de su personal así como la de los propios neurólogos debe ser prioritaria. La estabilidad del sistema organizativo y de las plantillas que lo conforman podría contribuir a asegurar el beneficio de los programas formativos. Por otra parte, la mayor proximidad geográfica del CICU permitiría un seguimiento estrecho de los circuitos de atención.

Mejorar la tasa de tratamiento no va a depender de extender la ventana terapéutica sino de conseguir que los pacientes lleguen antes. Dado que el beneficio esperado del tratamiento es inversamente proporcional al retraso en su administración se debe prestar especial atención a no retrasar su inicio debido a esta ventana extendida

Es recomendable el empleo de escalas pre-hospitalarias de ictus por parte del personal del SES, aunque se deberían implementar nuevos instrumentos que permitan una mejoría en el diagnóstico de los ictus vertebrobasilares. Por otra parte, se debe evaluar la sensibilidad en la detección del ictus por parte del CICU-SES, con el fin de determinar cuáles son los factores que favorecen o dificultan el diagnóstico del ictus.

Se deben aplicar estrictamente los criterios de selección para la trombolisis en aquellos pacientes que presenten factores predisponentes a un peor pronóstico: ictus más severos, con datos precoces de isquemia en el estudio de neuroimagen o hiperglucemia en el momento de su admisión. En estos casos se debe mantener una especial atención para atender precozmente las complicaciones.

El reconocimiento de los pacientes con alto riesgo de TH como son aquellos con ictus más severos, fibrilación auricular o hiperglucemia motivará una vigilancia

estrecha con el fin de detectar tempranamente la posible transformación. En estos casos, es recomendable además demorar el inicio de cualquier terapia anticoagulante como prevención secundaria.

Existe todavía un gran margen para reducir los tiempos tiempos puerta-aguja. Para ellos, es necesario realizar las mínimas exploraciones complementarias antes del inicio del tratamiento. Por otra parte, sería recomendable el empleo de herramientas como el “Coagucheck” o implementar cambios como es la preparación de la alteplasa “in situ” por el propio neurólogo. Siempre que sea posible, el tratamiento debería iniciarse en la sala de Urgencias, antes del traslado a la Unidad de Ictus.

Sería una obviedad comentar que el ictus de mejor pronóstico es aquél que no se produce. Y es bien sabido, que las medidas de tratamiento de los factores de riesgo para el ictus han demostrado ampliamente su efectividad en la literatura científica¹⁶⁵. La prevención primaria es fundamental dado que en el 77% de los pacientes que padecen un ictus agudo, se trata de su primer episodio¹⁶⁶.

En el caso de la fibrilación auricular tenemos la oportunidad de mejorar la prevención primaria, dado que en muchos casos se conoce de su existencia antes de que se manifieste con un ictus. En nuestro estudio existen 28 personas (10,5%) que estaban diagnosticadas previamente de fibrilación auricular y no seguían ningún tratamiento anticoagulante como prevención primaria, a pesar de reunir los criterios para su recomendación ($CHA_2DS_2VASc \geq 2$).

Finalmente, las autoridades sanitarias tienen la capacidad operativa de tomar decisiones para la mejora del proceso. El Plan del Ictus de la Comunidad Valenciana⁹⁵ se inició en 2011 y ha sido un elemento extraordinariamente positivo en la atención a los pacientes con ictus agudo en nuestra Comunidad. Sería momento de conocer todos los datos de los indicadores que se recogen en este Plan, como la incidencia de ictus, métodos de activación, porcentaje de pacientes tratados y pronóstico de toda la Comunidad Valenciana, analizarlos y tomar las medidas políticas y organizativas que permitan mejorar el proceso, a todos los niveles, especialmente en lo que se refiere a los tiempos extrahospitalarios que hemos comentado.



6. CONCLUSIONES





6. CONCLUSIONES:

1. La implantación del CI permite tratar a más pacientes y limita las consecuencias de la inequidad en la atención sanitaria secundaria a la dispersión geográfica.
2. Tras la implantación del CI provincial en 2011, objetivamos que el tratamiento con TEV en el HGUA se administra dentro de los intervalos terapéuticos recomendados y de forma eficaz y segura.
3. Los pacientes remitidos por el CICU reciben el tratamiento trombolítico 40 minutos antes en comparación con los pacientes atendidos en hospitales comarcales y 17 minutos antes que los que acuden al hospital por medios propios, por tanto el traslado por el CICU es la vía que supone una mayor rapidez en el inicio del tratamiento trombolítico y es la que debería ser potenciada.
4. Los pacientes con ictus vertebrobasilares son atendidos con un retraso muy superior a los pacientes con ictus carotídeos. Las características clínicas de los ictus de este territorio dificultan su reconocimiento como tal por la población y personal de los servicios de emergencia por lo que son necesarias medidas formativas específicas sobre este tipo de ictus.
5. Los factores que se asocian a un mal pronóstico a los 3 meses son: la gravedad inicial del ictus, la presencia de datos precoces de isquemia en el estudio de neuroimagen, la hiperglucemia basal y la transformación hemorrágica.
6. Aunque el traslado por el CICU y la mayor rapidez en el inicio del tratamiento parecen asociarse a un mejor pronóstico, esta asociación no ha sido significativa. No obstante, los datos sugieren fuertemente el efecto beneficioso del traslado por el CICU fundamentalmente por la disminución del tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el inicio de la TEV que supone, ya que el pronóstico de los pacientes trasladados vía CICU, que presentaban una gravedad muy superior obtuvieron un pronóstico similar al de los pacientes menos graves trasladados por otros medios.

7. Los factores que se asocian a la transformación hemorrágica son: la severidad del ictus, la presencia de fibrilación auricular, el antecedente de cardiopatía isquémica crónica y la hiperglucemia.
8. La aplicación de un protocolo de actuaciones en el ictus agudo (CI intrahospitalario) con indicadores del proceso y un plan de mejora continua del procedimiento ha permitido disminuir el tiempo puerta-aguja de forma considerable y sostenida a lo largo de estos años.
9. La monitorización prolongada en casos seleccionados ha permitido mejorar la detección de eventos cardiológicos que pueden estar además en relación con la etiopatogenia del ictus.
10. El tiempo pre-hospitalario no ha disminuido e incluso ha tendido a aumentar en los últimos años, especialmente por el retraso en los pacientes que han sido atendidos inicialmente en los servicios de Urgencias de los Hospitales Comarcales y remitidos con posterioridad al HGUA.
11. Del análisis de nuestra experiencia las propuestas de mejora deberían incidir en :
 - 11.1 Realizar campañas poblacionales, del personal de enfermería y de los médicos de Atención Primaria, de forma regular y continuada que mejoren el reconocimiento del ictus y la activación del transporte sanitario.
 - 11.2 Promover la formación continuada del personal del SES, de urgencias y de los propios neurólogos en la actuación ante el CI.
 - 11.3 Optimizar el traslado sanitario de forma que los pacientes sean trasladados inicialmente a un centro con UI.
 - 11.4 A nivel intrahospitalario, reducir los tiempos puerta-aguja mediante medidas como son: preparar la alteplasa “in situ” por parte del neurólogo o implementar el uso del “Coagucheck”.

- 11.5** Protocolizar las actuaciones con los hospitales dependientes de la UI del HGUA, especialmente con los más alejados, favoreciendo el traslado vía CICU cuando los tiempos sean adecuados o implementando los planes concretos, protocolizados y con indicadores fiables que permitan evaluar y mejorar continuamente el proceso.
- 11.6** Reevaluar periódicamente la atención prestada, con especial atención a los tiempos empleados en el inicio del tratamiento y la morbilidad asociada, con la consiguiente implementación de las medidas correctoras.





7. BIBLIOGRAFÍA

1. Arboix A, Díez J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J. por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science; 2006.p.1-20.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992;339:342-4.
3. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006;13:581-98.
4. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*. 2009;40:1557-63.
5. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al; for the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-9.
6. Wolfe CD, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, et al. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. *Stroke*. 2000;31:2074-9.
7. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007;38(11):2935-40.
8. The STroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology*. 2007;69:546-554.
9. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342:1255-1262.
10. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*. 2012;43:2689-2694.
11. Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke*. 2012;43:2788-2790.
12. Tebé C, Abilleira S, Ridao M, Espallargues M, Salas T, Bernal-Delgado E y Atlas VPM. Atlas de variaciones en el manejo de la enfermedad Cerebrovascular isquémica. Atlas de variaciones en la práctica médica. 2013;5(1):391-412.
13. López-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Prevalence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona. *Rev neurol*. 1995;26(123):1081-6.
14. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, et al. The estimated incidence and case fatality rate of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in 2002 in Catalonia. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):573-80.

15. Alzamora MT, Sorribes M, Heras A, Vila N, Vicheto M, Fores R, et al. Ischemic stroke incidence in Santa Coloma de Gramenet (ISISCOG), Spain. A community-based study. *BMC Neurol.* 2008;8:5.
16. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Claveria LE. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke.* 1996;27(4):667-71
17. Matías-Guiu, Oltra A, Falip R, Martin R, Galiano L. Occurrence of transient ischemic attacks in Alcoy: descriptive epidemiology. *Neuroepidemiology.* 1994;13(1-2):34-9
18. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sanchez R, Barbera G, Fuentes B, Fernandez-Perez C, et al. Incidence of strokes in Spain. Methodological foundations of the Iberictus study. *Rev Neurol.* 2008;47(12):617-23
19. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003; 34:1571-1572.
20. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke.* 1977;8:51-57.
21. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E; for the Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke.* 1995;26:2233-2237.
22. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2007;17(4):CD000197.
23. Díez Tejedor E, Fuentes B. Acute care of brain infarction. Do stroke units make the difference?. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(S1):31-39.
24. Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Donaldson N, Swift CG. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled study of stroke unit, stroke team and domiciliary management of stroke. *Lancet.* 2000;356:894-899.
25. Fuentes B, Díez-Tejedor E, Lara M, Frank A, Barreiro P. Organización asistencial en el cuidado del ictus. Las unidades de ictus marcan la diferencia. *Rev Neurol* 2001; 32:101-106.
26. Fuentes B, Díez-Tejedor E, Ortega-Casarrubios MA, Martínez P, Lara M, Frank A. Consistency of the benefits of stroke units over years of operation: an 8-year effectiveness analysis. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:173-179.
27. Cadilhac DA, Ibrahim J, Pearce DC, Ogden KJ, McNeill J, Davis SM, et al, for the SCOPES Study Group. Multicenter Comparison of Processes of Care Between Stroke Units and Conventional Care Wards in Australia. *Stroke* 2004; 35: 1035-1040.
28. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM and Keyser JD. Admitting Acute Ischemic Stroke Patients to a Stroke Care Monitoring Unit Versus a Conventional Stroke Unit: A Randomized Pilot Study. *Stroke* 2003; 34: 101-104.
29. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, and Quaglini S. Role of Monitoring in Management of Acute Ischemic Stroke Patients. *Stroke* 2003; 34: 2599-2603.

30. Randolph S, Marshall, MS. Progress in intravenous thrombolytic therapy for acute stroke. *JAMA Neurol.* 2015;72(8):928-34.
31. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa Stroke group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med.* 1995; 333:1581-1587.
32. 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.* Jan 27 2007;369(9558):275-282.
33. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al, for the ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–29.
34. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
35. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
36. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S; Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators. The rtPA (alteplase) 0-to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke* 2000;31:811–816.
37. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS Study: a randomized controlled trial: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019–2026.
38. Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA Stroke Study. *Neurology* 2000;55:1649-1655.
39. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: The design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke Initiative. *Stroke.* 2011; 42:2983-9.
40. Door-To-Needle Time and the proportion of patients receiving intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013; 44:3249-3253.
41. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke.* 2007;38(3):948-954
42. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-30.

43. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306
44. Abilleira S, Lucente G, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Gallofre M. Patient related features associated with a delay in seeking care after stroke. *Eur J Neurol* 2011;18 (6): 850-856.
45. Addo J, Ayis S, Leon J, Rudd AG, McKeivitt C, Wolfe CD. Delay in presentation after an acute stroke in a multiethnic population in South London; the South London Stroke register. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(3): e001685.
46. Lecouturier J, Rodgers H, Murtagh MJ, White M, Ford GA, Thomson RG. Systematic review of mass media interventions designed to improve public recognition of stroke symptoms, emergency response and early treatment. *BMC Public Health*. 2010;10:784.
47. Khotari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati prehospital stroke scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med*. 1999;33(4):373-378.
48. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke*. 2003; 34(1):71-76.
49. Jones SP, Carter B, Ford GA, Gibson JM, Leathley MJ, McAdam JJ, et al; ESCORTT group. The identification of acute stroke: an analysis of emergency calls. *Int J Stroke*. 2013;8(6):408-12.
50. Castillo J, Vivancos-Mora J, investigadores del grupo EPICES. Hospital arrival times and delay before acute stroke patients receive neurological care. Analysis of a National multicenter registry: EPICES registry (II). *Rev Neurol*. 2012;54(8):461-467.
51. Castillo J, Davalos A, Martínez-Vila E. Latent periods in attending patients with acute cerebrovascular disease. A multicenter study. *Rev Neurol*. 1996;24(128):427-430.
52. Kamel H, Navi BB, Fahimi J. National trends in ambulance use by patients with stroke 1997-2008. *JAMA*. 2012;307(10):1026-1028.
53. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. 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.
54. Cramer SC, Stradling D, Brown DM, Carillo-Nunez IM, Ciabarra A, Cummings M et al. Organization of a United States county system for comprehensive acute stroke care. *Stroke* 2012 Apr;43(4):1089-1093.
55. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV et al. Timeliness of tissue type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation*. 2011;123(7):750-758.
56. Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM et al. The "golden hour" and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in > 30000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*. 2010;41(7):1431-1439.

57. Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, Willeit J, Matosevic B, Seyfang L et al. Stroke thrombolysis: having more time translates into delayed therapy: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke*. 2010;41(9):2001-2004.
58. Mikulik R, Kadlecova P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Svirgelj V et al. Factors influencing in-hospital delay in treatment with intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2012;43(6):1578-1583.
59. Sarraj A, Medrek S, Albright K, Martin-Schild S, Bibars W, Vahidy F, et al. Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *Int J Stroke*. 2015;10(5):672-8
60. Kim SK, Lee SY, Bae HJ, Lee YS, Kim SY, Kang MJ, et al. Pre-hospital notification reduced the door-to-needle time for iv t-PA in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2009;16:1331–1335.
61. Jamsheed A, Smith E. Prenotification and other factors involved in rapid tPA Administration. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(7):337.
62. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tattisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012;79(4):306-313.
63. Sattin JA, Olson SE, Liu L, Raman R, Lyden PD. An expedited code stroke protocol is feasible and safe. *Stroke*. 2006;37(12):2935-2939.
64. Iglesias Mohedano AM et al. Identificación de los factores que influyen en el retraso intrahospitalario del inicio de trombolisis intravenosa en el ictus agudo en un hospital terciario. *Neurologia*. 2015.<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.12.004>
65. Singer OC, Hamann GF, Misselwitz B, Steinmetz H, Foerch C; Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen: Time trends in systemic thrombolysis in a large hospital-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:316–321.
66. Van Dishoeck AM, Dippel D, Dirks M, Looman D, Mackenbach J, Steyerberg. Measuring Quality Improvement in Acute Ischemic Stroke Care: Interrupted Time Series Analysis of Door-to-Needle Time E. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014;4:149–155.
67. Fassbender K, Balucani C, Walter S, Levine S, Haass A, Grotta J. Streamlining of prehospital stroke management: the golden hour. *Lancet Neurol*. 2013;12:585-596.
68. Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kase CS, Brand FN, McGuirk JM, D'Agostino RB. Temporal patterns of stroke onset. The Framingham Study. *Stroke*. 1995;26:1343–1347.
69. Argentino C, Toni D, Rasura M, Violi F, Sacchetti ML, Allegretta A, et al. Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. *Stroke*. 1990;21:387–389.
70. Manfredini R, Gallerani M, Portaluppi F, Salmi R, Fersini C. Chronobiological patterns of onset of acute cerebrovascular diseases. *Thromb Res*. 1997;88:451–463.

71. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a metaanalysis. *Stroke*. 1998;29:992–996.
72. Manfredini R, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, la Cecilia O, Maria Malagoni A, et al. Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. *Chronobiol Int*. 2005;22:417–453.
73. Sacco S, Toni D, Bignamini AA, Gensini GF, Toso V, Cimminiello C, et al; SIRIO Study Investigators and Italian Stroke Forum. Acute stroke admission and diagnostic procedures according to the hour and day of onset: the SIRIO collaborative data. *Eur Neurol*. 2009;61:100–106.
74. Turin TC, Kita Y, Murakami Y, Murakami Y, Rumana N, Sugihara H, et al; Takashima Stroke Registry. Increase of stroke incidence after weekend regardless of traditional risk factors: Takashima Stroke Registry, Japan, 1988–2003. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24:328–337
75. Anderson N, Feigin V, Bennett D, Broad J, Pledger M, Anderson C, et al. Diurnal, weekly, and seasonal variations in stroke occurrence in a population-based study in Auckland, New Zealand. *N Z Med J* 2004;117:U1078.
76. Saposnik G, Baibergenova A, Bayer N, Hachinski V. Weekends: a dangerous time for having a stroke? *Stroke*. 2007;38:1211–1215.
77. Reeves MJ, Smith E, Fonarow G, Hernandez A, Pan W, Schwamm LH; GWTG-Stroke Steering Committee & Investigators. Off-hour admission and in-hospital stroke case fatality in the get with the guidelines-stroke program. *Stroke*. 2009;40:569–576
78. Fang J, Saposnik G, Silver FL, Kapral MK; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Association between weekend hospital presentation and stroke fatality. *Neurology*. 2010;75:1589–1596.
79. Albright KC, Raman R, Ernstrom K, Halleivi H, Martin-Schild S, Meyer BC, et al. Can comprehensive stroke centers erase the 'weekend effect?'. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:107–113.
80. Lorenzano S, Ahmed N, Tatlisumak T et al. Within day and weekly variations of thrombolysis in acute ischemic stroke: Results from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis register. *Stroke*. 2014;45:176-184.
81. Acker JE, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, et al. Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke*. 2007;38(11):3097-3115.
82. Baldereschi M, Piccardi B, Di Carlo A, Lucente G, Guidetti D, Consoli D, et al. Relevance of prehospital stroke code activation for acute treatment measures in stroke care: a review. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(3):182-190.
83. Reiner-Deitemyer V, Teuschl Y, Matz K, Reiter M, Eckhardt R, Seyfang L, et al. Helicopter transport of stroke patient and its influence on thrombolysis rates: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke*. 2011;42(5):1295-1300.

84. LaMonte MP, Bahouth MN, Magder LS, Alcorta RL, Bass RR, Browne BJ, et al. A regional system of stroke care provides thrombolytic outcomes comparable with the NINDS stroke trial. *Ann Emerg Med* 2009;54(3):319-327.
85. Lahr MM, Luijckx GJ, Vroomen PC, van der Zee DJ, Buskens E. Proportion of patients treated with thrombolysis in a centralized versus a decentralized acute stroke care setting. *Stroke*. 2012;43(5):1336-1340.
86. Qureshi AI, Chaudhry SA, Rodriguez GJ, Suri MF, Lakshminarayan K, Ezzeddine MA. Outcome of the "Drip-and-Ship" Paradigm among Patients with acute Ischemic Stroke: Results of a Statewide Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2012;(2):1-8.
87. Tekle WG, Chaudhry SA, Hassan AE, Rodríguez GJ, Suri MF, Qureshi AI. Drip-and-ship thrombolytic treatment paradigm among acute ischemic stroke patients in the United States. *Stroke*. 2012;43(7):1971-1974.
88. Sheth KN, Smith EE, Grau-Sepulveda MV, Kleindorfer D, Fonarow GC, Schwamm LH. Drip and ship thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: use, temporal trends, and outcomes. *Stroke*. 2015;46(3):732-9.
89. Audebert HJ, Schultes K, Tietz V, Heuschmann PU, Bogdahn U, Habertl RL, et al. Long term effects of specialized stroke care with telemedicine support in community hospitals on behalf of the Telemedical Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS). *Stroke*. 2009;40(3):902-908.
90. Schwamm LH, Holloway RG, Amarenco P, Audebert HJ, Bakas T, Chumbler NR, et al. A review of the evidence for the use of telemedicine within stroke systems of care; a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40(7):2616-2634.
91. Sairanent T, Soinila S, Nikkanen M, Rantantien K, Mustanoja S, Farkkila M, et al. Two years of Finnish Telestroke: thrombolysis at spokes equal to that at the hub. *Neurology*. 2011;76(13):1145-1152.
92. Meyer BC, Raman R, Hemmen T, Obler R, Zivin JA, Rao R, et al. Efficacy of site-independent telemedicine in the STRoKE DOC trial: a randomized, blinded, prospective study. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):787-795.
93. Zhai YK, Zhu WJ, Hou HL, Sun DX, Zhao J. Efficacy of telemedicine for thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Telemed Telecare*. 2015;21(3):123-30.
94. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Disponible en: www.msssi.gob.es/organizacion/sns/.../docs/EstrategiaIctusSNS.pdf
95. Plan de atención al ictus en la Comunidad Valenciana;2011. Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.382-2011.pdf>
96. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*.1990;14(2):330-46.
97. Somford DM, Marks MP, Thijs VN, Tong DC. Association of early CT abnormalities, infarct size, and apparent diffusion coefficient reduction in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(6):933-8.
98. Álvarez Sabín J. Escalas de valoración. En: Castillo J., Álvarez Sabín J., Martí-Vilalta J.L., Martínez Vila E., Matías-Guiu J., editores. Manual de enfermedades vasculares cerebrales. Barcelona: Prous Science, Barcelona 1999. p. 71-79.
99. Wade DT, Hewer RL. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1987;50:177-182

100. Quinn TJ1, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Exploring the reliability of the modified rankin scale. *Stroke*. 2009;40(3):762-6.
101. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, et al. Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke*. 2011;42(8):2276-9. .
102. Dennis M, Mead G, Doubal F, Graham C. Determining the modified Rankin score after stroke by postal and telephone questionnaires. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):851-3.
103. Arboix J, Álvarez Sabin J, Soler L, por el comité ad hoc del Grupo de estudio de las enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad española de neurología. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor, E, editor. Guía para el tratamiento y prevención del ictus. *Neurología* 1998;13(Suppl.3):3-10.
104. Bogousslavsky J, Castillo V. Clasificación de la enfermedad vascular cerebral. En: Barinagarrementeria, F., Cantú, C.G., editores. *Enfermedad vascular cerebral*. Méjico: McGraw-Hill Interamericana; 1998. P. 1-12.
105. Díez-Tejedor, E. *La enfermedad cerebrovascular en atención primaria*. Madrid: Ediciones Doyma, Pharma Consult Services; 1998.
106. Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de neurología. Manejo del paciente con enfermedad vascular cerebral aguda. Recomendaciones 1992. Barcelona: Edos; 1992
107. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 1990;21:637-741.
108. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1524-1526.
109. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999;30(11):2280-4.
110. Haley EC Jr, Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MC, Kongable GL, et al: Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91–180 minutes from onset. *Stroke* 1992; 23: 641–645.
111. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT-II study: a randomized controlled trial. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *JAMA*. 1999; 282: 2003–2011.
112. Wolpert S, Bruckmann H, Greenlee R, et al. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14: 3-13.
113. Pessin M, del Zoppo GJ, Estol C. Thrombolytic agents in the treatment of stroke. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13:271-289.

114. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006; 60: 508–517.
115. Seet RC1, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):106-14.
116. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al: Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic?. *Stroke*. 2001;32: 1330–1335.
117. Alexandrov AV1, Black SE, Ehrlich LE, Caldwell CB, Norris JW. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28(6):1198-202.
118. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA for ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28:2019-2118.
119. 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;32:438-441.
120. Kase CS, Frlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, et al.; PROACT II investigators. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology*. 2001;57:1603-1610.
121. Gnofam M, Leys D, Ponchelle-Dequatre N, Bodenat M, Hénon H, Bordet R, et al. Baseline serum glucose concentration and symptomatic haemorrhagic transformation in non-diabetic stroke patients treated by intravenous thrombolysis. *J Neurol*. 2013;260(11):2786-92.
122. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke*. 2013;44(7):1915-23.
123. Yaghi S1, Hinduja A, Bianchi N. The effect of admission hyperglycemia in stroke patients treated with thrombolysis. *Int J Neurosci*. 2012 Nov;122(11):637-40.
124. Tütüncü S, Ziegler AM, Scheitz JF, Slowinski T, Rocco A, Endres M, et al. Severe renal impairment is associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3217-9.
125. Lee JG, Lee KB, Jang IM, Roh H, Ahn MY, Woo HY, Hwang HW. Low glomerular filtration rate increases hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(1):53-9.
126. Chao TH, Lin TC, Shieh Y, Chang TY, Hung KL, Liu CH, et al. Intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients with renal dysfunction. *Eur Neurol*. 2013;70(5-6):316-21.

127. Power A, Epstein D, Cohen D, Bathula R, Devine J, Kar A, et al. Renal impairment reduces the efficacy of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(1):45-52.
128. Hsieh CY, Lin HJ, Sung SF, Hsieh HC, Lai EC, Chen CH. Is renal dysfunction associated with adverse stroke outcome after thrombolytic therapy? *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(1):51-6.
129. Lyerly MJ, Houston JT, Boehme AK, Albright KC, Bavarsad Shahripour R, Palazzo P, et al. Safety of intravenous tissue plasminogen activator administration with computed tomography evidence of prior infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(6):1657-61.
130. Fuentes B, Cruz-Herranz A, Martínez-Sánchez P, Rodríguez-Sanz A, Ruiz Ares G, Prefasi D, et al. Acute ischemic stroke patients with diabetes should not be excluded from intravenous thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2014 Nov;38(4):522-7.
131. Bentsen L, Ovesen C, Christensen AF, Christensen H. Does the admission blood pressure associate with short- and long term outcome in stroke patients treated with thrombolysis? A single centre study. *Int J Hypertens.* 2013;2013:610353.
132. Saňák D, Kuliha M, Herzig R, Roubec M, Skoloudík D, Zapletalová J, et al. Prior use of antiplatelet therapy can be associated with a higher chance for early recanalization of the occluded middle cerebral artery in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Eur Neurol.* 2012;67(1):52-6.
133. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, Uyttenboogaart M, Overgaard K, Lijckx GJ et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke.* 2010;41(2):288-94.
134. Summary of product characteristics (alteplase). <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/308/SPC/Actylise> (accessed March 3, 2014)
135. Pundik S, McWilliams-Dunnigan L, Blackham KL, Kirchner HL, Sundararajan S, Sunshine JL, et al. Older age does not increase risk of hemorrhagic complications after intravenous and/or intra-arterial thrombolysis for acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008 Sep;17(5):266-72.
136. Emberson J, Lees K, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, 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 Nov 29;384(9958):1929-35.
137. Frank B, Fulton RL, Lees KR, for the VISTA Collaborators. The effect of time to treatment on outcome in very elderly thrombolysed stroke patients. *Int J Stroke* 2014; published online March 3. *Int J Stroke.* 2014 Jul;9(5):591-6.
138. Sarikaya H, Arnold M, Engelter ST, Lyrer PA, Michel P, Odier C, et al. Intravenous thrombolysis in nonagenarians with ischemic stroke. *Stroke.* 2011 Jul;42(7):1967-70.
139. Trouillas P, Von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:556-561.

140. Kase CK, Pessin MS, Zivin JA, DelZoppo GJ, Furlan AJ, Buckley JW, et al. Intracranial hemorrhage after coronary thrombolysis with tissue plasminogen activator. *J Am Med Assoc.* 1992;92:384-390.
141. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Circulation.* 1995;92:2811-2818.
142. Uglietta JP, O'Connor CM, Boyko CB, Aldrich H, Massey EW, Heinz ER. CT patterns of intracranial hemorrhage complicating thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Radiology.* 1991;181:555-559.
143. Wijedicks CFM, Jack CR. Intracerebral hemorrhage after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Stroke.* 1993;24:554-557.
144. Sloan MA, Price TR, Petite CK, Randall AMY, Solomon RE, Terrin ML, et al. Clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) II pilot and randomized clinical combined experience; *Neurology.* 1995;45:649-658.
145. Gore JM, Sloan M, Price TR, Randall AM, Bovill E, Collen D, et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study. *Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II, pilot and clinical trial. Circulation.* 1991;83:448-459.
146. Proner J, Rosenblum BR, Rothman A. Ruptured arteriovenous malformation complicating thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator. *Arch Neurol.* 1990;47:105-106.
147. Pendlebury WW, Iole ED, Tracy RP, Dill BA. Intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy and t-PA treatment. *Ann Neurol.* 1991;29:210-213.
148. Ramsay DA, Penswick JL, Robertson DM. Fatal streptokinase-induced intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Can J Neurol Sci.* 1990;17:336-341.
149. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke.* 2002; 33:95-98.
150. Mazya MV, Ahmed N, Ford GA, Hobohm C, Mikulik R, Nunes AP, et al. Remote or extracerebral intracerebral hemorrhage-an uncommon complication of stroke thrombolysis: results from the safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register. *Stroke.* 2014;45(6):1657-63.
151. Alonso de Leciana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, et al. Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neurología.* 2014;29;102-22.
152. Pérez de la Ossa N, Millán M, Arenillas JF, Sánchez-Ojanguren J, Palomeras E, Dorado L, et al. Influence of direct admission to Comprehensive Stroke Centers on the outcome of acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J Neurol.* 2009;256(8):1270-6.

153. Zarza B, Alonso de Leciñana M, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, López-Sendón JL, Cruz-Culebras A, et al. Influence of the experience and of out-of-hospital stroke code in thrombolytic treatment of acute stroke. *Neurologia*. 2008 Jul-Aug;23(6):349-55.
154. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodríguez D, Persse D, Grotta JC. Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1512-1518.
155. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55: 263–270.
156. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke*. 1999;30:160–170.
157. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002;52:20–28.
158. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberta MM, Morviducci L, De Filippis EA, et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol*. 2001; 38: 71–76.
159. McCormick M, Hadley D, McLean JR, Macfarlane JA, Condon B, Muir KW. Randomized, controlled trial of insulin for acute poststroke hyperglycemia. *Ann Neurol*. 2010;67:570–578.
160. Kamada H, Yu F, Nito C, Chan PH. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/ reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction. *Stroke*. 2007; 38(3):1044-1049.
161. Ennis SR, Keep RF. Effect of sustained-mild and transient-severe hyperglycemia on ischemia-induced blood-brain barrier opening. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(9):1573-1582.
162. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43:2904-09.
163. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke; an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-703.
164. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005; 36: 1115–1119.
165. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3754-832.
166. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. J. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46–e215.

ANEXO 1: PROTOCOLO ACTUACIÓN

PROTOCOLO DEL CÓDIGO ICTUS INTRAHOSPITALARIO

Hospital General de Alicante. Unidad de Ictus. Servicio de Neurología

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE TROMBOLISIS EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

TROMBOLISIS SISTÉMICA (VÍA I.V.):

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

1. Diagnóstico clínico de ictus isquémico de **menos de 4.5 horas de evolución** en ictus de la circulación anterior y de **menos de 12 horas** si se trata de una oclusión de la a. basilar
2. Rankin previo ≤ 2
3. ≥ 18 años

CONTRAINDICACIONES:

- Hemorragia intracraneal en la neuroimagen
- Hipodensidad evidente en el TC cráneo: hipodensidad $> 1/3$ ACM (o ASPECTS < 7)
- Síntomas sugestivos de HSA aunque la TC sea normal
- Heparina en las 48 horas previas y TTPA que excede el límite normal
- Heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las últimas 24 horas
- Tratamiento anticoagulante oral e INR ≥ 1.7 o tiempo de PT > 15 sec
- Toma de otros anticoagulantes orales con alteración de aPTT, TT, TPT *₁
- TCE o ictus significativo (hemisférico, de gran vaso) en los últimos 3 meses
- Historia previa de hemorragia cerebral
- Lesión previa conocida en SNC (neoplasia, aneurisma, MAV)
- Plaquetas < 100000
- TAS > 185 o TAD > 110 o terapia intravenosa agresiva para su control (> 2 dosis iv o necesidad de infusión continua)
- Glucemia < 50 o > 400 mg/dl no corregibles
- Diátesis hemorrágica conocida o enfermedad actual con claro riesgo hemorrágico
- Hemorragia sistémica severa reciente o manifiesta en el último mes
- Masaje cardíaco, parto o punción arterial en lugar no compresible en los últimos 7 días
- Endocarditis bacteriana
- Neoplasia sistémica con riesgo aumentado de sangrado
- Enfermedad hepática grave (cirrosis, hipertensión portal, hepatitis activa, insuficiencia hepática)
- Craniectomía o cirugía intraespinal recientes
- Disección aórtica aguda

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN RELATIVOS (evaluar posible beneficio>riesgo en cada caso particular):

- Gestación
- Crisis comiciales al inicio con paresia postictal residual
- Hemorragia gastrointestinal o urinaria recientes (los últimos 21 días)
- IAM reciente (los últimos 3 meses)
- Mejoría rápida desde el inicio de la sintomatología
- Cirugía mayor o trauma en los últimos 14 días
- < 18 años



SITUACIONES ESPECIALES:

***₁ NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES:**

Si el paciente sigue tratamiento previamente con alguno de los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores directos de la trombina: Dabigatrán o inhibidores directos factor Xa: Ribaroxabán, Apixabán), sólo consideraremos el tratamiento fibrinolítico en casos concretos si cumple los siguientes requisitos:

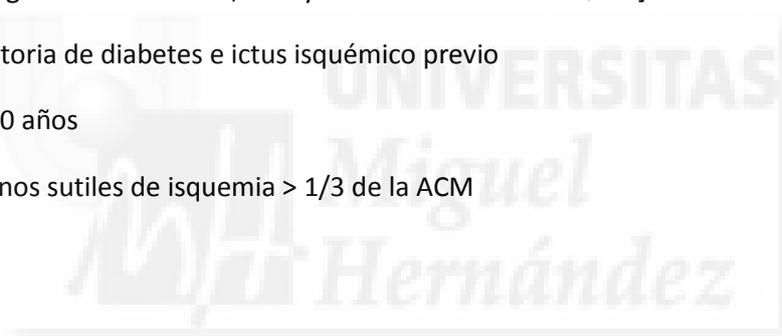
- Última toma > 48 horas con función renal normal: aclaramiento creatinina > 60 ml/hora
- Coagulación básica normal (incluyendo tiempo de trombina y aPTT en el caso del dabigatrán y TP y aPTT en los pacientes tratados con ribaroxabán)

Si el paciente cumple estos supuestos debemos solicitar además su consentimiento informado como tratamiento compasivo

***₂ SI EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL ICTUS ESTÁ ENTRE 3-4.5 HORAS:**

Se ha de considerar con especial precaución la indicación de trombolisis en pacientes en las siguientes circunstancias (criterios de exclusión relativos):

- Ictus isquémico severo: NIHSS > 25 puntos
- Pacientes en tratamiento con anticoagulación oral [salvo si el estudio básico de coagulación es normal, incluyendo INR e índice de Quick]
- Historia de diabetes e ictus isquémico previo
- > 80 años
- Signos sutiles de isquemia > 1/3 de la ACM



TRATAMIENTO ENDOVASCULAR (trombectomía mecánica, combinada o no con tratamiento intraarterial)

INDICACIONES:

1. PACIENTES CON INDICACIÓN PARA TROMBOLISIS SISTÉMICA, PERO CON CONTRAINDICACIONES PARA SU EMPLEO:

a. Cirugía previa reciente (excepto craneotomía)

b. Hemorragia previa reciente

c. Pacientes anticoagulados con INR ≥ 1.7 y < 3 o ratio TTPA 1.5-2 [NOTA: el tratamiento farmacológico intraarterial sólo se puede emplear en pacientes anticoagulados con un INR entre 1,7 y 1,9 o con TTPA entre 1,1 y 1,5 y con una determinación de plaquetas < 100000]

d. Pacientes sometidos a procedimientos endovasculares (tras revascularización carotídea o coronaria)

SIEMPRE Y CUANDO SE CUMPLA LOS SIGUIENTES CRITERIOS:

- Demostración de oclusión arterial: ACI, M1, AB
- Demostración de presencia de tejido isquémico salvable mediante RM multiparámetro o TAC de perfusión [si las técnicas anteriores no estuvieran disponibles rápidamente podría usarse de forma excepcional la TC simple para descartar signos de infarto extenso (ASPECTS ≤ 7) o hipodensidad $> 1/3$ de la ACM].
- Ausencia de contraindicaciones para el tratamiento endovascular

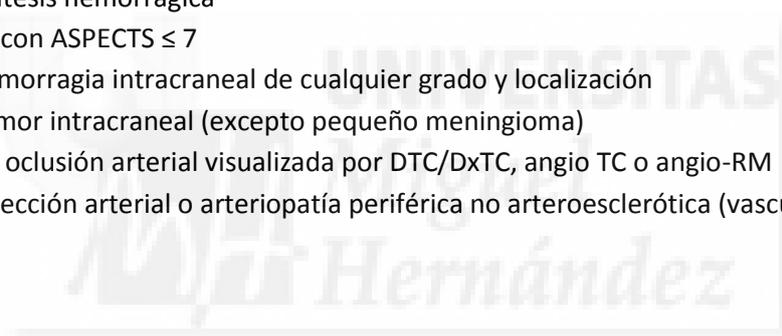
2. Tratamiento combinado tras el fracaso en la recanalización arterial tras el tratamiento sistémico en infarto de gran vaso: TROMBOLISIS SISTÉMICA SEGUIDA DE TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR MECÁNICO:

- NIHSS > 30 o coma (excepto en ictus del territorio vertebrobasilar)
- Ictus menor, rápida mejoría de los síntomas, sospecha de infarto lacunar
- Tensión arterial $> 185/105$ o terapia intravenosa agresiva para su control (> 2 dosis iv o necesidad de infusión continua)
- Glicemia < 50 o > 400 mg/dl
- INR > 3 o ratio TTPA > 2 o plaquetas < 30.000
- Heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las últimas 12 horas
- Clínica sugestiva de hemorragia subaracnoidea
- Diátesis hemorrágica
- TC con ASPECTS ≤ 7
- Hemorragia intracraneal de cualquier grado y localización
- No oclusión arterial visualizada por DTC/DxTC, angio TC o angio-RM
- Disección arterial o arteriopatía periférica no arterioesclerótica (vasculitis)
- Sospecha de émbolo séptico o endocarditis (contraindicación relativa, se puede considerar en casos seleccionados)

CONTRAINDICACIONES TROMBOLISIS FARMACOLÓGICA INTRAARTERIAL

- Craneotomía reciente
- NIHSS > 30 o coma (excepto en ictus del territorio vertebrobasilar)
- Ictus menor, rápida mejoría de los síntomas, sospecha de infarto lacunar
- Convulsión al inicio del ictus (excepto si la RM confirma el ictus isquémico)
- Tensión arterial > 185/110 o terapia intravenosa agresiva para su control (> 2 dosis iv o necesidad de infusión continua)
- Glicemia < 50 o > 400 mg/dl
- INT > 1.9 o ratio TTPA > 1.5 o plaquetas < 100000
- Heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las últimas 12 horas
- Sospecha de émbolo séptico o endocarditis
- Clínica sugestiva de hemorragia subaracnoidea
- Ictus en las 6 semanas previas
- Cualquier antecedente de hemorragia intracraneal
- Cualquier antecedente de neoplasia intracraneal
- Traumatismo (con daños internos) en los 15 días previos
- Hemorragia activa en las dos últimas semanas
- Diátesis hemorrágica
- TC con ASPECTS \leq 7
- Hemorragia intracraneal de cualquier grado y localización
- Tumor intracraneal (excepto pequeño meningioma)
- No oclusión arterial visualizada por DTC/DxTC, angio TC o angio-RM
- Disección arterial o arteriopatía periférica no arteroesclerótica (vasculitis)









ANEXO 4: formulario

Fecha: ___/___/___ Hora llegada hospital: ___:___

Nombre: _____

Edad: _____ Mujer Varón Hora contacto: ___:___

1. **PROCEDENCIA:** Código Ictus Iniciativa propia Otro hospital Otros

2. **VALORACIÓN Y ESTABILIZACIÓN** **OK**

- Vía aérea
- Respiración
- Circulación

Glucemia capilar: Sat. O₂:

TA:/..... Pulso:

3. **HORA DE INICIO** (hh:min): _____ / _____ (< 3 horas) (3-6 horas)**

- Paciente -Testigo -Ambulancia -Última vez visto bien - No conocida

4. **DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ICTUS AGUDO** (Comienzo *AGUDO* de déficit neurológico *FOCAL*) Sí
No ¿

Descripción

clínica.....

.....

.....

5. **LOCALIZACIÓN** (territorio vascular):

ACII ACID

ACMI ACMD

ACAI ACAD

ACPI ACPD

V-B

Lacunar:

CI Th Pte

ICTUS ATÍPICOS:

Pseudoencefalopatía:

Infarto corteza límbica

Infarto órbita-frontal

Afasia fluente

Negligencia

Dolor I

Paresia distal

CONSIDERAR: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Crisis epiléptica (Todd)

Hipoglucemia

Encefalopatía metabólica

Sepsis

Encefalopatía HTA

Encefalitis herpética

Intoxicación fármacos, drogas

Descompensación déficit previo

Migraña con aura

Síncope / presíncope

Vértigo periférico

Hemorragia subaracnoidea

Hematoma subdural / trauma

Vértigo periférico

Parálisis de Bell

Neuropatía aguda: isquémica, compresiva

Conversión

6. **DEMOSTRACIÓN INFARTO AGUDO / VASO OCLUIDO** (Casos dudosos)

Doppler TC _____

Duplex _____

Angio-TAC

RM DW/PW

Angiografía

7. **DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ICTUS AGUDO** (Comienzo *AGUDO* de déficit neurológico *FOCAL*)

Sí No ¿

8. **REVISAR CRITERIOS INDICACIÓN / CONTRAINDICACIÓN:**

Déficit neurológico medible	<input type="checkbox"/>	<i>Sangrado activo o trauma en examen físico</i>	<input type="checkbox"/>
Signos neurológicos NO en resolución	<input type="checkbox"/>	<i>Tratamiento anticoagulante o INR ≥ 1,7</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Síntomas o TAC sugieren HSA:</i>	<input type="checkbox"/>	Si heparina en 48 horas previas: PTT normal	<input type="checkbox"/>
<i>Historia previa de hemorragia intracraneal</i>	<input type="checkbox"/>	TAS ≥ 185 <input type="checkbox"/>	TAD ≥ 110 <input type="checkbox"/>
<i>TCE grave o ictus en 3 meses previos</i>	<input type="checkbox"/>		
<i>IAM en 3 meses previos</i>	<input type="checkbox"/>		
<i>Hemorragia GI o urinaria 3 semanas previas</i>	<input type="checkbox"/>		
<i>Cirugía mayor 2 semanas previas</i>	<input type="checkbox"/>		
<i>Punción arterial no compresible 2 semanas</i>	<input type="checkbox"/>		

9. **PACIENTE CON ICTUS AGUDO CANDIDATO A TROMBOLISIS** IV Si (continuar página 2) IA (pag. 3) **No**

(fin)



10. PACIENTE CON ICTUS AGUDO CANDIDATO A TROMBOLISIS IV:

- Vía IV fisiológico
- Analítica:
- TAC (Código ictus)
- Hora petición::
- ECG 12 derivaciones
- Aviso neurólogo
- Hora aviso::

Hora: :	Hemograma, glucosa, iones, urea, CK	Hora llega:
	Plaquetas < 100.000	<input type="checkbox"/>
	INR $\geq 1,7$	<input type="checkbox"/>
	TPP anormal	<input type="checkbox"/>
		Hora llega:





