

Código Ictus: Medidas para mejorar la calidad y efectividad en la atención precoz del ictus.

Doctorando:

Natalia Pérez de la Ossa Herrero

Directores:

Antoni Dávalos Errando

Miquel Gallofré López

Tutor:

José Álvarez-Sabín

**Departamento de Medicina
Universidad Autónoma Barcelona**

2013

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
AIT	Ataque isquémico transitorio
BNM	Barcelonès Nord i Maresme
CI	Código Ictus
CPI	Centro Primario de Ictus
CTI	Centro Terciario de Ictus
DEDAS	Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke
DEFUSE	Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evaluation
DIAS	Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke
DIDO	Door-in to door-out time
DL	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EMEA	Agencia Europea del Medicamento
EPICES	Epidemiología del Ictus en España
EPITHET	Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial
FA	Fibrilación auricular
FAST	Face Arms Speech Test
FDA	Food and Drug Administration
HASTA	Hyper Acute STroke Alarm Trial
HSA	Hemorragia subaracnoidea
HTA	Hipertensión arterial
HUGTP	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IMS	Interventional Management of Stroke
LAPSS	Los Angeles Prehospital Stroke Scale
mRS	Escala modificada de Rankin
MR RESCUE	Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OAGV	Oclusión Arterial de Gran Vaso
PDMVC	Pla Director de la Malaltia Vasculat Cerebral de Catalunya
PWI	Perfusion Weighted Imaging
RACE	Rapid Arterial Occlusion Evaluation
RM	Resonancia magnética
SEM	Sistema de Emergencias Médicas

SCATEST	Síndrome Coronario Agudo con Elevación del ST
SITS-ISTR	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register
SITS-MOST	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study
SITS-WATCH	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-WATCH
SONIA	Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut
TAC	Tomografía axial computerizada
TIBI	Thrombolysis in brain ischemia
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction grading system
TOAST	Trial of Org 10712 in Acute Stroke Treatment
tPAev	Activador tisular del plasminógeno endovenoso
UIA	Unidad Ictus Agudo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ICTUS AGUDO. GENERALIDADES	2
1.2. ATENCIÓN PRECOZ EN EL ICTUS AGUDO	2
1.2.1 La ventana terapéutica estrecha para el tratamiento trombolítico	2
1.2.2 Nuevas terapias en el ictus agudo y extensión de la ventana terapéutica	3
1.2.3 Importancia de la atención especializada y tratamiento precoz	7
1.3. MOTIVOS DE RETRASO EN LA ATENCIÓN DEL ICTUS AGUDO	10
1.3.1 Cadena asistencial: tiempos extra e intra-hospitalarios	10
1.3.2 Motivos de exclusión de tratamiento trombolítico	13
1.4. SISTEMAS DE CÓDIGO ICTUS	14
1.4.1 Definición de Código Ictus, objetivos y recomendaciones	14
1.4.2 Modelos organizativos de Código Ictus	17
1.4.3 Beneficio de la implementación de sistemas de Código Ictus en los tiempos asistenciales, tasa de tratamiento trombolítico y pronóstico clínico	18
1.4.4 Importancia del SEM en el circuito de Código Ictus	20
1.4.5 Organización del Código Ictus en nuestro ámbito regional	22
1.4.6 Otros sistemas de traslado urgente: El Código IAM	24
1.5. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS PRE-HOSPITALARIAS EN EL ICTUS AGUDO	26
1.6. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	30
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	31
3. METODOLOGÍA	35
3.1 Circuitos de CI asociados a una mayor calidad y efectividad del sistema en la región del BNM	36
3.2 Efecto del origen de activación del CI en los tiempos de intervención y pronóstico de los pacientes tratados con tPAev en Catalunya	42
3.3 Desarrollo de una escala neurológica simple de uso pre-hospitalario para predecir la presencia de oclusión arterial de gran vaso	45

4. RESULTADOS	49
OBJETIVO 1. Circuitos de código ictus asociados a una mayor calidad y efectividad del sistema en la región del Barcelonès Nord i Maresme (BNM)	50
4.1.1 Características de la muestra global	50
4.1.2 Población de estudio	51
4.1.3 Tiempos de intervención en función del origen de activación del CI	53
4.1.4 Población tratada con terapias de revascularización	57
4.1.5 Factores asociados al pronóstico clínico a los 3 meses	61
OBJETIVO 2. Analizar el efecto del origen de activación de CI sobre los tiempos de intervención y el pronóstico funcional en los pacientes tratados con tPAev en Catalunya	65
4.2.1 Características de la muestra global según el origen de activación del CI	65
4.2.2 Impacto del origen de activación del CI en los tiempos de intervención	67
4.2.2.1 En la globalidad de Catalunya	67
4.2.2.2 En función de las características geográficas	68
4.2.3 Efecto del origen de activación del CI sobre el pronóstico clínico a los 3 meses	71
OBJETIVO 3. Desarrollo de una escala neurológica simple de uso pre-hospitalario para predecir la presencia de una oclusión arterial de gran vaso	74
4.3.1 Diseño de la escala RACE. Estudio retrospectivo	74
4.3.2 Validación prospectiva de la escala RACE	78
5. DISCUSIÓN	85
6. CONCLUSIONES	97
7. BIBLIOGRAFÍA	101
8. ANEXOS	113

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ICTUS AGUDO. GENERALIDADES.

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología y tratamiento en el área de la patología vascular cerebral, el ictus continua siendo una importante preocupación en el ámbito de la salud pública. Constituye la tercera causa de mortalidad en hombres tras la enfermedad cardiovascular y el cáncer, y la primera en mujeres. Además, el ictus es la primera causa médica de discapacidad permanente en la edad adulta¹. Con una incidencia de 200 nuevos casos por 100.000 habitantes, la patología cerebrovascular aguda causa aproximadamente 12.000 ingresos hospitalarios en Catalunya² y mas de 110.000 en España (datos del documento *Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud* del Ministerio de Sanidad y Política Social 2009 y del Instituto Nacional de Estadística 2011). Debido al creciente envejecimiento de la población en nuestro medio, se prevé un incremento de la incidencia y prevalencia del ictus en los próximos años.

El 80-85% de los casos de ictus son de naturaleza isquémica. En este caso, se produce una interrupción del flujo sanguíneo y del aporte de glucosa y oxígeno a una zona cerebral debido a la oclusión de una arteria cerebral, que puede ocurrir por el impacto de un émbolo procedente de otra localización o por un trombo formado a nivel de las arterias cerebrales. En función del calibre de la arteria afectada, el área cerebral afectada por la isquemia y el déficit funcional secundario será mayor para las oclusiones de grandes arterias cerebrales y menor para la afectación de arterias penetrantes de menor calibre. Por otra parte, el ictus hemorrágico constituye el 15-20% de los casos. La arteriopatía secundaria a hipertensión, angiopatía amiloidea o a otras causas, así como la existencia de malformaciones vasculares o aneurismas, predisponen a la rotura arterial y extravasación de sangre en el parénquima cerebral. En ambos escenarios, tanto en el ictus isquémico como hemorrágico, el daño cerebral irreversible sigue un curso dinámico, siendo cada vez mayor a medida que pasa el tiempo desde el inicio de los síntomas.

1.2 ATENCIÓN PRECOZ EN EL ICTUS AGUDO.

El tiempo es un factor crítico en la atención del ictus agudo, de manera que, cuanto más precoz sea la atención especializada, mayor será la posibilidad de ofrecer un tratamiento efectivo y de conseguir la máxima recuperación funcional. La importancia del tiempo en el tratamiento del ictus agudo se fundamenta en diversos motivos.

1.2.1 La ventana terapéutica estrecha para el tratamiento trombolítico.

En primer lugar, existe una estrecha ventana terapéutica para aplicar tratamientos trombolíticos. El tratamiento trombolítico con tPA (activador tisular del plasminógeno) por vía endovenosa persigue la lisis del trombo y la restauración del flujo cerebral en la zona isquémica y es actualmente el único tratamiento farmacológico que ha demostrado un

beneficio clínico en el ictus isquémico agudo. El estudio NINDS fue el primer ensayo randomizado que demostró el beneficio del tPAev frente a placebo administrado en las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas. El 31-50% de los pacientes tratados con tPAev (0.9 mg/Kg) presentaron recuperación funcional a los 3 meses frente al 20-38% en el grupo placebo. El beneficio clínico se mantiene también tras un seguimiento de un año³. Paralelamente en Europa los estudios ECASS y ECASS II analizaron el beneficio del tPAev administrado en las primeras 6 horas, demostrando una mayor probabilidad de independencia funcional en el grupo tratado comparado con el grupo control (54% vs. 46%, p=0.02) a pesar de un mayor porcentaje de hemorragia sintomática (8.8% vs. 3.4%)^{4,5}. Tras la publicación de estos estudios, el tratamiento trombolítico se aprobó en 1996 por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos y en 2002 por la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) en Europa, limitado a la ventana terapéutica de 3 horas.

Unos años más tarde, en el 2008, el estudio ECASS III demostró que el tPAev administrado entre 3 y 4.5 horas ofrece también una mayor probabilidad de buen pronóstico respecto al placebo (OR 1.34, IC95% 1.02-1.76, p=0.04), a expensas de un mayor riesgo de hemorragia sintomática (2.4% vs. 0.2%, p=0.008) sin asociarse a mayor mortalidad (7.7% vs. 8.4%, p=0.68)⁶. Además, el análisis agrupado de datos individuales de los principales estudios randomizados con inclusión de pacientes hasta 6 horas demostró que el beneficio del tPAev decrece a medida que aumenta el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta su administración, perdiendo su efecto a partir de las 4 horas y media⁷. Estos estudios, apoyados por los datos del registro SITS-ISTR (registro prospectivo multinacional de pacientes tratados con tPAev en Europa) que incluyó pacientes tratados entre las 3 y 4.5h⁸, motivó la modificación de las recomendaciones de las guías de tratamiento del ictus de la AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association)⁹ y europeas (European Stroke Organization guidelines, www.eso-stroke.org), que actualmente recomiendan el tratamiento con tPAev en los pacientes con ictus isquémico hasta las 4 horas y media desde el inicio de los síntomas.

1.2.2 Nuevas terapias en el ictus agudo y extensión de la ventana terapéutica.

La extensión de la ventana terapéutica sigue siendo uno de los objetivos perseguidos por la investigación clínica en patología vascular cerebral aguda, con el fin de poder ofrecer el beneficio del tratamiento trombolítico a un mayor número de pacientes. El uso de técnicas de neuroimagen multimodal por una parte, y la aplicación de terapias endovasculares que actúan a nivel local reduciendo el riesgo hemorrágico sistémico por otra, son dos abordajes de reciente desarrollo que pueden permitir alargar la ventana terapéutica del tratamiento del ictus agudo (Figura 1.1).

Neuroimagen multimodal.

El uso de técnicas de neuroimagen multimodal permite conocer los fenómenos fisiopatológicos del área cerebral en condición de isquemia, y puede ayudar a seleccionar los pacientes con posibilidad de beneficiarse de terapias de revascularización, independientemente del tiempo de evolución. La RM multimodal permite delimitar el “core” del infarto (área de tejido cerebral dañado de forma irreversible) en la secuencia DWI, y el área cerebral hipoperfundida en la secuencia PWI. Así, el concepto de mismatch se refiere al área en condiciones de hipoperfusión pero sin afectación en DWI, y delimita el tejido cerebral que se encuentra funcionalmente alterado pero estructuralmente intacto, que está en riesgo de progresar a infarto y que es potencialmente viable si se restablece el flujo cerebral (tejido en penumbra isquémica). Aunque la mayoría de estudios se basan en criterios de RM, la TAC perfusión es una técnica más accesible, que permite delimitar el área de “core” y de mismatch en base a los distintos mapas de perfusión, y que puede permitir la selección de pacientes con ictus isquémico que sobrepasan la ventana terapéutica candidatos a terapias de revascularización de una forma segura y eficaz ^{10,11}.

El uso de la neuroimagen como herramienta para ampliar la ventana terapéutica es prometedor, teniendo en cuenta que hasta el 58% de los pacientes con ictus de menos de 8 horas de evolución y el 20% de los pacientes con ictus con inicio de los síntomas de cronología incierta presentan mismatch en RM^{12,13}. De todos modos, no existe hasta el momento suficiente evidencia científica sobre el beneficio del tratamiento trombolítico en pacientes seleccionados mediante neuroimagen multimodal. El estudio EPITHET demostró que en pacientes con ictus de 3 a 6 horas de evolución, el tPAev ofrece una tendencia a un menor crecimiento de infarto y mejor pronóstico clínico frente al grupo placebo únicamente si existe mismatch en la RM realizada previamente al tratamiento¹⁴. En la misma dirección, el estudio MR RESCUE demostró, en pacientes con ictus de menos de 8 horas de evolución, mejor pronóstico funcional y menor volumen de infarto en el grupo de pacientes con patrón de penumbra en comparación con el grupo sin penumbra, independientemente del tratamiento de revascularización ofrecido¹³. Los estudios DIAS, DIAS II y DEDAS utilizaron el criterio de mismatch en RM para investigar el beneficio de desmoteplase (fármaco trombolítico) en pacientes con ictus isquémico de 3 a 9 horas de evolución, pero no consiguieron demostrar beneficio del tratamiento. La inclusión de pacientes sin oclusión arterial y con escaso volumen de mismatch podría explicar la alta frecuencia de evolución favorable en el grupo placebo ¹⁵⁻¹⁸. Los datos de un meta-análisis de los estudios que utilizan RM multimodal demuestran que, en los pacientes que presentan mismatch, el pronóstico clínico se asocia al hecho de alcanzar la reperusión del tejido en penumbra (OR 5.2; IC 95% 3 - 9), pero no al hecho de recibir tratamiento trombolítico (OR 1.3, IC95% 0.8 - 2) ¹⁹. La presencia de mismatch en TC multimodal ha sido utilizado como criterio de inclusión en un estudio randomizado con tecnecio, un nuevo agente trombolítico que ha demostrado ser seguro e incluso más eficaz en comparación con tPAev, administrados dentro de las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas ²⁰.

Para poder establecer la neuroimagen como marcador de la ventana terapéutica, es necesario determinar los parámetros que permiten seleccionar los pacientes con

mayores opciones de beneficio con terapias de revascularización. Los estudios DEFUSE y DEFUSE II han establecido un patrón de mismatch óptimo, que contempla un volumen de lesión en DWI restringido (<100mL) con una extensa área de mismatch (ratio PWI/DWI >1.2 y diferencia absoluta >10mL), de manera que, en los pacientes con este patrón, la reperfusión temprana se asocia a buen pronóstico con una OR 8.7, sin observarse beneficio en los pacientes con un patrón de mismatch pequeño (diferencia absoluta <10mL) o con un patrón de mismatch maligno (área extensa de lesión en DWI o en PWI)^{21,22}.

De estos resultados se puede concluir que las técnicas de imagen multimodal pueden permitir extender la ventana terapéutica para el tratamiento trombolítico pero que el beneficio clínico depende sobre todo de una adecuada selección y del uso de terapias altamente efectivas en conseguir la recanalización y reperfusión. Actualmente existen multitud de ensayos clínicos de Fase III en marcha que persiguen demostrar la utilidad de las técnicas de neuroimagen para la selección de pacientes en ventana terapéutica extendida, como el EXTEND (tPAev frente placebo en ventana terapéutica de 4.5 a 9 horas)²³, WAKE-UP (tPAev frente placebo en ictus del despertar o cronología incierta)^{24,25}, DIAS-3 y DIAS-4 (desmoteplase en ventana terapéutica de 4-5 a 9 horas) (clinicaltrials.gov: NCT00790920 y NCT00856661).

Tratamiento de revascularización endovascular.

Los esfuerzos terapéuticos en la fase aguda del ictus isquémico van dirigidos a conseguir una recanalización arterial temprana, ya que éste es un factor que ha demostrado una fuerte asociación con la recuperación clínica. Un meta-análisis de más de cincuenta estudios que evaluaron la recanalización arterial espontánea o inducida por distintas terapias demostró una mayor probabilidad de buen pronóstico (OR 4.43; IC95% 3.32 – 5.91) y menor mortalidad (OR 0.24, IC95% 0.16 – 0.35) a los 3 meses en los pacientes que recanalizaron. Una de las principales limitaciones del tPAev es la baja tasa de recanalización completa en los pacientes con oclusión de gran vaso arterial, que llega a ser del 30% cuando la oclusión afecta al segmento proximal de la arteria cerebral media o al 10% cuando afecta a la carótida interna intracraneal²⁶.

En los pacientes con ictus agudo con oclusión de gran vaso que no alcanzan una recanalización arterial tras el tratamiento con tPAev o en los que éste está contraindicado, el tratamiento endovascular puede ser una alternativa terapéutica efectiva y segura. Aunque es una técnica mucho mas compleja e invasiva, la trombolisis intra-arterial ofrece la principal ventaja de poder administrar mayor concentración de fármaco en el lugar del trombo o utilizar dispositivos de trombectomía mecánica, de manera que puede permitir alargar la ventana terapéutica hasta las 8 horas o incluso superior sin incrementar el riesgo hemorrágico²⁷⁻³⁶.

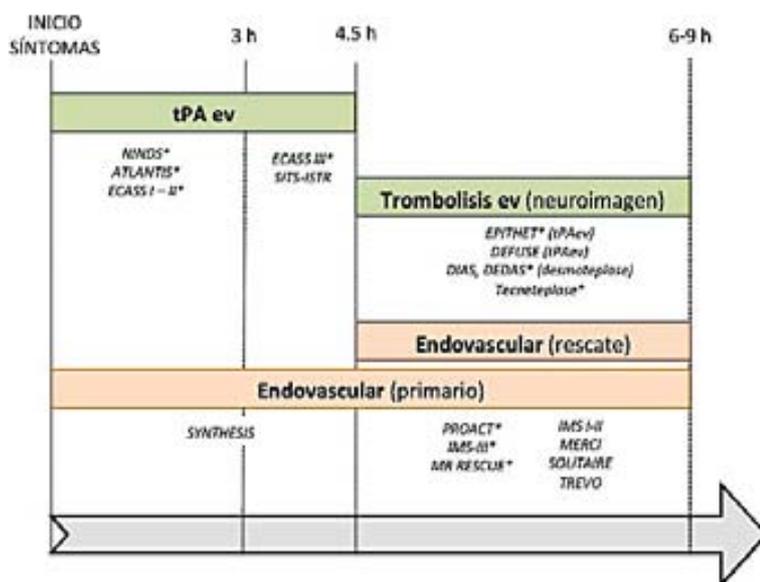
El estudio PROACT, publicado hace más de 10 años, analizó el beneficio de la trombolisis farmacológica intra-arterial con urokinasa dentro de las primeras 6 horas en pacientes con oclusión de la arteria cerebral media, y demostró mayores tasas de recanalización y recuperación clínica respecto al grupo control²⁷. En los últimos años la trombolisis farmacológica intra-arterial se ha visto desplazada por los dispositivos de trombectomía mecánica, que permiten una recanalización más rápida y efectiva, de hasta un 80-90%^{28,29,32,35,36}. El abordaje endovascular se está implementando de forma universal, tras la aprobación de los dispositivos de trombectomía mecánica por la FDA y la inclusión como recomendación en las guías de tratamiento del ictus de la AHA/ASA y Europeas. Sin embargo, hasta el momento no existe suficiente evidencia científica basada en estudios randomizados que demuestren su eficacia.

Tres estudios randomizados publicados recientemente no han conseguido demostrar su beneficio en diferentes situaciones clínicas. El estudio IMSIII comparó el tratamiento endovascular de rescate tras tPAev vs. tPAev aislado³⁷. A pesar de una mayor tasa de recanalización en los pacientes sometidos a terapia endovascular, la evolución clínica fue similar en los dos grupos. Un sub-análisis del estudio sugiere que puede existir un beneficio cuando el tratamiento de revascularización se inicia de forma precoz³⁷. El estudio SYNTHESIS comparó el abordaje endovascular de forma primaria frente al tratamiento con tPAev en las primeras 4 horas y media, concluyendo un efecto similar de ambas terapias³⁸. El retraso de una hora hasta el inicio del tratamiento endovascular podría neutralizar el beneficio de una mayor tasa de recanalización arterial. Finalmente, el estudio MR RESCUE comparó la trombectomía mecánica endovascular frente al mejor tratamiento médico en pacientes con ictus de menos de 8 horas de evolución, sin poder demostrar beneficio de la terapia endovascular¹³. Un factor a tener en cuenta en la interpretación de estos resultados es la relativa baja tasa de recanalización arterial conseguida, ya que se utilizaron dispositivos de trombectomía antiguos que han sido actualmente superados por otros más efectivos.

La conclusión de estos estudios sugiere que, aunque la recanalización arterial es básica para la recuperación clínica, y aunque la terapia endovascular permite una mayor tasa de recanalización, el impacto clínico depende en gran parte del tiempo transcurrido hasta la recanalización y del uso de fármacos trombolíticos o dispositivos de trombectomía de última generación que permitan mayores tasas de recanalización y en tiempos más precoces. Son necesarios ensayos clínicos que demuestren la posibilidad de aumentar la ventana terapéutica en el tratamiento del ictus agudo y determinen con mayor detalle las características clínicas y de neuroimagen que se asocian a un mayor beneficio de las terapias de revascularización.

Figura 1.1. Tratamientos de revascularización en diferentes ventanas terapéuticas y estudios clínicos que estudian su beneficio. Con * se especifican los ensayos clínicos randomizados.

□



1.2.3 Importancia de la atención especializada y tratamiento precoz.

De acuerdo con el concepto dinámico de la isquemia cerebral que implica una progresión a lo largo del tiempo del área de infarto irreversible hacia el área de penumbra, múltiples estudios coinciden en que, a mayor precocidad en el inicio del tratamiento de revascularización, mayor es el beneficio clínico. Datos del registro europeo SITS-ISTR, con más de 23000 pacientes tratados con tPAev, muestran que los pacientes tratados en la ventana terapéutica entre 3 y 4.5 horas, en comparación con los tratados en las primeras 3 horas, tienen un mayor riesgo de mortalidad (OR 1.26, IC95%

1.07 - 1.49) y menor probabilidad de independencia funcional a los 3 meses (OR 0.84, IC95% 0.75 - 0.95)³⁹. El análisis agrupado de datos individuales de los principales estudios randomizados con tPAev con inclusión de pacientes hasta 6 horas desde el inicio de los síntomas demuestra que la probabilidad de buen pronóstico es mayor cuanto más precoz se administre el tratamiento, sin observarse beneficio a partir de los 270 minutos (Figura 1.2). La probabilidad de mortalidad aumenta también en relación a un mayor tiempo hasta el inicio del tratamiento, pero no se observa relación entre el tiempo y la tasa de hemorragia sintomática⁷. Así, el número de pacientes a tratar para conseguir beneficio es de 3.6 cuando el fármaco se administra en los primeros 90 minutos, de 4.3 entre 91 y 180 minutos, de 5.9 entre 180 y 270 minutos, aumentando hasta 19.3 en ventanas superiores. De forma inversa, el número de pacientes a tratar para ocasionar un daño es de 65, 38, 30 y 14 para los mismos segmentos temporales, de manera que el balance entre el beneficio y el riesgo va decreciendo a medida que aumenta el tiempo hasta el inicio del tratamiento, llegando a ser superior el riesgo que el beneficio a partir de los 270 minutos⁴⁰(Figura 2). La relación entre la precocidad hasta la reperfusión cerebral y el beneficio clínico se ha demostrado también en estudios con terapia endovascular^{41,42}. El retraso inherente a cuestiones logísticas en el tratamiento endovascular puede explicar en parte la ausencia de beneficio demostrado hasta ahora en ensayos clínicos. En conjunto, estos datos ponen en evidencia que para aumentar al máximo el beneficio de las terapias de revascularización en el ictus agudo, se deben realizar esfuerzos para acortar el retraso hasta el inicio del tratamiento.

Figura 1.2. Relación entre el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento de revascularización y el pronóstico clínico. La primera gráfica muestra la OR de buen pronóstico, considerado como mRS 0-1 a los tres meses (línea roja) y el intervalo de confianza (líneas azules) en función del tiempo hasta el inicio del tratamiento. La probabilidad de buen pronóstico va disminuyendo progresivamente, hasta cruzar la línea de OR 1 (no beneficio) a los 270 minutos⁷. La segunda gráfica muestra el porcentaje de pacientes que se benefician (barra verde) o que presentan daño (barra roja) tras el tratamiento con tPAev para cada segmento temporal, basado en un análisis agrupado de datos individuales de estudios randomizados. El balance entre el riesgo y el beneficio va disminuyendo a lo largo del tiempo, siendo superior el riesgo que el beneficio a partir de los 270 minutos desde el inicio de los síntomas⁴⁰.

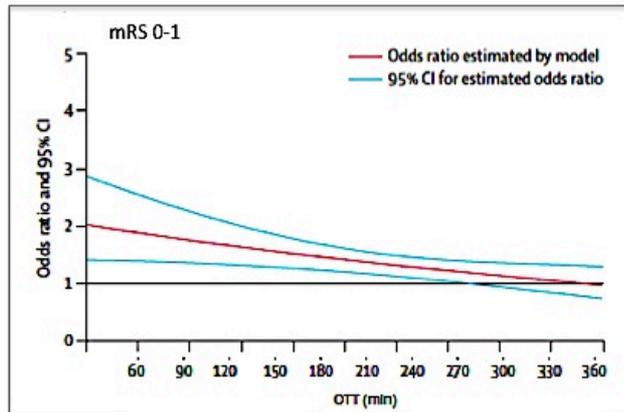


Imagen tomada de Lees et al, Lancet 2010

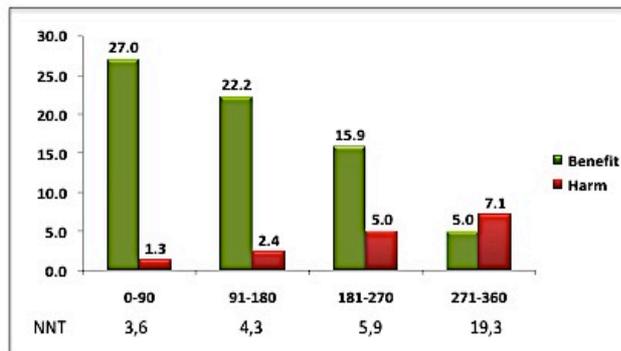


Imagen tomada de Lansberg et al, Stroke 2009

Más allá del tratamiento trombolítico, el ingreso en UIA especializadas y la atención neurológica precoz son intervenciones no farmacológicas que también han se asocian a una mayor probabilidad de recuperación funcional en los pacientes con ictus agudo. La atención precoz por un neurólogo, en las primeras seis horas, se relaciona con una mayor recuperación funcional y menor estancia hospitalaria⁴³. Resultados similares se observan en un estudio realizado en 42 hospitales de Estados Unidos que demuestra una menor mortalidad y estancia media hospitalaria en los pacientes que ingresan en centros con especialista en neurología vascular⁴⁴. El pronóstico clínico de los pacientes con ictus agudo depende también del grado de especialización del hospital donde reciben atención médica. Los centros especializados en el tratamiento del ictus se clasifican como Centros Primarios de Ictus (CPI), dotados con UIA con monitorización continua y equipos de ictus con enfermería y médicos especializados en patología cerebrovascular, capacitados para administrar tratamiento trombolítico endovenoso, y Centros Terciarios de Ictus (CTI), en un nivel de especialización superior, que disponen además de métodos de diagnóstico por imagen avanzados y técnicas de tratamiento endovascular para el ictus agudo. Un estudio realizado en Finlandia demuestra menor mortalidad y dependencia a largo plazo cuando los pacientes ingresan en centros cualificados como CPI en relación a hospitales generales⁴⁵. Por otra parte, el beneficio del ingreso en una UIA ha sido ampliamente demostrado en estudios controlados, randomizados y en meta-análisis. La atención de los pacientes en unidades de ictus permite una reducción del 14% en mortalidad, del 18% en institucionalización y del 25%

en muerte o dependencia de los pacientes con ictus agudo, independientemente de la edad, sexo, gravedad y tipo etiológico de ictus⁴⁶⁻⁵¹.

El impacto del ingreso en UIA y el inicio precoz del tratamiento trombolítico en el pronóstico clínico de los pacientes obliga a organizar una asistencia integrada desde una perspectiva territorial y protocolizar el traslado urgente de los pacientes con un ictus agudo a un centro de referencia de ictus. La declaración de Helsingborg, como resultado de una reunión de consenso organizada por la Organización Mundial de la Salud y con colaboración de diferentes sociedades neurológicas europeas, dicta como objetivos para el año 2015 que todos los pacientes con ictus agudo deben tener un acceso fácil y precoz a unidades de ictus donde reciban una atención especializada continua, y que todos los pacientes potencialmente tratables con trombolisis deben tener acceso a un centro hospitalario con capacidad técnica y experiencia para su administración⁵². Para cumplir estos objetivos, los sistemas sanitarios deben analizar las causas del retraso en la atención de los pacientes con ictus agudo y, por otra parte, asegurar una estructura organizativa que permita la atención especializada y la administración del tratamiento trombolítico a todos los pacientes candidatos.

1.3 MOTIVOS DE RETRASO EN LA ATENCIÓN DEL ICTUS AGUDO.

1.3.1 La cadena asistencial en el ictus agudo.

La cadena asistencial en el ictus agudo puede dividirse en tres fases: la alerta por parte del paciente o testigos, el traslado pre-hospitalario y la atención intra-hospitalaria (Figura 1.3).

Figura 1.3. Cadena asistencial en el ictus agudo. Factores que pueden modificar los tiempos extra e intra-hospitalarios.



Solicitud de ayuda por parte de la población.

En el primer eslabón de la cadena asistencial, tras el inicio de los síntomas, el paciente o testigos pueden solicitar atención médica a diferentes niveles del sistema sanitario (SEM, atención primaria, hospital). El tiempo transcurrido desde el inicio hasta la alerta depende del conocimiento de los síntomas sugerentes de ictus y de la sensación de urgencia médica por parte del afectado y de su entorno, así como de la presencia de testigos en el momento del inicio. En nuestro medio, el 37% de los pacientes con ictus agudo solicitan ayuda pasadas más de seis horas desde el inicio⁵³. 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 asociados a un mayor retraso hasta la solicitud de ayuda^{53,54}. Las campañas poblacionales han reportado un incremento significativo en el conocimiento de los signos y síntomas de ictus, pero con escaso impacto en la necesidad de alertar al SEM y en los tiempos de asistencia^{55,56}. En una encuesta telefónica realizada recientemente en nuestro medio a más de 10.000 participantes se objetiva un elevado conocimiento de los síntomas de ictus en el 65%, aunque cabe destacar que el 11% no supo reconocer ninguno de los síntomas citados en la entrevista, siendo los pacientes mayores, diabéticos y con peor estado de salud los que peor conocimiento demostraron. Además, el 20% indicó que tomaría una actitud distinta que llamar al SEM si se encontraran ante un caso de ictus⁵⁷. Una mayor educación poblacional especialmente dirigida a los colectivos de riesgo puede reducir los tiempos en esta fase, aunque éste es probablemente el eslabón de la cadena asistencial más difícil de modificar y de coste económico más elevado.

Traslado pre-hospitalario.

En segundo lugar, una vez realizado el aviso a cualquier nivel del sistema sanitario, el traslado hasta un centro hospitalario capacitado para ofrecer un tratamiento específico

es también un importante factor en el retraso, especialmente en áreas rurales. La alerta y traslado en ambulancia han demostrado de forma consistente ser la vía que ofrece una mayor precocidad, pero sólo el 40-50% de pacientes con ictus isquémico solicitan ayuda al SEM como primera instancia, y esta tendencia no ha mostrado modificaciones en los últimos 10 años^{58,59}.

En esta fase, es importante el rápido reconocimiento de los síntomas de ictus por parte de los profesionales del SEM o de urgencias de hospitales comarcales para iniciar lo antes posible el traslado a un centro especializado. La sensibilidad para reconocer los síntomas de ictus por parte del SEM varía entre el 50-80% según los estudios, y es mayor si los síntomas reportados por los testigos que realizan la llamada incluyen las palabras “ictus”, “desviación boca”, “dificultad para hablar” y “debilidad”^{60,61}. El uso de herramientas simples, como la Cincinnati Score Scale o la FAST, pueden aumentar la sensibilidad diagnóstica por parte de los profesionales del SEM^{62,63}.

Por otra parte, es necesario también el establecimiento territorial de los circuitos adecuados que permitan el rápido traslado al CPI más cercano. Al analizar los tiempos pre-hospitalarios, estudios poblacionales muestran que entre un 20-50% de los pacientes con ictus agudo reciben atención hospitalaria en las primeras tres horas desde el inicio de los síntomas, pero las cifras presentan una importante variabilidad en función de las características territoriales (áreas urbanas o rurales) y del nivel de organización pre-hospitalaria⁶⁴⁻⁷⁰. Un reciente estudio poblacional realizado en 1287 hospitales de Estados Unidos con más de 400.000 pacientes demuestra que el traslado pre-hospitalario sigue siendo el principal factor de retraso, ya que únicamente el 25% de los pacientes son atendidos en un hospital en menos de tres horas y el 36% en menos de ocho horas⁶⁹. En España se han realizado dos estudios multicéntricos con 10 años de diferencia. En el año 1996, únicamente el 32% de los pacientes con ictus agudo eran atendidos en un hospital en las primeras tres horas, y el 58% en las primeras seis horas⁷¹. Recientemente, el estudio EPICES ha permitido actualizar estos datos, mostrando una mejoría en los tiempos de asistencia, con un 35% de los pacientes atendidos en la primera hora y un 63% en las primeras tres horas⁷². La progresiva implementación de sistemas de traslado organizados a nivel territorial junto con un mayor conocimiento por parte la población y de los profesionales implicados han permitido un aumento progresivo en la atención precoz. Un extenso análisis recopila los datos de 75 estudios de los últimos 25 años, comprobando una disminución de los tiempos pre-hospitalarios del 6% anual⁷³. El tiempo de traslado pre-hospitalario puede ser modificable gracias a la implementación de sistemas de Código Ictus (CI) y al análisis continuado de su funcionamiento, promoviendo el uso de los circuitos más efectivos con actividades formativas. La reducción de los tiempos en este eslabón de la cadena asistencial es probablemente el que ofrece mayor impacto aumentando las opciones de tratamiento de los pacientes con ictus.

Tiempos intra-hospitalarios.

El tiempo transcurrido a nivel intra-hospitalario hasta el inicio del tratamiento trombolítico, que incluye la ubicación del paciente, valoración neurológica, realización de neuroimagen y pruebas de laboratorio es el último eslabón de la cadena asistencial. Aunque las recomendaciones americanas establecen el objetivo de 60 minutos en el tiempo puerta-aguja, únicamente el 26% de los pacientes son tratados dentro de este estándar de calidad, cifra que varía entre el 0% y el 79% según hospitales^{74,75}. En Europa, la iniciativa SITS-WATCH establece como objetivo reducir el tiempo puerta-aguja en los centros europeos, de la mediana actual de 65 minutos según el registro SITS-MOST a 45 minutos y establece unas recomendaciones consensuadas por un grupo de expertos para conseguir dicho objetivo (<https://sitsinternational.org/sits-projects/sits-watch>).

Los factores propios del paciente asociados a un tiempo puerta-aguja menor de 60 minutos son la edad más joven, el sexo varón y la ausencia de antecedentes de ictus. Otro dato que se demuestra de forma constante en varios estudios es que, a mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital, menor tiempo puerta-aguja, lo que indica que la sensación de los profesionales de tener menos tiempo se ve reflejado en una actuación más rápida⁷⁵⁻⁷⁸.

Los esfuerzos dirigidos a reducir el retraso en este eslabón pueden ser de gran importancia dado que el retraso intra-hospitalario ha demostrado tener implicaciones en el pronóstico. Se establece que cada 15 minutos en la reducción del tiempo puerta-aguja se asocia a una reducción del riesgo relativo de mortalidad del 5%⁷⁵. Un menor tiempo puerta-aguja se asocia a mejor pronóstico funcional y a menor riesgo de hemorragia sintomática⁷⁸. Existen algunas experiencias que demuestran una reducción significativa en los tiempos intra-hospitalarios, de hasta 20 minutos, gracias a la implementación de cambios organizativos. Las medidas implementadas se basan en parte en disponer de la máxima información médica previamente a la llegada del paciente, así como en administrar el tratamiento trombolítico en un área cercana a la neuroimagen, evitar esperar los resultados de coagulación en los casos sin sospecha de alteraciones hematológicas, el uso de métodos rápidos de análisis de coagulación o evitar realizar neuroimagen multimodal previa al tratamiento en pacientes dentro en ventana terapéutica de 4.5 horas^{79,80}.

1.3.2 El retraso en la atención especializada como causa de exclusión de tratamiento trombolítico.

A pesar de la progresiva mejoría en los tiempos extra e intra-hospitalarios, menos del 5% de los pacientes con ictus isquémico reciben tratamiento trombolítico en la actualidad^{34,70,81,82}. En áreas sanitarias con un alto nivel de organización la tasa de tratamiento trombolítico llega a alcanzar el 10-15%^{74,83,84}. Datos de un registro nacional

del área de Illinois, EUA, demuestra que la tasa de tratamiento trombolítico aumenta en relación al grado de complejidad del centro hospitalario, siendo <2% en centros no considerados como CPI, del 4.3% en hospitales acreditados recientemente como CPI, aumentando hasta el 6.5% en hospitales con más de un año de experiencia como CPI ⁸⁵.

Múltiples estudios poblacionales coinciden en que la principal causa de exclusión para el tratamiento trombolítico, hasta en un 60% de pacientes, es el retraso en la atención especializada ^{64,66,86-88}. En los pacientes atendidos en ventana terapéutica, la principal causa de exclusión es la sintomatología leve o con tendencia a la mejoría en un 30% de pacientes, aunque este criterio por sí sólo es discutido por los expertos ya que en un tercio de los casos presentan dependencia funcional en el momento del alta hospitalaria o mueren durante el ingreso ^{86,89}. Otras causas menos frecuentes son las contraindicaciones formales para el tratamiento endovenoso en un 6-13% o comorbilidad asociada en un 8% ^{86,87}.

Se estima que si todos los pacientes con ictus agudo acudieran a un hospital especializado de forma inmediata, entre el 20% y el 30% serían candidatos a tratamiento con tPAev, y esta cifra será cada vez mayor si tenemos en cuenta el desarrollo de nuevos tratamientos que permiten ampliar la ventana terapéutica ^{64,66}. Es importante, por lo tanto, detectar y potenciar los circuitos de CI más eficaces que permitan la atención especializada en el menor tiempo posible, con el fin de extender el uso del tratamiento trombolítico.

1.4 SISTEMAS DE CÓDIGO ICTUS.

1.4.1 Definición de CI, objetivos y recomendaciones.

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 (CPI o CTI), capacitado para realizar el tratamiento de revascularización en caso necesario y de ofrecer un ingreso en una unidad de ictus (Figura 1.4).

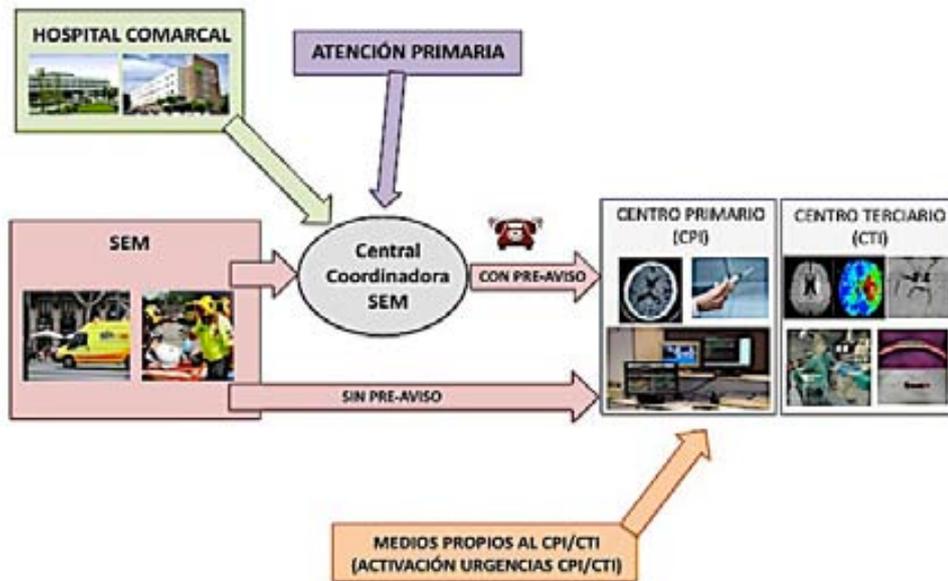
El origen de la activación del CI puede ser:

- Alerta al SEM (llamada al 061 o 112) por parte del paciente, familiares o testigos, seguida de la activación de CI con traslado directo al CPI o CTI más cercano (**origen SEM**), que puede realizarse **con o sin pre-aviso** por parte del SEM al centro receptor.
- Atención del paciente en un hospital comarcal desde donde se realiza la sospecha de ictus y se activa el circuito de CI con traslado secundario al CPI o CTI más cercano (**origen comarcal**).
- Atención del paciente en un centro de atención primaria desde donde se realiza la sospecha de ictus y se activa el circuito de CI con traslado secundario al CPI o CTI más cercano (**origen atención primaria**).
- Acceso del paciente a un CPI o CTI por medios propios, con activación del CI desde el servicio de urgencias (**origen servicio de urgencias CPI/CTI**).

Tras recibir la alerta de la activación de CI, el especialista del centro receptor activa los circuitos intra-hospitalarios que permitan una rápida atención, diagnóstico y tratamiento tras la llegada del paciente (**código ictus intra-hospitalario**).

Figura 1.4. Esquema del funcionamiento del sistema de Código Ictus y orígenes de activación.

□



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 accedan 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 ictus⁹⁰⁻⁹² (Figura 1.5):

Recomendaciones generales

El SEM debe establecer protocolos para la rápida detección de los pacientes con ictus agudo

Se debe asegurar un alta sensibilidad en el diagnóstico de los casos de ictus por parte del SEM, aún a expensas de un aumento en los falsos positivos. Se establece como objetivo un 30% de falsos positivos para asegurar una alta sensibilidad

Se debe analizar las características de cada centro hospitalario dentro de un área geográfica y determinar los centros capacitados como CPI y CTI. Se deben establecer los circuitos que aseguren el rápido acceso de los pacientes a un centro capacitado para administrar tPAev. Se deben implementar sistemas de Teleictus en las áreas lejanas en las que el traslado hasta un CPI puede suponer un retraso importante

El SEM debe notificar el traslado de un paciente con sospecha de ictus al centro receptor previamente a su llegada

El transporte aéreo debe plantearse cuando el transporte por tierra hasta el CPI o CTI receptor se estima > 1 hora

Se deben establecer actividades formativas dirigidas a los profesionales del SEM 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 en los tiempos asistenciales que permitan un análisis continuo para establecer medidas correctoras y de mejora

Tiempos pre-hospitalarios:

Tiempo desde la alerta por parte del paciente o testigos hasta la activación de una unidad móvil: <90 segundos

Tiempo desde la activación de una 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 inter-hospitalario:

Tiempo desde el aviso al SEM hasta la llegada de una unidad al hospital comarcal <9 y tiempo en escena desde que llega el SEM al comarcal hasta que se inicia el traslado <15 minutos

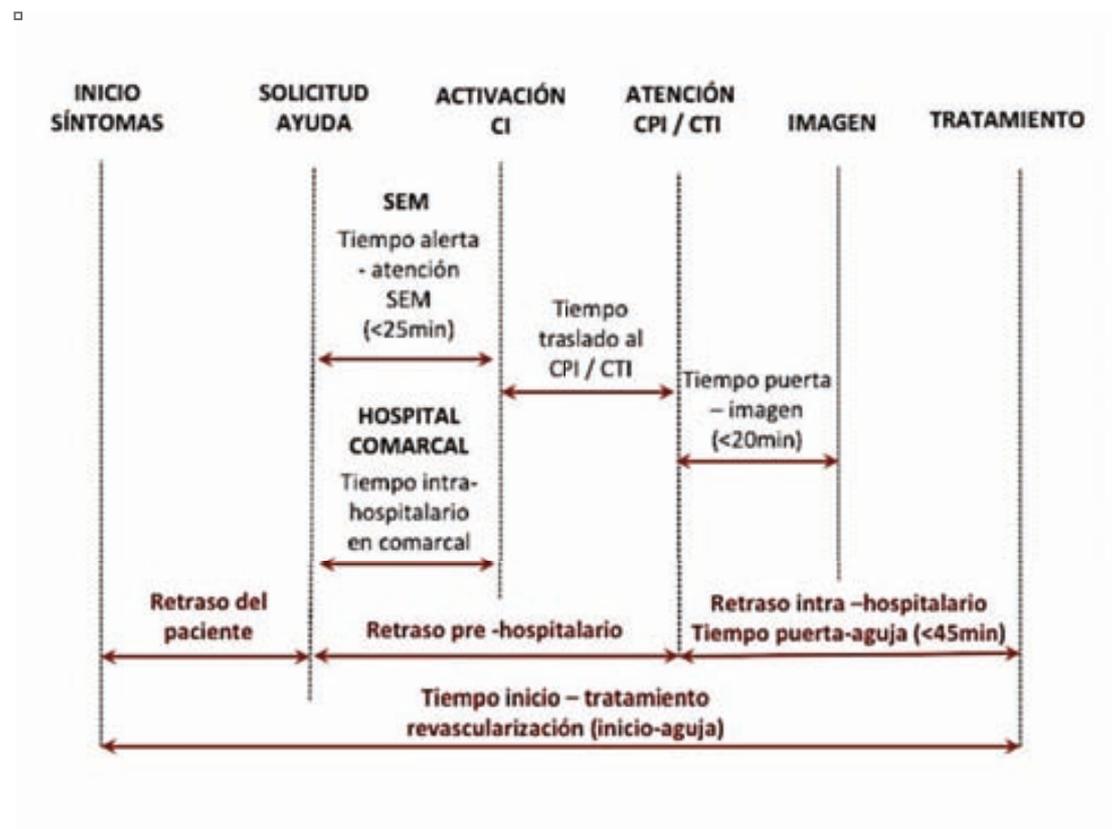
Tiempos intra-hospitalarios:

Tiempo desde la llegada del paciente hasta la evaluación neurológica inicial: <10 minutos

Tiempo desde la llegada del paciente hasta la realización de la neuroimagen <25 minutos y hasta la interpretación de la neuroimagen <45 minutos

Tiempo desde la llegada del paciente hasta el inicio del tPAev (puerta-aguja) <60 minutos

Figura 1.5. Tiempos de asistencia pre e intrahospitalaria en el ictus agudo con algunas de las recomendaciones establecidas.



1.4.2 Modelos organizativos del Código Ictus.

Los sistemas de CI se han ido estableciendo en los últimos años de forma generalizada paralelamente a la aprobación del tratamiento trombolítico, con el objetivo de asegurar la atención precoz de los pacientes con ictus en el CPI o CTI más cercano.

Una reciente revisión de los artículos publicados en relación a la implementación de sistemas de CI en diferentes regiones a nivel internacional describe las diferencias entre modelos en lo que hace referencia a los criterios de activación, las herramientas utilizadas para el diagnóstico pre-hospitalario así como los protocolos y circuitos de pacientes⁹³. La mayor diferencia en los criterios de activación de CI radica en el criterio de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, que se limita a las dos primeras horas en algunos modelos y se extiende hasta las 8 horas en otros. En algunos casos se incluye la determinación de glicemia con el objetivo de detectar posibles hipoglicemias sintomáticas que puedan simular un ictus. Finalmente, algunos protocolos limitan la activación de CI a menores de 80 años o incluyen una valoración del nivel de discapacidad previa del paciente como criterio para la activación de CI. Respecto al método de cribado por parte de los profesionales que activan el CI, algunos modelos utilizan escalas para el diagnóstico del ictus, como la Cincinnati Prehospital Stroke Scale o modificaciones, pero en la mayoría de experiencias no se especifica si se utiliza alguna herramienta concreta de forma sistemática.

Por otra parte, los circuitos y flujos de pacientes establecidos difieren entre los distintos modelos. Existen básicamente dos tipos de modelos organizativos: centralizado y descentralizado. La mayoría de experiencias utilizan un modelo centralizado, que implica el traslado de los pacientes a un CPI, evitando la atención en centros comarcales que puedan estar más cercanos al paciente^{74,83,94,95}. El modelo descentralizado se constituye por varios hospitales generales (no cualificados como CPI) con capacidad para administrar tratamiento trombolítico⁹⁶. En algunas áreas de Estados Unidos, hasta un 17% 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, y el paciente es inmediatamente trasladado al CPI^{97,98}. En otras áreas rurales con gran extensión de territorio se han establecido modelos basados en sistemas de Teleictus, que permiten la conexión de hospitales remotos con un CPI mediante videoconferencia, de manera que un especialista a distancia puede evaluar el paciente en tiempo real, consultar las exploraciones de neuroimagen y dar soporte en el tratamiento trombolítico⁹⁹⁻¹⁰¹. Los sistemas de Teleictus basados en videoconferencia permiten una toma de decisiones más precisa en comparación a 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 telefónicas¹⁰². El beneficio y seguridad del tratamiento trombolítico siguiendo el modelo descentralizado con “drip and ship” o con Teleictus ha demostrado similar eficacia y seguridad respecto a los pacientes tratados de forma primaria en un CPI.

La tecnología permitirá probablemente en el futuro acercar el tratamiento a la población, como se demuestra en un estudio en el que los pacientes con ictus agudo fueron randomizados a ser atendidos de forma habitual en un CPI o por unidades de ictus móviles, que consistían en ambulancias dotadas de un TAC portátil y sistema de Teleictus. Gracias a este sistema fue posible administrar el tratamiento trombolítico 70 minutos antes que si se administraba en el CPI, por lo que el estudio fue finalizado de forma prematura dado la mayor precocidad que ofrecieron las unidades de ictus móviles¹⁰³.

En definitiva, la organización territorial y la planificación de los circuitos de CI depende en gran medida de las características geográficas concretas, y deben adaptarse a los recursos existentes en cada territorio, pero deben perseguir en todos los casos el ofrecer la terapia especializada a todos los pacientes con ictus agudo con la mayor precocidad posible.

1.4.3. Beneficio de la implementación de sistemas de CI en los tiempos asistenciales, tasa de tratamiento trombolítico y pronóstico clínico.

En la literatura aparecen múltiples estudios que analizan el beneficio de la implementación de sistemas de CI en regiones donde previamente no existían sistemas coordinados. La Tabla 1.1 muestra una revisión de los principales estudios publicados.

La implementación del CI en una región urbana de Barcelona ciudad muestra un aumento de la tasa de tratamiento con tPAev, pasando del 4.8% al 8% en 2 años de implementación. Además, la activación del CI se asocia a una reducción del 50% en los tiempos extra e intra-hospitalarios, permitiendo una atención neurológica en 65 minutos desde el inicio en comparación a 133 minutos en los pacientes sin activación, y una reducción de 75 minutos hasta el inicio del tratamiento trombolítico^{104,105}. Estas diferencias parecen ser incluso mayores en otros centros hospitalarios de la ciudad de Barcelona (atención neurológica en 12 vs. 225 minutos y neuroimagen en 35 vs. 120 minutos) probablemente en relación a una estructura intrahospitalaria más compleja¹⁰⁶. Otras experiencias internacionales muestran resultados similares: en la región de Toronto, Canadá, la implementación de un protocolo de CI que incluye una escala para facilitar la sospecha de ictus por parte del SEM se asoció a un aumento en la tasa de administración de tPAev del 5.9% al 10.2%, y a una reducción en los tiempos de asistencia (tiempo inicio-aguja 54 minutos menor)^{107,108}. En la región de Newcastle, Australia, la implementación del CI centralizado en un CPI evitando el traslado a centros comarcales se asoció a un aumento en la tasa de tPAev del 4.7% al 21.4% y a una reducción en los tiempos asistenciales extra-hospitalarios (tiempo inicio-CPI 90 vs. 150 minutos)¹⁰⁹.

Así, varios estudios observacionales parecen indicar un claro beneficio de la implementación de sistemas de CI en los tiempos de asistencia y en la tasa de tratamiento trombolítico en los pacientes con ictus isquémico. Estos datos están apoyados por un único estudio randomizado que explora el beneficio de la organización de los sistemas de CI. En la región de Lazio, Italia, se realizó un programa formativo dirigido a un grupo de bases SEM y urgencias de hospitales comarcales, escogidos de forma aleatoria, a los que se instruyó en escalas neurológicas para detectar los casos de ictus, en la importancia de determinar la hora de inicio y los criterios para trombolisis y en los circuitos establecidos para derivar los pacientes a un CPI. El número de pacientes derivados al CPI fue mayor en el grupo de intervención (43% vs. 14%) así como el número de pacientes tratados con tPAev (15% vs. 2%)⁸⁸.

Al interpretar estos resultados hay que tener en cuenta que la implementación del CI dentro de un área territorial está con frecuencia acompañada de campañas poblacionales y actividades de formación a los profesionales implicados, además de cambios organizativos intra-hospitalarios, que pueden influir también en la mejoría de los tiempos asistenciales y de la tasa de trombolisis.

Aunque muchos estudios demuestran una reducción en los tiempos asistenciales y un aumento de la tasa de tratamiento tras la implementación de sistemas de CI, pocos estudios han analizado la influencia del origen de la activación. El origen comarcal supone un mayor retraso hasta la atención neurológica y hasta el inicio del tratamiento^{94,110}. Según los datos publicados por nuestro grupo tras dos años de experiencia en el CI, el origen SEM (n=57) permite una atención especializada 70 minutos más precoz en comparación a el origen comarcal (n=112) (91 vs. 162 min, $p<0.001$) y una mayor tasa de tratamiento con tPAev (54% vs. 27%, $p<0.001$). Los pacientes con origen SEM prestaron mayor probabilidad de independencia funcional al alta hospitalaria en un análisis multivariado ajustado por otros factores clínicos como NIHSS, edad o glicemia basal (OR 2.93 [IC95% 1.28 – 6.67]¹¹¹ (Anexo 1). En una segunda publicación se analizaron los pacientes que recibieron tPAev y se observó que el origen SEM (n=108) permite una reducción significativa en el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento respecto al origen comarcal (n=45) (135 vs 165 min, $p<0.001$). La mayor precocidad en el tratamiento se asocia a mayor frecuencia de mejoría neurológica precoz (59.3% vs. 37.2%, $p=0.014$) y menor frecuencia de transformación hemorrágica sintomática (4.7% vs. 14.0%; $p=0.04$). El análisis multivariado ajustado por variables asociadas al pronóstico (NIHSS basal, glicemia pre-tPA y antecedente de fibrilación auricular) mostró que el origen de activación del CI SEM se asocia de forma independiente a buen pronóstico a los tres meses con una OR 2.48 [IC95% 1.04-5.88]¹¹² (Anexo 2). Estos estudios sugieren que la activación del CI y traslado directo al CPI desde el SEM es la vía más eficaz para conseguir el mayor beneficio clínico en los pacientes con ictus agudo, aunque los resultados deben ser corroborados en una muestra mayor de pacientes.

1.4.4 Importancia del SEM en el circuito del CI.

El protocolo de traslado ante un paciente con un ictus agudo debe ser de máxima prioridad, como demuestra el estudio HASTA realizado en la región de Estocolmo, Suecia, en el que los pacientes con ictus agudo fueron randomizados a un grupo de intervención (n=488) en los que se activó el traslado con máxima prioridad, o a un grupo control (n=454) en los que se realizó el protocolo de traslado estándar que establece un margen de 30 minutos hasta la atención por el SEM. El grupo de intervención fue atendido en la unidad de ictus 26 minutos antes y recibió tratamiento trombolítico en mayor proporción (24% vs. 10% en el grupo control)¹¹³.

Otro aspecto destacable en el protocolo de traslado del SEM es la notificación previa al centro receptor, que permite activar los circuitos intra-hospitalarios y acelerar la ubicación del paciente, la realización de la neuroimagen y el inicio del tratamiento trombolítico. Los estudios que analizan el impacto de la comunicación entre el SEM y el centro receptor coinciden en que la pre-notificación permite reducir notablemente los tiempos intra-hospitalarios sin modificar los tiempos extra-hospitalarios, permitiendo una reducción en el tiempo puerta-imagen de 10 minutos y puerta-aguja de 13-20 minutos¹¹⁴⁻¹¹⁷. Un estudio multicéntrico realizado en North Carolina, EUA, con más de 13000 pacientes con ictus agudo registrados, mostró que el 55% de los pacientes son trasladados por el SEM, de los cuales en el 58% se realiza pre-notificación. La probabilidad de completar la neuroimagen dentro de los estándares de tiempo establecidos (realización en 25 minutos, interpretación en 45 minutos) y la probabilidad de recibir tratamiento trombolítico fueron 1.5 veces mayor en el grupo con pre-notificación⁵⁹.

Estos datos demuestran la importancia de realizar campañas poblacionales que promuevan el uso del SEM ante los síntomas sugestivos de ictus, así como actividades formativas continuas a los profesionales del SEM con el fin de establecer una comunicación efectiva entre el SEM y el centro receptor, entrenar en el rápido reconocimiento de los síntomas sugestivos de ictus, recordar los circuitos establecidos y reforzar la necesidad de realizar el pre-aviso al centro receptor.

Tabla 1.1. Beneficio obtenido según las experiencias publicadas sobre sistemas de CI regionales.

	Región – Centros participantes	Diseño	Número de pacientes	Tiempos asistenciales	% tPAev
<i>Implementación de CI</i>					
Álvarez-Sabín et al, 2003 ¹⁰⁵	Barcelona 1 CPI	Registro hospitalario Retrospectivo	21 con CI vs. 27 sin CI		Mayor en el grupo con activación CI (57% vs. 30%)
Belvis et al, 2005 ¹⁰⁶	Barcelona 1 CPI	Registro hospitalario Prospectivo	39 con CI vs. 181 sin CI		Mayor en el grupo con activación CI (19% vs. 6.9%)
Chenkin et al, 2009 ¹⁰⁷	Toronto, Canada 1CPI	Registro hospitalario Retrospectivo (12 meses pre-intervención y 12 meses post-intervención)	325		Aumento del 5.9% al 10.1%
Gladstone et al, 2009 ¹⁰⁸	Toronto, Canada 3 CPI	Registro hospitalario Prospectivo (4 meses pre y post intervención)	217 vs 290	T° inicio-CPI <2.5: 49% vs. 30% T° inicio – aguja: 141 vs. 195 min	Aumento del 9.5% al 23.4%
Quain et al, 2008 ¹⁰⁹	Newcastel, Australia 1 CPI	Registro hospitalario con controles históricos, 6 meses post CI y 6 meses pre CI	205 pre-CI vs. 232 post-CI	T° inicio – CPI: 90 vs. 115 min	Aumento del 4.7% al 21.4%
De Luca et al, 2009 ⁸⁸	Lazio, Italia 6 bases SEM	Cluster RCT Intervención: formación profesionales SEM y urgencias Control: no actividades formativas	Grupo intervención: 1353 Grupo control: 879	43% vs. 14% ingresados en UIA	15 vs. 2%
<i>Traslado via SEM vs. comarcal / con-sin pre-notificación</i>					
Pérez de la Ossa et al, 2008 ¹¹¹	Badalona, 1 CPI, 4 comarcales	Registro hospitalario Prospectivo	57 CI SEM vs. 93 urg CPI vs.112 comarcal	T° inicio – CPI: 91 vs. 81 vs.162 min T° inicio – aguja: 125 vs. 135 vs. 165 min	SEM (54%) vs. comarcal (27%) vs. urg CPI (46%)
Pérez de la Ossa et al, 2010 ¹¹²	Badalona, 1 CPI, 4 comarcales	Registro hospitalario Prospectivo	108 SEM vs. 45 comarcal	T° inicio – aguja: 135 vs. 165 min	(todos tratados con tPAev)
Abdullah et al, 2008 ¹¹⁸	Boston 1 CPI	Análisis retrospectivo de grabaciones de llamadas al SEM	44 con pre-notificación vs. 74 sin pre-notificación	Tª puerta-TC 40 vs. 47min	41% vs. 21%
Kim et al, 2009 ¹¹⁵	Koera 1 CPI	Registro hospitalario Retrospectivo	30 con notificación vs. 61 sin notificación	T° puerta-aguja 29 vs. 47 min	(todos tratados con tPAev)
Patel et al, 2011 ⁵⁹	North Carolina 52 Hospitales	Registro hospitalario Retrospectivo	3214 con pre-notificación vs. 4380 sin pre-notificación	T° puerta-imagen <25min: RR 1.6 con notificación	Mayor tasa con pre-notificación; RR 1.6
McKinney et al, 2011 ¹¹⁶	New Jersey 1 CPI	Registro hospitalario urgencias Prospectivo	114 con notificación vs. 115 sin notificación		27% vs. 15%
Casolla et al, 2012 ¹¹⁴	Lille, Francia 1 CPI	Registro hospitalario Prospectivo	302 con pre-notificación vs. sin pre-notificación	T° puerta-TC 27 vs 36 T° puerta-aguja 49 vs. 63	(todos tratados con tPAev)
Berglund et al, 2012 ¹¹³	Estocolomo, Suecia 1 CPI	Randomizado (SEM): Intervención: traslado con prioridad máxima Control: traslado estándar (30min)	488 grupo intervención vs. 454 grupo control	T° inicio – ingreso UIA 106 vs. 132	24% vs. 10%

1.4.5 Organización del CI en nuestro ámbito regional.

En nuestro medio, la organización de sistemas de CI se estableció inicialmente en determinadas regiones pioneras tras la aprobación del tratamiento con tPAev, con el objetivo de ofrecer el tratamiento al mayor número de pacientes. Progresivamente a lo largo de los años se ha ido estableciendo sistemas de traslado organizados a nivel territorial en la gran mayoría del territorio español. 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 de CI organizados y acceso a UIA en todo el territorio. Una encuesta realizada a los centros hospitalarios españoles en el año 2009 mostró que el 48% de las capitales de provincia disponen de UIA, con una ratio cama de UIA/número de habitantes muy heterogénea en las diferentes comunidades autónomas, variando entre 1/100.000 habitantes a 1/1 millón de habitantes

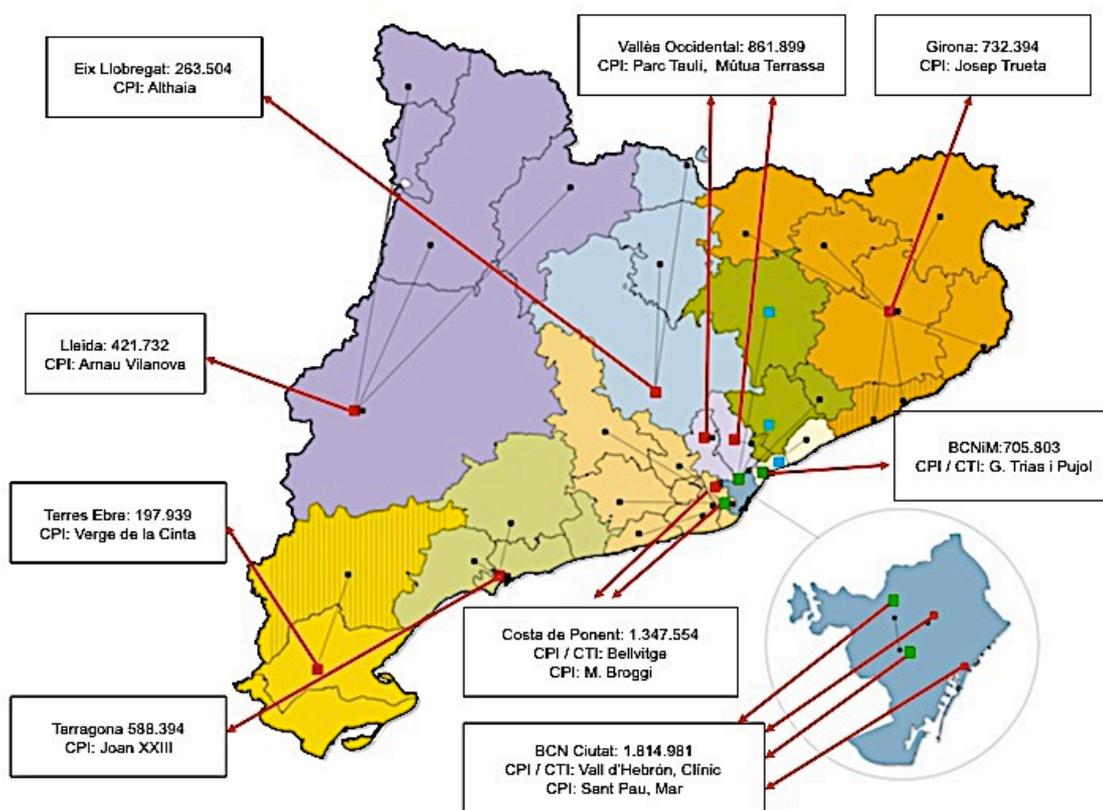
119

En Catalunya el proceso de diseminación del CI se llevó a cabo bajo la dirección del Pla Director de la Malaltia Vascular Cerebral de Catalunya (PDMVC), y se finalizó la extensión a todo el territorio en el año 2006². Se establecieron inicialmente unos criterios de activación unificados (edad ≤ 80 años, con independencia funcional y con síntomas focales sugestivos de ictus de < 6 horas de evolución), criterios que se han ido flexibilizando en algunas áreas territoriales, especialmente en lo que refiere a la edad y al tiempo de evolución, en parte por la mayor experiencia en el tratamiento trombolítico en pacientes ancianos y a la posibilidad de ampliar la ventana terapéutica en pacientes con cronología incierta o del despertar.

El sistema de CI en Catalunya se organiza actualmente a partir de una red de 14 CPI distribuidos de forma estratégica a lo largo de todo el territorio y 35 hospitales comarcales (3 de ellos capacitados para administrar tratamiento con tPAev gracias a sistemas de Telecitus). Cuatro de los CPI funcionan además como CTI (Figura 1.6). El sistema de CI está coordinado por el SEM, que dispone de una única central coordinadora para todo el territorio catalán. Con un total de 7.565.603 habitantes según el censo del año 2012, dos terceras partes de la población catalana reside en el área metropolitana de Barcelona y tiene acceso a través el CI a uno de los 9 CPI localizados en dicha área, mientras que en el resto del territorio catalán, con mayor dispersión de la población, se localizan los otros 5 CPI. Según los datos del año 2008, el origen de la activación de CI fue un hospital comarcal en un 18% de los casos (hasta el 35% en determinadas áreas rurales), el SEM en un 32%, el servicio de urgencias de un CPI en un 45% y atención primaria en un 5% (*Abilleira et al. Comunicación oral, XIX European Stroke Conference, Barcelona, Mayo 2010*).

Figura 1.6. Mapa de Catalunya con las regiones sanitarias de referencia para el CI y los circuitos de derivación entre hospitales comarcales y el CPI/CTI de referencia. Se especifican los CPI (en rojo), CTI (en verde), hospitales comarcales con teleictus (azul) y hospitales comarcales sin teleictus (negro). *Imagen cedida por el PDMVC (Dr. Gallofré / Dra. Abilleira).*

□



Se observan algunas diferencias respecto a aspectos organizativos del CI entre territorios. En primer lugar, la organización del CI sigue mayoritariamente el modelo centralizado, en el que, los pacientes con sospecha de ictus dentro de un área geográfica delimitada, son trasladados al CPI más cercano. En algunas regiones se ha desarrollado un modelo descentralizado en el que los pacientes son derivados a un hospital comarcal con capacidad para administrar tratamiento trombolítico con sistemas de Teleictus desde donde se decide la necesidad de traslado al CPI de referencia. En segundo lugar, el modelo de asistencia especializada en cada CPI varía, siendo en algunos centros una guardia de neurología de presencia física 24/365, guardia de

neurología de presencia física durante un horario limitado y localizable fuera de este horario, guardia de neurología en horario limitado y asistencia por el servicio de urgencias fuera de este horario o asistencia por el servicio de urgencias 24/365.

En los últimos cinco años, desde la implementación del CI en Catalunya, el número de pacientes que reciben tratamientos de revascularización ha incrementado progresivamente, pasando del 4% al 12.5% del total de ictus isquémicos ingresados en los hospitales catalanes. En un análisis de los pacientes tratados con tPAev durante un año (periodo de Octubre 2007 a Octubre 2008) se demostró que el beneficio y seguridad del tratamiento trombolítico es similar en los centros que se iniciaban en el tratamiento trombolítico en comparación con los centros con experiencia previa, y que los resultados en nuestro ámbito regional se encuentran dentro de los estándares de calidad internacionales, con una tasa de hemorragia sintomática del 3.3%, mortalidad a los 90 días del 16% y buen pronóstico a los 90 días considerado como mRS 0-1 del 38%⁸³. Desde hace 2 años existe además un registro único de pacientes tratados con cualquier modalidad de terapia de revascularización (tPAev, endovascular de rescate o endovascular primario) de obligado cumplimiento para todos los centros de la red pública de Catalunya (SONIA – Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut).

La planificación de los sistemas de CI debe adaptarse a los cambios de protocolos clínicos y aparición de nuevas opciones terapéuticas. Así, en Catalunya, más allá de los circuitos de CI primarios para cada región geográfica, se han establecido circuitos de traslado entre los 13 CPI y 4 CTI (organizados como dos nodos en funcionamiento simultáneo) para la derivación de pacientes candidatos a intervencionismo. Además, se está desarrollado un sistema de Teleictus unificado que engloba a 9 hospitales comarcales remotos con una guardia única atendida por un especialista en patología cerebrovascular que permitirá una mayor precocidad en el tratamiento trombolítico en pacientes residentes en áreas lejanas a CPI. Paralelamente, se está planteando ampliar los criterios de activación de CI, eliminando el límite de edad y ampliando la ventana a 8 horas e ictus del despertar. Uno de los puntos clave para el desarrollo exitoso del sistema de CI en Catalunya ha sido la estrecha coordinación entre los profesionales del ámbito de la planificación y gestión y los profesionales clínicos en la toma de decisiones y evaluación de los resultados.

1.4.6 Otros sistemas de transporte urgente: El Código IAM.

El síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST), de forma similar al ictus agudo, es una patología tiempo-dependiente. El beneficio de las dos terapias de reperfusión en el SCACEST (angioplastia primaria y fibrinólisis sistémica) es mayor en relación a la precocidad con que se administren. Un meta-análisis de los estudios randomizados con trombolisis sistémica demostró una reducción absoluta de la mortalidad en las primeras cinco semanas tras el infarto del 30 por 1000 cuando el tratamiento se inicia en las primeras 6 horas y del 20 por 1000 cuando se inicia entre 6 y

12 horas, sin observarse beneficio cuando la trombolisis se administra pasadas 12 horas desde el inicio de los síntomas¹²⁰. La mortalidad a largo plazo aumenta en relación a un mayor retraso hasta la reperfusión con balón endovascular, siendo del 15% cuando se inicia en los primeros 60 minutos, del 23% entre los 60-120 minutos, del 28% entre los 120-180 minutos y del 31% entre los 180-360 minutos¹²¹. Actualmente, el tratamiento de reperfusión está indicado en aquellos pacientes con SCACEST de menos de 12 horas de evolución¹²².

Actualmente, el abordaje endovascular mediante angioplastia primaria es la técnica de elección frente a la trombolisis farmacológica endovenosa dado que se asocia a una mayor tasa de reperfusión completa, mayor recuperación funcional y menor mortalidad^{123,124}. El beneficio de la angioplastia primaria decrece en el tiempo de retraso en su aplicación respecto a la fibrinólisis sistémica, igualándose ambas terapias a los 90-120 minutos. La fibrinólisis sistémica está indicada como tratamiento puente en aquellos pacientes en los que se estima que el acceso a un hospital con sala de hemodinámica capacitado para realizar angioplastia primaria será superior a 120 minutos^{122,125,126}.

Los tiempos recomendados en el tratamiento del SCACEST son: tiempo desde el primer contacto con el sistema sanitario por parte del paciente hasta el tratamiento con angioplastia menor de 90 minutos, debiendo ser incluso menor de 60 minutos en pacientes que consultan en las primeras 2 horas desde el inicio de los síntomas; en casos en los que el acceso hasta un centro con capacidad de realizar angioplastia es mayor de 120 minutos, administración del tratamiento trombolítico por vía sistémica en menos de 30 minutos, recomendándose la administración mas precoz posible en el primer hospital o incluso de forma pre-hospitalaria por el SEM^{122,125}.

Aproximadamente el 60% de pacientes con SCACEST solicitan atención médica directamente al SEM. El traslado en ambulancia se asocia a una reducción en los tiempos de isquemia e inicio del tratamiento en comparación a los pacientes que acuden por medios propios, con un menor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital (89 vs. 120 minutos) y menor tiempo desde la llegada hasta la reperfusión (63 vs. 76 minutos)¹²⁷. Los tiempos pre-hospitalarios no difieren entre la patología cardiaca y cerebrovascular aguda según un estudio realizado en un hospital de Estados Unidos que demostró un tiempo desde la alerta al SEM por parte del paciente hasta la atención en escena de 9 minutos para ambas patologías, tiempo en escena de 19 minutos para el IAM y 21 minutos para el ictus ($p=0.23$) y tiempo de traslado alrededor de 15 minutos para ambas patologías, siendo en total el tiempo desde el aviso al SEM hasta la llegada al hospital de 41 y 46 minutos respectivamente ($p=0.22$)⁷³. La diferencia entre ambas patologías probablemente radica más en la dificultad para el reconocimiento de los síntomas por parte de la población y de los profesionales del SEM.

El traslado inter-hospitalario es uno de los principales motivos de retraso en el tratamiento del SCACEST. Un estudio multicéntrico realizado en estados unidos muestra que el 63% de los pacientes trasladados directamente por el SEM a un centro capacitado para realizar angioplastia, en comparación al 10% de los trasladados desde

otros hospitales, pudieron ser tratados en los primeros 90 minutos tal como se recomienda en las guías de tratamiento¹²⁸. Un concepto importante derivado de los estudios de cardiología es el llamado “door-in to door-out time” (DIDO), que se refiere al tiempo que transcurre entre la llegada del paciente a un hospital comarcal hasta el inicio de su traslado al centro primario. Las guías de la ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) recomiendan un tiempo menor de 30 minutos, ya que se ha relacionado con una reperfusión significativamente más precoz y con menor mortalidad intra-hospitalaria. Un estudio realizado en 298 hospitales primarios de Estados Unidos muestra que únicamente el 11% de los pacientes trasladados desde centros comarcales a un centro con capacidad de realizar angioplastia primaria cumplieron esta recomendación¹²⁹.

En definitiva, la organización territorial es un aspecto básico en la atención médica del SCACEST, y debe promover el traslado directo por el SEM al centro con disponibilidad de angioplastia primaria más cercano y agilizar el traslado interhospitalario en aquellos centros sin disponibilidad de hemodinámica. Existen algunas diferencias respecto a la patología vascular cerebral que deben tenerse en consideración. En la patología cardíaca, el abordaje endovascular es actualmente el tratamiento de elección siempre que exista elevación del ST en el electrocardiograma y éste pueda administrarse en los primeros 120 minutos. Así, el diagnóstico puede realizarse de forma relativamente sencilla a nivel pre-hospitalario, desde donde se decidirá el traslado al hospital con sala de hemodinámica más cercano. En el ámbito de la patología cerebral, en cambio, el tratamiento de elección en las primeras 4 horas y media desde el inicio de los síntomas sigue siendo el tPAev, y el abordaje endovascular se considera para aquellos casos con contraindicación para la trombolisis sistémica o en los que ésta no ha conseguido la recanalización arterial. Por ello, los circuitos pre-hospitalarios en el CI incluyen dos niveles asistenciales, y deben considerarse el traslado en primer lugar al CPI más cercano donde realizar una prueba de neuroimagen e iniciar el tratamiento sistémico en caso indicado, y desde donde se decidirá el traslado a un CTI en caso de ser candidato a un tratamiento endovascular. En ambos casos, la estrecha coordinación entre centros y organismos, el análisis de los resultados y la formación a los profesionales implicados son puntos clave para asegurar el correcto funcionamiento de los circuitos pre-hospitalarios y ofrecer así una mayor precocidad en el tratamiento especializado y el máximo beneficio a los pacientes.

1.6 HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS PRE-HOSPITALARIAS EN EL ICTUS AGUDO.

El papel del SEM en la atención del ictus agudo es crucial dado que en muchas ocasiones representa el primer nivel de contacto con el sistema sanitario por parte del paciente y representa además el órgano coordinador del circuito de CI. Por ello, los objetivos del SEM se basan en la rápida detección de los casos sugestivos de ictus por una parte, y en la activación de los circuitos y protocolos de pre-aviso al centro receptor por otra parte. Una comunicación fluida entre el SEM y el centro receptor puede acelerar

los tiempos de atención pre e intra-hospitalarios, gracias a la aportación de información sobre características concretas del paciente.

Además, teniendo en cuenta el nuevo y emergente escenario en el tratamiento del ictus agudo que incluye el tratamiento endovascular en pacientes con oclusión arterial de gran vaso (OAGV), los sistemas de CI debe establecer protocolos para la rápida detección de los pacientes candidatos a ser trasladados directamente a un CTI. Existen algunas experiencias piloto en el uso de técnicas ultrasonográficas por neurólogos vasculares para el diagnóstico de oclusión vascular durante el traslado en ambulancia, demostrando una alta sensibilidad del 90% y especificidad del 98%, con un tiempo medio para la exploración de 5.6 minutos, pero hasta el momento ningún estudio ha explorado su factibilidad si se realiza por personal técnico sanitario entrenado¹³⁰. El uso de equipos de TAC portátil juntamente con sistemas de Teleictus instalados en la ambulancia permiten el diagnóstico precoz e incluso el inicio del tratamiento trombolítico endovenoso durante el traslado, y podría permitir el acceso directo a un CTI en los casos candidatos a terapia endovascular^{103,131}. De todos modos, aunque es una estrategia prometedora, es una herramienta cara y de difícil generalización a nivel pre-hospitalario. El uso de escalas clínicas simples en el ámbito pre-hospitalario es una herramienta sencilla y de fácil generalización que puede ofrecer información sobre la gravedad del ictus. El desarrollo de escalas que permitan predecir a nivel pre-hospitalario la presencia de una OAGV puede ser de utilidad a la hora de establecer circuitos de derivación de pacientes que permitan el rápido acceso a CTI donde poder recibir tratamiento endovascular.

Existen un gran número de escalas diseñadas y validadas para identificar los pacientes con ictus agudo a nivel pre-hospitalario por profesionales del SEM (Tabla 1.2). Su uso se recomienda en las guías de la AHA/ASA de forma sistemática para aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de los casos de ictus. La Cincinnati Score Scale es una de las más extendidas a nivel internacional, valora de forma simple la movilidad facial, del brazo y el habla, y ha demostrado una sensibilidad de hasta el 95% aunque con una baja especificidad, del 56%, para el diagnóstico de ictus⁶². Los Angeles Prehospital Stroke Scale (LAPSS) añade a los ítems clínicos la determinación de glicemia, la edad y la historia de epilepsia con el objetivo de aumentar la especificidad¹³². La escala Face Arm Speech Test (FAST) es similar a la escala Cincinnati, y la Melbourne Prehospital Stroke Scale es similar a la LAPSS^{63,133}.

Además, algunas escalas pre-hospitalarias han demostrado capacidad para cuantificar la gravedad del ictus. La Kurashiki Prehospital Stroke Scale (KPSS) se basa en 4 ítems de la escala NIHSS: nivel de conciencia, respuesta verbal, debilidad motora en las cuatro extremidades y alteración del lenguaje, puntuando un máximo de 13. En un estudio de validación en 256 pacientes con sospecha de ictus trasladados por el SEM demostró tener buena correlación con la escala NIHSS ($r=0.76$) y se asoció con la probabilidad de recibir tratamiento trombolítico (para puntuación $KPSS \geq 4$, OR 4.7, IC95% 1.5-14). Además, ha demostrado ofrecer información sobre el pronóstico a largo plazo, de manera que la probabilidad de buen pronóstico a los tres meses, considerado como mRS 0-1, fue del 67% en los pacientes con KPSS 0-2, de 47% con KPSS 2-4 y del 21% con $KPSS \geq 4$ ^{134,135}.

La importancia de diseñar escalas que permitan predecir los pacientes con ictus agudo con OAGV se ha reflejado en el diseño de dos escalas simples, con validación retrospectiva, pero no validadas hasta el momento de forma prospectiva por profesionales del SEM. La 3-Item Score Scale evalúa el nivel de conciencia, desviación de la mirada y debilidad motora, puntuando de 0 a 2 en cada ítem, con una puntuación máxima de 6. En una validación hospitalaria en 83 pacientes, la escala mostró una buena capacidad predictiva para la presencia de oclusión de TICA o ACM M1 (AUC 0.86), de manera que una puntuación ≥ 4 mostró una sensibilidad de 0.67 y una especificidad de 0.92 para diagnosticar una OAGV¹³⁶. Con el mismo objetivo, una modificación de la escala LAPSS incluyendo los ítems motores (debilidad facial, braquial y del puño) fue validada a nivel hospitalario en 119 pacientes, mostrando una buena capacidad predictiva para OAGV (AUC 0.85), de manera que una puntuación ≥ 4 mostró una sensibilidad de 0.81 y una especificidad de 0.89¹³⁷. Una de las limitaciones de esta escala es que se trata de una modificación de una escala diseñada previamente para el diagnóstico de ictus a nivel pre-hospitalario, por lo que al no estar diseñada con el objetivo de detectar la presencia de oclusión no incluye ítems de valoración cortical. Hasta el momento no se ha publicado la validación prospectiva en el terreno, por personal del SEM, de ninguna de estas dos escalas.

La escala NIHSS, utilizada de forma universal por personal médico para la evaluación de los pacientes con ictus agudo, ofrece información sobre la gravedad y el pronóstico. Es útil para monitorizar la mejoría o empeoramiento neurológico en los pacientes con ictus, de manera que se considera como mejoría neurológica una mejoría de ≥ 4 puntos en la NIHSS, como mejoría dramática una mejoría de ≥ 10 puntos, y un empeoramiento neurológico como el aumento de ≥ 4 puntos. Se ha utilizado como medida de resultado en múltiples ensayos clínicos, y se utiliza también en la definición de hemorragia sintomática tras el tratamiento trombolítico. Además, ha demostrado ser una buena herramienta para predecir la presencia de una OAGV, aunque el punto de corte óptimo es controvertido^{138,139}. La utilización de la escala NIHSS en la fase pre-hospitalaria de la asistencia del ictus es difícil dado que su evaluación es relativamente compleja, requiere de un entrenamiento y consume tiempo. Con el objetivo de facilitar su utilización, se han diseñado modificaciones simplificadas de la NIHSS, en la que se incluyen 5 ítems (mirada, hemianopsia, función motora en ambas piernas y afasia) u 8 ítems (añadiendo nivel de conciencia, debilidad facial y disartria), de manera que se mantiene su capacidad predictiva de pronóstico a los 3 meses¹⁴⁰. Otras iniciativas han desarrollado sistemas telemáticos a través de teléfonos móviles con videoconferencia para facilitar su cumplimentación por personal técnico sanitario del SEM, pero carecen de validación a nivel pre-hospitalario¹⁴¹.

En conclusión, el uso de escalas para la detección pre-hospitalaria de los casos de ictus está ampliamente implementada y ha demostrado su factibilidad y utilidad, pero es necesario desarrollar e implementar herramientas de diagnóstico clínico aplicables en la fase pre-hospitalaria que puedan ofrecer información sobre la gravedad del ictus, detectar los casos que puedan requerir tratamientos de mayor complejidad y facilitar así la rápida activación de las opciones terapéuticas adecuadas.

Tabla 1.2. Escalas pre-hospitalarias y hospitalarias para el diagnóstico de ictus y valoración de la gravedad clínica.

Diagnóstico ictus		
Cincinnati Score Scale	Debilidad facial Debilidad braquial Lenguaje	No valora gravedad ictus
Los Angeles Prehospital Stroke Scale (LAPSS)	Debilidad facial Debilidad puño Debilidad braquial Edad >45 años Historia epilepsia Niveles glicemia	No valora gravedad ictus
Face Arm Speech Test (FAST)	Debilidad facial Debilidad braquial Lenguaje	No valora gravedad ictus
Melbourne Prehospital Stroke Scale	Debilidad facial Debilidad puño Debilidad braquial Lenguaje Edad >45 años Historia epilepsia Niveles glicemia	No valora gravedad ictus
Gravedad del ictus		
NIHSS	15 ítems	Compleja para uso pre-hospitalario Capacidad predictiva de oclusión arterial
8-NIHSS	Nivel conciencia Debilidad facial Desviación mirada Hemianopsia Función motora crural (x2) Afasia Disartria	No validada a nivel pre-hospitalario
5-NIHSS	Desviación mirada Hemianopsia Función motora crural (x2) Afasia	No validada a nivel pre-hospitalario

Kurashiki Prehospital Stroke Scale (KPSS)	Nivel de conciencia Respuesta verbal Debilidad en 4 extremidades Lenguaje	Buena correlación con NIHSS (AUC 0.76) Validada a nivel pre-hospitalario (n=256) Capacidad predictiva de tratamiento con tPA No validada para predecir presencia de oclusión arterial
Predicción oclusión arterial de gran vaso		
3-Item Score Scale	Nivel conciencia Desviación mirada Debilidad braquial	Capacidad predictiva (AUC 0.86) en estudio hospitalario (n=83) No validada a nivel pre-hospitalario
LAPSS (motor)	Debilidad facial Debilidad puño Debilidad braquial	Capacidad predictiva (AUC 0.85) en estudio hospitalario (n=119) No validada a nivel pre-hospitalario

1.7 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

El presente trabajo pretende analizar los circuitos de CI y detectar aquellos que permiten una mayor efectividad del sistema, en relación a una reducción en los tiempos pre e intra-hospitalarios, una mayor tasa de terapias de revascularización y una mayor respuesta clínica tras el tratamiento. Estos datos pueden ser de importante ayuda para la planificación de los circuitos pre-hospitalarios y la implementación de programas formativos y sistemas de mejora. La estrecha coordinación entre el SEM y los centros receptores de ictus, que incluya el rápido traslado, el pre-aviso y la implementación de protocolos de valoración clínica a nivel pre-hospitalario son medidas que pueden aumentar la calidad del sistema de CI.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El tiempo es un factor primordial en la atención del ictus agudo, teniendo en cuenta la estrecha ventana terapéutica para poder ofrecer terapias de revascularización, el mayor beneficio del tratamiento en relación a la precocidad con se administre, así como el beneficio de otros tratamientos no farmacológicos como son la valoración por un neurólogo y el ingreso en una UIA de forma precoz. Por ello, la organización de sistemas de CI que permitan una rápida detección y transporte a centros especializados en el tratamiento del ictus agudo es imprescindible para conseguir el máximo beneficio de las terapias disponibles. Varias experiencias demuestran que la implementación de sistemas de CI coordinados entre los hospitales y el SEM dentro de áreas geográficas permite duplicar la tasa de tratamiento trombolítico.

El origen de la activación del CI SEM con pre-aviso al centro receptor, en comparación con otros orígenes de activación de CI, puede significar una mayor precocidad en la atención especializada, mayor tasa de tratamiento trombolítico y mayor precocidad en el inicio del tratamiento. El origen de activación del CI comarcal supone el traslado secundario del paciente al CPI y puede significar un importante retraso en los tiempos pre-hospitalarios; el origen SEM sin pre-aviso o servicio de urgencias puede significar un mayor retraso en los tiempos intra-hospitalarios como consecuencia de la falta de notificación al centro receptor. Nuestra principal hipótesis es que la mayor precocidad hasta el inicio del tratamiento ofrecida por el origen de activación SEM podría verse reflejada en un mejor pronóstico clínico de los pacientes.

El beneficio que ofrece el origen SEM puede ser mas evidente en determinadas áreas geográficas, con gran extensión de territorio, mayor dispersión de la población y varios hospitales comarcales. El análisis de los circuitos de CI utilizados en Catalunya y los tiempos asistenciales en las diferentes áreas geográficas puede ofrecer información importante para la implementación de medidas de mejora específicas adaptadas a las características del territorio.

Uno de los objetivos el SEM, además del traslado prioritario, es la aportación de información clínica relevante al centro receptor que pueda influir en la toma de decisiones. El tratamiento del ictus agudo está experimentando un cambio de escenario gracias a la posibilidad de ofrecer un tratamiento de revascularización endovascular en un CTI a los pacientes con ictus isquémico con oclusión arterial de gran vaso, en los que el tratamiento endovenoso está contraindicado o no es efectivo. Teniendo en cuenta este nuevo escenario, surge la importancia de replantear los circuitos de CI e implementar protocolos pre-hospitalarios que permitan predecir la presencia de una oclusión arterial de gran vaso. Nuestra última hipótesis es que el uso de escalas neurológicas simples por los técnicos sanitarios del SEM puede ser factible y de utilidad para determinar los pacientes potencialmente candidatos a tratamiento endovascular, en los que se debe proporcionar un rápido acceso a un CTI.

Por lo tanto, los objetivos de esta tesis son los siguientes:

1. Analizar los circuitos de CI asociados a una mayor calidad y efectividad del sistema en la región del Barcelonès Nord i Maresme (BNM).
 - 1.A Analizar los tiempos de intervención en función del origen de activación del CI: SEM con pre-aviso, comarcal, SEM sin pre-aviso y servicio de urgencias.
 - 1.B Analizar las opciones de tratamiento de revascularización en función del origen de activación del CI.
 - 1.B Determinar el impacto sobre el beneficio clínico del origen de activación del CI en los pacientes con ictus agudo tratados con terapias de revascularización.

2. Analizar el efecto del origen de activación del CI sobre los tiempos de intervención y el pronóstico funcional en los pacientes tratados con tPAev en Catalunya.
 - 2.A Analizar los tiempos de intervención según el origen de activación del CI en los pacientes con ictus agudo tratados con tPAev en Catalunya.
 - 2.B Describir las diferencias en los tiempos de intervención según el origen de activación del CI en función de las características geográficas.
 - 2.C Validar los resultados obtenidos en el primer objetivo respecto a la influencia pronóstico del origen de activación del CI.

3. Investigar la efectividad de nuevas estrategias en la atención pre-hospitalaria del ictus: desarrollar una escala neurológica simple de uso pre-hospitalario que permita predecir la presencia de una oclusión arterial de gran vaso.
 - 3.A Diseño de la escala RACE (Rapid Arterial oCclusion Evaluation): Estudio retrospectivo.
 - 3.B Validación prospectiva de la escala RACE.

3. METODOLOGÍA

3.1 METODOLOGÍA DEL OBJETIVO 1: Circuitos del CI asociados a una mayor calidad y efectividad del sistema en la región del BNM.

3.1.1 PROTOCOLO DEL CI EN LA REGIÓN BNM.

La región sanitaria Barcelonès Nord i Maresme (BNM) es un área mixta rural y urbana, con un total de 705.803 habitantes en una extensión total de 463 Km². La zona del Barcelonès Nord (municipios de Sant Adrià, Santa Coloma i Badalona) es un área urbana con una elevada densidad de población, de 8700 habitantes/Km². En cambio, la zona del Maresme es un área más rural, con un total de 30 municipios, y una densidad de población de 1090 habitantes/Km² (Figura 3.1).

La región BNM incluye:

- Centro Primario de Ictus (CPI / CTI): Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTP). Dispone de UIA con 6 camas, con monitorización continua, enfermería especializada con un ratio 4:1, neurólogo de guardia 24/365, neuroimagen multimodal 24/365 y protocolos médicos específicos para el ictus agudo. Además, el HUGTP dispone de los recursos necesarios para funcionar como CTI para un área de 2 millones de habitantes, ofreciendo tratamiento endovascular 24/365 a los pacientes con ictus agudo.
- Tres hospitales comarcales sin capacidad para ofrecer tratamiento específico ni tratamiento trombolítico en los pacientes con ictus agudo: Hospital Sant Jaume de Calella (a 44Km del CPI), Hospital Esperit Sant de Santa Coloma (a 6.7 Km del CPI) y Hospital Municipal de Badalona (a 3.5 Km del CPI).
- Un hospital comarcal con capacidad de administrar tratamiento trombolítico endovenoso en horario laboral por los neurólogos del propio centro, y en horario no laboral a través de conexión Teleictus con el HUGTP: Hospital de Mataró (a 21 Km del CPI).
- Bases del SEM: 18 bases operadas por la empresa Ambulàncies La Pau con 18 unidades de soporte vital básico, y 3 bases del SEM con 2 unidades de soporte vital avanzado (con médico) y 1 de soporte vital intermedio (con enfermería).

- **Origen intra-hospitalario:** El paciente sufre un ictus estando ingresado en el HUGTP por otro motivo.

Cuando el origen de la activación es SEM con pre-aviso, comarcal o atención primaria, la activación se realiza a través de la Central Coordinadora del SEM, que recoge la información médica y tiempo de evolución, y realiza una llamada de pre-aviso al neurólogo del centro CPI receptor. Cuando el origen de activación es SEM sin pre-aviso, servicio de urgencias, la activación se realiza una vez el paciente está físicamente en el servicio de urgencias, mediante el aviso al neurólogo a través de un busca.

Tras el aviso telefónico, el neurólogo de guardia del CPI activa el circuito intra-hospitalario del CI, avisando al equipo de radiología, laboratorio y unidad de ictus, para asegurar el menor retraso intra-hospitalario en el diagnóstico y tratamiento del paciente. Inicialmente el paciente se ubica en el área de urgencias, donde se realiza una evaluación inicial, toma de constantes vitales y realización de ECG. Posteriormente se procede a la realización de la neuroimagen, siendo el TAC la exploración de elección en la mayoría de casos, excepto en pacientes con tiempo de evolución >4.5h o del despertar, en casos de sospecha de ictus vertebro-basilar o ante duda diagnóstica, en los que el examen de elección es la RM. En caso de cumplir criterios para tratamiento de revascularización, el paciente se traslada a la UIA, donde se procede al inicio del tratamiento trombolítico con tPAev. En los casos de ictus con oclusión arterial de gran vaso, con ausencia de recanalización arterial durante la infusión del tPAev, o con contraindicación para tPAev, se plantea la realización de un tratamiento endovascular, activándose en este caso el equipo de neurología vascular y neurointervencionismo.

El manejo de los pacientes que ingresan en la UIA se realiza de acuerdo con los protocolos propios del HUGTP y de las guías de tratamiento del ictus europeas (European Stroke Organization Guidelines, www.eso-stroke.org).

3.1.2 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se ha realizado un análisis retrospectivo de un registro prospectivo de todas las activaciones del CI en la región BNM durante 7 años (desde el 1 Enero 2005 hasta el 15 Junio 2012) atendidas en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

El **registro** se cumplimenta de forma prospectiva durante la guardia de neurología del CPI.

Se recogen las siguientes variables:

- Datos demográficos y clínicos: Sexo, edad, características gravedad inicial del ictus según la escala NIHSS, diagnóstico final (ictus isquémico, ictus hemorrágico, AIT, ictus *mimic*), lugar de oclusión arterial diagnosticado mediante dúplex transcaneal, angioTC o angioRM (no oclusión, arteria carótida intracraneal terminal (TICA), arteria

cerebral media (ACM) segmentos M1 y M2, oclusión en tándem (carótida interna + ACM), arteria cerebral anterior (ACA), arteria cerebral posterior (ACP) y arteria basilar (AB).

- Origen de la activación del CI: SEM con pre-aviso, SEM sin pre-aviso, comarcal, servicio de urgencias del HUGTP, atención primaria o intra-hospitalario.
- Tiempos asistenciales pre e intra-hospitalarios: hora de inicio de los síntomas o última hora visto sin síntomas, hora de alerta al SEM, hora de atención en hospital comarcal, hora de activación del CI, hora de llegada a CPI, hora de neuroimagen, hora de inicio del tratamiento de revascularización.
- Tratamiento de revascularización: tPAev, endovascular de rescate, endovascular primario o ningún tratamiento de revascularización.

En los pacientes tratados con terapias de revascularización, se recogen también los siguientes variables:

- Antecedentes médicos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular.
- Signos incipientes de isquemia aguda en neuroimagen basal: escala ASPECTS¹⁴² en TAC o en secuencias DWI de RM multimodal.
- Etiología del ictus según clasificación TOAST¹⁴³: cardioembólico, aterotrombótico, lacunar, indeterminado, causa inhabitual.
- Recanalización arterial medida según patrones TIBI¹⁴⁴ por dúplex transcraneal a las 2 horas del inicio del tPAev o según la escala TICl¹⁴⁵ en los pacientes sometidos a terapia endovascular.
- Escala NIHSS a las 24 horas.
- Transformación hemorrágica en TC craneal tras 24-36 horas desde el tratamiento: IH1, IH2, PH1, PH2 o rPH⁴.
- Pronóstico clínico a los 3 meses según la escala de Rankin modificada (mRS) (Anexo 3).

3.1.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Criterios de inclusión:

- Origen conocido de activación del CI: 1) SEM con pre-aviso; 2) SEM sin pre-aviso; 3) Comarcal; 4) Servicio de urgencias.
- Cumplimentación de los criterios de activación del CI: inicio de los síntomas <6 horas, cronología incierta o despertar, situación funcional previa de independencia, sin recuperación completa de los síntomas en el momento de la activación del CI.
- Diagnóstico final de ictus isquémico, ictus hemorrágico o AIT (se descartaron los pacientes con ictus *mimic*).

Criterios de exclusión:

- Origen de activación del CI intra-hospitalario.
- Origen atención primaria, por ser un grupo de pacientes pequeño.
- Pacientes en los que se desconocía si el modo de llegada a urgencias fue SEM sin pre-aviso o medios propios.
- Pacientes sin criterios de activación de código ictus y con diagnóstico de ictus *mimic*.

3.1.4 VARIABLES DE RESULTADO.

Variables principales:

- Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la atención especializada en el CPI (inicio-CPI).
- Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento de revascularización (inicio-aguja).
- Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento de revascularización.
- Buen pronóstico al alta y a los tres meses, definido como puntuación en la escala modificada Rankin ≤ 2 .

Variables secundarias:

- Tiempo desde inicio de los síntomas hasta la alerta al sistema sanitario por parte del paciente o testigos (inicio - alerta).

- Tiempo desde la llegada al CPI hasta la realización de la neuroimagen (puerta-imagen).
- Tiempo desde la llegada al CPI hasta el inicio del tratamiento de revascularización (puerta-aguja).
- Recanalización completa precoz, definida como recanalización completa en las primeras dos horas tras el inicio de tPAev (patrón TIBI 4-5) o recanalización completa tras tratamiento endovascular (TICI 2b-3).
- Tasa de hemorragia sintomática en relación al tratamiento trombolítico, definida como empeoramiento del NIHSS ≥ 4 puntos en relación a hemorragia parenquimatosa en TC craneal tras 24-36 horas del tratamiento de revascularización.
- Mejoría neurológica precoz, definida como mejoría en la escala NIHSS ≥ 4 puntos o NIHSS de 0-1 a las 24 horas tras el tratamiento de revascularización.
- Mejoría neurológica espectacular precoz, definida como mejoría en la escala NIHSS ≥ 10 puntos o NIHSS de 0-1 a las 24 horas tras el tratamiento de revascularización.

3.1.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.20 (Chicago, IL).

Se compararon los pacientes con origen de activación SEM con y sin pre-aviso, origen hospital comarcal o servicio de urgencias del CPI. Se analizaron las características basales y de resultado en función del origen de activación. Las variables categóricas se compararon utilizando el test Chi-cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar para variables con distribución normal y como mediana [percentil 25-percentil 75] para las variables con distribución no normal, y se utilizó test T-student para muestras independientes (paramétrico) y test H de Kruskal-Wallis (no paramétrico) para las comparaciones entre los grupos.

Para analizar la influencia del origen de activación del CI en el pronóstico clínico, se realizó en primer lugar un análisis univariado para determinar los factores basales asociados al pronóstico a los 3 meses. Se utilizó el test de Chi-cuadrado para las variables categóricas, test T-student para variables continuas con distribución normal y test de U de Mann-Whitney (no paramétrico) para las variables continuas con distribución no normal. La relación entre el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento y el pronóstico se analizó considerando el tiempo como una variable continua mediante test U de Mann-Whitney, y categorizada en deciles o en dos categorías (<3 horas y 3-4.5 horas) mediante test Chi-cuadrado. Posteriormente se realizó un estudio multivariado mediante regresión logística binaria para conocer el efecto independiente del origen de la activación de CI en el pronóstico a largo plazo, ajustando el modelo por otras variables asociadas al pronóstico clínico como la edad, NIHSS basal, tratamiento recibido y glicemia basal.

3.2 METODOLOGÍA DEL OBJETIVO 2: Efecto del origen de activación del CI en los tiempos de intervención y pronóstico de los pacientes tratados con tPAev en Catalunya.

3.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se ha realizado un análisis retrospectivo de un registro prospectivo de todos los pacientes tratados con tPAev en Catalunya entre Enero 2011 y Diciembre 2012 (con o sin tratamiento de rescate endovascular posterior) que habían cumplido el periodo de evolución clínica de tres meses después del tratamiento.

El **registro SONIA** (Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut) (Anexo 4) se cumplimenta de forma prospectiva en todos los CPI y CTI de Catalunya a través de una aplicación web, y todos los casos son de declaración obligatoria. Desde el PDMVC se realiza anualmente una monitorización de los pacientes incluidos mediante la comparación con los datos de las altas hospitalarias del CMBD (Conjunt Mínim Bàsic de Dades) y de la Historia Compartida de Catalunya.

3.2.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión:

- Pacientes con ictus agudo que recibieron tratamiento con tPAev (con o sin tratamiento endovascular de rescate).
- Origen conocido de activación del CI: 1) SEM (incluye con y sin pre-aviso); 2) Comarcal o primaria; 3) Servicio de urgencias (pacientes que acudieron por medios propios al CPI donde se administró el tPAev).
- Pacientes que disponían de seguimiento clínico a los 3 meses después del ictus.

Criterios de exclusión:

- Pacientes tratados con terapia endovascular primaria.
- Pacientes con origen de activación del CI intra-hospitalario.
- Pacientes en los que no se disponía de seguimiento a los 3 meses.

3.2.3 CLASIFICACIÓN DE LAS ÁREAS GEOGRÁFICAS

Se clasificaron las áreas de influencia para CI de los 14 CPI y de 2 de los hospitales comarcales con Teleictus que disponen de un área SEM de influencia propia, en función de la extensión del territorio y de la densidad de población (Figura 3.2):

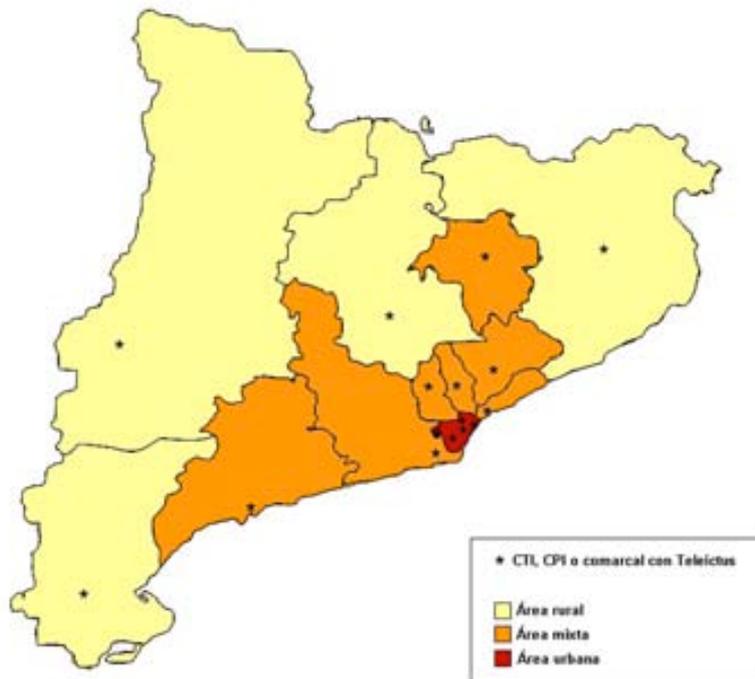
Área rural (4 hospitales): amplia extensión de territorio ($>3.000 \text{ Km}^2$) y baja densidad de población (<150 habitantes / Km^2). Gran parte de la población vive alejada del CPI, las distancias son largas, y existen varios hospitales comarcales repartidos a lo largo del territorio.

Área mixta (7 hospitales): extensión de territorio intermedio (entre 250 y 3.000 Km^2) con alta densidad de población (entre 150 y 1.500 habitantes/ Km^2). Parte de la población vive cercana al CPI y las distancias son intermedias. En algunas de estas áreas existen hospitales comarcales repartidos a lo largo del territorio y en otras existe únicamente un CPI de referencia.

Área urbana (5 hospitales): extensión de territorio pequeño ($< 250 \text{ Km}^2$) con muy alta densidad de población (> 1.500 habitantes/ Km^2). Áreas localizadas dentro del núcleo metropolitano, en las que la población vive muy cercana al CPI y en las que no operan hospitales comarcales pero sí centros de atención primaria.

Figura 3.2. Clasificación de las regiones sanitarias de referencia para CI en función de las características geográficas. Se clasifican en zonas rurales (amarillo), mixtas (naranja) y urbanas (rojo).

□



3.2.4 VARIABLES DE RESULTADO.

Variables principales:

- Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tPAev (inicio-aguja).
- Buen pronóstico a los tres meses, definido como puntuación en la escala mRS \leq 2.

Variables secundarias:

- Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al CPI (inicio-CPI).
- Tiempo desde la llegada al CPI hasta el inicio del tPAev(puerta-aguja).

3.2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.20 (Chicago, IL).

Se compararon los pacientes con origen de activación de CI SEM, comarcal y urgencias CPI. Las variables categóricas se compararon utilizando el test Chi-cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar para variables con distribución normal y como mediana [percentil 25-percentil 75] para las variables con

distribución no normal, y se utilizó test T-student para muestras independientes (paramétrico) y test H de Kruskal-Wallis (no paramétrico) para las comparaciones entre los grupos.

Para analizar la influencia de la vía de llegada en el pronóstico clínico, se realizó en primer lugar un análisis univariado para determinar los factores basales asociados al pronóstico a los 3 meses. Se utilizó el test de Chi-cuadrado para las variables categóricas, test T-student para variables continuas con distribución normal y test de U de Mann-Whitney (no paramétrico) para las variables continuas con distribución no normal. Posteriormente se realizó un estudio multivariado mediante regresión logística binaria para conocer el efecto independiente del origen de la activación de CI en el pronóstico a largo plazo, así como el impacto del tiempo hasta el inicio del tratamiento, ajustando el modelo por otras variables asociadas al pronóstico clínico como la edad, sexo, NIHSS basal, antecedente de diabetes, hipertensión y fibrilación auricular.

Finalmente se analizaron los tiempos de asistencia (tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al CPI y hasta el tratamiento trombolítico) según el modo de llegada para cada uno de los cuatro modelos geográficos definidos.

3.3 METODOLOGÍA DEL OBJETIVO 3: Desarrollo de una escala neurológica simple de uso pre-hospitalario para predecir la presencia de oclusión arterial de gran vaso.

3.3.1 DISEÑO DE LA ESCALA RACE: ESTUDIO RETROSPECTIVO.

Desarrollo de una escala simple de uso pre-hospitalario (Rapid Arterial Occlusion Evaluation, **RACE scale**) que permita cuantificar la gravedad del ictus y predecir la presencia de una oclusión arterial de gran vaso en pacientes con ictus agudo.

Entre enero de 2006 y marzo de 2010 ingresaron de forma consecutiva 927 pacientes con un ictus isquémico agudo de la circulación anterior en la Unidad de Ictus del HUGTP. Sus datos clínicos y radiológicos, incluyendo la puntuación de la escala NIHSS detallada, se recogieron de forma prospectiva en la base de datos del Banco de Ictus de la Sociedad Española de Neurología (BADISEN). En un análisis retrospectivo se identificaron 654 pacientes en los que se disponía de la puntuación detallada de cada ítem de la NIHSS y de la valoración de la presencia de una oclusión arterial de gran vaso (OAGV) diagnosticada por dúplex transcraneal. En los 273 pacientes restantes no se disponía de alguno de los datos.

Para diseñar la escala RACE, en primer lugar se identificaron los ítems de la escala NIHSS con mayor capacidad predictiva de OAGV mediante test Chi Cuadrado. En segundo lugar, se calculó el área bajo la curva (AUC) en un análisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para comparar la capacidad de las diferentes combinaciones de dichos ítems para predecir la presencia de una OAGV. Finalmente, se desarrolló la escala RACE en base a los modelos con mayor capacidad predictiva y que se consideraron de mayor simplicidad para ser evaluados por personal no sanitario. Se decidió no incluir la valoración de hemianopsia ya que se consideró de difícil valoración. Se analizó la sensibilidad y especificidad de la escala en la cohorte de pacientes utilizada para su diseño.

(1) Carrera D, Pérez de la Ossa N, Gomis M, López M, Dorado L, Guerrero C, López-Cancio E, Hernández M, Prats L, Millán M, Dávalos A. **Validación de una escala abreviada para la predicción de una oclusión arterial proximal (RACE, Rapid Arterial Occlusion Evaluation) en pacientes con un ictus isquémico agudo.** LXII Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN), Barcelona, Noviembre 2010.

3.3.2 VALIDACIÓN PROSPECTIVA.

Proyecto realizado en colaboración con *Ambulàncies Grup La Pau*, única empresa de transporte sanitaria urgente no medicalizada operativa en la región sanitaria del BNM, y con el Sistema d'Emergències Mèdiques de Catalunya (SEM).

La escala RACE se incluyó en la hoja de atención pre-hospitalaria utilizada de forma habitual por las unidades de transporte de emergencias, y fue cumplimentada por los técnicos sanitarios de forma sistemática en las activaciones de CI durante el traslado del paciente al CPI (Anexo 5). El proyecto se llevó a cabo en colaboración con las unidades de soporte vital básico, operadas por dos técnicos sanitarios, sin personal médico ni enfermería, que trasladan el 70% de las activaciones de CI según datos generales del SEM.

Se realizó un programa formativo continuo con una sesión inicial de una hora de duración en la que se realizó una actualización en el diagnóstico rápido y tratamiento del ictus agudo y se instruyó en la cumplimentación de la escala RACE. Además, se realizaron cuatro sesiones recordatorias a lo largo del desarrollo del estudio, para instruir en la cumplimentación de la escala y solventar dudas.

La escala se cumplimentó en una hoja de calco duplicada, entregando una copia al neurólogo que atiende el paciente en el CPI y archivando la otra copia en las oficinas de la empresa de ambulancias. Las copias archivadas se revisaron periódicamente para evitar pérdidas de registro. La escala RACE se recogió durante 18 meses (Febrero 2011 a Julio 2012) en un total de 263 pacientes. El resultado de la escala RACE se incluyó en el registro de Código Ictus BNM citado previamente en los métodos. El diagnóstico de oclusión arterial se realizó durante la fase aguda del ictus mediante dúplex transcraneal (según grados TICl 0-3) en el 59%, angioTC en el 5%, angioRM en el 6% o arteriografía cerebral en el 13% de los pacientes. En el 17% no se realizó ninguna exploración cerebrovascular por tratarse de hemorragias intracraneales o ictus *mimic* sin duda diagnóstica.

Se consideró como oclusión de gran vaso la oclusión de arteria carótida intracraneal terminal (TICA), arteria cerebral media (ACM) segmentos M1 y M2, oclusión en tándem (carótida interna + ACM), arteria cerebral anterior (ACA), arteria cerebral posterior (ACP) y arteria basilar (AB).

Este proyecto fue aprobado por el Comité Ético del HUGTP (EO-11-129).

3.3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.20 (Chicago, IL). Se analizó la correlación de la escala RACE realizada por los técnicos sanitarios previamente a la llegada del paciente con la escala NIHSS realizada por el neurólogo que atiende al paciente a su llegada a urgencias, mediante coeficiente de Spearman. La capacidad predictiva global de la escala RACE y de la escala NIHSS sobre la existencia de oclusión arterial se analizó mediante curvas ROC y área bajo la curva (c-statistic). Una correlación ideal ofrece un valor de c-statistic de 1.00; una correlación no mejor que la obtenida por azar ofrece un valor <0.50. Se estudió la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión (verdaderos positivos + verdaderos negativos dividido entre el total de pacientes) de la presencia de oclusión arterial para cada punto de corte de la escala RACE y de la escala NIHSS.

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DEL OBJETIVO 1. Analizar los circuitos del CI asociados a una mayor calidad y efectividad del sistema en la región BNM.

4.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA GLOBAL.

Durante el periodo de estudio (1 Enero 2005 – 15 Junio 2012) se realizaron un total de 2922 activaciones del CI en la región BNM.

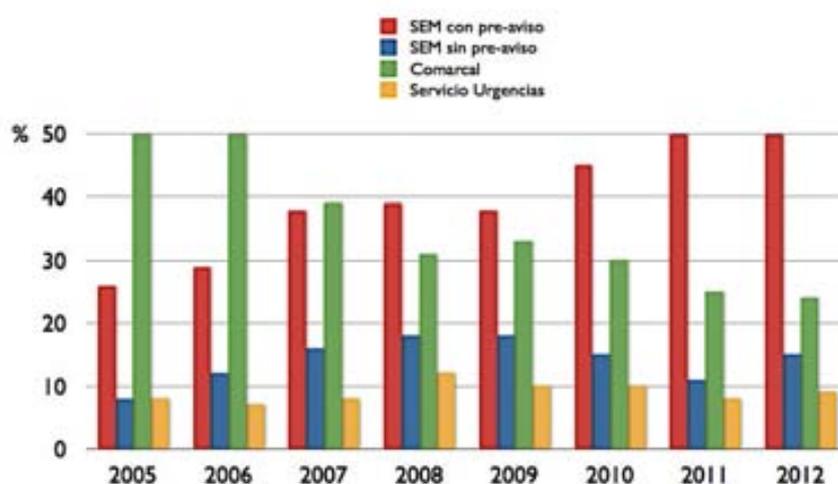
Circuitos de activación del CI.

El origen de la activación del CI fue SEM con pre-aviso en el 34.3% (n=1003), SEM sin pre-aviso en el 11.7% (n=342), comarcal en 31.6% (n=923), servicio de urgencias del CPI en el 6.7% (n=197), atención primaria en el 6.5% (n=163), intra-hospitalario en el 4.9% (n=144) y otros orígenes en el 0.2% (n=5). En el 5% de casos (n=145), todos ellos en los dos primeros años de registro, el origen fue el servicio de urgencias del CPI pero se desconoce el modo de llegada del paciente.

El número total de activaciones de CI aumentó progresivamente a lo largo de los años (375 en el año 2005, 333 en el año 2006, 335 en el año 2007, 355 en el año 2008, 350 en el año 2009, 438 en el año 2010, 509 en el año 2011 y 542 en el año 2012). El porcentaje de activaciones con origen SEM aumentó progresivamente a lo largo de los años a la vez que disminuyeron las activaciones con origen comarcal (Figura 4.1).

Figura 4.1. Origen de la activación del CI a lo largo del tiempo en la región sanitaria BNM.

□



4.1.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Criterios de inclusión.

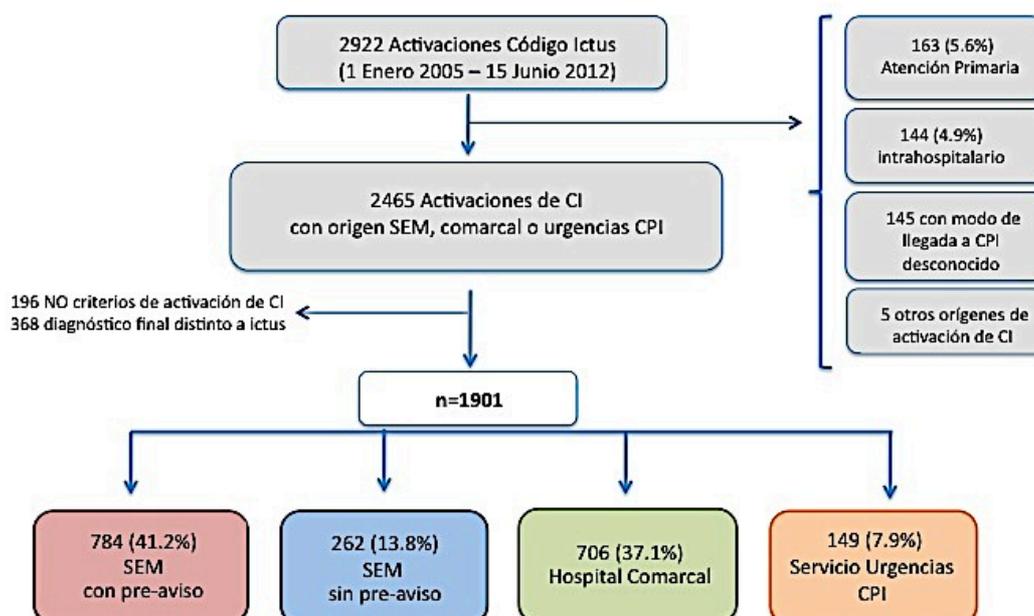
Tras excluir los pacientes con origen de activación del CI intrahospitalario (n=144), atención primaria (n=163) y en los que se desconocía el modo de llegada al CPI (medios propios o SEM sin pre-aviso) (n=145), así como los pacientes sin criterios de activación del CI (n=179) y con ictus *mimic* (n=342), finalmente, se incluyeron en el análisis un total de 1901 pacientes.

De éstos, el origen de activación del CI fue SEM con pre-aviso en 784 (41.2%), SEM sin pre-aviso en 262 (13.8%), comarcal en 706 (37.1%) y servicio de urgencias en 149 pacientes (7.9%) (Figura 4.2).

En los pacientes con origen comarcal, el modo de llegada al hospital comarcal fue el transporte en ambulancia en el 36% (en los que no se activó el CI por el SEM por duda diagnóstica o por considerarse que no cumplían criterios) y por medios propios en el 64%.

Figura 4.2. Diagrama de flujo para la selección de pacientes incluidos en el análisis del Objetivo 1.

□



Características basales según el origen de activación del CI.

Las características basales de los pacientes con ictus agudo según el origen de activación del CI se muestran en la Tabla 4.1.

Los pacientes con origen SEM sin pre-aviso eran mayores; el porcentaje de pacientes mayores de 80 años fue del 22% en el grupo con origen SEM sin pre-aviso, 10% en el grupo SEM con pre-aviso, 8% en el grupo comarcal y 12% en el grupo con origen servicio de urgencias ($p<0.001$).

Los pacientes con origen SEM con pre-aviso y sin pre-aviso presentaron ictus más graves respecto a los orígenes comarcal y servicio de urgencias ($p<0.001$). La proporción de ictus hemorrágico fue mayor en el grupo con origen SEM y hubo mayor frecuencia de pacientes con AIT en los grupos con origen comarcal y servicio de urgencias.

Tabla 4.1. Características demográficas y clínicas basales según el origen de activación del CI en la totalidad de activaciones.

	SEM con pre-aviso n=784	SEM sin pre-aviso n=262	Comarcal n=706	Servicio Urgencias n=149	p
Edad (años)	67 ± 12	71 ± 11	66 ± 12	68 ± 12	<0.001
Sexo (varón)	469 (59.8)	156 (59.4)	443 (62.7)	94 (63.1)	0.77
NIHSS basal	12 [4-19]	12 [5-20]	4 [2-10]	4 [2-9]	<0.001
Diagnóstico final					<0.001
Isquémico	554 (70.7)	187 (71.4)	514 (72.8)	114 (76.5)	
Hemorrágico	160 (20.4)	66 (25.2)	83 (11.8)	18 (12.1)	
AIT	47 (6.0)	7 (2.7)	99 (14.0)	16 (10.7)	
Otras (HSA, extra-axial)	23 (2.9)	2 (0.8)	10 (1.4)	1 (0.7)	
Ictus del despertar	119 (15.2)	33 (12.6)	69 (9.8)	18 (12.1)	0.02

Resultados expresados como media ± desviación estándar, mediana [percentil 25 – percentil 75] o n (%).

4.1.3 TIEMPOS DE INTERVENCIÓN EN FUNCIÓN DEL ORIGEN DE ACTIVACIÓN DEL CI.

La Tabla 4.2 resume los tiempos asistenciales extra e intra-hospitalarios en función del origen de activación del CI.

Tabla 4.2. Tiempos asistenciales en función del origen de activación del CI.

	SEM con pre-aviso n=784	SEM sin pre-aviso n=262	Comarcal n=706	Servicio Urgencias n=149	p
Tiempo inicio síntomas – alerta *	25 [10-71]	45 [10-95]	60 [30-120]	95 [55-170]	<0.001
Tiempo alerta -activación CI	10 [5-15]	NA	25 [15-50]	NA	<0.001
Tiempo inicio síntomas - CPI*	85 [60-136]	94 [59-170]	166 [120-250]	95 [55-170]	<0.001
Valoración en CPI <3h*	536 (71.1)	167 (67.6)	343 (49.9)	99 (69.2)	<0.001
<i>En los pacientes tratados</i>	<i>n=276</i>	<i>n=86</i>	<i>n=107</i>	<i>n=33</i>	
Tiempo puerta - neuroimagen	20 [15-30]	26 [20-37]	20 [16-34]	30 [20-44]	0.002
Tiempo puerta - aguja (cualquier modalidad)	49 [36-73]	62 [50-90]	50 [40-70]	60 [52-97]	<0.001
Tiempo puerta - aguja (tPAev ± rescate)	45 [35-60]	60 [49-80]	50 [40-65]	58 [50-75]	<0.001
Tiempo inicio síntomas – aguja (cualquier modalidad)	137 [105-180]	155 [118-226]	178 [155-230]	165 [112-221]	<0.001

Resultados expresados en minutos, como mediana [percentil 25 – percentil 75] o n (%).

*Se descartan los pacientes con ictus del despertar (n=119) para el análisis de esta variable

NA: No aplica

4.1.3.1 Tiempos extra-hospitalarios.

El menor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la atención especializada en el CPI se alcanzó en los pacientes con origen SEM con pre-aviso (85 min) en comparación con los pacientes con origen comarcal (166 min), con origen SEM sin pre-aviso (94 min) o con origen servicio de urgencias (95 min) ($p<0.001$).

El porcentaje de pacientes atendidos en las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas fue alrededor del 70% en todos los grupos atendidos de forma primaria en el CPI, ya fuera con origen SEM con pre-aviso, sin pre-aviso o por medios propios. En

cambio, sólo el 50% de los pacientes con origen comarcal llegaron al CPI en este periodo de tiempo.

4.1.3.2 Tiempos intra-hospitalarios.

El tiempo desde la llegada hasta el inicio del tPAev (tiempo puerta-aguja) fue significativamente menor en el grupo con origen SEM con pre-aviso (mediana 45 minutos) y en el grupo con origen comarcal (en los que también se realiza pre-aviso al centro receptor) (50 minutos) en comparación a los pacientes con origen SEM sin pre-aviso (60 minutos) o con origen servicio de urgencias (58 minutos).

Se estudiaron los factores asociados a un mayor retraso en el tiempo puerta-aguja. Éste no se correlacionó con la edad ($r=-0.02$), TA sistólica ($r=-0.02$), TA diastólica ($r=0.01$) ni glicemia basal ($r=0.07$). El estudio multivariado mediante regresión lineal mostró que el único factor asociado de forma independiente a un mayor tiempo puerta-aguja fue la ausencia de pre-aviso por parte del SEM antes de la llegada del paciente (B 18.8 (IC95% 9.3 – 28.3); $p<0.001$) (Tabla 4.3).

Tabla 4.3. Regresión lineal. Factores asociados a un mayor tiempo puerta-aguja.

	B	IC 95%	Beta	valor p
Edad	0.16	-0.49 – 0.16	0.05	0.33
TA sistólica	0.08	-0.27 – 0.09	0.05	0.33
TA diastólica	0.20	-0.09 – 0.50	0.07	0.18
Glicemia basal	0.04	-0.14 – 0.05	0.04	0.42
Pre-aviso al CPI	18.9	9.3 – 28.3	0.19	<0.001

4.1.3.3 Retraso en el tratamiento trombolítico.

El tiempo total desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento de revascularización fue significativamente menor en el grupo con origen SEM con pre-aviso en comparación con los otros tres grupos, con una mediana 41 minutos menor respecto al grupo con origen comarcal (137 vs. 178 minutos), 18 minutos menor respecto al grupo con origen SEM sin pre-aviso (137 vs. 155 minutos) y 28 minutos menor respecto al grupo con origen servicio de urgencias (137 vs. 165 minutos).

A modo de resumen del análisis de los tiempos asistenciales, el origen de la activación del CI SEM con pre-aviso permite una reducción del 50% en los tiempos de asistencia extra-hospitalaria respecto al origen comarcal, y una reducción del 25% en los tiempos intra-hospitalarios respecto al origen SEM sin pre-aviso o servicio de urgencias (Figuras 4.3 y 4.4).

Figura 4.3. Tiempos de atención extra e intra-hospitalarios en los grupos con origen de activación del CI SEM con pre-aviso, hospitales comarcal, SEM sin pre-aviso llegada al CPI por medios propios. El diagrama de cajas muestra el valor de la mediana (línea horizontal dentro de la caja), cuartiles (límites de la caja) y los valores mínimo y máximo (líneas dibujadas desde el límite de la caja).

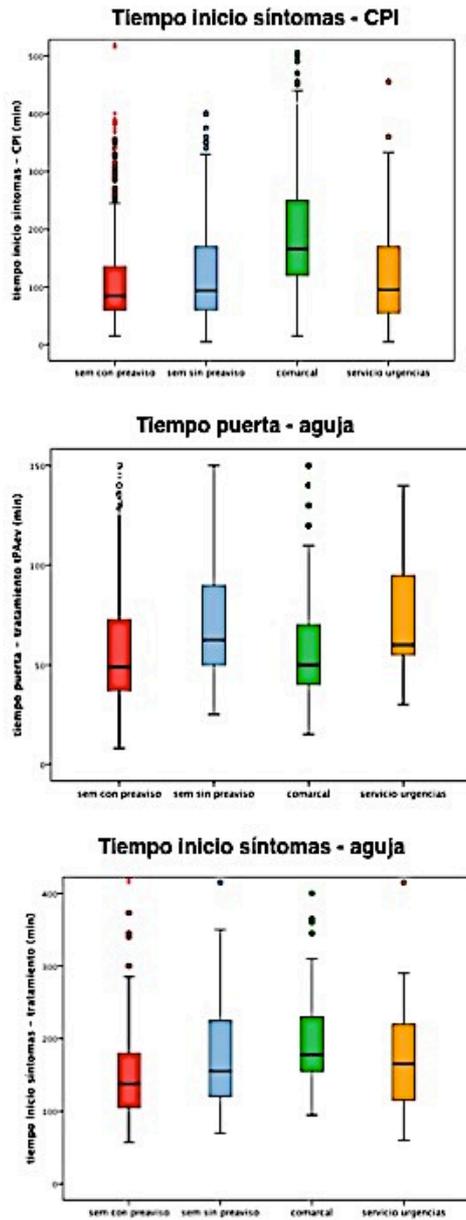
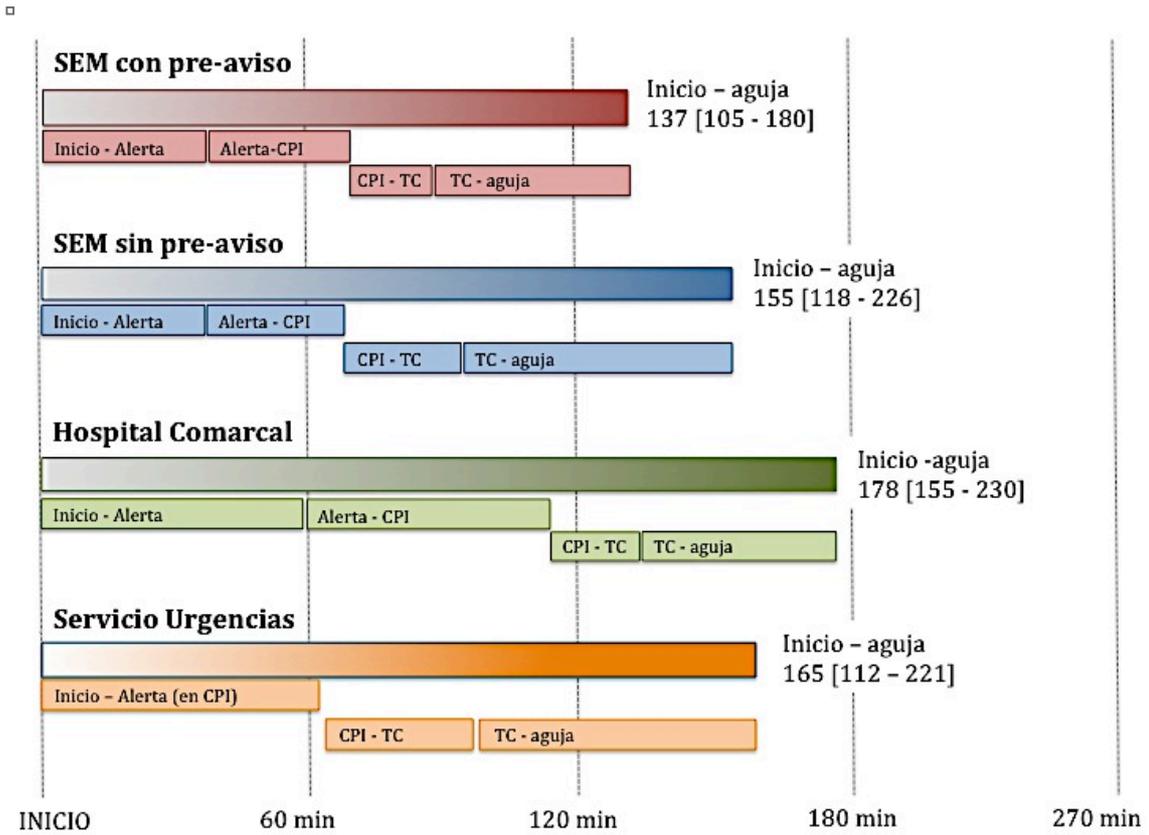


Figura 4.4. Tiempos de asistencia para cada grupo según del origen de la activación del CI. Las barras muestran: tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento (barra superior), tiempos extra-hospitalarios, desde el inicio hasta la alerta y desde la alerta hasta la atención en el CPI, y tiempos intra-hospitalarios, desde la llegada al CPI hasta la neuroimagen, y desde la neuroimagen hasta el tratamiento de revascularización (barras inferiores desglosadas).



4.1.4 POBLACIÓN TRATADA CON TERAPIAS DE REVASCULARIZACIÓN.

Del total de 1901 pacientes incluidos en el análisis, 502 (26.4% del total de activaciones, 36.7% de los ictus isquémicos) recibieron tratamiento de revascularización. El origen de

la activación del CI fue SEM con pre-aviso en 276 pacientes, SEM sin pre-aviso en 86 pacientes, comarcal en 107 pacientes y servicio de urgencias en 33 pacientes.

4.1.4.1 Tasa de tratamiento de revascularización según el origen de activación del CI.

El porcentaje de pacientes que recibieron terapias de revascularización fue significativamente mayor en los pacientes con origen SEM, con o sin pre-aviso, en comparación con los pacientes con origen servicio de urgencias y especialmente con origen comarcal. Del total de activaciones de CI, la tasa de tratamiento fue del 35% en el grupo con origen SEM con pre-aviso, 33% en el grupo SEM sin pre-aviso, 15% en el grupo con origen comarcal y 22% en el grupo con origen servicio de urgencias ($p < 0.001$).

La Tabla 4.4 muestra el porcentaje de pacientes tratados con terapias de revascularización y la modalidad de tratamiento sobre el total de ictus isquémicos, según el origen de activación del CI.

Tabla 4.4. Tasa de tratamiento de revascularización en función del origen de activación del CI.

	Total ictus isquémico n=1369	SEM con pre-aviso n=554	SEM sin pre-aviso n=187	Comarcal n=514	Servicio Urgencias n=114	p
Tratamiento de revascularización (de los ictus isquémicos)	502 (36.7)	276 (49.8)	86 (46.0)	107 (20.8)	33 (29.8)	<0.001
Modalidad tratamiento revascularización						0.08
Endovenoso aislado	362 (72.1)	189 (68.5)	64 (74.4)	83 (77.6)	26 (78.8)	
Rescate (iv + endovascular)	71 (14.1)	51 (18.5)	10 (11.6)	9 (8.4)	1 (3.0)	
Primario (sólo endovascular)	69 (13.7)	36 (13.0)	12 (14.0)	15 (14.0)	6 (18.2)	

Resultados expresados como n (%).

4.1.4.1 Estimación de la tasa de tratamiento de revascularización alcanzable si todos los pacientes hubieran sido atendidos en ventana terapéutica.

Se realizó una estimación del porcentaje de pacientes que acudieron a través del CI que hubieran podido ser tratados con tPAev si hubieran sido atendidos en el CPI en ventana terapéutica. Se consideraron potencialmente tratables con tPAev aquellos pacientes con ictus isquémico, menores de 85 años, con inicio de los síntomas conocido (se excluyeron los pacientes con ictus del despertar y cronología incierta) y con ictus de gravedad moderada o grave ($\text{NIHSS} \geq 4$). No disponemos de datos sobre otros criterios de exclusión para tPAev, como la toma de anticoagulantes o la cirugía reciente, por lo que la tasa de tPA teórica podría ser algo menor a la estimada.

De los 1901 pacientes incluidos en el análisis, 433 (22.7%) recibieron tPAev. Del resto (n=1468), 363 (25%) fueron ictus hemorrágicos, 593 (40%) presentaban sintomatología leve, 136 (9%) presentaron síntomas al despertar o de cronología incierta, y 15 (1%) eran mayores de 85 años. Un total de 361 (19% de la totalidad de activaciones de código ictus) hubieran sido candidatos a tratamiento si hubieran acudido al CPI dentro de ventana terapéutica. Cabe destacar que 74 de ellos recibieron tratamiento de dentro de un ensayo clínico con trombolítico entre 4.5-9h o con terapia endovascular primaria. Los pacientes potencialmente tratables eran 58% varones, con edad media 68 ± 11 años y puntuaban en el NIHSS basal 12 [7-18]. En conclusión, si los pacientes o testigos hubieran alertado al SEM de forma inmediata y hubieran accedido a un CPI en ventana terapéutica, la tasa de trombolisis intravenosa podría haber aumentado del 23% actual al 42%.

Al analizar los pacientes con origen de activación comarcal, 92/706 pacientes (13%) recibieron tratamiento con tPAev a su llegada al CPI, 15 fueron tratados con terapia endovascular primaria y 2 recibieron tratamiento dentro de un ensayo clínico con trombolítico entre 4.5-9h. Un total de 118 pacientes acudieron al hospital comarcal en las primeras 4 horas desde el inicio de los síntomas, por lo que hubieran sido candidatos a tPAev si hubieran acudido directamente al CPI o se hubieran utilizado sistemas de telemedicina. En conclusión, en el grupo de pacientes con activación comarcal, la tasa de trombolisis intravenosa podría haber aumentado del 13% actual al 29% si se hubiera evitado la atención previa en un hospital comarcal. Este porcentaje podría ser incluso mayor teniendo en cuenta que desconocemos los datos de los pacientes atendidos en hospitales comarcales en los que no se activa el CI y que no son trasladados al CPI.

4.1.4.2 Características de las variables basales según el origen de activación del CI.

Las características basales de los pacientes con ictus agudo tratados con terapias de revascularización según el origen de activación del CI se muestran en la Tabla 4.5.

Los pacientes con origen SEM con pre-aviso y comarcal eran más jóvenes que los otros dos orígenes. La gravedad del ictus fue mayor en los pacientes con origen SEM con pre-aviso (mediana NIHSS 16) y SEM sin pre-aviso (NIHSS 14) en comparación con el origen comarcal (NIHSS 11) y servicio de urgencias (NIHSS 10) ($p < 0.001$). No se observaron diferencias en la distribución de sexo, factores de riesgo vascular, etiología del ictus, constantes vitales previas al tratamiento ni signos incipientes de isquemia en neuroimagen basal. En global, el 76% de los pacientes tratados presentaban oclusión arterial, sin diferencias entre grupos respecto al lugar de oclusión.

Tabla 5. Características demográficas y clínicas basales según el origen de activación del CI en los pacientes tratados con terapias de revascularización.

	Total n=502	SEM con pre-aviso n=276	SEM sin pre-aviso n=86	Comarcal n=107	Servicio Urgencias n=33	p
Edad (años)	68 ± 13	67 ± 13	71 ± 13	68 ± 13	70 ± 12	0.01
Sexo (varón)	291 (58.0)	159 (57.6)	48 (55.8)	64 (59.8)	20 (60.6)	0.93
Hipertensión arterial	311 (62.0)	173 (62.7)	57 (66.3)	59 (55.1)	22 (66.7)	0.36
Diabetes mellitus	116 (23.1)	64 (23.2)	18 (20.9)	24 (22.4)	10 (30.3)	0.74
Dislipemia	243 (48.4)	125 (45.3)	43 (50.0)	54 (50.5)	21 (63.6)	0.22
Fibrilación auricular	163 (32.5)	98 (35.5)	27 (31.4)	31 (29.0)	7 (21.2)	0.29
Cardiopatía isquémica	78 (15.5)	44 (15.9)	15 (17.4)	12 (11.2)	7 (21.2)	0.45
NIHSS basal	14 [8-19]	16 [10-20]	14 [9-20]	11 [6-16]	10 [7-14]	<0.001
Glicemia basal	134 ± 51	136 ± 54	132 ± 35	130 ± 49	141 ± 64	0.29
TA sistólica basal	150 ± 25	149 ± 24	148 ± 25	153 ± 23	159 ± 38	0.23
TA diastólica basal	78 ± 15	79 ± 16	77 ± 14	79 ± 15	80 ± 15	0.71
Etiología (TOAST)						0.42
Cardioembólico	227 (45.2)	135 (48.9)	35 (40.7)	46 (43.0)	11 (33.3)	
Aterotrombótico	92 (18.3)	43 (15.6)	20 (23.3)	21 (19.6)	8 (24.2)	
Lacunar	20 (4.0)	9 (3.3)	5 (5.8)	4 (3.7)	2 (6.1)	
Indeterminado	152 (30.3)	82 (29.7)	24 (27.9)	36 (33.6)	10 (30.3)	
Otras causas	11 (2.2)	7 (2.5)	2 (2.3)	0 (0)	2 (6.1)	
Ictus del despertar	25 (5.0)	17 (6.1)	2 (2.3)	4 (3.7)	2 (6.1)	0.47
Escala ASPECTS basal	10 [9-10]	10 [9-10]	10 [9-10]	10 [9-10]	10 [10-10]	0.11
Lugar de oclusión arterial						0.79
No oclusión	111 (22.1)	60 (21.7)	18 (20.9)	23 (21.5)	10 (30.3)	
ACM M1	149 (29.7)	85 (30.8)	29 (33.7)	26 (24.3)	9 (27.3)	
ACM M2	104 (20.7)	50 (18.1)	15 (17.4)	30 (28.0)	9 (27.3)	
TICA	34 (6.8)	21 (7.6)	6 (7.0)	5 (4.7)	2 (6.1)	
Tándem	31 (6.2)	20 (7.2)	6 (7.0)	3 (2.8)	2 (6.1)	
Basilar	17 (3.4)	8 (2.9)	5 (5.8)	4 (3.7)	0 (0)	
Otras	14 (2.8)	9 (3.3)	3 (3.6)	2 (1.8)	0 (0)	
(ACA, ACP, vertebral, ICA)						
No evaluado	42 (8.4%)	23 (8.3)	4 (4.7%)	4 (3.7%)	1 (3.0)	

Resultados expresados como media ± desviación estándar, mediana [percentil 25 – percentil 75] o n (%).

4.1.4.3 Pronóstico clínico tras el tratamiento de revascularización en función del origen de activación del CI.

Del total de pacientes tratados con terapias de revascularización incluidos en el análisis (n=502), en 9 casos (1.8%) se desconocía el pronóstico a los tres meses. Estos casos se excluyeron del análisis. El origen de la activación del CI en los casos con pérdida de seguimiento fue SEM con pre-aviso en 6, SEM sin pre-aviso en 2 y comarcal en 1.

Los pacientes con origen SEM con pre-aviso presentaron mayor tasa de mejoría neurológica precoz ($p=0.05$) y menor hemorragia sintomática ($p=0.05$) en comparación con los otros orígenes de activación. Por el contrario, la tasa de recanalización completa fue similar en todos los grupos ($p=0.33$) (Tabla 4.6).

Se observó una tendencia no significativa hacia un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron una situación de independencia funcional a los 3 meses en el grupo con origen SEM con pre-aviso (56%, a pesar de una mayor gravedad inicial) y origen servicio de urgencias (61%), en comparación a los grupos con origen SEM sin pre-aviso (49%) y comarcal (49%) ($p=0.37$). La tasa de mortalidad a los tres meses fue menor en los pacientes con origen SEM con pre-aviso (12%) y servicio de urgencias (12%) en comparación con el origen SEM sin pre-aviso (18%) y comarcal (15%), aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0.52$) (Tabla 4.6 y Figura 4.5).

Tabla 4.6. Variables de resultado (mejoría neurológica, complicaciones hemorrágicas y pronóstico clínico a los tres meses) en función del origen de activación del CI.

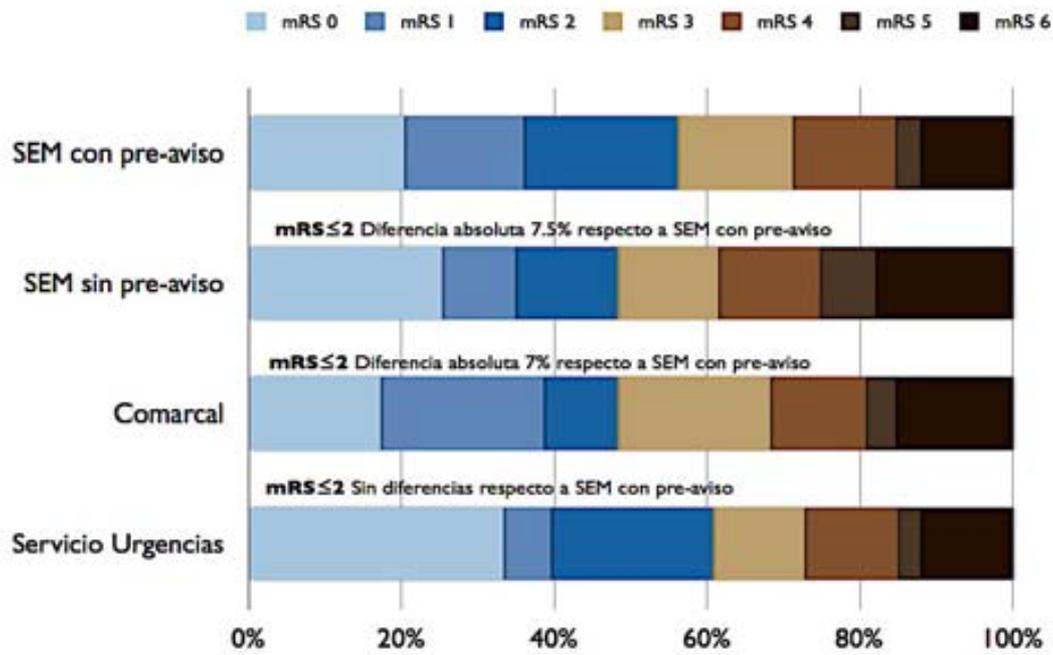
	Total n=493*	SEM con pre-aviso n=270	SEM sin pre-aviso n=84	Comarcal n=106	Servicio Urgencias n=33	p
Recanalización completa precoz (de los pacientes con oclusión basal)	178/336 (53.0)	103/185 (55.7)	28/62 (45.2)	37/67 (55.2)	10/22 (45.5)	0.33
Hemorragia sintomática	26 (5.3)	8 (3.0)	5 (6.0)	10 (9.4)	3 (9.1)	0.05
Mejoría neurológica precoz (≥ 4 NIHSS o NIHSS 0-1)	283 (57.4)	170 (63.0)	45 (53.6)	52 (49.1)	16 (48.5)	0.05
Mejoría espectacular precoz (≥ 10 NIHSS o NIHSS 0-1)	162 (32.9)	98 (36.3)	24 (28.6)	29 (27.4)	11 (33.3)	0.30
Buen pronóstico a los 3 meses	265 (53.8)	152 (56.3)	41 (48.8)	52 (49.1)	20 (60.6)	0.37
Mortalidad a los 3 meses	67 (13.6)	32 (11.9)	15 (17.9)	16 (15.1)	4 (12.1)	0.52

Resultados expresados como n (%).

* Se excluyen 9 pacientes en los que se desconoce la evolución clínica a los 3 meses.

Figura 4.5. Distribución en la escala modificada de Rankin a los tres meses en los grupos con origen de activación del CI SEM con pre-aviso, comarcal, SEM sin pre-aviso y servicio de urgencias.

□



4.1.5 FACTORES ASOCIADOS AL PRONÓSTICO CLÍNICO A LOS TRES MESES.

4.1.5.1 Análisis univariado.

La Tabla 4.7 muestra las características clínicas basales según la evolución funcional a los tres meses.

Un total de 265/493 (53.8%) pacientes alcanzaron buen pronóstico funcional (mRS 0-2) a los tres meses. La menor edad, ausencia de antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus y fibrilación auricular, menor puntuación en la NIHSS basal, mayor escala ASPECTS en la TAC previa al tratamiento, menor TA sistólica, diastólica y glicemia previa al tratamiento, etiología no aterotrombótica y la ausencia de oclusión arterial se asociaron a buen pronóstico en el análisis univariado.

Tabla 4.7. Factores asociados al pronóstico funcional a los tres meses. Análisis univariado.

	Buen pronóstico n=265	Mal pronóstico n=228	p
Edad (años)	65 ± 13	71 ± 11	<0.001
Sexo (varón)	157 (59.2)	131 (57.5)	0.68
Hipertensión arterial	150 (56.6)	161 (70.6)	0.001
Diabetes mellitus	44 (16.6)	72 (31.6)	0.001
Dislipemia	132 (49.8)	111 (48.7)	0.80
Fibrilación auricular	76 (28.7)	87 (38.2)	0.02
Cardiopatía isquémica	40 (15.1)	38 (16.7)	0.63
NIHSS basal	10 [6-16]	17 [12-21]	<0.001
ASPECTS en TC basal	10 [9-10]	10 [9-10]	<0.001
TA sistólica basal	147 ± 25	154 ± 26	0.001
TA diastólica basal	77 ± 15	80 ± 16	0.014
Glicemia basal	125 ± 43	145 ± 57	<0.001
Etiología (TOAST)			
Cardioembólico	120 (45.3)	105 (46.1)	0.009
Aterotrombótico	38 (14.3)	54 (23.7)	
Lacunar	15 (5.7)	5 (2.2)	
Indeterminado	83 (31.3)	62 (27.2)	
Otras causas	9 (3.4)	2 (0.9)	
Modalidad tratamiento de revascularización			0.004
Endovenoso	202 (76.2)	154 (67.5)	
Rescate	40 (15.1)	31 (13.6)	
Primario	23 (8.7)	43 (18.9)	
Lugar de oclusión arterial			<0.001
No oclusión	79 (29.8)	30 (13.2)	
ACM M1	71 (26.8)	78 (34.2)	
ACM M2	63 (23.8)	41 (18.0)	
TICA	8 (3.0)	26 (11.4)	
Tándem	11 (4.2)	19 (8.3)	
Basilar	10 (3.7)	7 (3.0)	
Otras (ACA, ACP, vertebral, ICA)	3 (1.2)	11 (4.8)	
Desconocido	20 (7.5)	16 (7.0)	
Origen activación CI			0.37
SEM con pre-aviso	152 (57.4)	118 (51.8)	
SEM sin pre-aviso	41 (15.5)	43 (18.9)	
Hospital Comarcal	52 (19.6)	54 (23.7)	
Servicio Urgencias	20 (7.5)	13 (5.7)	
T° inicio síntomas - CPI (min)*	85 [60-120]	97 [60-145]	0.06
T° puerta – aguja (min)	50 [40-75]	55 [40-75]	0.65
T° inicio síntomas- tto revascularización* (cualquier modalidad)	149 [115-180]	157 [115-210]	0.07

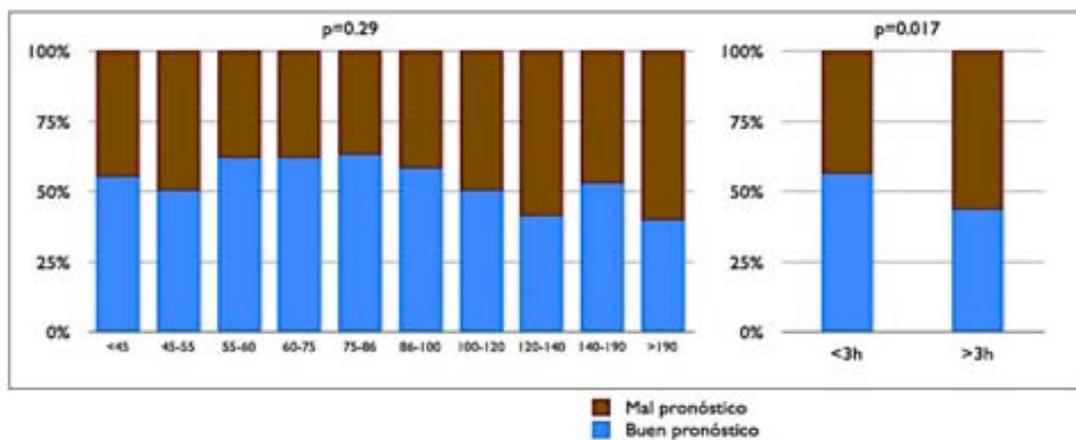
Resultados expresados como media ± desviación estándar, mediana [percentil 25 – percentil 75] o n (%).

* Se descartan los pacientes con ictus del despertar (n=35) para el análisis de esta variable

Se analizó la relación entre el pronóstico y los tiempos de asistencia extra e intra-hospitalarios, excluyendo para éste análisis los pacientes con ictus del despertar (n=23). El tiempo puerta-aguja fue similar, pero el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada del paciente al CPI (p=0.06) y hasta el inicio del tratamiento de revascularización (p=0.07) fueron menores en el grupo con buen pronóstico.

Al agrupar el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento en deciles, el porcentaje de pacientes que alcanzaron buen pronóstico a los tres meses no fue significativamente diferente entre los grupos (p=0.26). En cambio, se observó un mejor pronóstico en los pacientes tratados en menos de 3 horas desde el inicio de los síntomas en comparación con los tratados en ventana terapéutica mayor de 3 horas (p=0.017) (Figura 4.6).

Figura 4.6. Porcentaje de pacientes con buen pronóstico en función del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento de revascularización. En la gráfica izquierda el eje de x muestra el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento dividido en deciles (con 45-50 pacientes en cada decil). En la gráfica de la derecha se divide la muestra según el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento menor (n=338) o mayor (n=130) a tres horas.



4.1.5.2 Análisis multivariado.

El pronóstico funcional a los tres meses no mostró diferencias significativas entre los grupos en función del origen de la activación del CI (p=0.37), pero existieron diferencias importantes en la gravedad del ictus y en la edad.

Por ello, se realizó un análisis multivariado ajustado por los factores pronósticos en el estudio univariado: edad, gravedad del ictus, glicemia basal, historia de hipertensión

arterial y fibrilación auricular. No se incluyó en el análisis el antecedente de diabetes por ser una variable con gran colinealidad con la glicemia basal, ni el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento de revascularización por mostrar una clara relación con el origen de la activación. El origen de activación comarcal se asoció de forma independiente a mal pronóstico a los tres meses con una OR 2.7 (IC95% 1.5 – 4.6; $p < 0.001$) en comparación con el origen SEM con pre-aviso, y no se observó una asociación independiente con el pronóstico para los otros orígenes de activación (Tabla 4.8)

Tabla 4.8. Análisis multivariado: modelo de regresión logística. Factores asociados de forma independiente a mal pronóstico (mRS >2 a los 3 meses).

	OR	IC 95%	valor p
Edad	1.034	1.014 – 1.055	0.001
NIHSS basal	1.156	1.115 – 1.199	<0.001
Hipertensión arterial	1.348	0.858 – 2.116	0.19
Fibrilación auricular	0.865	0.544 – 1.376	0.54
Glicemia basal	1.008	1.004 – 1.013	<0.001
Origen activación CI			
SEM con pre-aviso	Ref		
Hospital Comarcal	2.710	1.570 – 4.680	<0.001
SEM sin pre-aviso	1.474	0.828 – 2.623	0.18
Servicio Urgencias	1.211	0.502 – 2.926	0.67

OBJETIVO 2. Analizar el efecto del origen de la activación del CI sobre los tiempos de intervención y el pronóstico funcional en los pacientes tratados con tPAev en Catalunya.

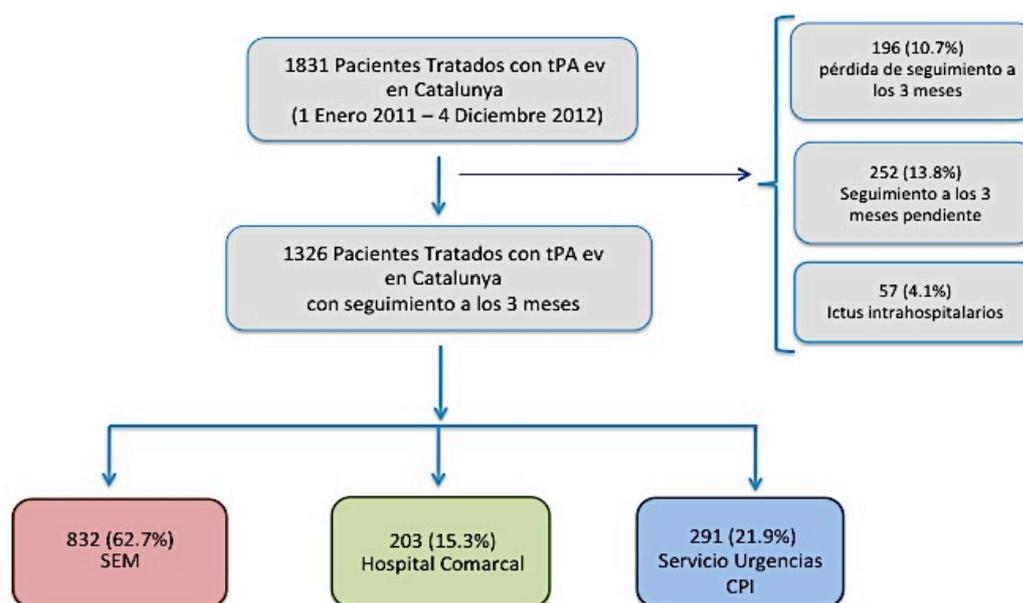
4.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN SEGÚN EL ORIGEN DE ACTIVACIÓN DE CI.

Se incluyeron en el análisis un total de 1326 pacientes con ictus agudo tratados con tPAev en los que se había completado el periodo de seguimiento de tres meses. Se excluyeron 270 pacientes tratados con terapia endovascular primaria. Se excluyeron los pacientes en los que no se disponía de evaluación clínica a los 3 meses (n=196) y los pacientes que sufrieron el ictus mientras estaban ingresados en el hospital (ictus intrahospitalarios, n=57) (Figura 4.7).

Todos los pacientes incluidos recibieron tPAev en uno de los 14 CPI o en hospitales comarcales con sistema de teleictus. El origen de activación del CI fue el SEM en 832 pacientes (62.7%), hospital comarcal en 203 (15.3%) y servicio de urgencias del CPI en 291 (21.9%).

Figura 4.7. Diagrama de flujo para la selección de pacientes incluidos en el análisis del Objetivo 2.

□



La Tabla 4.9 muestra las características basales según el origen de activación del CI. Los pacientes con origen SEM presentaron ictus de mayor gravedad respecto al resto de orígenes. No se observaron diferencias en la edad, sexo ni factores de riesgo vascular entre los grupos. La etiología cardioembólica fue mas frecuente en el grupo con origen SEM, y la etiología lacunar en los grupos con origen comarcal y servicio de urgencias. Un total de 181 pacientes (13.7%) recibieron tratamiento endovascular de rescate tras el tPAev. El porcentaje de pacientes sometidos a terapia de rescate fue mayor en el grupo trasladado por el SEM (16%) en comparación con el grupo con origen comarcales (9%) o servicio de urgencias (10%) ($p=0.02$).

Tabla 4.9. Características basales según el origen de activación del CI de los pacientes con ictus agudo tratados con tPAev en Catalunya.

	SEM n=832	Comarcal n=203	Servicio Urgencias n=291	p
Sexo, varón	452 (54.3)	111 (54.7)	153 (52.6)	0.85
Edad, años	73.4 ±12	71.2±13	73.4±13	0.06
Diabetes mellitus	197 (23.7)	57 (28.1)	67 (23.0)	0.36
Dislipemia	372 (44.7)	85 (41.9)	132 (45.4)	0.71
Hipertensión arterial	586 (70.4)	127 (62.6)	198 (68.0)	0.09
Fibrilación auricular	170 (20.4)	47 (23.2)	61 (21.0)	0.69
Cardiopatía isquémica	126 (15.1)	26 (12.8)	40 (13.7)	0.64
Ictus/AIT previo	108 (13.0)	28 (13.8)	47 (16.2)	0.40
Anticoagulantes	39 (4.7)	8 (3.9)	23 (7.9)	0.04
Antiagregantes	329 (39.5)	83 (40.9)	115 (39.5)	0.17
NIHSS	13 [7-18]	10 [6-18]	9 [5-16]	<0.001
OXFORT				<0.001
TACI	432 (51.9)	88 (43.3)	97 (33.3)	
PACI	277 (33.3)	78 (38.4)	121 (41.6)	
POCI	54 (6.5)	19 (9.4)	34 (11.7)	
LACI	69 (8.3)	18 (8.9)	39 (13.4)	
TOAST				<0.001
Cardioembólico	365 (43.9)	82 (40.4)	104 (35.7)	
Aterotrombótico	162 (19.5)	29 (14.3)	60 (20.6)	
Lacunar	40 (4.8)	16 (7.9)	27 (9.3)	
Indeterminado	230 (27.6)	65 (32.0)	72 (24.7)	
Otras	23 (2.8)	5 (2.5)	11 (3.8)	
Ictus mimic	12 (1.4)	6 (3.0)	17 (5.8)	
Despertar	43 (5.2)	7 (3.4)	9 (3.1)	0.25

Resultados expresados como media ± desviación estándar, mediana [percentil 25 – percentil 75] o n (%).

4.2.2 IMPACTO DEL ORIGEN DE ACTIVACIÓN DEL CI EN LOS TIEMPOS DE INTERVENCIÓN.

4.2.2.1 Análisis de los tiempos de intervención en la globalidad de Catalunya.

La Tabla 4.10 muestra los tiempos de intervención extra e intra-hospitalarios según el origen de activación del CI. Los tiempos de asistencia fueron menores en los pacientes con origen SEM en comparación con los pacientes con origen comarcal y servicio de urgencias: así, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la atención especializada fue de 71 min vs. 111 min y 82 min; el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento fue de 130 min vs. 170 min y 148 min. El porcentaje de pacientes tratados en la primera hora y media desde el inicio de los síntomas alcanzó el 18% cuando el origen del CI fue SEM, en comparación al 5% cuando fue hospital comarcal o al 15% cuando fue el servicio de urgencias (Figura 4.8).

Tabla 4.10. Tiempos de asistencia según el origen de activación del CI en los pacientes tratados con tPAev en Catalunya.

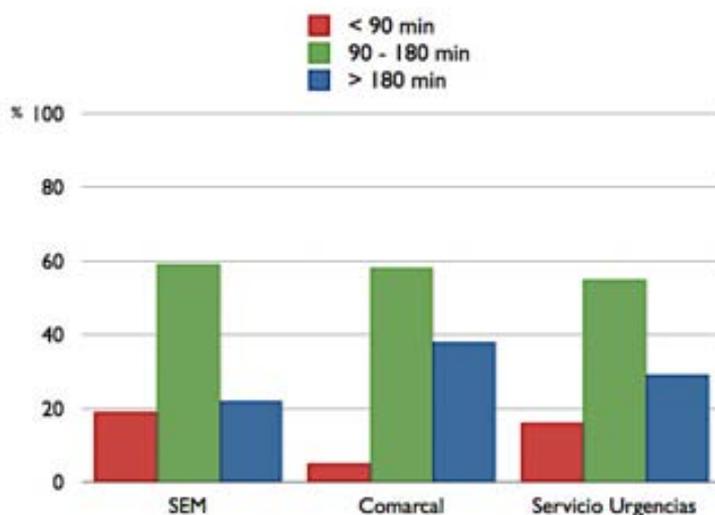
	SEM n=832	Comarcal n=203	Servicio Urgencias n=291	p
Inicio – hospital*	n=773 71 [50-111]	n=190 111 [79-143]	n=275 82 [51-121]	<0.001
Inicio – aguja*	n=773 130 [100-175]	n=190 170 [135-214]	n=275 148 [110-195]	<0.001
Puerta - aguja	52 [40-66]	55 [40-79]	55 [41-74]	0.004
Puerta - imagen	23 [16-31]	25 [16-38]	25 [17-33]	0.065
Inicio – aguja *				<0.001
<90 min	143/773 (18.5%)	9/190 (4.7%)	43/275 (15.6%)	
90-180 min	461/773 (58.6%)	110/190 (57.9%)	151/275 (54.9%)	
>180 min	169/773 (21.9%)	71/190 (37.4%)	81/275 (29.5%)	

Resultados expresados como mediana [percentil 25 – percentil 75] o n (%).

*Se descartan los pacientes ictus del despertar o cronología incierta (n=59) y en los que no consta la hora de inicio del ictus (n=29) para el análisis de esta variable

Figura 4.8. Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con tPAev en <90, en 90-180 o en >180 minutos según el origen de activación del CI.

□



4.2.2.2 Análisis de los tiempos de intervención en función de las características geográficas.

Del total de 1326 pacientes incluidos en el análisis, 520 (39.2%) fueron atendidos en áreas urbanas, 526 (39.7%) en áreas mixtas y 280 (21.1%) en áreas rurales.

El origen de activación del CI según el tipo de área geográfica se muestra en la Tabla 4.11. El origen SEM y la llegada al servicio de urgencias del CPI por medios propios fueron más frecuentes en áreas urbanas, mientras que un tercio de los pacientes acudió primero a un hospital comarcal en las áreas rurales.

Los tiempos de asistencia extra e intra-hospitalarios en función del tipo de área geográfica se muestran en la Figura 4.9. Las diferencias en los tiempos según el origen de activación del CI en cada tipo de área se muestran en la Tabla 4.12. Los tiempos desde el inicio de los síntomas hasta la atención especializada y hasta el inicio del tPAev fueron menores en los pacientes con origen SEM en todas las áreas geográficas, pero la diferencia fue mucho mayor en las áreas mixtas, en las que la atención inicial en un hospital comarcal supone el inicio del tPAev con mediana de 48 minutos más tarde en comparación a 27 minutos en áreas urbanas o 15 minutos en áreas rurales.

Tabla 4.11. Origen de la activación del CI según el tipo de área geográfica.

	SEM	Comarcal	Servicio Urgencias
Área urbana	356 (68.5%)	25 (4.8%)	139 (26.7%)
Área mixta	327 (62.2%)	78 (14.8%)	121 (23.0%)
Área rural	149 (53.2%)	100 (35.7%)	31 (11.1%)

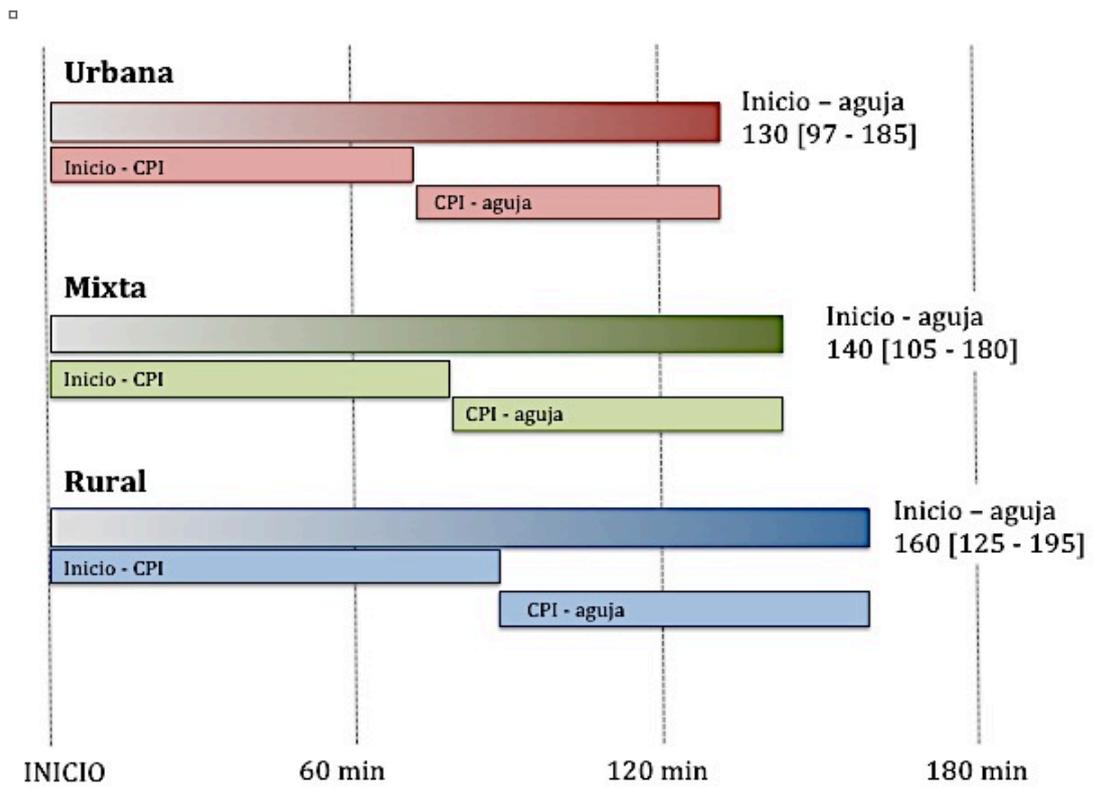
Tabla 4.12. Tiempos de asistencia según el origen de activación del Cien función del tipo de área geográfica.

	Total	SEM	Comarcal	Medios propios	p
Área urbana	n=520	n=356	n=25	n=139	
Tiempo inicio – hospital*	72 [50-120]	67 [48-112]	90 [65-152]	86 [51-139]	0.015
Tiempo hospital - tPAev	50 [38-67]	48 [37-64]	53 [36-77]	54 [42-69]	0.015
Tiempo inicio – tPAev*	130 [97-185]	123 [95-175]	150 [120-227]	149 [105-210]	<0.001
Área mixta	n=526	n=327	n=78	n=121	
Tiempo inicio – hospital*	77 [52-120]	70 [50-104]	118 [90-155]	82 [50-117]	<0.001
Tiempo hospital - tPAev	53 [40-68]	54 [40-66]	50 [35-61]	55 [39-74]	0.28
Tiempo inicio – tPAev*	140 [105-180]	127 [100-167]	175 [135-214]	145 [114-183]	<0.001
Área rural	n=280	n=149	n=100	n=31	
Tiempo inicio – hospital*	90 [66-123]	84 [62-119]	108 [79-132]	76 [50-102]	0.001
Tiempo hospital - tPAev	57 [47-75]	55 [45-69]	58 [49-85]	61 [55-87]	0.010
Tiempo inicio – tPAev*	160 [125-195]	150 [115-193]	165 [140-207]	150 [120-176]	0.011

Resultados expresados como mediana [percentil 25 – percentil 75] o n (%).

*Se descartan los pacientes ictus del despertar o cronología incierta (n=59) y en los que no consta la hora de inicio del ictus (n=29) para el análisis de esta variable

Figura 4.9. Tiempos de asistencia en función del tipo de área geográfica: urbana, mixta o rural. Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento en la barra ancha. Desglosados en barras estrechas, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la atención en el CPI y desde la llegada al CPI hasta el inicio del tPAev.



4.2.3 EFECTO DEL ORIGEN DE ACTIVACIÓN DEL CI SOBRE EL PRONÓSTICO CLÍNICO A LOS TRES MESES.

Un total de 718/1326(54%) pacientes alcanzaron buen pronóstico funcional a los 3 meses.

Los factores asociados a un buen pronóstico funcional fueron la menor edad, el sexo femenino, la ausencia de historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y fibrilación auricular, una menor puntuación en la NIHSS basal y la etiología lacunar (en contra de la etiología cardioembólica). Los pacientes que recibieron el tratamiento con tPAev de forma precoz mostraron una tendencia a un mejor pronóstico ($p=0.19$) (Tabla 4.13).

El porcentaje de pacientes con buen pronóstico fue ligeramente superior en los grupos con activación comarcal o servicio de urgencias, en relación a la menor gravedad del ictus en estos pacientes (NIHSS 10 y 9 respecto a 13 en el grupo con origen SEM).

Para estudiar el efecto independiente del origen de activación del CI y del tiempo hasta el tratamiento en el pronóstico clínico, se realizaron diversos modelos de regresión logística binaria ajustados por NIHSS basal, edad y otros factores pronósticos en el estudio univariado. No se observó una asociación independiente entre el origen de activación y el pronóstico clínico. En cambio, el recibir el tratamiento en ventanas terapéuticas precoces se asoció de forma independiente a buen pronóstico. Considerando los pacientes que recibieron el tratamiento con tPAev en <90 minutos desde el inicio de los síntomas como grupo de referencia, la probabilidad de mal pronóstico a los 3 meses aumenta en el grupo que lo recibe entre 90-180 minutos con una OR 1.54 (IC95% 1.05 – 2.25, $p=0.027$) y en el grupo que lo recibe en >180 minutos con una OR 2.25 (IC95% 1.45 – 3.50, $p<0.001$) (Tabla 4.14).

Tabla 4.13. Factores asociados al pronóstico funcional a los tres meses. Análisis univariado.

	Buen pronóstico (mRS 0-2) n=718	Mal pronóstico (mRS 3-6) n=608	p
Edad	69.3 ±13	77.6 ± 10	<0.001
Sexo, varón	418 (58.2)	298 (49.0)	0.001
Hipertensión arterial	442 (61.6)	469 (77.1)	<0.001
Diabetes mellitus	144 (20.1)	177(29.1)	<0.001
Dislipemia	314 (43.7)	275 (45.2)	0.58
Cardiopatía isquémica	100 (13.9)	92 (15.1)	0.53
Ictus/AIT previo	99 (13.8)	84 (13.8)	0.98
Fibrilación auricular	111 (15.5)	167 (27.5)	<0.001
NIHSS basal	8 [5-13]	17 [11-21]	<0.001
TOAST			<0.001
Cardioembólico	266 (37.0)	285 (46.9)	
Aterotrombótico	129 (18.0)	122 (20.1)	
Lacunar	64 (8.9)	19 (3.1)	
Indeterminado	198 (27.6)	169 (27.8)	
Otras	29 (4.0)	10 (1.6)	
Mimic	32 (4.5)	3 (0.5)	
Despertar	32 (4.5)	27 (4.4)	0.98
Rescate endovascular	88 (12.3%)	93 (15.3%)	0.10
Inicio –aguja*	n=673	n=565	0.19
<90 min	117 (17.4)	78 (13.8)	
90-180 min	381 (56.6)	341 (60.4)	
>180 min	175 (26.0)	146 (25.8)	
Inicio – aguja (min)*	140 [102-188]	143 [109-185]	0.39
Origen activación CI			0.01
SEM	424 (59.1)	408 (67.1)	
Hospital Comarcal	119 (16.6)	84 (13.8)	
Servicio Urgencias	175 (24.4)	116 (19.1)	

Resultados expresados como media ± desviación estándar, mediana [percentil 25 – percentil 75] o n (%).

*Se descartan los pacientes ictus del despertar o cronología incierta (n=59) y en los que no consta la hora de inicio del ictus (n=29) para el análisis de esta variable

Tabla 4.14. Análisis multivariado: modelo de regresión logística. Factores asociados de forma independiente a mal pronóstico (mRS >2 a los 3 meses).

Influencia del origen de activación del CI en el pronóstico.

	OR	IC 95%	valor p
Edad	1.052	1.039 – 1.065	<0.001
Sexo (Ref: varón)	1.057	0.812 – 1.375	0.68
NIHSS basal	1.168	1.142 – 1.194	<0.001
Diabetes mellitus	1.652	1.226 – 2.227	0.001
Hipertensión arterial	1.264	0.941 – 1.699	0.12
Fibrilación auricular	1.046	0.759 – 1.442	0.78
Origen activación CI			
SEM	Ref		
Hospital Comarcal	0.893	0.319 – 1.288	0.54
Servicio Urgencias	0.918	0.667 – 1.264	0.60

Influencia de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento, tricotomizado en <90, 90-180 y >180 min.

	OR	IC 95%	valor p
Edad	1.054	1.041 – 1.068	<0.001
Sexo	1.070	0.820 – 1.397	0.61
NIHSS basal	1.176	1.149 – 1.204	<0.001
Diabetes mellitus	1.684	1.237 – 2.293	0.002
Hipertensión arterial	1.176	0.864 – 1.602	0.30
Fibrilación auricular	1.016	0.727 – 1.418	0.92
Tiempo inicio síntomas – tPAev*			
< 90 min	Ref		
90-180min	1.541	1.052 – 2.258	0.027
> 180 min	2.257	1.453 – 3.506	<0.001

* Los pacientes con ictus del despertar y con hora de inicio del ictus desconocido se excluyen del análisis

Influencia de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento, como variable continua.

	OR	IC 95%	valor p
Edad	1.051	1.038 – 1.064	<0.001
Sexo	1.065	0.816 – 1.389	0.64
NIHSS basal	1.167	1.141 – 1.193	<0.001
Diabetes mellitus	1.637	1.213 – 2.210	0.001
Hipertensión arterial	1.281	0.951 – 1.726	0.10
Fibrilación auricular	1.049	0.760 – 1.449	0.77

Tiempo inicio – tPAev (min)*	1.004	1.002 – 1.006	0.001
------------------------------	-------	---------------	-------

* Los pacientes con ictus del despertar y con hora de inicio del ictus desconocido se excluyen del análisis

OBJETIVO 3. Desarrolle una escala neurológica simple de uso pre-hospitalario para predecir la presencia de una oclusión arterial de gran vaso.

4.3.1 DISEÑO DE LA ESCALA RACE (RAPID ARTERIAL OCCLUSION EVALUATION): ESTUDIO RETROSPECTIVO.

Se analizó una cohorte de 654 pacientes ingresados con ictus isquémico de circulación anterior en el HUGTP entre Enero 2006 y Marzo 2010, en los que se disponía de la puntuación detallada en cada ítem de la escala NIHSS y del diagnóstico de OAGV mediante dúplex transcraneal. La presencia de OAGV se diagnosticó en 176 (27%) pacientes.

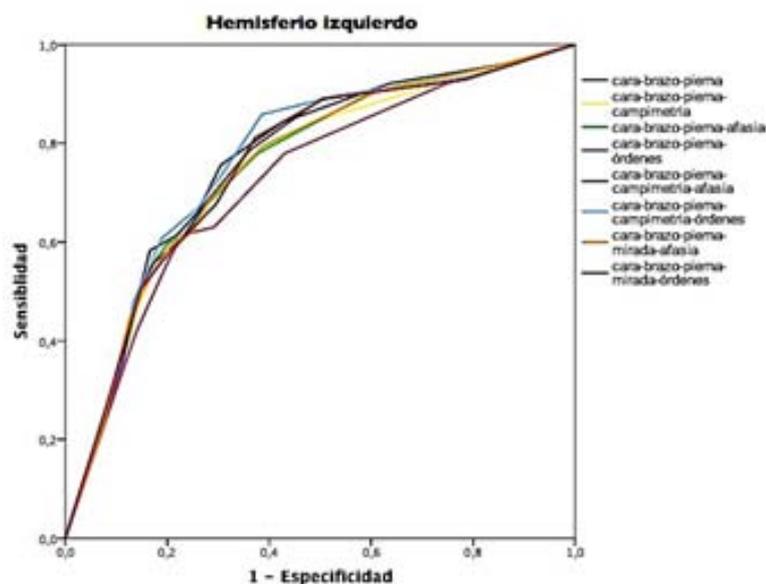
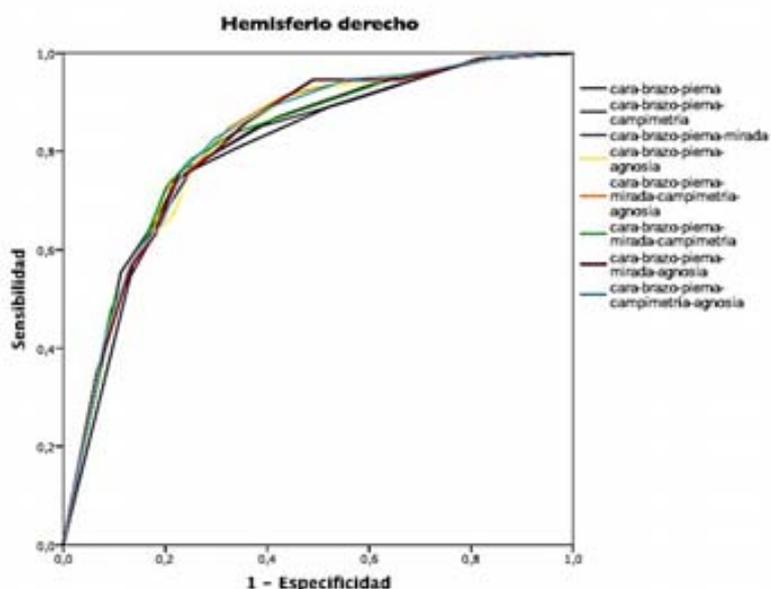
Los ítems de la escala NIHSS que mostraron mayor asociación con la presencia de OAGV se muestran en la Tabla 4.15. Los ítems motores (facial, braquial y crural), la desviación ocular y la valoración de campos visuales para los dos hemisferios, los ítems de afasia para ictus de hemisferio izquierdo, y de agnosia para ictus de hemisferio derecho, fueron los que demostraron mayor asociación con la presencia de OAGV.

Tabla 4.15. Asociación entre cada ítem de la escala NIHSS y la presencia de OAGV.

Ítem de la NIHSS	Hemisferio derecho		Hemisferio izquierdo	
	Chi-cuadrado	Valor p	Chi-cuadrado	Valor p
Nivel de consciencia	6'648	0'036	4'564	0'102
Preguntas	4'011	0'135	43'760	0'000
Órdenes	0'307	0'858	59'725	0'000
Mirada	46'072	0'000	39'155	0'000
Campos visuales	58'546	0'000	70'517	0'000
Paresia facial	50'091	0'000	56'180	0'000
Paresia braquial	77'785	0'000	66'858	0'000
Paresia crural	59'404	0'000	60'800	0'000
Dismetría	3'566	0'165	1'652	0'438
Sensibilidad	36'202	0'000	41'442	0'000
Lenguaje	1'953	0'582	67'294	0'000
Disartria	32'236	0'000	26'371	0'000
Agnosias	43'769	0'000	10'107	0'006

La capacidad predictiva para detectar la presencia de OAGV de diferentes combinaciones de éstos ítems se analizó comparando el AUC mediante curvas ROC, para hemisferio derecho e izquierdo (Figura 4.10).

Figura 4.10. Curvas ROC para diferentes combinaciones de los ítems de la escala NIHSS con mayor asociación con la presencia de OAGV, para hemisferio derecho e izquierdo.



Para el diseño de la escala RACE se seleccionaron las combinaciones de ítems que mostraban una mayor capacidad predictiva (AUC) y se eligió la que se consideró más sencilla de valorar por personal no médico a nivel pre-hospitalario. Se decidió no incluir la valoración de los campos visuales y se simplificó la valoración de la debilidad braquial y crural (con 3 posibles puntuaciones en lugar de las 5 de la NIHSS), de la desviación ocular (con 2 posibles puntuaciones en lugar de 3), de la afasia (valoración mediante dos órdenes verbales) y de la agnosia (valoración de la anosognosia y asomatognosia, sin valorar la extinción visual ni sensitiva). Los ítems incluidos en la escala RACE, su definición y la correspondiente gradación en la escala NIHSS se muestran en la Tabla 4.16.

Posteriormente, se recalculó la escala RACE en los 654 pacientes de la cohorte utilizada para su diseño en función de la puntuación de cada ítem en la escala NIHSS. La escala RACE mostró una buena capacidad predictiva de OAGV, con una AUC de 0.81, similar a la de la escala NIHSS (0.82). La capacidad predictiva fue similar para ictus de hemisferio derecho (AUC 0.82) e izquierdo (AUC 0.81).

Tabla 4.16. Escala RACE: ítems incluidos, gradación y correspondencia con la escala NIHSS.

		RACE	NIHSS
1. Debilidad facial			
Ausente	Sin asimetrías al hacer el gesto de sonreír	0	0
Ligera	Asimetría facial, con cierto movimiento de la musculatura facial	1	1
Moderada/Severa	Ausencia total de movimiento en la musculatura facial	2	2-3
2. Función motora braquial			
Ausente	Puede elevar los dos brazos sin o con leve asimetría	0	0-1
Ligera	Eleva los dos brazos pero uno cae en <10seg	1	2
Moderada/Severa	No eleva uno de los dos brazos	2	3-4
3. Función motora crural			
Ausente	Puede elevar las dos piernas sin o con leve asimetría	0	0-1
Ligera	Eleva las dos piernas pero uno cae en <5seg	1	2
Moderada/Severa	No eleva una de las dos piernas	2	3-4
4. Desviación ocular/cefálica			
Ausente	Mueve los ojos hacia los dos lados y no hay desviación cefálica	0	0
Presente	Desviación ocular y cefálica hacia un lado	1	1-2
5A. Afasia*			
Obedece 2 órdenes	Obedece las dos órdenes indicadas	0	0
Obedece 1 orden	Obedece una de las dos órdenes	1	1
No obedece ninguna orden	No obedece ninguna de las dos órdenes	2	2
5B. Agnosia**			
No anosognosia ni asomatognosia	No presenta anosognosia ni asomatognosia	0	0
Anosognosia o asomatognosia	Presenta una de las dos modalidades de agnosia	1	1
Anosognosia + asomatognosia	Presenta las dos modalidades de agnosia	2	2
TOTAL		0-9	
*Afasia. Valorar si déficit motor en hemicuerpo derecho Órdenes para valorar la afasia: "Cierre los ojos" "Haga un puño con la mano"			
**Agnosia. Valorar si déficit motor en hemicuerpo izquierdo Órdenes para valorar la agnosia: "¿Puede levantar los brazos y aplaudir?" (tiene anosognosia si no reconoce su déficit motor) "¿De quién es este brazo?" (tiene asomatognosia si no se reconoce su brazo izquierdo)			

4.3.2 VALIDACIÓN PROSPECTIVA DE LA ESCALA RACE.

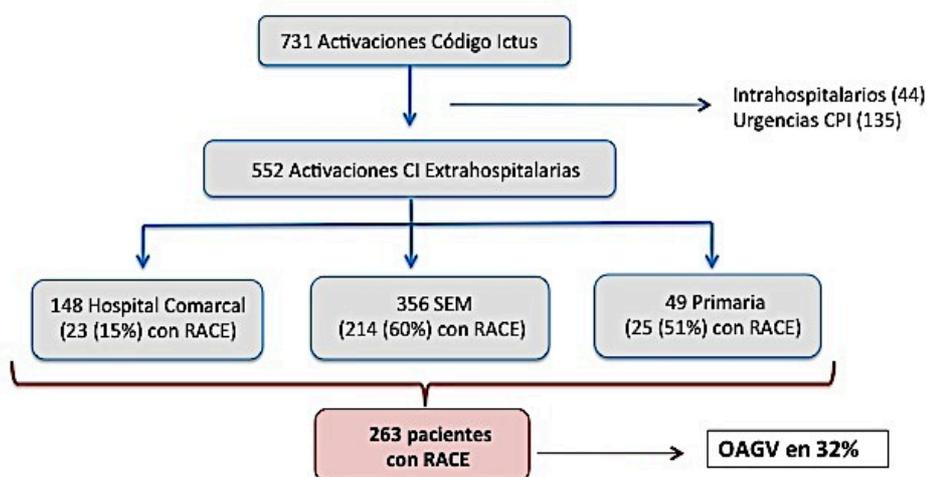
4.3.2.1 Criterios de inclusión.

Durante los 18 meses de duración del proyecto (Febrero 2011 y Julio 2012) se atendieron en el CPI un total de 773 activaciones de CI, de las cuales, tras excluir las activaciones intrahospitalarias o realizadas desde el servicio de urgencias del CPI, 564 fueron activaciones extra-hospitalarias. De éstas, en un total de 263 se cumplimentó la escala RACE. El grado de cumplimentación fue alto en las activaciones de CI realizadas desde el SEM (60%) y desde atención primaria (51%) y menor en las activaciones desde Hospitales Comarcales (15%) en los que la escala RACE se cumplimentó por la unidad de SEM encargada del traslado inter-hospitalario (Figura 4.11). las características basales como la edad, gravedad del ictus y tipo de ictus de los casos en los que no se cumplimentó la escala eran similares a las del grupo de pacientes incluidos en el estudio.

Finalmente, un total de 263 pacientes trasladados por unidades básicas del SEM se incluyeron en el análisis (53% varones, edad media 69 ± 13 años, NIHSS a la llegada al CPI 8 [3-17]). El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la atención por el SEM fue de 34 [20-86] minutos, y hasta la valoración por neurología en el CPI fue de 90 [61-155] minutos. El diagnóstico final fue ictus isquémico en el 66% de pacientes, hemorrágico en el 15%, AIT en el 6% e ictus *mimic* en el 13%. Un total de 74 pacientes (28%) recibió tratamiento de revascularización: 45 pacientes con tPAev, 16 con terapia endovascular de rescate tras tPAev y 13 terapia endovascular primaria.

Figura 4.11. Diagrama de activaciones de CI y cumplimentación de la escala RACE.

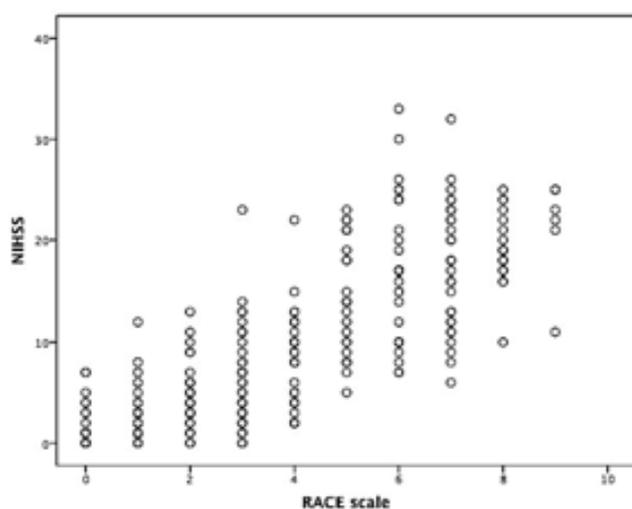
□



4.3.2.2 Correlación de la escala RACE con la escala NIHSS.

Se observó una fuerte correlación entre la escala RACE cumplimentada por personal técnico sanitario a nivel pre-hospitalario con la escala NIHSS valorada por el neurólogo en el momento de la admisión del paciente en el CPI ($r=0.81$; $p<0.001$) (Figura 4.12).

Figura 4.12. Correlación entre escala RACE y escala NIHSS (n=263).



4.3.2.3 Capacidad predictiva de la escala RACE para el diagnóstico de OAGV.

Del total de pacientes, incluyendo todos los diagnósticos, 88 (32%) presentaban OAGV. El lugar de oclusión arterial fue ACM M1 en 44.7%, ACM M2 en 16.5%, TICA en 14.1%, ICA en 7.1%, Tándem en 10.6%, ACP en 3.5% y vertebro-basilar en 3.6%. El diagnóstico de OAGV se realizó mediante arteriografía en 33, angioRM o angioTC en 15 y dúplex transcraneal en 40 pacientes. El porcentaje de pacientes con ictus por OAGV fue aumentando en relación a una mayor puntuación en la escala RACE (Figura 4.13).

En análisis mediante curvas ROC demostró una alta precisión de la escala RACE para identificar los pacientes con OAGV, con una c-statistic o AUC de 0.82 (IC95% 0.77 – 0.87; $p<0.001$). La capacidad predictiva de la escala RACE fue ligeramente inferior pero equiparable a la de la escala NIHSS, que demostró una AUC de 0.86 (IC95% 0.81 – 0.90; $p<0.001$) (Figura 4.14).

Se evaluó la capacidad predictiva de los diferentes puntos de corte de la escala RACE. A mayor puntuación de la escala RACE (y por tanto, mayor gravedad del ictus), menor sensibilidad y mayor especificidad para detectar la presencia de OAGV (Figura 4.15). El

mejor punto de corte se consideró para una escala RACE ≥ 4 , con una sensibilidad de 0.86, especificidad de 0.63, valor predictivo positivo de 0.53, valor predictivo negativo de 0.90 y precisión global de 0.70 para la detección de OAGV. Considerando un punto de corte mayor, de RACE ≥ 5 , se obtuvo una menor sensibilidad (0.78) a expensas de una mayor especificidad (0.76) y mayor valor predictivo positivo (0.60) (Tabla 4.17).

El mejor punto de corte de la escala NIHSS para predecir la presencia de OAGV en nuestra muestra se observó para una puntuación ≥ 11 , con una sensibilidad de 0.82, especificidad de 0.80, valor predictivo positivo de 0.66, valor predictivo negativo de 0.90 y precisión de 0.80 (Tabla 4.18 y Figura 4.16).

Figura 4.13. Porcentaje de pacientes con OAGV (en rojo) y porcentaje de pacientes sin OAGV (en azul) para cada puntuación de la escala RACE.

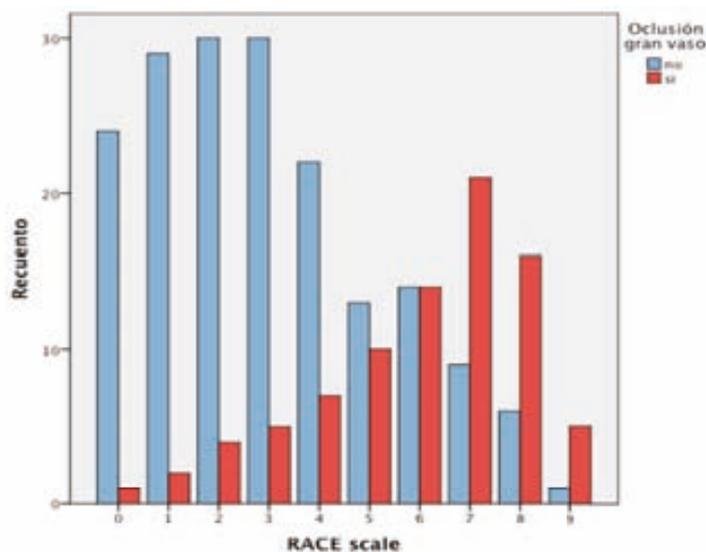


Figura 4.14. Capacidad predictiva de la escala RACE (en rojo) y de la escala NIHSS (en verde) para la detección de OAGV. Análisis de curvas ROC.

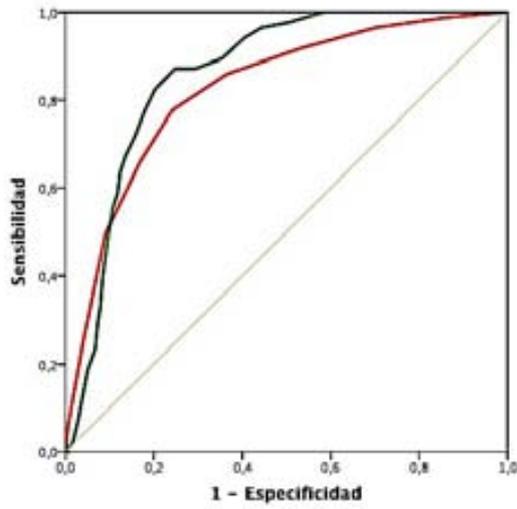


Figura 4.15. Sensibilidad (en rojo) y especificidad (en verde) de los diferentes puntos de corte de la escala RACE para la detección de OAGV.

□

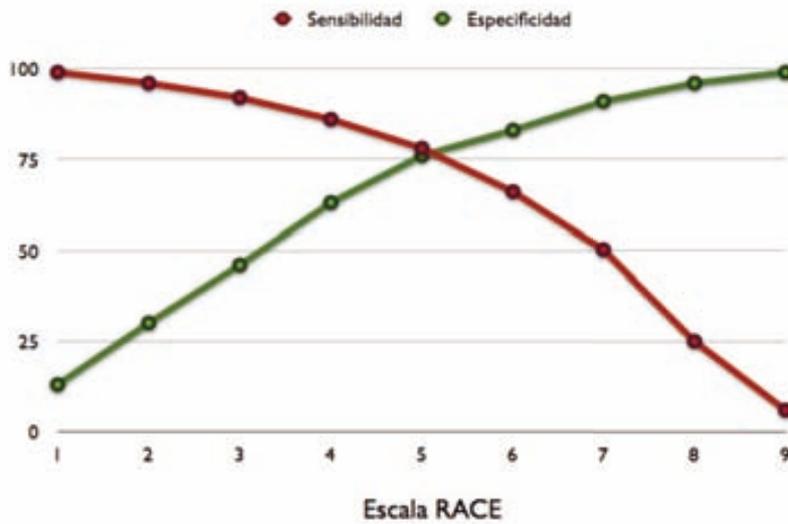


Tabla 4.17. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión de los diferentes puntos de corte de la escala RACE para la detección de pacientes con ictus agudo y OAGV.

RACE	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión
≥1	0.99	0.13	0.35	0.96	0.41
≥2	0.96	0.30	0.39	0.95	0.51
≥3	0.92	0.46	0.45	0.92	0.61
≥4	0.86	0.63	0.53	0.90	0.70
≥5	0.78	0.76	0.60	0.88	0.76
≥6	0.66	0.83	0.65	0.84	0.77
≥7	0.50	0.91	0.72	0.79	0.77
≥8	0.25	0.96	0.75	0.73	0.73
9	0.06	0.99	0.83	0.69	0.69

Figura 4.16. Sensibilidad (en rojo) y especificidad (en verde) de los diferentes puntos de corte de la escala NIHSS para la detección de OAGV.

□

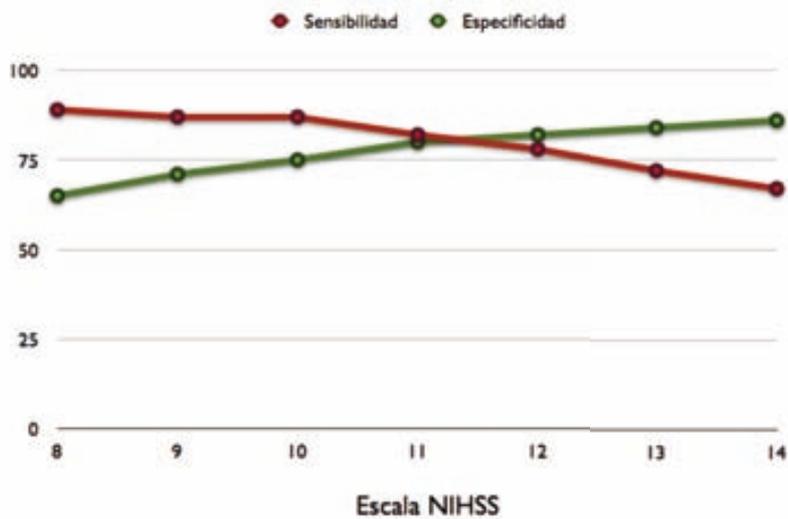


Tabla 4.18. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión de los diferentes puntos de corte de la escala NIHSS para la detección de pacientes con ictus agudo y OAGV.

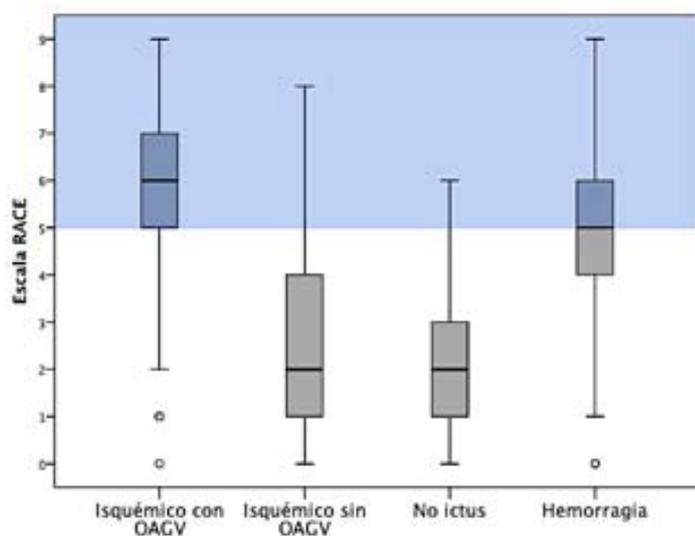
NIHSS	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión
≥8	0.89	0.65	0.55	0.93	0.73
≥9	0.87	0.71	0.58	0.92	0.76
≥10	0.87	0.75	0.63	0.92	0.79
≥11	0.82	0.80	0.66	0.90	0.80
≥12	0.78	0.82	0.67	0.88	0.80
≥13	0.72	0.84	0.68	0.86	0.80
≥14	0.67	0.86	0.70	0.84	0.80

4.3.2.4 Puntuación de la escala RACE según el diagnóstico final.

Con el objetivo de analizar las características de los pacientes con escala RACE elevada pero sin OAGV, se comparó la puntuación de la escala RACE según el diagnóstico final. La puntuación en la escala RACE fue significativamente mayor en los pacientes con ictus isquémico con OAGV (6 [5-7]) respecto a los pacientes con ictus isquémico sin OAGV (2 [1-4]) y los pacientes con diagnóstico distinto de ictus (2 [1-3]) (ambas $p < 0.001$). En cambio, los pacientes con ictus hemorrágico mostraron puntuaciones más elevadas y próximas a los pacientes con OAGV, aunque se mantuvo una diferencia significativa respecto al grupo con OAGV (6 [4-7]; $p = 0.01$).

Así, el principal diagnóstico en los pacientes con RACE ≥ 5 fue el ictus isquémico con OAGV en un 61%, seguido del ictus hemorrágico en un 20%, ictus isquémico sin OAGV en un 16% y no ictus en un 3% (Figura 4.17).

Figura 4.17. Puntuación en la escala RACE según el diagnóstico y la presencia de OAGV.

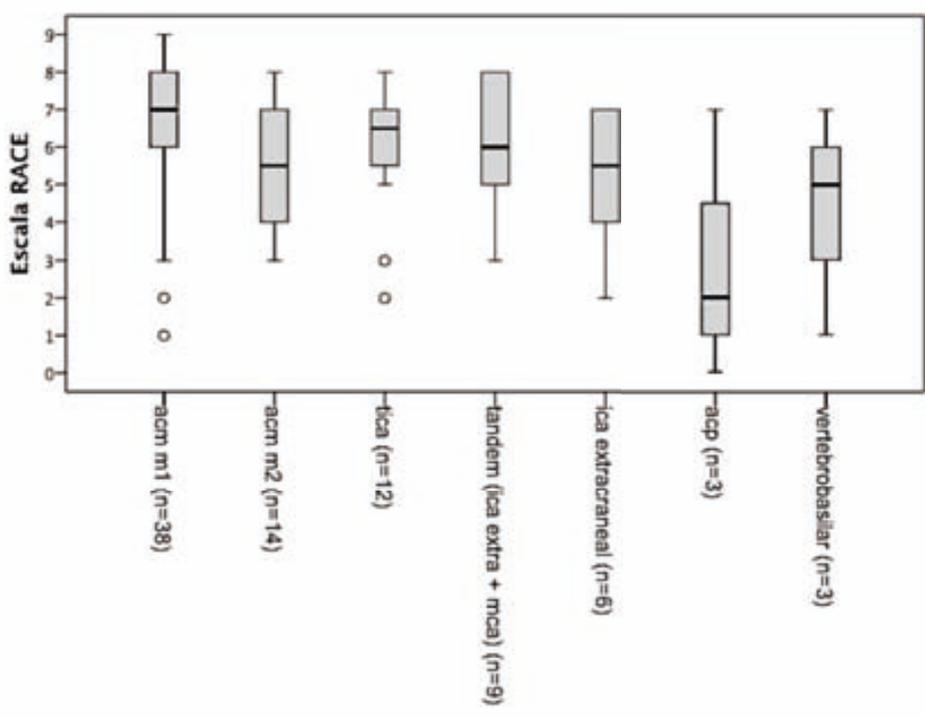


4.3.2.5 Puntuación de la escala RACE según el lugar de oclusión arterial.

Se comparó la puntuación de la escala RACE en función del lugar de oclusión (Figura 4.18). Se observó una mayor puntuación en las oclusiones de arterias de mayor calibre (TICA, M1 proximal, oclusión en tándem) respecto a las oclusiones de arterias de menor calibre (oclusión M2, ACP).

La capacidad predictiva de la escala RACE para OAGV aumentó si se considera como oclusión arterial únicamente las oclusiones de arterias intracraneales de gran calibre (TICA, M1 o tándem) (AUC 0.84). Considerando estas arterias, un punto de corte de 5 puntos ofreció una mayor sensibilidad (0.86) manteniendo una especificidad similar (0.76) para el diagnóstico de OAGV.

Figura 4.18. Puntuación en la escala RACE en función del lugar de oclusión arterial.



□

5. DISCUSIÓN

1. Comentario general.

Los resultados de la presente tesis apoyan el concepto de que cuanto mayor es la precocidad en la atención especializada de los pacientes con ictus agudo, mayores son las posibilidades de recuperación funcional. La alerta al SEM y activación del CI con pre-aviso y traslado directo al CPI es la vía más efectiva para conseguir el máximo beneficio del tratamiento.

Existen multitud de estudios que demuestran el impacto favorable de la instauración de sistemas de CI en una región sanitaria sobre los tiempos de asistencia y la tasa de tratamiento trombolítico (Tabla 1.1), pero no existen datos sobre las diferencias en función del origen de activación del CI. La detección de los circuitos que permiten una mayor precocidad en el inicio del tratamiento es de gran importancia, dada la relación entre el tiempo transcurrido hasta el tratamiento y su beneficio clínico. El análisis agrupado de datos individuales de los estudios randomizados con tPAev demuestran que el número de pacientes a tratar para conseguir beneficio aumenta progresivamente a mayores intervalos de tiempo desde el inicio de los síntomas⁴⁰. Los resultados de este trabajo van en la misma dirección, y demuestran que la alerta al SEM y activación de CI con pre-aviso al centro receptor, en comparación con otros orígenes de activación como hospitales comarcales o servicios de urgencias en pacientes que acuden por medios propios, permite no sólo reducir los tiempos de asistencia y aumentar la tasa de tratamiento trombolítico, si no también favorecen la recuperación funcional a largo plazo de los pacientes que reciben terapias de revascularización.

Los resultados confirman la hipótesis generada en trabajos previos publicados por nuestro grupo sobre el beneficio que ofrece el traslado directo por el SEM a un CPI (Anexos 1 y 2). El principal objetivo de este trabajo fue corroborar estos resultados en una cohorte mayor de pacientes. La presente investigación se basa en los datos recogidos de forma prospectiva durante 7 años de experiencia en el CI en la región sanitaria del BNM, con 1901 activaciones de CI analizadas. Las características de la región del BNM, con un alto porcentaje de pacientes atendidos en hospitales comarcales, confieren un marco ideal para la presente investigación, ya que permiten comparar los diferentes orígenes de activación de CI. Los resultados obtenidos son generalizables a otras regiones con características similares, pero pueden no ser aplicables en regiones urbanas en las que un CPI opere como único centro de derivación de los pacientes con ictus agudo. Sin embargo, los resultados presentados ofrecen también información sobre el beneficio del pre-aviso por parte del SEM al centro receptor, dato que sí es aplicable a todos los territorios. Además, los resultados de la presente investigación se complementan con un estudio de validación realizado en la cohorte prospectiva de pacientes tratados con tPAev en la comunidad autónoma de Catalunya, que permite conocer el funcionamiento del CI en otras regiones con características geográficas distintas.

Finalmente, la presente investigación no sólo confirma la importancia del SEM en la activación de CI como vía más efectiva, sino que añade la implementación de un protocolo pre-hospitalario que incluye el uso de una escala neurológica simple que puede suponer una herramienta útil en el futura planificación de circuitos de CI. La

participación del SEM en la valoración pre-hospitalaria de los pacientes con ictus con el objetivo de detectar los casos susceptibles de ser trasladados a centros hospitalarios con mayor grado de especialización es un campo prometedor pero poco explorado hasta el momento.

2. Detección de los circuitos de CI más efectivos.

2.1 Alerta al SEM y activación del CI con pre-aviso y traslado directo al CPI como vía más efectiva.

La alerta al SEM por parte del paciente o de testigos ante los síntomas de ictus permite no sólo el traslado urgente y prioritario al CPI o CTI más cercano siguiendo los circuitos establecidos del CI si no también el pre-aviso al centro receptor, que activará los recursos necesarios para ofrecer una atención inmediata a la llegada del paciente. Este circuito de activación del CI, en comparación con otros circuitos como el traslado desde un hospital comarcal o el acceso por medios propios a urgencias del CPI, permite ofrecer una atención especializada más precoz, ofrecer tratamientos de revascularización a un mayor número de pacientes y acortar el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento.

Además, en los pacientes que reciben terapias de revascularización, la activación del CI realizada directamente por el SEM se asocia a una mayor probabilidad de recuperación funcional, casi 3 veces mayor en comparación a la atención previa y activación desde un hospital comarcal. El inicio del tratamiento en un menor tiempo desde el inicio de los síntomas puede suponer una recanalización más precoz, con menor rotura de la barrera hemato-encefálica y menor volumen de la lesión isquémica irreversible en el momento del tratamiento, fenómenos que podrían explicar las diferencias en el pronóstico clínico. Los pacientes que acuden al CPI sin pre-aviso reciben el tratamiento en tiempos ligeramente superiores que los pacientes con pre-aviso, pero las diferencias son menores respecto a los derivados desde hospitales comarcales. Probablemente, la menor diferencia en los tiempos hasta el tratamiento explica que no se observe una asociación con el pronóstico a los tres meses en este grupo.

Aunque la influencia del origen de la activación de CI en el pronóstico clínico no se ha podido corroborar en la cohorte de pacientes tratados con tPAev de Catalunya, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento sí fue un factor pronóstico independiente, lo que de forma indirecta corrobora los resultados obtenidos en la región BNM. El impacto positivo del origen de activación SEM con pre-aviso puede haber estado atenuado en Catalunya al incluir también los pacientes trasladados por el SEM sin pre-aviso, en los que los tiempos intra-hospitalarios se alargan. Por otra parte, las características geográficas del BNM, con múltiples hospitales comarcales a los que acceden un 30% de los pacientes con ictus agudo, pueden explicar en parte las diferencias obtenidas respecto a la cohorte global de Catalunya.

2.2 Impacto de los resultados obtenidos.

Las conclusiones derivadas de esta investigación refuerzan la importancia de potenciar la activación del CI por el SEM con pre-aviso al centro receptor. La activación de este circuito ideal depende en primera instancia de la actitud por parte del paciente o testigos ante los síntomas de alarma. Los datos de la literatura demuestran que únicamente el 40-50% de los pacientes con ictus solicitan ayuda al SEM¹⁴⁶. En Catalunya, el 63% de los pacientes tratados con tPAev son atendidos por el SEM y trasladados directamente al centro de referencia, pero hasta el 15% son atendidos previamente en un hospital comarcal o en atención primaria, y el 22% acude al hospital por medios propios. En segundo lugar, el correcto funcionamiento del circuito SEM depende de su capacidad para detectar los casos de ictus y coordinación para realizar la activación de CI con pre-aviso al CPI receptor.

A modo de estimación, si se excluyen los pacientes con ictus hemorrágico (15%), los pacientes que presentan una situación funcional previa desfavorable que no serían candidatos a activación de CI (aproximadamente un 20% según datos del PDMVC) y los pacientes con un motivo de exclusión para tratamiento trombolítico *no evitable* (existencia de contraindicaciones formales en un 6-8%, sintomatología leve en un 20%), resta un 37% de pacientes con ictus isquémico que serían candidatos a tratamiento trombolítico si recibieran atención especializada en ventana terapéutica. Teniendo en cuenta que un 15% son ictus del despertar o de inicio no presenciado, la tasa de trombolisis máxima teórica llegaría a ser del 22% de los ictus (incluyendo ictus isquémico y hemorrágico). Así, si ante todos los casos de ictus agudo se alertara al SEM de forma inmediata y se activara el circuito de CI, la tasa de trombolisis actual en Catalunya (10% de todos los ictus) podría duplicarse. Además, el uso de este circuito de activación del CI podría permitir un inicio mucho más precoz del tratamiento, que podría reducirse a 130 minutos en áreas urbanas o 150 minutos en áreas rurales. Estos datos indican que los esfuerzos dirigidos a potenciar el uso del circuito de CI vehiculizado por el SEM puede tener un importante impacto en términos de salud pública.

3. Factores modificables que limitan la efectividad del CI.

3.1 Población.

El porcentaje de pacientes que utilizan el SEM como primer nivel de asistencia médica, en Catalunya, es del 68% en áreas urbanas, del 62% en áreas mixtas y del 53% en áreas rurales. En áreas urbanas y mixtas, el resto de pacientes acostumbra a acudir por medios propios al servicio de urgencias del CPI, mientras que en áreas rurales se ocurre con más frecuencia el traslado desde hospitales comarcales. Estas diferencias

poblacionales se ven reflejadas en un mayor retraso desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento trombolítico, que en áreas rurales es de 130 minutos y en áreas mixtas de 140 minutos pero que se alarga hasta 160 minutos en áreas rurales.

Además, observamos que el tiempo de reacción por parte del paciente o de testigos es mucho menor cuando éstos deciden alertar al SEM (25 minutos desde el inicio de los síntomas), y se retrasa hasta 60 minutos cuando la primera atención médica se realiza en un hospital comarcal y 90 minutos cuando la decisión es consultar por medios propios a un CPI. La mayor gravedad del ictus y mayor sensación de urgencia puede explicar el menor tiempo de reacción hasta la solicitud de asistencia médica en los pacientes que alertan al SEM.

Datos recientes en España muestran que el porcentaje de pacientes atendidos en las primeras 3 horas se ha duplicado en los últimos 10 años, lo que indica que existe un mayor conocimiento por parte de la población sobre la necesidad de solicitar ayuda inmediata^{71,72}. Los resultados sugieren que es posible reducir los tiempos de asistencia y aumentar el acceso a terapias de revascularización actuando a nivel poblacional, mediante campañas que promuevan la alerta inmediata al SEM ante los síntomas de alarma. El margen de mejoría a este nivel parece más amplio en áreas rurales que en áreas urbanas.

3.2 Profesionales del SEM.

Los resultados obtenidos en la región del BNM muestran que el 35% de los pacientes con origen de activación del CI en hospitales comarcales habían alertado inicialmente al SEM. Además, en un 25% de los pacientes con origen de activación SEM, el traslado al CPI no se acompañó de pre-aviso telefónico. Desconocemos los detalles por los que no se realizó la activación directa del CI por el SEM en estos casos, ni la frecuencia con que ocurren estos circuitos anómalos en otras regiones sanitarias.

Según datos de la literatura, entre el 40-50% de las llamadas de pacientes con ictus al SEM son identificadas de forma correcta⁶⁰. Las actividades formativas dirigidas al SEM han demostrado aumentar la tasa de pacientes que reciben tratamiento trombolítico según varias experiencias internacionales^{113,147}. En la región BNM se imparten anualmente sesiones formativas, y se ha observado a lo largo de los últimos años un aumento significativo del número de activaciones del CI directamente por el SEM al CPI (Figura 1.1). Sin embargo, los resultados muestran que existe cierto margen de mejora para evitar traslados de pacientes con ictus a hospitales comarcales o sin pre-aviso.

La activación del circuito de CI requiere de un alto grado de coordinación entre las unidades móviles asistenciales, que confirman la sospecha de ictus en el momento de atender al paciente, y la central coordinadora del SEM, que confirma los criterios de activación, indica el circuito a seguir y realiza el pre-aviso al centro receptor. Es necesario revisar periódicamente los protocolos establecidos conjuntamente con las empresas de transporte sanitario y desarrollar actividades formativas a los profesionales del SEM con el fin de asegurar el cumplimiento de los circuitos de CI.

3.3 Servicios de urgencias de hospitales comarcales.

La atención previa en un hospital comarcal puede suponer un retraso en los tiempos asistenciales y una reducción de las opciones terapéuticas. Estimamos que hasta un 17% de los pacientes atendidos en hospitales comarcales podrían haberse beneficiado de tratamiento trombolítico en caso de haber sido trasladados directamente a un centro donde se pudiera administrar. Además, la necesidad del traslado a un CPI retrasa entre 40 y 50 minutos el inicio del tratamiento trombolítico en comparación a los pacientes trasladados directamente a un CPI.

Pocos estudios han analizado previamente el retraso que supone la atención previa en un hospital comarcal en el ictus agudo. En pacientes con infarto agudo de miocardio, el traslado desde centros comarcales supone una menor probabilidad de recibir el tratamiento con angioplastia primaria dentro de los tiempos establecidos¹²⁸. Además, se recomienda un tiempo desde que el paciente consulta al hospital comarcal hasta que se inicia el traslado al centro capacitado para realizar la angioplastia de 30 minutos como máximo, dada su influencia en el pronóstico clínico y la mortalidad¹²⁹. Los datos presentados en este trabajo de investigación cuantifican por primera vez el retraso que supone la atención previa de los pacientes con ictus agudo en un hospital comarcal y su impacto negativo en el acceso al tratamiento trombolítico.

Teniendo en cuenta que la atención inicial en un hospital comarcal es un origen frecuente de activación del CI, especialmente en áreas rurales, es necesario implementar medidas de mejora a este nivel de la cadena asistencial.

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 CPI de referencia, la activación del traslado inter-hospitalario y finalmente el tiempo invertido en el traslado. Según los datos del BNM, la activación de CI se realiza con una mediana de 25 minutos desde la llegada del paciente al hospital comarcal, siendo mayor de 50 minutos en el 25% de los pacientes. Son necesarias actividades formativas dirigidas a los profesionales de urgencias de los hospitales comarcales para favorecer la rápida detección de los casos de ictus y la activación de CI, que deben realizarse periódicamente ante la posibilidad de incorporación de nuevos profesionales.

Por otra parte, la implementación de sistemas conexión de Teleictus con el CPI puede permitir una importante reducción en los tiempos asistenciales y extender el uso de terapias trombolíticas, favoreciendo la recuperación funcional de los pacientes con ictus agudo^{80,99,100}. Los sistemas de Teleictus deberían plantearse en centros comarcales que atiendan un elevado número de pacientes con ictus agudo, dado que se ha demostrado peores resultados en centros que tratan menos de 5 pacientes al año¹⁴⁸. Además, se establece un tiempo de conexión mínimo de 30-45 minutos, en el que se incluye la realización de la neuroimagen y la toma de decisión terapéutica desde un CPI, por lo que

parece lógico implementar sistemas de conexión en centros alejados, a más de 30 minutos de distancia de un CPI.

3.4 Estructura intra-hospitalaria del CPI.

Una de las medidas que permiten reducir el retraso intra-hospitalario en el CPI es el pre-aviso por parte del SEM antes de la llegada del paciente. 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 o alertar al servicio de radiología. Según nuestra experiencia, el pre-aviso permite reducir 15 minutos el tiempo puerta-aguja. Nuestros resultados van en la misma dirección que los obtenidos en varios trabajos publicados, en los que se demuestra una reducción en el tiempo puerta-imagen y puerta-aguja entre 10 y 17 minutos según diferentes trabajos ^{59,114-116,118}.

En el retraso intra-hospitalario interviene el tiempo necesario para la toma de decisiones sobre la indicación del tratamiento de revascularización, especialmente en pacientes mayores de 80 años que requieren un consentimiento informado específico, y el control de la hipertensión e hiperglicemia. En nuestra serie, el tiempo puerta-aguja no se correlacionó con la edad, la TA sistólica ni diastólica ni la glicemia basal, y el único factor asociado de forma independiente fue la ausencia de pre-aviso por parte del SEM antes de la llegada del paciente.

Existen numerosos esfuerzos a nivel internacional para reducir los tiempos puerta-aguja, estableciendo un objetivo de 40 minutos en las recomendaciones europeas. La experiencia de un CPI de Finlandia, en el que se ha conseguido reducir el tiempo puerta-aguja hasta 20 minutos, indica algunos factores clave en este objetivo, como son la pre-notificación por parte del SEM, la revisión del historial médico e inicio de trámites administrativos previos a la llegada del paciente, 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 traslado directo desde la ambulancia al TAC donde se inicia el tPAev ⁷⁹. El proyecto SITS-WATCH, con participación voluntaria de los CPI europeos, incluye en una primera fase un cuestionario a cada centro con los factores que influyen en el retraso y las posibilidades de cambios organizativos, y en una segunda fase, propone una lista de intervenciones individualizadas para cada centro. El objetivo final es conseguir una reducción global en Europa del tiempo puerta aguja de los 65 minutos actuales a 45 minutos de mediana (<https://sitsinternational.org/sits-projects/sits-watch>). La participación en este proyecto europeo y la organización interna que permita el análisis de los posibles cambios organizativos es esencial para reducir el tiempo consumido en este eslabón de la cadena asistencial.

4. Utilidad de la escala RACE como herramienta de valoración clínica a nivel pre-hospitalario

Nuestro estudio demuestra que la escala RACE ofrece una alta capacidad para predecir, a nivel pre-hospitalario, la presencia de OAGV en pacientes con sospecha de ictus agudo. La precisión de la escala RACE evaluada por personal técnico sanitario es comparable a la de la escala NIHSS valorada por neurólogos en el momento de la admisión hospitalaria, ofreciendo una alta sensibilidad (78%) y especificidad (76%) cuando se considera un punto de corte de 5, o incluso una mayor sensibilidad (86%) con moderada especificidad (63%) con un menor punto de corte de 4. Además, la escala RACE muestra una alta correlación con la escala NIHSS, demostrando su valor como herramienta para evaluar la gravedad del ictus a nivel pre-hospitalario.

Esta escala es la primera herramienta validada para detectar los pacientes con OAGV a nivel pre-hospitalario. Existen dos escalas diseñadas con el mismo objetivo pero no han sido validadas en el terreno^{136,137}. Además, una de las fortalezas de la escala RACE, a diferencia de las otras dos escalas, es que su diseño se basa en los ítems de la NIHSS con mayor capacidad predictiva de OAGV. La NIHSS es la única escala que ha demostrado capacidad predictiva de OAGV, con diferentes puntos de corte según los estudios, pero su uso a nivel pre-hospitalario por personal técnico sanitario puede ser complejo, consumir demasiado tiempo y no ha sido validado hasta el momento. En este sentido, el punto de corte de la NIHSS con mayor capacidad predictiva de OAGV se sitúa en 11.

La escala RACE puede ser una herramienta valiosa para los sistemas de atención pre-hospitalaria con el objetivo de detectar y trasladar a un CTI los pacientes con ictus agudo con alta probabilidad de tener OAGV. Los sistemas de CI se han desarrollado en todo el mundo para asegurar una atención especializada y administrar de forma precoz el tratamiento trombolítico endovenoso. Sin embargo, la implementación creciente del tratamiento endovascular abre una nueva era en el tratamiento del ictus agudo. En pacientes que presentan OAGV en los que el tPAev no consigue la recanalización arterial o en los que presentan contraindicaciones para el tPAev el abordaje endovascular puede permitir una recanalización arterial más efectiva. Sin embargo, el tratamiento endovascular está disponible en pocos CTI, y el tiempo hasta su inicio es crucial para conseguir un beneficio clínico. Por ello, la detección de pacientes candidatos a terapia endovascular es crucial para garantizar su rápido traslado a un CTI. Es importante destacar que los pacientes con puntuaciones altas en la escala RACE pero que no presentan OAGV son mayoritariamente ictus hemorrágicos graves, que podrían beneficiarse también de un ingreso en un CTI para disponer, en caso necesario, de un tratamiento invasivo precoz.

5. Limitaciones del estudio

- Análisis de las activaciones de CI en la región BNM.

El estudio basado en la globalidad de activaciones de CI durante 7 años permite conocer los tiempos de asistencia y la tasa de tratamiento de revascularización según el origen de activación del CI. Sin embargo, los datos sobre el pronóstico clínico sólo se han analizado en el subgrupo de pacientes que reciben tratamiento de revascularización, dado que no se dispone de seguimiento clínico en el resto de pacientes. Aunque la mayor precocidad en la atención especializada sugiere un beneficio en la globalidad de la muestra, y nuestro grupo ha publicado previamente datos sobre la influencia del origen de activación SEM en el pronóstico clínico en el momento del alta hospitalaria, independientemente del tratamiento recibido, las conclusiones obtenidas en el presente trabajo en relación al beneficio clínico son aplicables únicamente a los pacientes que reciben tratamiento de revascularización.

Se han excluido del análisis 145 pacientes con origen de activación del CI en el servicio de urgencias en los que se desconocía el modo de llegada (SEM sin pre-aviso o medios propios), dado que era una variable que no se recogía durante los primeros años del registro. Aunque la inclusión de estos pacientes podría modificar parte de los resultados, la conclusión sobre el beneficio del origen de activación SEM con pre-aviso respecto al origen comarcal no se hubiera visto modificada. También se han excluido del análisis 163 pacientes con activación de CI en atención primaria por ser pocos pacientes, aunque cabe destacar que esta vía representa el 5% de todas las activaciones.

- Análisis de las activaciones de CI en los pacientes tratados con tPAev en Catalunya.

El registro SONIIA incluye todos los pacientes tratados con tPAev en Catalunya y recoge datos sobre el origen de activación del CI y los tiempos asistenciales. Sin embargo, no es posible diferenciar los pacientes con activación SEM con y sin pre-aviso, por lo que el beneficio que ofrece el pre-avisopodría haberse atenuado al analizar conjuntamente los pacientes trasladados por el SEM sin pre-aviso.

Además, se desconoce el momento de alerta al sistema sanitario por parte del paciente, por lo que el análisis de los tiempos extra-hospitalarios (tiempo inicio-CPI) incluye el tiempo de reacción por parte del paciente. Así, las diferencias observadas en función del

origen de activación del CI pueden depender en parte del tiempo de reacción del paciente y no sólo del sistema de CI.

- **Desarrollo de la escala RACE**

En la validación prospectiva de la escala RACE se planteó la cumplimentación de la escala en todos los pacientes en los que se activó el CI y fueron trasladados por unidades de soporte vital básico (sin personal médico). Sin embargo, la escala no se cumplimentó en el 40% de pacientes trasladados por el SEM. Aunque no disponemos de los datos, la mayoría probablemente fueron atendidos por unidades de soporte vital avanzado, que no participaban en el estudio. A pesar de que no podemos descartar un sesgo de selección, las características basales como la edad, gravedad del ictus y tipo de ictus de estos casos eran similares a las del grupo de pacientes incluidos en el estudio.

La escala RACE se diseñó en base a datos de pacientes con ictus isquémico de circulación anterior, pero la validación prospectiva se incluyeron pacientes con ictus de cualquier territorio vascular, isquémicos, hemorrágicos e ictus *mimic*. Aunque la capacidad predictiva de la escala RACE para detectar la presencia de OAGV fue mayor para los pacientes con ictus isquémico de circulación anterior, fue igualmente alta cuando se analizó la globalidad de la muestra. Por ello, la escala RACE puede ser generalizada a pacientes con clínica sugestiva de ictus de cualquier territorio cerebral.

6. Aplicabilidad de los resultados y líneas de investigación futuras

Los resultados del presente trabajo de investigación pueden ser útiles para plantear estrategias de mejora en los circuitos de CI en determinados territorios.

El beneficio que ofrece el traslado directo desde el SEM al CPI, en comparación a la atención previa en un hospital comarcal, obliga a potenciar esta vía de activación de CI, especialmente en áreas rurales o mixtas en las que operen varios hospitales comarcales. Por otra parte, las opciones de recibir tratamiento trombolítico son menores cuando los pacientes son atendidos en hospitales comarcales debido al retraso en la atención especializada, por lo que la implementación de sistemas de conexión de Teleictus en determinados hospitales comarcales es necesaria para ofrecer el tratamiento a un mayor número de pacientes. La formación a nivel de los servicios de urgencias de los hospitales comarcales es necesaria tanto para reducir los tiempos hasta la activación de CI y traslado del paciente como para implementar de forma segura y eficaz sistemas de Teleictus.

La reducción en los tiempos intra-hospitalarios asociada al pre-aviso desde el SEM al CPI receptor indican en primer lugar que es necesario potenciar la alerta al SEM por parte de la población y evitar el acceso a CPI por medios propios. Por otra parte, es necesario un esfuerzo de coordinación entre el SEM (unidades móviles y central coordinadora) y los CPI receptores que asegure el pre-aviso y permita la aportación información sobre la situación clínica del paciente.

En este sentido, en base a la experiencia piloto en el BNM, el uso generalizado de la escala RACE parece factible y puede ofrecer información clínica importante al centro receptor, con el objetivo de agilizar el diagnóstico y tratamiento específico en los pacientes con ictus graves y posible oclusión arterial de gran vaso.

Este trabajo investigación tiene actualmente continuidad en varias líneas de trabajo:

- **FIS PI10/02335:Análisis de factores clínicos y organizativos relacionados con la sensibilidad del sistema sanitario en la detección de pacientes candidatos a la activación del Código Ictus.**

Proyecto en desarrollo desde el PDMVC, del que la doctoranda es la Investigadora Principal. Proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III. Periodo de realización: 2011-2013.

El proyecto se basa en la premisa de que actualmente desconocemos el número de pacientes con ictus agudo que acuden a un hospital comarcal en los que no se activa el circuito de CI, pero según datos del PDMVC (Proyecto Marató TV3, 2008), hasta el 20% de los pacientes ingresados por ictus en Catalunya en los que no se activó el CI eran candidatos a su activación según los criterios establecidos.

El objetivo del proyecto es evaluar el funcionamiento del CI en Catalunya mediante el registro de todos los ingresos por ictus durante 3 meses (n estimada de 3000 ingresos), en los que se recogerán datos sobre los circuitos de CI y los tiempos asistenciales.

Paralelamente se analizarán las características estructurales y organizativas de los servicios de urgencias asociadas a una menor sensibilidad para detectar los casos con criterios de activación de CI y a un mayor retraso en los circuitos: se evaluaran los recursos humanos disponibles (número de profesionales/número de urgencias, cualificación de profesionales implicados), herramientas de soporte (uso de programas informáticos para la valoración a la llegada del paciente, recordatorios gráficos sobre el circuito de CI), aspectos organizativos (circuitos internos para la activación de CI) y formativos de los profesionales.

- **FASTROKE.**

Implementación de un nuevo protocolo asistencial en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol cuyo objetivo principal es reducir los tiempos intra-hospitalarios. El tiempo puerta-aguja se ha mantenido estable, en 45 minutos de mediana, en los últimos 5 años. El objetivo del proyecto FASTROKE es reducirlo a 30 minutos. El protocolo incluye una fase pre-hospitalaria, en coordinación con el SEM, que permitirá conocer los datos de filiación del paciente para poder consultar la historia médica y acelerar los trámites administrativos antes de su llegada. A nivel intra-hospitalario, se pretende acelerar el traslado del paciente al área de radiodiagnóstico mediante el aviso previo y la disponibilidad de un celador específico, se evitará la espera de resultados analíticos con la utilización de métodos de diagnóstico inmediato (coagucheck), y se iniciará el tratamiento con tPAev en el área de urgencias para evitar el retraso asociado al traslado hasta la UIA. Este proyecto está enmarcado dentro de la participación del HUGTP en el proyecto europeo SITS-WATCH. Inicio: primer semestre 2013.

- **TELEICTUS v2.**

Proyecto en desarrollo desde el PDMVC, del que la doctoranda participa como miembro del comité ejecutivo. Inicio: primer semestre 2013.

El proyecto consiste en la implementación de una red de conexión Teleictus en Catalunya, con incorporación de 10 hospitales comarcales y 7 centros CPI, en conexión con un profesional experto en patología vascular cerebral común para todo el territorio. El objetivo principal es incrementar la tasa de trombolisis (actualmente del 12.5% de los ictus isquémicos), y en segundo lugar, establecer una red única que permita la rápida valoración y traslado a un CTI en los pacientes candidatos a tratamiento endovascular.

- **Extensión del uso de la escala RACE en otros territorios de Catalunya.**

Proyecto en desarrollo desde el SEM y PDMVC. Inicio: segundo semestre 2013- primer semestre 2014.

El objetivo es extender el uso de la escala RACE, validada en la región del BNM como proyecto piloto, a otras regiones sanitarias de Catalunya, con el objetivo de demostrar su viabilidad y utilidad clínica. El proyecto incluye en primer lugar la formación de técnicos sanitarios y personal del SEM en el uso de la escala, y en segundo lugar, la incorporación en el protocolo asistencial de los pacientes con ictus atendidos por el SEM y la recogida de variables clínicas que permitan evaluar su utilidad.

- **Difusión de los resultados obtenidos en la presente tesis.**

Los resultados y conclusiones de este trabajo de investigación indican que determinados cambios en la utilización de los circuitos de CI pueden ofrecer un impacto positivo en la salud pública.

Con el objetivo de difundir los resultados y sensibilizar de la importancia de utilizar el SEM como circuito de CI más eficaz, se ha editado un material informativo dirigido a todos los profesionales implicados en la cadena asistencial y a la población general (Anexo 6).

6. CONCLUSIONES

OBJETIVO 1. Circuitos de CI asociados a una mayor calidad y efectividad del sistema en la región del BNM.

1. El origen de la activación del CI SEM con pre-aviso es la vía de CI más efectiva.
2. El origen de la activación de CI SEM, en comparación con la atención previa en un hospital comarcal:
 - a) Reduce el tiempo hasta la atención especializada y tratamiento de revascularización.
 - b) Incrementa el acceso a las terapias de revascularización.
 - c) Se asocia de forma independiente al buen pronóstico a los tres meses en los pacientes tratados con terapias de revascularización, con una OR 2.71 tras ajustar por gravedad del ictus y por otros factores pronóstico.
3. El origen de la activación del CI SEM con pre-aviso permite una reducción en los tiempos de asistencia pre-hospitalarios (puerta-aguja) en relación a la activación desde el servicio de urgencias en los pacientes que acuden por medios propios o con activación SEM sin pre-aviso.

OBJETIVO 2: Efecto del origen de activación del CI en los tiempos de intervención y pronóstico de los pacientes tratados con tPAev en Catalunya.

1. Los pacientes trasladados directamente por el SEM al centro donde se administra el tPAev reciben el tratamiento 40 minutos antes en comparación a los pacientes atendidos previamente en hospitales comarcales y 18 minutos antes en comparación a los que acuden por medios propios.
2. A pesar de la diferencia en los tiempos asistenciales en función del origen de activación del CI, no se observa una asociación independiente entre el origen de la activación y el pronóstico clínico a los 3 meses.
3. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el tPAev es un factor independiente asociado al pronóstico clínico a los 3 meses.

OBJETIVO 3: Desarrollo de una escala neurológica simple de uso pre-hospitalario para predecir la presencia de oclusión arterial de gran vaso.

1. La escala RACE permitededetectar a nivel pre-hospitalario los pacientes con ictus agudo con oclusión arterial de gran vaso con una alta precisión.
2. La escala RACE permite evaluar la gravedad del ictus, con una excelente correlación con la escala NIHSS.
3. La escala RACE es una herramienta clínica simple que puede ser útil en la toma de decisiones sobre el centro hospitalario de destino del paciente en función de su gravedad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009 Jan 27;119(3):480-486.
2. Gallofre M, Abilleira S, Tresserras R, de la Puente ML. The stroke programme of Catalonia. *Med Clin (Barc)* 2009 Oct 24;133(15):589-593.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. 1995;333:1581-87.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995 Oct 4;274(13):1017-1025.
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998 Oct 17;352(9136):1245-1251.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008 Sep 25;359(13):1317-1329.
7. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, 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 May 15;375(9727):1695-1703.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008 Oct 11;372(9646):1303-1309.
9. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP, Jr, American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009 Aug;40(8):2945-2948.
10. Garcia-Bermejo P, Calleja AI, Perez-Fernandez S, Cortijo E, del Monte JM, Garcia-Porrero M, et al. Perfusion computed tomography-guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(1):31-37.
11. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke* 2012 Oct;43(10):2648-2653.
12. Kang DW, Sohn SI, Hong KS, Yu KH, Hwang YH, Han MK, et al. Reperfusion Therapy in Unclear-Onset Stroke Based on MRI Evaluation (RESTORE): A Prospective Multicenter Study. *Stroke* 2012 Dec;43(12):3278-3283.
13. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013 02/08; 2013/02.
14. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008 Apr;7(4):299-309.

15. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005 Jan;36(1):66-73.
16. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009 Feb;8(2):141-150.
17. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006 May;37(5):1227-1231.
18. Warach S, Al-Rawi Y, Furlan AJ, Fiebach JB, Wintermark M, Lindsten A, et al. Refinement of the magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch concept for thrombolytic patient selection: insights from the desmoteplase in acute stroke trials. *Stroke* 2012 Sep;43(9):2313-2318.
19. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, et al. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke* 2010 Jan;41(1):e25-33.
20. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012 Mar 22;366(12):1099-1107.
21. 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 Nov;60(5):508-517.
22. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012 Oct;11(10):860-867.
23. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BC, Churilov L, Connelly A, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012 Jan;7(1):74-80.
24. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011 Nov;10(11):978-986.
25. Thomalla G, Ebinger M, Fiehler J, Fiebach JB, Endres M, Gerloff C. EU-funded treatment study: WAKE-UP: a randomized, placebo-controlled MRI-based trial of thrombolysis in wake-up stroke. *Nervenarzt* 2012 Oct;83(10):1241-1251.
26. 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 Mar;38(3):948-954.
27. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Stroke* 1998 Jan;29(1):4-11.

28. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008 Apr;39(4):1205-1212.
29. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009 Aug;40(8):2761-2768.
30. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2010 May;41(5):932-937.
31. Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, Rymer M, Rai A, Zaidat OO, et al. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke* 2011 Aug;42(8):2206-2211.
32. Davalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafe A, Andersson T, Gralla J, et al. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 2012 Oct;43(10):2699-2705.
33. Galimanis A, Jung S, Mono ML, Fischer U, Findling O, Weck A, et al. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. *Stroke* 2012 Apr;43(4):1052-1057.
34. Hassan AE, Chaudhry SA, Grigoryan M, Tekle WG, Qureshi AI. National trends in utilization and outcomes of endovascular treatment of acute ischemic stroke patients in the mechanical thrombectomy era. *Stroke* 2012 Nov;43(11):3012-3017.
35. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 Oct 6;380(9849):1241-1249.
36. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012 Oct 6;380(9849):1231-1240.
37. Broderick JP, Palesch Y, Demchuk AM, Yeatts SD, Kathi P, Hill M, Jauch EC, Jovin T, Yan B, Silver F, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark W, Zaidat O, Malisch T, Goyal M, Schonewille W, Mazighi M, Engelter S, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst K, Janis S, Martin R, Foster L, Tomsick TA, for the Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. *N Engl J Med* 2013, *N Engl J Med*. 2013 Feb 7. [Epub ahead of print]
38. Ciccone AF, Valassori LF, Nichelatti MF, Sgoifo AF, Ponzio MF, Sterzi RF, Boccardi E. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *The New England journal of medicine* JID - 0255562 EDAT- 2013/02/08 06:00 MHDA- 2013/02/08 06:00 CRDT- 2013/02/08 06:00 AID - 10.1056/NEJMoa1213701 doi] PST - aheadofprint 0207.
39. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010 Sep;9(9):866-874.
40. Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN, Saver JL. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke* 2009 Jun;40(6):2079-2084.

41. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA, et al. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology* 2009 Sep 29;73(13):1066-1072.
42. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallee PC, et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009 Sep;8(9):802-809.
43. Davalos A, Castillo J, Martinez-Vila E. Delay in neurological attention and stroke outcome. Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. *Stroke* 1995 Dec;26(12):2233-2237.
44. Gillum LA, Johnston SC. Characteristics of academic medical centers and ischemic stroke outcomes. *Stroke* 2001 Sep;32(9):2137-2142.
45. Meretoja A, Roine RO, Kaste M, Linna M, Roine S, Juntunen M, et al. Effectiveness of primary and comprehensive stroke centers: PERFECT stroke: a nationwide observational study from Finland. *Stroke* 2010 Jun;41(6):1102-1107.
46. How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. Stroke Unit Trialists Collaboration. *Stroke* 1997 Nov;28(11):2139-2144.
47. Ronning OM, Guldvog B. Stroke units versus general medical wards, I: twelve- and eighteen-month survival: a randomized, controlled trial. *Stroke* 1998 Jan;29(1):58-62.
48. Ronning OM, Guldvog B, Stavem K. The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 May;70(5):631-634.
49. Silva Y, Puigdemont M, Castellanos M, Serena J, Suner RM, Garcia MM, et al. Semi-intensive monitoring in acute stroke and long-term outcome. *Cerebrovasc Dis* 2005;19(1):23-30.
50. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A, et al. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007 Jan 27;369(9558):299-305.
51. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;(4)(4):CD000197.
52. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(2-3):231-241.
53. 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 Jun;18(6):850-856.
54. 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 Jun;1(3):e001685.
55. 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 Dec 23;10:784.

56. Fussman C, Rafferty AP, Lyon-Callo S, Morgenstern LB, Reeves MJ. Lack of association between stroke symptom knowledge and intent to call 911: a population-based survey. *Stroke* 2010 Jul;41(7):1501-1507.
57. Lundelin K, Graciani A, Garcia-Puig J, Guallar-Castillon P, Taboada JM, Rodriguez-Artalejo F, et al. Knowledge of stroke warning symptoms and intended action in response to stroke in Spain: a nationwide population-based study. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(2):161-168.
58. Kamel H, Navi BB, Fahimi J. National trends in ambulance use by patients with stroke, 1997-2008. *JAMA* 2012 Mar 14;307(10):1026-1028.
59. Patel MD, Rose KM, O'Brien EC, Rosamond WD. Prehospital notification by emergency medical services reduces delays in stroke evaluation: findings from the North Carolina stroke care collaborative. *Stroke* 2011 Aug;42(8):2263-2268.
60. Reginella RL, Crocco T, Tadros A, Shackelford A, Davis SM. Predictors of stroke during 9-1-1 calls: opportunities for improving EMS response. *Prehosp Emerg Care* 2006 Jul-Sep;10(3):369-373.
61. the ESCORTT group. The identification of acute stroke: an analysis of emergency calls. *Int J Stroke* 2012 Feb 15.
62. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999 Apr;33(4):373-378.
63. 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 Jan;34(1):71-76.
64. Kleindorfer D, Kissela B, Schneider A, Woo D, Khoury J, Miller R, et al. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke* 2004 Feb;35(2):e27-9.
65. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, Furlan AJ, Abou-Chebl A, Nadzam DM, et al. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004 Mar;61(3):346-350.
66. California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology* 2005 Feb 22;64(4):654-659.
67. Cocho D, Belvis R, Marti-Fabregas J, Molina-Porcel L, Diaz-Manera J, Aleu A, et al. Reasons for exclusion from thrombolytic therapy following acute ischemic stroke. *Neurology* 2005 Feb 22;64(4):719-720.
68. Foerch C, Misselwitz B, Humpich M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T, Sitzer M, et al. Sex disparity in the access of elderly patients to acute stroke care. *Stroke* 2007 Jul;38(7):2123-2126.
69. Tong D, Reeves MJ, Hernandez AF, Zhao X, Olson DM, Fonarow GC, et al. Times from symptom onset to hospital arrival in the Get with the Guidelines--Stroke Program 2002 to 2009: temporal trends and implications. *Stroke* 2012 Jul;43(7):1912-1917.
70. Reeves MJ, Arora S, Broderick JP, Frankel M, Heinrich JP, Hickenbottom S, et al. Acute stroke care in the US: results from 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. *Stroke* 2005 Jun;36(6):1232-1240.

71. Castillo J, Davalos A, Martinez-Vila E. Latent periods in attending patients with acute cerebrovascular disease. A multicenter study. *Rev Neurol* 1996 Apr;24(128):427-430.
72. Castillo J, Vivancos-Mora J, investigadores del registro EPICES. Hospital arrival times and delay before acute stroke patients receive neurological care. Analysis of a national multi-centre registry: EPICES registry (II). *Rev Neurol* 2012 Apr 16;54(8):461-467.
73. Evenson KR, Foraker RE, Morris DL, Rosamond WD. A comprehensive review of prehospital and in-hospital delay times in acute stroke care. *Int J Stroke* 2009 Jun;4(3):187-199.
74. Cramer SC, Stradling D, Brown DM, Carrillo-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.
75. 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 Feb 22;123(7):750-758.
76. 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 >30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke* 2010 Jul;41(7):1431-1439.
77. 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 Sep;41(9):2001-2004.
78. Mikulik R, Kadlecova P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Svigelj V, et al. Factors influencing in-hospital delay in treatment with intravenous thrombolysis. *Stroke* 2012 Jun;43(6):1578-1583.
79. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology* 2012 Jul 24;79(4):306-313.
80. Sattin JA, Olson SE, Liu L, Raman R, Lyden PD. An expedited code stroke protocol is feasible and safe. *Stroke* 2006 Dec;37(12):2935-2939.
81. Adeoye O, Hornung R, Khatri P, Kleindorfer D. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: a doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke* 2011 Jul;42(7):1952-1955.
82. Iguchi Y, Kimura K, Sone K, Miura H, Endo H, Yamagata S, et al. Stroke Incidence and Usage Rate of Thrombolysis in A Japanese Urban City: The Kurashiki Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011 Nov 1.
83. Abilleira S, Davalos A, Chamorro A, Alvarez-Sabin J, Ribera A, Gallofre M, et al. Outcomes of intravenous thrombolysis after dissemination of the stroke code and designation of new referral hospitals in Catalonia: the Catalan Stroke Code and Thrombolysis (Cat-SCT) Monitored Study. *Stroke* 2011 Jul;42(7):2001-2006.
84. Fischer U, Mono ML, Zwahlen M, Nedeltchev K, Arnold M, Galimanis A, et al. Impact of thrombolysis on stroke outcome at 12 months in a population: the Bern stroke project. *Stroke* 2012 Apr;43(4):1039-1045.

85. Prabhakaran S, McNulty M, O'Neill K, Ouyang B. Intravenous thrombolysis for stroke increases over time at primary stroke centers. *Stroke* 2012 Mar;43(3):875-877.
86. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001 Apr 24;56(8):1015-1020.
87. Deng YZ, Reeves MJ, Jacobs BS, Birbeck GL, Kothari RU, Hickenbottom SL, et al. IV tissue plasminogen activator use in acute stroke: experience from a statewide registry. *Neurology* 2006 Feb 14;66(3):306-312.
88. De Luca A, Toni D, Lauria L, Sacchetti ML, Giorgi Rossi P, Ferri M, et al. An emergency clinical pathway for stroke patients--results of a cluster randomised trial (isrctn41456865). *BMC Health Serv Res* 2009 Jan 21;9:14.
89. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Cox M, Olson DM, Hernandez AF, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke* 2011 Nov;42(11):3110-3115.
90. Acker JE, 3rd, 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 Nov;38(11):3097-3115.
91. Summers D, Leonard A, Wentworth D, Saver JL, Simpson J, Spilker JA, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009 Aug;40(8):2911-2944.
92. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; 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 Jan 31 [Epub ahead of print]
93. 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.
94. Reiner-Deitemyer V, Teuschl Y, Matz K, Reiter M, Eckhardt R, Seyfang L, et al. Helicopter transport of stroke patients and its influence on thrombolysis rates: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2011 May;42(5):1295-1300.
95. 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 Sep;54(3):319-327.
96. 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 May;43(5):1336-1340.
97. 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 Winter;2(1):1-8.

98. Tekle WG, Chaudhry SA, Hassan AE, Rodriguez GJ, Suri MF, Qureshi AI. Drip-and-ship thrombolytic treatment paradigm among acute ischemic stroke patients in the United States. *Stroke* 2012 Jul;43(7):1971-1974.
99. Audebert HJ, Schultes K, Tietz V, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl 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 Mar;40(3):902-908.
100. 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 Jul;40(7):2616-2634.
101. Sairanen T, Soinila S, Nikkanen M, Rantanen K, Mustanoja S, Farkkila M, et al. Two years of Finnish Telestroke: thrombolysis at spokes equal to that at the hub. *Neurology* 2011 Mar 29;76(13):1145-1152.
102. 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 randomised, blinded, prospective study. *Lancet Neurol* 2008 Sep;7(9):787-795.
103. Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber J, Wendt M, Winter B, et al. PHANTOM-S: the prehospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke patients - study. *Int J Stroke* 2012 Jun;7(4):348-353.
104. Alvarez Sabin J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, Garcia F, Alijotas J. "Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999 Oct 23;113(13):481-483.
105. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Abilleira S, Montaner J, Garcia Alfranca F, Jimenez Fabrega X, et al. Stroke code impact on the efficacy of thrombolytic treatment. *Med Clin (Barc)* 2003 Jan 25;120(2):47-51.
106. Belvis R, Cocho D, Marti-Fabregas J, Pagonabarraga J, Aleu A, Garcia-Bargo MD, et al. Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19(2):96-101.
107. Chenkin J, Gladstone DJ, Verbeek PR, Lindsay P, Fang J, Black SE, et al. Predictive value of the Ontario prehospital stroke screening tool for the identification of patients with acute stroke. *Prehosp Emerg Care* 2009 Apr-Jun;13(2):153-159.
108. Gladstone DJ, Rodan LH, Sahlas DJ, Lee L, Murray BJ, Ween JE, et al. A citywide prehospital protocol increases access to stroke thrombolysis in Toronto. *Stroke* 2009 Dec;40(12):3841-3844.
109. Quain DA, Parsons MW, Loudfoot AR, Spratt NJ, Evans MK, Russell ML, et al. Improving access to acute stroke therapies: a controlled trial of organised pre-hospital and emergency care. *Med J Aust* 2008 Oct 20;189(8):429-433.
110. Ribo M, Molina CA, Pedragosa A, Sanclemente C, Santamarina E, Rubiera M, et al. Geographic differences in acute stroke care in Catalunya: impact of a regional interhospital network. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(3):284-288.

111. de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, et al. Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008 Apr 8;70(15):1238-1243.
112. Perez de la Ossa N, Millan M, Arenillas JF, Sanchez-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 Aug;256(8):1270-1276.
113. Berglund A, Svensson L, Sjostrand C, von Arbin M, von Euler M, Wahlgren N, et al. Higher prehospital priority level of stroke improves thrombolysis frequency and time to stroke unit: the Hyper Acute STroke Alarm (HASTA) study. *Stroke* 2012 Oct;43(10):2666-2670.
114. Casolla B, Bodenant M, Girot M, Cordonnier C, Pruvo JP, Wiel E, et al. Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of preadmission notification. *J Neurol* 2012 Oct 10.
115. 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 Dec;16(12):1331-1335.
116. McKinney JS, Mylavarapu K, Lane J, Roberts V, Ohman-Strickland P, Merlin MA. Hospital Prenotification of Stroke Patients by Emergency Medical Services Improves Stroke Time Targets. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011 Aug 4.
117. Lin CB, Peterson ED, Smith EE, Saver JL, Liang L, Xian Y, et al. Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012 Jul 1;5(4):514-522.
118. Abdullah AR, Smith EE, Biddinger PD, Kalenderian D, Schwamm LH. Advance hospital notification by EMS in acute stroke is associated with shorter door-to-computed tomography time and increased likelihood of administration of tissue-plasminogen activator. *Prehosp Emerg Care* 2008 Oct-Dec;12(4):426-431.
119. Lopez Fernandez JC, Arenillas Lara J, Calleja Puerta S, Botia Paniagua E, Casado Naranjo I, Deya Arbona E, et al. Health care resources for stroke patients in Spain, 2010: analysis of a national survey by the Cerebrovascular Diseases Study Group. *Neurologia* 2011 Oct;26(8):449-454.
120. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994 Feb 5;343(8893):311-322.
121. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010 Aug 18;304(7):763-771.
122. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012 Oct;33(20):2569-2619.
123. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003 Jan 4;361(9351):13-20.

124. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006 Feb 18;367(9510):579-588.
125. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr, King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009 Dec 1;54(23):2205-2241.
126. Lassen JF, Botker HE, Terkelsen CJ. Timely and optimal treatment of patients with STEMI. *Nat Rev Cardiol* 2012 Nov 20.
127. Mathews R, Peterson ED, Li S, Roe MT, Glickman SW, Wiviott SD, et al. Use of emergency medical service transport among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines. *Circulation* 2011 Jul 12;124(2):154-163.
128. Wang TY, Peterson ED, Ou FS, Nallamothu BK, Rumsfeld JS, Roe MT. Door-to-balloon times for patients with ST-segment elevation myocardial infarction requiring interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention: a report from the national cardiovascular data registry. *Am Heart J* 2011 Jan;161(1):76-83.e1.
129. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, Li S, Roe MT, Jollis JG, et al. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011 Jun 22;305(24):2540-2547.
130. Schlachetzki F, Herzberg M, Holscher T, Ertl M, Zimmermann M, Ittner KP, et al. Transcranial ultrasound from diagnosis to early stroke treatment: part 2: prehospital neurosonography in patients with acute stroke: the Regensburg stroke mobile project. *Cerebrovasc Dis* 2012;33(3):262-271.
131. Weber JE, Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, Wendt M, Winter B, et al. Prehospital thrombolysis in acute stroke: Results of the PHANTOM-S pilot study. *Neurology* 2013 Jan 8;80(2):163-168.
132. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, Weems K, Saver JL. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS). *Stroke* 2000 Jan;31(1):71-76.
133. Bray JE, Martin J, Cooper G, Barger B, Bernard S, Bladin C. Paramedic identification of stroke: community validation of the Melbourne ambulance stroke screen. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(1):28-33.
134. Iguchi Y, Kimura K, Watanabe M, Shibasaki K, Aoki J. Utility of the Kurashiki Prehospital Stroke Scale for hyperacute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(1):51-56.
135. Iguchi Y, Kimura K, Shibasaki K, Sakamoto Y, Sakai K, Fujii S, et al. The kurashiki prehospital stroke scale is a prehospital scale that can predict long-term outcome of patients with acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis Extra* 2011 Jan-Dec;1(1):28-35.

136. Singer OC, Dvorak F, du Mesnil de Rochemont R, Lanfermann H, Sitzer M, Neumann-Haefelin T. A simple 3-item stroke scale: comparison with the National Institutes of Health Stroke Scale and prediction of middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2005 Apr;36(4):773-776.
137. Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS, Ovbiagele B, Kim D, Sanossian N, et al. A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke* 2008 Aug;39(8):2264-2267.
138. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, et al. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005 Oct;36(10):2121-2125.
139. Maas MB, Furie KL, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, et al. National Institutes of Health Stroke Scale score is poorly predictive of proximal occlusion in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2009 Sep;40(9):2988-2993.
140. Tirschwell DL, Longstreth WT, Jr, Becker KJ, Gammans RE S, Sabounjian LA, Hamilton S, et al. Shortening the NIH Stroke scale for use in the prehospital setting. *Stroke* 2002 Dec;33(12):2801-2806.
141. Gonzalez MA, Hanna N, Rodrigo ME, Satler LF, Waksman R. Reliability of prehospital real-time cellular video phone in assessing the simplified National Institutes Of Health Stroke Scale in patients with acute stroke: a novel telemedicine technology. *Stroke* 2011 Jun;42(6):1522-1527.
142. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000 May 13;355(9216):1670-1674.
143. Adams HP, Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993 Jan;24(1):35-41.
144. El-Mitwalli A, Saad M, Christou I, Malkoff M, Alexandrov AV. Clinical and sonographic patterns of tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke* 2002 Jan;33(1):99-102.
145. Zaidat OO, Lazzaro MA, Liebeskind DS, Janjua N, Wechsler L, Nogueira RG, et al. Revascularization grading in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology* 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1):S110-6.
146. Kamel H, Navi BB, Fahimi J. National trends in ambulance use by patients with stroke, 1997-2008. *JAMA* 2012 Mar 14;307(10):1026-1028.
147. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC. Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005 Jul;36(7):1512-1518.
148. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M, et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. *Stroke* 2003 May;34(5):1106-1113.

8. ANEXOS

ANEXO 1. Artículo

Influence of Stroke Code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients.

Neurology 2008;70:1238-1243.

Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients



N. Pérez de la Ossa, MD
J. Sánchez-Ojanguren, MD
E. Palomeras, MD, PhD
M. Millán, MD
J.F. Arenillas, MD, PhD
L. Dorado, MD
C. Guerrero, MD
S. Abilleira, MD, PhD
A. Dávalos, MD, PhD

Address correspondence and reprint requests to Dra. Natalia Pérez de la Ossa Herrero, Stroke Unit, Department of Neurosciences, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Carretera del Canyet s.n. 08916, Badalona, Spain 35783npo@comb.es

ABSTRACT

Introduction: In our metropolitan area, the Stroke Code (SC) system allows immediate transfer of patients with acute stroke to a stroke center. It may be activated by community hospitals (A), emergency medical services (EMS, B), or the emergency department of the stroke center (C). Our aim was to analyze whether the SC activation source influences the access to thrombolytic therapy and outcome of patients with ischemic stroke.

Methods: We prospectively registered patients with ischemic stroke admitted to the acute stroke unit who arrived through the SC system. The primary outcome variable was good outcome at discharge (Rankin Scale ≤ 2). Secondary outcome was neurologic improvement ≥ 4 in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score or NIHSS score 0 to 1 at 24 hours.

Results: A total of 262 consecutive patients with hyperacute ischemic stroke were studied; the SC source was A in 112, B in 57, and C in 92. Median time from onset to admission was longer in Group A and stroke severity higher in Groups B and C. Percentage of tPA administration was higher in patients from Groups B and C (27%, 54%, and 46% of patients; $p = 0.001$). With respect to Group A, Group B was associated with good outcome with an odds of 2.9 (1.2–6.6; $p = 0.01$), and Group C with an odds of 2.4 (1.1–4.9; $p = 0.01$) after adjustment for age and stroke severity at baseline. Patients coming via levels B and C were more likely to improve at 24 hours.

Conclusions: Patients arriving directly to the stroke center via emergency medical services or on their own receive neurologic attention sooner, are more frequently treated with tPA, and have better clinical outcome than those patients who are first taken to a community hospital.

Neurology® 2008;70:1238–1243

GLOSSARY

EMS = emergency medical services; mRS = modified Rankin Score; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; SC = Stroke Code.

Early initiation of specific treatment after the onset of acute stroke is a critical factor to reduce the morbidity and mortality rates of patients with acute stroke. Thrombolytic therapies have demonstrated a favorable risk/benefit ratio when administered within a short time window, and stroke recovery depends on timely reperfusion.¹ In addition, early neurologic attention is related to a better functional outcome.² However, only 30 to 60% of patients with acute stroke receive specialized attention within the first 6 hours after symptoms onset. Moreover, fewer than 10% of patients with ischemic stroke currently receive thrombolytic treatment. Main causes of exclusion are mild or improving symptoms (20–40%) and time from onset longer than 3 hours or unknown (50–70%).^{3–9}

The use of emergency medical services (EMS) and the development of Stroke Code (SC) systems allow rapid transfer of patients with stroke to the reference stroke center within a delimited geographical area. SC systems have been demonstrated to increase the

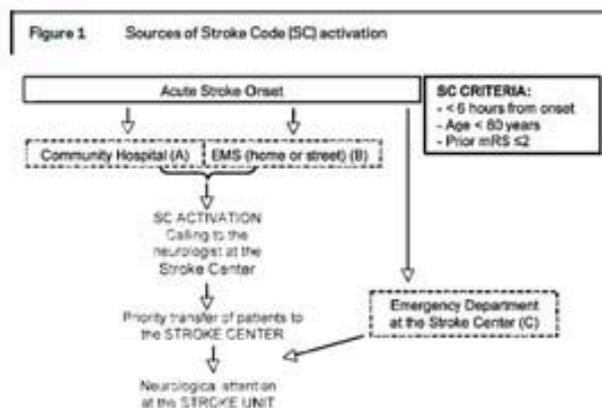
Editorial, page 1232

e-Pub ahead of print on March 5, 2008, at www.neurology.org.

From the Stroke Unit (N.P.d.l.O., M.M., J.F.A., A.D.), Department of Neurosciences, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona; Department of Neurology (J.S.-O.), Hospital Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet; Department of Neurology (E.P.), Hospital General Mataró; Department of Neurology (L.D.), Hospital Municipal Badalona; Department of Neurology (C.G.), Hospital Sant Jaume de Cabellà; Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA) (S.A.), Barcelona, Spain.

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

1238 Downloaded from www.neurology.org at HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL on April 9, 2008
Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.



Dashed-line boxes contain the three different modalities of first level of care for patients with acute stroke in our region. SC can be activated by the physicians who attend the patients at the community hospital [level A], by the emergency medical services professionals who attend them at home or on the street (EMS) [level B], or by the physicians who receive the patient in the emergency room of the stroke center [level C]. The neurologist of the stroke center is directly warned by a call to the SC-cellular phone. SC activation criteria include age <80 years, previous functional independence [modified Rankin Score (mRS) ≤ 2], and time from symptoms onset of less than 6 hours.

number of patients treated with thrombolytic therapies and to reduce the time until neurologic attention, due to a decrease of prehospital and in-hospital delays.¹⁶⁻¹⁷ The main objective of a SC system is to progressively increase the number of patients with acute stroke who receive adequate urgent therapies in specialized units within the shortest period of time.

In the North Barcelona area there exists a SC system to notify and immediately transfer patients with acute stroke into a stroke center where the reference acute stroke unit is located and acute stroke expertise is provided 24 hours a day/7 days a week. SC may be activated by community hospitals (level A), by EMS (level B), or by the emergency department of the stroke center (level C). Our aim is to analyze whether the SC activation source influences the access to thrombolytic therapy and the outcome of patients with acute ischemic stroke.

METHODS Stroke code activation protocol. North Barcelona area is a metropolitan area, inhabited by some 800,000 people over a maximum distance of 80 Km. This area includes four community hospitals currently not able to provide specific stroke treatment, and a reference stroke cen-

ter where the stroke unit is located and neurologic attention is provided 24 hours a day/7 days a week.

The SC system was established in this area in 2003. SC activation criteria include neurologic impairment suggestive of acute stroke, time from symptoms onset below 6 hours, patient age younger than 80 years, and previous functional independence (modified Rankin Score [mRS] ≤ 2). SC is activated by community hospitals if patients first arrive at one of the four community hospitals in the area (level A), by EMS when patients are attended at home or on a public place (level B), or by the emergency department of the stroke center if patients arrive there on their own (level C) (figure 1). In levels A and B, the activation of SC is done by a telephone call to the neurologist at the stroke center, after which patients with acute stroke are rapidly transferred to the stroke center. In level C, activation is done by calling the neurologist via an in-hospital beeper.

Clinical variables. We prospectively registered SC activations over a 26-month period (November 2004–December 2006). Final diagnosis of SC activations was classified as ischemic stroke, hemorrhagic stroke, TIA, or no stroke. Our target group comprised patients with acute ischemic stroke admitted to the acute stroke unit who arrived through the SC and fulfilled all the SC activation criteria.

Demographic data, clinical history, and stroke severity at baseline measured by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were recorded by the neurologist at the stroke center, after the transfer of the patient. In addition, the times of the following stages were registered: time of stroke onset, of SC activation, of stroke center arrival, of neurologic assistance, of brain CT scan performance, and of thrombolytic therapy administration. It was assumed that in all cases time from stroke center arrival to neurologic attention was immediate. All studied patients were admitted to our stroke unit, where they were medically managed following European Stroke Initiative guidelines¹⁸ and our institutional protocol. Neurologic monitoring during the first 24 hours was performed using the NIHSS. Thrombolytic treatment with IV tPA was administered according to the SITS-MOST criteria.¹⁹ The primary outcome variable was good functional outcome at discharge as measured on the mRS (mRS ≤ 2). Early neurologic improvement was used as a secondary outcome variable, defined either as an NIHSS improvement of ≥4 or NIHSS score of 0 or 1 at 24 hours.

Statistical analysis. All statistical analyses were performed using the SPSS statistical program (Chicago, IL), version 12.0. Proportions among the three groups were compared with the χ^2 test. Continuous variables have been expressed as the mean and SD or median and quartiles, and compared by the Student *t* test, Mann-Whitney test, or the Kruskal Wallis test as appropriate. The impact of the source of SC activation on clinical outcome was assessed by a logistic regression analysis adjusting for those baseline variables showing a *p* value < 0.1 on univariate analysis. To compare sources of SC activation, Group A was used as the reference category. Results of logistic regression are shown as OR and 95% CI. A *p* value of < 0.05 was considered significant.

RESULTS We registered 727 SC activations during the 26-month period (mean = 28 activations per month). The final diagnosis after the neurologist evaluation was a stroke mimic in 122 patients

Table 1 Distribution of baseline and outcome variables

Variable	Community hospital (A), n = 112	Emergency medical services (B), n = 57	Emergency department (C), n = 93	p Value
Age, y	67.15 ± 9.5	64.3 ± 11	67.0 ± 11	0.18
Male, %	65.2	70.2	56.7	0.34
Vascular risk factors, %				
Hypertension	58.0	54.4	56.7	0.86
Diabetes	16.1	19.3	21.7	0.58
Smoking habit (current)	29.5	24.6	22.8	0.53
Dyslipidemia	39.3	31.6	46.7	0.17
Heart disease	16.1	19.3	22.8	0.20
Atrial fibrillation	14.3	14.0	26.1	0.90
Prior stroke	17.0	10.5	9.8	0.25
Prior transient ischemic attack	8.0	8.8	6.5	0.86
NIHSS score at baseline	5 [3-11]	11 [6-18]	9 [5-16]	<0.001
Patients who arrived at the stroke center <3 hours from onset, %	58.0	84.2	79.6	<0.001
tPA treatment at the stroke center, %	27	54	46	<0.001
Time in minutes from:				
Onset to first medical attention	70 [45-136]	30 [15-66]	81 [55-160]	0.036
First attention to SC activation	23 [2-50]	10 [5-15]	5 [3-5]	<0.001
SC activation to stroke center arrival	45 [35-56]	38 [24-40]	NA	0.005
Onset to stroke center arrival	162 [107-236]	91 [60-122]	81 [55-160]	<0.001
Stroke center arrival to CT scan	30 [20-49]	30 [20-44]	30 [20-40]	0.86
Stroke center arrival to admission	70 [40-180]	55 [40-79]	64 [45-120]	0.031
Stroke center arrival to needle (tPA)	50 [40-70]	55 [40-65]	58 [45-77]	0.25
Onset to needle (tPA)	165 [135-179]	125 [100-157]	135 [105-160]	<0.001
Outcome variables				
NIHSS at discharge	3 [1-6]	3 [0-10]	4 [1-11]	0.22
Neurologic improvement, %*	31.2	54.4	48.3	0.006
Worsening at 24 hours, %	16.5	8.8	13.5	0.38
mRS =2 at discharge, %	45.5	47.4	44	0.92

Distribution of baseline and outcome variables across the three different sources of Stroke Center (SC) activation. Table cells express results in mean ± SD, n (%), and median (interquartile range) as appropriate. Times are expressed in minutes. *Improvement of ≥4 points in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) or NIHSS score 0-1 at 24 hours. NA = not applicable; mRS = modified Rankin Score.

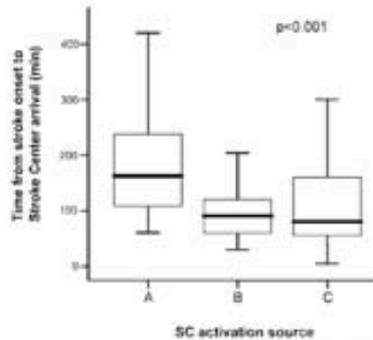
(16.7%). The main causes of false alarms were epileptic seizures (22%), anxiety or psychosomatic disorders (18%), syncope (7%), alcohol abuse (5.5%), peripheral diseases (4.8%), migraine (4%), pharmacologic related problems (4%), and transient global amnesia (3%). Hemorrhagic stroke was diagnosed in 103 patients (14.2%) and TIA in 65 (8.9%).

An ischemic stroke was finally diagnosed in 437 patients (60.1%). Of them, 104 (23.7%) did not fulfill all the criteria for correct SC activation and were excluded due to the following reasons: age older than 80 years (25%), prior mRS > 2 (25%), and time from symptoms onset longer than 6 hours (50%). Patients not admitted to the

stroke center and directly discharged at home or moved to a community hospital were excluded from the analysis (71 patients). Finally, 262 patients with acute ischemic stroke admitted to the stroke unit were studied. The SC source of activation was community hospitals (Group A) in 112 (42.7%), emergency medical services (Group B) in 57 (21.8%), and emergency department of the stroke center (Group C) in 93 (35.5%) patients.

Baseline and clinical characteristics in each group are shown in table 1. No difference was found among the three groups regarding age, gender, risk factors, and prior stroke or TIA history. Stroke severity was higher in patients from Groups B and C than those from Group A ($p <$

Figure 2 Box plot showing differences in the latency time from symptoms onset to neurologic attention at the stroke center attending the different sources of Stroke Code (SC) activation



Box plots show median values (horizontal line inside the box), quartiles (box boundaries), and the largest and smallest observed values (lines drawn from the end of the box) of time in minutes. Patients first attended at community hospitals (level A) had longer delays before neurologic attention (median 162 minutes, interquartile range [107-238]) than those in whom SC was activated by emergency medical services (level B) (91 minutes [50-122]) or at the emergency department of the stroke center (level C) (81 minutes [55-160]).

0.001). Overall, 71.5% of patients were attended at the stroke center within 3 hours after symptoms onset. Median time from symptoms onset to

specialized assistance was longer in Group A than in Groups B and C (162, 91, 81 minutes, respectively; $p < 0.001$) (figure 2). Prehospital times, defined as time from onset to first medical or EMS attention, time from first attention to SC activation, and time from SC activation to patient's arrival at the stroke center, were much shorter in Group B than in Group A (table 1). In-hospital times, defined as time from arrival to CT performance and door to needle time in patients treated with tPA, were similar in the three groups.

IV tPA was given at the stroke center in 27% of patients in Group A, 54% in Group B, and 46% in Group C ($p = 0.001$). Patients coming via SC activations levels B and C were treated in a shorter time from stroke onset (165, 125, 135 minutes; $p < 0.001$).

Although patients from Group A had less severity of stroke at baseline, early neurologic improvement was more frequent in patients from Group B and C, and the percentage of patients with good outcome at discharge was similar in the three groups (table 1).

Good outcome at discharge was found in 120 patients (46%). Younger age, absence of clinical history of diabetes, lower stroke severity, and shorter delay in neurologic attention were associated with a good clinical outcome in univariate analysis (table 2). The impact of the SC activation source on the outcome at discharge was assessed by a multivariate analysis, adjusting by age, diabetes mellitus, and stroke severity at baseline. Due to the collinearity between the activation source and time from onset to specialized attention, the latter was not included in the model. With respect to Group A (activation by community hospitals), Group B (activation by EMS) and Group C (activation by the emergency department at the stroke center) were associated with good outcome with an odds of 2.9 (95% CI, 1.2-6.6; $p = 0.010$) and 2.4 (1.1-4.9; $p = 0.04$) (table 3). Given that the proportion of tPA-treated patients significantly differed across SC activation groups, additional adjustment for tPA treatment was performed in a logistic regression model, after which Group B was still associated with an odds of favorable outcome of 2.75 (95% CI, 1.2-6.3; $p = 0.017$) and Group C was associated with an odds of 2.2 (95% CI, 1.0-4.6; $p = 0.028$). No interactions were detected between the SC activation source and age, history of DM, stroke severity, and tPA treatment on favorable outcome.

DISCUSSION The present results reinforce the concept that the faster the attention of patients

Variable	Good outcome, n = 120	Poor outcome, n = 142	p Value
Age, y	64.3 ± 11	68.2 ± 9.5	0.005
Male, %	66.9	61.3	0.34
Vascular risk factors, %			
Hypertension	66.9	61.3	0.15
Diabetes	13.6	23.2	0.05
Smoking habit (current)	30.5	22.5	0.14
Dyslipidemia	35.6	43.7	0.18
Ischemic cardiopathy	19.5	20.4	0.85
Atrial fibrillation	12.7	16.9	0.34
Prior stroke	10.2	15.5	0.20
Prior transient ischemic attack	8.5	7.0	0.66
NHSS at baseline	4 [3-9]	13 [9-19]	<0.001
Time (min) from onset to stroke center arrival	95 [60-177]	132 [75-228]	0.012
tPA administration, %	37.3	42.3	0.41

Clinical factors associated with good outcome at discharge (modified Rankin Score ≤ 2) in the univariate analysis. Table cells express results in mean ± SD, n (%), and median (interquartile range) as appropriate. NHSS = National Institutes of Health Stroke Scale.

Table 3 Predictors of good outcome at discharge: multivariate analysis	
	Adjusted logistic regression
Age	0.96 [0.94-0.99], $p = 0.036$
NHSS at baseline	0.80 [0.76-0.85], $p < 0.001$
DM clinical history	0.30 [0.13-0.65], $p = 0.002$
Source of activation	
A (Community hospitals)	1 (Reference)
B (EMS)	2.93 [1.28-6.67], $p = 0.010$
C (Emergency department)	2.42 [1.17-4.99], $p = 0.017$

Clinical factors associated with good outcome at discharge (modified Rankin Score ≤ 2) after the multivariate analysis. Multivariate adjustment was performed by age, clinical history of diabetes mellitus (DM), and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at baseline. To compare the different sources of Stroke Center activation, Group B (emergency medical services [EMS]) and Group C (emergency department at the stroke center) were compared to Group A (community hospital), considered as the reference category. Table cells express results of logistic regression analyses as OR (95% CI).

with acute stroke provided by EMS the higher the possibility to have a better outcome.

Specialized attention at the stroke center was delayed for more than 1 hour in patients in whom the first level of care was provided at community hospitals, compared with the direct transfer into the stroke center. Even though stroke severity was lower in patients first attended at community hospitals, the earlier specialized attention at the stroke center in patients who arrived directly via EMS was associated with a greater probability of neurologic improvement at 24 hours after stroke onset and good outcome at discharge compared to activation from community hospitals. Furthermore, the absolute rate of thrombolytic therapy was 25% higher in patients who arrived directly to the stroke center on their own or by the EMS than in those transferred from community hospitals. In addition, when tPA treatment was included in the multivariate analysis, the influence of SC source of activation remained significant, supporting the concept that an early specialized attention at the stroke center is an essential factor associated with stroke recovery, added to the benefit of other medical interventions.

Our results suggest the importance of improving SC circuits and enhancing the use of EMS. Previous experiences showed that in about 40 to 50% of patients with stroke EMS attention is not sought¹³⁻¹⁷ and only 30 to 50% of stroke calls are accurately identified by EMS dispatchers.³⁰ Recognition of the time-dependent nature of acute stroke, better identification of stroke symptoms at the time of the EMS

calls, and knowledge about SC protocol are essential to improve pre-hospital response, and may need to be spread to EMS professionals. Educational interventions addressed to EMS professionals have been related to a better diagnostic accuracy and increase the number of patients presented within the 3-hour tPA window.²¹

Previous reports in urban areas have also demonstrated that patients arriving at the hospital via SC systems receive earlier neurologic attention, are more frequently treated with tPA, and show more favorable rate of recanalization.¹⁰⁻¹² Most of these studies showed a reduction of in-hospital latencies when SC system is used due to the notification of the transfer to the neurologist at the stroke center before the patient's arrival. However, the influence of first attention at community hospitals on the outcome of patients with acute stroke has not been evaluated. Our study demonstrates that, even if in-hospital times at the stroke center are reduced to the minimum, the first level of care in community hospitals explains in most cases the impossibility to receive specific treatments and early neurologic attention.

Depending on the geographic characteristics and resources, different systems to provide early specialized assistance to patients with acute stroke have been developed. For example, telemedicine network is an effective and safe option that can extend the use of thrombolytic therapy in rural areas, as shown in some previous experiences.²²⁻²⁶ Thrombolytic treatment administration at community hospitals using an internet video-conference with the neurologist at the stroke center has been demonstrated to be safe and feasible, but it needs a multidisciplinary coordination, previous training exercises, and a close control of complications related to the treatment. Moreover, the transfer of these patients to a stroke unit, where continuous neurologic monitoring can be provided, is related to a better outcome independently of tPA treatment.²⁷ We suggest that as long as telemedicine systems are not available, direct transfer via EMS to the stroke center seems to be an easy, inexpensive, and useful option.

Our study has some limitations. First, data of those patients transferred to the stroke center via SC activation but not admitted at the stroke unit were excluded from the analysis. This group of patients had lower severity of stroke (median NIHSS 2, interquartile range 1-3) and was more frequently derived from community hospitals than those patients admitted at the stroke unit. This may confer a bias in our results, which may be especially applicable to those patients with acute stroke with moderate to severe stroke. Fi-

nally, clinical outcome of patients was evaluated at discharge, and we have no data about clinical evolution at long term.

This study demonstrates that in large metropolitan areas, the faster transfer of patients with acute stroke via EMS directly into the reference stroke center may be associated with a better outcome in comparison with a first level of care in community hospitals. Therefore, specialized attention to patients with stroke in widespread metropolitan areas may be substantially improved by the development of SC systems coordinated from a reference stroke center, and by enhancing the use of EMS.

Received June 5, 2007. Accepted in final form September 10, 2007.

REFERENCES

1. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS t-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS t-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768-774.
2. 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.
3. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? *Neurology* 2001;56:1015-1020.
4. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, Burlan AJ, Abou-Chebl A, Nadzam DM, for the Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004;61:346-350.
5. California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology* 2005;54: 654-659.
6. Cocho D, Belvis R, Martí-Fàbregas J, et al. Reasons for exclusion from thrombolytic therapy following acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:719-720.
7. Kleindorfer D, Kissela B, Schneider A, et al. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke* 2004;35:e27-e29.
8. Huang P, Chen CH, Yang YH, Lin RT, Lin FC, Lin CK. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: way to endeavor. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:423-428.
9. Deng YZ, Reeves MJ, Jacobs BS, et al., for the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators. *Neurology* 2006;66:306-312.
10. Belvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas J, et al. Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
11. Álvarez Sabin J, Molina S, Abilleira S, Montaner J, García F, Aljotas J. "Código ictus" y tiempos de latencia en el tratamiento de reperusión durante la fase aguda del ictus isquémico. *Med Clin (Barc)* 1999;113: 481-483.
12. Álvarez-Sabin J, Molina CA, Abilleira S, et al. Impacto de la activación del Código Ictus en la eficacia del tratamiento trombolítico. *Med Clin (Barc)* 2003;120:47-51.
13. Dexter L, Morris, Rosamond W, Madden K, Schulte C, Hamilton S. Prehospital and emergency department delays after acute stroke. The Genemoch Stroke Presentation Survey. *Stroke* 2000;31:2585-2590.
14. Lacy CR, Suh DC, Burns M, Kostis JB, for the STROKE Collaborative Study Group. Delay in presentation and evaluation for acute stroke. *Stroke* 2001;32:63-69.
15. Schroeder RW, Dexter LM, Everson KR, Hinn AR. Determinants of use of emergency medical services in a population with stroke symptoms: The Second Delay in Accessing Stroke Healthcare (DASH II) Study. *Stroke* 2001;31:2591-2596.
16. Derex L, Adeline P, Nighoghossian N, Honorat J, Trouillas P. Factors influencing early admission in a French Stroke Unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
17. Harraf F, Sharma AK, Brown MW, Lees KR, Vass RI, Kalra L, for the Acute Stroke Intervention Study Group. A multicenter observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002; 325:17-21.
18. Available at: www.euro-stroke.com.
19. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. for the SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.
20. Reginella RL, Crocco T, Tadros A, Shackelford A, Davis SM. Predictors of stroke during 911 calls: opportunities for improving EMS response. *Prehosp Emerg Care* 2006;10:369-373.
21. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Perse D, Grotta JC. Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36:1512-1518.
22. Sattin JA, Olson SE, Liu L, Raman R, Lyden PD. An expedited code stroke protocol is feasible and safe. *Stroke* 2006;37:2863-2864.
23. Audebert HJ, Schenk J, Heuschmann PU, Boglahn U, Haber RL, Telemed Pilot Project for Integrative Stroke Care Group. Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemed Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPIS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
24. Hess DC, Wang S, Hamilton W, et al. REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005; 36:2018-2020.
25. Frey JL, Jahnke HK, Goslar PW, Partovi S, Flaster MS. tPA by telephone: extending the benefits of a comprehensive stroke center. *Neurology* 2005;64: 154-156.
26. Audebert HJ, Wimmer MLJ, Hahn R, et al. on behalf of the TEMPIS Group. Can Telemedicine contribute to fulfill WHO Helsingborg Declaration of Specialized Stroke Care? *Cerebrovasc Dis* 2005;20:362-369.
27. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD000197.

ANEXO 2. Artículo

Influence of direct admission to Comprehensive Stroke Centers on the outcome of acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis.

J Neurol 2009;256:70-1276

J Neurol (2009) 256:1270–1276
DOI 10.1007/s00415-009-5113-7

ORIGINAL COMMUNICATION

Influence of direct admission to Comprehensive Stroke Centers on the outcome of acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis

Natalia Pérez de la Ossa · Mónica Millán · Juan F. Arenillas · Josep Sánchez-Ojanguren · Ernest Palomeras · Laura Dorado · Cristina Guerrero · Antoni Dávalos

Received: 16 November 2008 / Revised: 19 February 2009 / Accepted: 17 March 2009 / Published online: 8 April 2009
© Springer-Verlag 2009

Abstract Acute stroke patients can be transferred directly to a Comprehensive Stroke Center (CSC), where acute stroke expertise is provided 24 h a day, seven days a week, and thrombolytic treatment is administered; or they may initially receive attention at an unspecialized community hospital with secondary transfer to the CSC. Our aim is to analyze the influence of previous attention at unspecialized community hospitals on the outcome of ischemic stroke patients treated

with thrombolysis. We studied 153 consecutive ischemic stroke patients treated with t-PA over a 30-month period. The primary outcome variable was functional independence at 90 days (Rankin scale, mRS ≤ 2). Secondary outcomes were neurologic improvement at 24 h, rate of arterial recanalization and symptomatic intracerebral hemorrhage. Forty-five patients (29.5%) received initial attention at community hospitals with secondary transfer to the CSC. Median time from onset to t-PA administration was shorter in patients with direct access to the CSC (135 vs. 165 min; $p < 0.001$) and stroke severity was higher (NIHSS 12 vs. 9; $p = 0.017$). Patients who received initial attention at the CSC had a higher frequency of neurologic improvement (59.3% vs. 37.2%; $p = 0.014$) and a lower rate of symptomatic hemorrhage (4.7% vs. 14%; $p = 0.04$). Compared to initial attention at an unspecialized hospital, direct admission to the CSC was associated with an odds ratio of 2.48 (95% CI, 1.04–5.88; $p = 0.039$) for good outcome after adjustment for stroke severity at baseline and other potential confounders. Direct access to a CSC is associated with shorter onset-to-treatment time and better outcome for ischemic stroke patients treated with thrombolysis in comparison with initial attention at an unspecialized hospital with secondary transfer.

N. Pérez de la Ossa (✉) · M. Millán · A. Dávalos
Stroke Unit, Department of Neurosciences,
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Carretera del Canyet s.n, 08916 Badalona,
Barcelona, Spain
e-mail: 35783npo@comb.es

N. Pérez de la Ossa · M. Millán · A. Dávalos
Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona,
Carretera del Canyet s.n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain

J. F. Arenillas
Stroke Unit, Department of Neurology, Hospital Clínico
Universitario, Valladolid, Spain

J. Sánchez-Ojanguren
Department of Neurology, Hospital Esperit Sant, Santa Coloma,
Barcelona, Spain

E. Palomeras
Department of Neurology, Hospital General Mataró, Mataró,
Barcelona, Spain

L. Dorado
Department of Neurology, Hospital Municipal Badalona,
Badalona, Barcelona, Spain

C. Guerrero
Department of Neurology, Hospital Sant Jaume de Calella,
Calella, Barcelona, Spain

Keywords Acute stroke · Thrombolysis · Medical care · Stroke code · Neurovascular networks · Emergency medical services

Introduction

Thrombolysis is the only approved pharmacologic treatment that improves the clinical outcomes of acute stroke patients. It is infrequently used because the time window is limited to 3 h [1], although the therapeutic window could

be extended to 4.5 h based on recent results from the ECASS III trial [2]. Nevertheless, access and response to thrombolytic therapy are critically dependent on time from onset of symptoms to specialized attention at a Comprehensive Stroke Center (CSC) [1, 3].

Some strategies have been formulated in order to improve pre-hospital delay. Stroke Code system activation, which provides notice and priority transfer of stroke patients to the nearest CSC, has been previously associated with earlier specialized attention and higher probability of tissue-type plasminogen activator (t-PA) administration [4–10]. Moreover, stroke patients receive t-PA within a shorter onset to needle time and achieve earlier arterial recanalization if the Stroke Code system is activated [11].

Acute stroke patients can be directly attended to at the CSC or can receive initial attention at an unspecialized community hospital with secondary transfer to the CSC. Initial attention at a community hospital leads to a longer delay in receiving specialized attention and is associated with a poorer outcome at discharge of acute stroke patients [10]. In addition, patients with basilar artery occlusion who are admitted primarily to community hospitals have a worse prognosis than those who have direct access to a CSC [12]. Our aim is to analyze the influence of direct admission to the CSC on the outcome of patients with ischemic stroke treated with t-PA.

Patients and methods

Stroke Code activation protocol

North Barcelona is a metropolitan area inhabited by some 850,000 people out to a maximum distance of 80 km. This area includes four community hospitals that are currently unable to provide specific stroke treatment, and a reference CSC where the acute stroke unit is located and neurological attention and stroke expertise is provided 24 h a day, seven days a week.

The Stroke Code system was established in this area in 2003. The Stroke Code is activated by a telephone call to alert the stroke neurologist at the CSC, after which acute stroke patients are rapidly transferred to the CSC. The Stroke Code is activated for patients with neurological impairment that is likely caused by acute stroke, times from onset of symptoms of less than 6 h, ages of less than 80 years, and patients with previous functional independence. The Stroke Code can be activated by emergency medical service (EMS) dispatchers when patients are attended to at home or in a public place, or by the physicians who attend to the patients at one of the four community hospitals in the area.

Patients were classified into two groups. In group 1, patients were directly admitted to the CSC; in group 2,

patients were first attended to by general physicians at an unspecialized community hospital and then transferred to the CSC.

Patient selection

We retrospectively analyzed data on patients included in a prospective registry of ischemic stroke patients treated with intravenous t-PA at our CSC over a 30-month period (June 2005–December 2007). A standard 0.9 mg/kg dose of t-PA was administered according to the SITS-MOST criteria [14], except in six patients older than 80 years and in six patients treated between 3 h and 6 h following the presence of a mismatch on multiparametric MRI. All studied patients were admitted to our acute stroke unit, where they were medically managed according to European Stroke Initiative (EUSI) guidelines [15] and our institutional protocol. Clinical, radiological and ultrasound examinations were performed in all patients and registered during admission according to a prespecified protocol. Likewise, all patients were followed up at three months.

Clinical variables

Demographic data, clinical history and stroke severity at baseline measured by the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) were recorded by a certified neurologist at the stroke center after the transfer of the patient. In addition, the times of the following stages were registered: stroke onset, Stroke Code activation, CSC arrival and neurological assistance, brain computed tomography scan (CT) performance and t-PA administration. It was assumed that, in all cases, neurologic attention was provided immediately after stroke center arrival.

Prebolus systolic and diastolic blood pressure values, axillary temperature and glycemia were determined. Neurological monitoring during the first 24 h was performed using the NIHSS. Stroke subtypes were classified according to the TOAST criteria [16].

The primary outcome variable was good functional outcome at 90 days as measured on the modified Rankin scale (mRS ≤ 2). Early neurological improvement (defined as either an NIHSS improvement of ≥ 4 or an NIHSS score of 0 or 1 at 24 h), rate of arterial recanalization after 1 h and 24 h of tPA administration, and rate of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) were used as secondary outcome variables.

Neuroimaging variables

Computed tomography scans were carried out before treatment and at 24–36 h after thrombolytic treatment or earlier if neurological worsening occurred. Early computed

tomography signs of infarction were evaluated on admission and hypodensity volume and hemorrhagic transformation (HT) were assessed at 24–36 h. HT was classified into hemorrhagic infarction type 1 (IH1) and 2 (IH2) and parenchymal hematoma type 1 (PH1), type 2 (PH2) and remote (rPH). HT was defined as symptomatic when it was associated with an NIHSS worsening of ≥ 4 . Hypodensity volume was calculated using the formula $0.5 \times a \times b \times c$, where a and b are the largest perpendicular diameters and c is the slice thickness. CT scans were reviewed by neuroradiologists who were blinded to clinical data.

A transcranial Doppler (TCD) examination was performed right before t-PA administration to detect the presence of arterial occlusion. Arterial occlusions were defined according to the Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) grading system. The presence of flow signals corresponding to TIBI grades 0 (absent), 1 (minimal), 2 (blunted) or 3 (dampened) was considered indicative of arterial occlusion. TCD monitoring was performed for all patients during t-PA infusion and after 24 h to assess the evolution of vessel status. Complete recanalization was diagnosed if the TIBI grade improved to normal or increased flow velocity (TIBI 4 or 5), and partial recanalization was defined as an improvement of one or more grades on the TIBI scale without achieving complete recanalization. The presence of partial or complete recanalization was registered after 1 h and 24 h of t-PA administration.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS statistical program (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), version 12.0. The statistical significance of intergroup differences was assessed by the χ^2 test for categorical variables. Continuous variables were expressed as the mean and standard deviation or median and quartiles, and were compared via the Student's t test or the Mann–Whitney U test, as appropriate. To evaluate the relationship between initial medical attention at a community hospital or direct admission to the CSC and good clinical outcome, a logistic regression model was applied, adjusting for baseline variables that show a p value of <0.1 on univariate analysis. Results of logistic regression are shown as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). A p value of <0.05 was considered significant.

Results

We studied 153 patients treated with t-PA at the CSC during a 30-month period. Direct attention from a

neurologist at the CSC was provided to 108 (70.5%) patients (group 1), while 45 (29.5%) patients received initial medical attention from a general physician at a community hospital (group 2). In group 1, 55 patients were transferred by EMS, who alerted the neurologist by activating the Stroke Code, and 53 arrived at the CSC with no previous advice.

Baseline and clinical characteristics in each group are shown in Table 1. No difference was found between the two groups regarding age, gender, risk factors and history of prior stroke. Stroke severity was higher in patients from group 1 (NIHSS 12 [7–18] vs. 9 [6–15]; $p = 0.017$). Early CT signs of infarction were found in 31% of patients in group 1 and in 20% of group 2 ($p = 0.19$). Prebolus systolic and diastolic blood pressure, axillary temperature and glycemia levels were similar in both groups. Arterial occlusion was detected by TCD in 75% of patients in group 1 and in 67.8% of patients in group 2. There were no differences in stroke subtype between the two groups.

Median time from onset of symptoms to neurological attention and t-PA administration at the CSC was longer in group 2 (69 vs. 105 min; $p < 0.001$ and 135 vs. 165 min; $p < 0.001$, respectively). Door-to-needle time was not different between both groups (group 1: 60 vs. group 2: 54 min; $p = 0.1$).

Early neurologic improvement was more frequent in patients of group 1 (59.3 vs. 37.2%; $p = 0.014$). Although patients of group 1 showed higher stroke severity at baseline, they achieved a greater NIHSS improvement during hospitalization, showing a better NIHSS score at 72 h and at discharge compared to patients from group 2 (Table 2). However, no significant differences were found in either the rate of partial or complete recanalization at the end of t-PA infusion or in the rate of recanalization at 24 h.

Although the rate of hemorrhagic transformation was similar in both groups, sICH was more frequent in group 2 (4.7 vs. 14%; $p = 0.04$). Regarding the subtype of hemorrhagic transformation, PH2 and rPH were more frequent in group 2 (7.5 vs. 16.3%; $p = 0.10$) (Table 2). Previous antiplatelet treatment, prebolus glycemia and blood pressure, and SITS-MOST criteria deviations were not different between the two groups.

Good outcomes at 90 days were observed in 91 patients (59.7%). The shift distributions of mRS scores in both groups are shown in Fig. 1. Although patients from group 1 had higher stroke severity at baseline, the percentage of patients with good outcome at 90 days was not significantly different between the two groups (62.1 vs. 53.7%; $p = 0.34$). Lower prebolus glycemia, lack of atrial fibrillation, lower stroke severity and absence of early signs of infarction on CT at baseline were associated with a good clinical outcome in univariate analysis (Table 3). Hemorrhagic transformation and absence of arterial recanalization

Table 1 Distribution of baseline variables

	Group 1 n = 108	Group 2 n = 45	p value
Gender (%)	63.7	64.3	0.94
Age (years)	66.2 (12.6)	65.4 (9)	0.25
Vascular risk factors:			
Hypertension (%)	54.6	51.2	0.70
Diabetes (%)	23.1	20.9	0.76
Dyslipidemia (%)	45.8	48.8	0.73
Prior stroke (%)	5.6	2.3	0.39
Ischemic heart disease (%)	16.7	11.6	0.43
Atrial fibrillation (%)	27.8	25.6	0.78
Prior antiplatelet treatment (%)	34.3	25.6	0.52
Baseline NIHSS score	12 [7–18]	9 [6–15]	0.017
Early ischemic signs on CT scan (%)	31	20	0.19
Arterial occlusion in baseline TCD (%)	75	67.8	0.14
Proximal (TIBI 0 or 1) (%)	57.6	47.6	0.42
Distal (TIBI 2 or 3) (%)	42.4	52.4	
Time (min) from onset to:			
Neurologic attention at CSC	69.5 [50–95]	105 [85–129]	<0.001
t-PA administration	135 [105–162]	165 [140–179]	<0.001
Door-to-needle time (min)	60 [45–73]	54 [40–70]	0.1
Prebolus:			
Glycemia (mg/dl)	131 (47.7)	129 (44.9)	0.75
Systolic blood pressure (mmHg)	149 (22.6)	155 (22.6)	0.10
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.5 (15.3)	79.9 (15.5)	0.15
Temperature (°C)	36.1 (0.6)	36.1 (0.6)	0.97
SITS-MOST criteria deviations (%)	10.2	6.7	0.49

Distribution of baseline variables in both groups. Table cells express results in mean (standard deviation), percentage of patients (%) and median [interquartile range], as appropriate. Times are expressed in minutes

after thrombolytic treatment were associated with poor outcome.

Even though good long-term outcome was similar in both groups, since the stroke severity at baseline was higher in the patients directly transported to the CSC, the effect of direct admission of acute stroke patients treated with t-PA on long-term functional outcome was evaluated in a logistic regression model adjusting for stroke severity at baseline. Due to the collinearity between stroke severity and early ischemic signs, the latter factor was not included in the model. Compared to group 2, group 1 was associated with good outcome at 90 days with an odds ratio of 2.48 (95% CI, 1.04–5.88; $p = 0.03$) (Table 4).

Discussion

The present results demonstrate that the direct admission of ischemic stroke patients to a CSC is associated with a better

response to thrombolytic treatment compared with initial attention at an unspecialized hospital before transfer to the CSC. In fact, direct admission to the CSC was associated with greater probability of neurologic improvement at 24 h and better long-term functional outcome when the results were adjusted for baseline neurological condition in this group of patients.

Neurologic attention at the stroke center and t-PA treatment were delayed for about 30 min in patients in whom the first level of care was provided at community hospitals in comparison with those directly admitted to the CSC.

Intriguingly, although the total number of HTs was similar, the rate of sICH and those of PH2 or rPH were higher in group 2. There are conflicting results for the effect of time from stroke onset to t-PA treatment regarding hemorrhagic transformation [1, 17, 18]. Although the rate of hemorrhagic complications was not related to treatment delay in the pooled analysis of clinical trials, some other studies have shown a relation between time to

Table 2 Distribution of outcome variables

	Group 1 n = 108	Group 2 n = 45	p value
Neurologic improvement within 24 h ^a (%)	59.3	37.2	0.014
Dramatic neurologic improvement ^b (%)	26.2	18.6	0.32
NIHSS score at 24 h	7 [2–14]	6 [2–12]	0.85
NIHSS score at 72 h	3 [0–11]	7 [2–16]	0.02
NIHSS score at discharge	2 [0–10]	6 [3–12]	0.008
Any recanalization at 1 h (%)	39.3	25.0	0.24
Complete recanalization at 1 h (%)	29.5	15.0	0.19
Any recanalization at 24 h (%)	85	90	0.57
Any hemorrhage transformation (%)	20.6	20.9	0.96
PH1, PH2 or rPH (%)	7.5	16.3	0.10
Symptomatic hemorrhage (%)	4.7	14	0.04
Infarct volume (cc)	12 [1–53]	10 [0.3–35]	0.52
mRS \leq 2 at 90 days (%)	62.1	53.7	0.34

Distribution of outcome variables in both groups. Table cells express results in mean (standard deviation), percentage of patients (%) and median [interquartile range], as appropriate

^a NIHSS improvement of \geq 4 points or NIHSS score 0–1 at 24 h

^b NIHSS improvement of \geq 10 points or NIHSS score 0–1 at 24 h

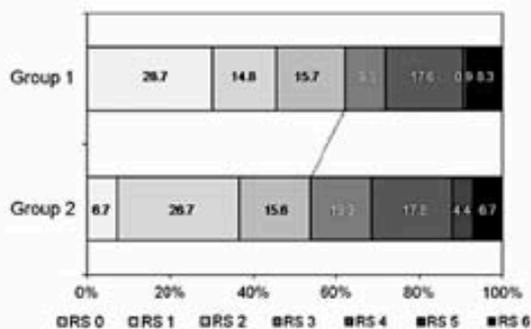


Fig. 1 Shift distributions of mRS scores at day 90 for the two groups of patients: those that received their first medical attention at a community hospital (group 2) or those that were directly admitted to the CSC (group 1). The size of each bar indicates the proportion of patients with a particular score in each group

recanalization and hemorrhage. Accordingly, a longer time from stroke onset to t-PA administration and to recanalization in this group, resulting in a higher blood–brain barrier disruption, could explain the differences in the rate of severe HT. We found no other clinical factors that could explain these differences between groups.

The higher probability of good outcomes in patients directly admitted to the CSC found in our study can be partially explained by a shorter delay from onset to neurologic attention and to t-PA administration and a lower rate of sICH after t-PA treatment. The influence of direct transfer to the CSC on the clinical outcome cannot be attributed to other prognostic factors, such as stroke severity at baseline or prebolus glycemia levels.

We have recently found that the direct transfer of acute stroke patients to a CSC offers a clinical benefit in

comparison with initial care at a community hospital [10]. However, the impact of the direct attention at the CSC on the response to t-PA treatment has received little attention. In a large urban area, direct admission to a CSC was associated with a shorter delay in t-PA administration in comparison with initial attention at a community hospital, with no differences in outcome variables over the short term [13]. The influence of initial care at an unspecialized hospital on long-term outcome had not been analyzed in previous studies.

Our findings support the policy of directly transferring acute stroke patients to a CSC, where specialized attention can be provided, and they stress the importance of Stroke Code activation in order to enhance the possibility of patients anywhere in a geographical area receiving immediate attention, advise the neurologist, and activate immediate transfer to the nearest CSC, bypassing initial attention at a general hospital. Recognition of stroke symptoms by EMS dispatchers and knowledge of the Stroke Code protocol are essential in order to improve prehospital response [18].

Our study has some limitations. Firstly, due to the small sample size, the results must be interpreted cautiously, and they warrant a large, multicenter observational study. Secondly, some factors that were not controlled in our study could influence long-term clinical outcome. However, better clinical outcome was also observed in group 1 during hospital admission and at discharge.

This study shows that acute stroke patients treated with t-PA who were directly admitted to the reference CSC, in comparison with patients who first attended an unspecialized hospital and were subsequently transferred to the CSC, had a lower rate of severe hemorrhagic complications and better clinical outcomes over the short and long term. Therefore, clinical prognoses of stroke patients may be

Table 3 Good outcome at 90 days: univariate analysis

Variable	Good outcome n = 91	Poor outcome n = 62	
Gender (%)	62.2	64.2	0.81
Age (years)	65 (10.8)	67.4 (12.8)	0.11
Diabetes (%)	19.8	25.9	0.38
Hypertension (%)	53.5	55.2	0.84
Dyslipidemia (%)	50	42.1	0.35
Ischemic heart disease (%)	16.3	12.1	0.48
Atrial fibrillation (%)	20.9	36.2	0.043
Baseline NIHSS	9 [6–14]	17 [10–20]	<0.001
Early signs of infarction on CT scan (%)	15.4	42.9	<0.001
Time (min) from stroke onset to:			
Neurologic attention at the CSC (min)	75 [60–100]	92 [58–110]	0.19
t-PA administration (min)	141 [120–167]	145 [112–175]	0.74
Prebolus:			
Glycemia (mg/dl)	123 (41.5)	140.6 (52.5)	0.02
Systolic blood pressure (mmHg)	148 (24)	153.2 (21.1)	0.25
Diastolic blood pressure (mmHg)	76 (14.3)	79.6 (17.2)	0.20
Temperature (°C)	36.2 (0.6)	36 (0.52)	0.06
Recanalization at 1 h (%)	48.8	24.2	0.03
Recanalization at 24 h (%)	97.7	71	0.001
Any hemorrhagic transformation (%)	11.6	33.3	0.002
Symptomatic hemorrhage (%)	1.2	17.5	<0.001
Direct transfer to the CSC (group 1) (%)	62.1	37.9	0.34

Clinical factors associated with good outcome at 90 days (mRS ≤ 2) in the univariate analysis. Table cells express results as mean \pm standard deviation, number (%) and median [interquartile range], as appropriate

Table 4 Predictors of good outcome at 90 days: logistic regression analysis

	OR [95% CI]
NIHSS at baseline	0.86 [0.80–0.92], $p < 0.001$
Prebolus glycemia	0.99 [0.98–1.00], $p = 0.04$
Clinical history of atrial fibrillation	1.60 [0.69–3.66], $p = 0.26$
Direct admission to the CSC (vs. initial attention at an unspecialized hospital)	2.48 [1.04–5.88], $p = 0.03$

Clinical factors associated with good outcome at 90 days (mRS ≤ 2) after the multivariate analysis. Table cells express the results of logistic regression analyses as adjusted odds ratio and [95% confidence interval]

substantially improved by coordinating EMS and the CSC within a geographical area, and thus enhancing direct transfer to the CSC.

Conflict of interest statement The authors report no conflicts of interest.

References

- The ATLANTIS, ECASS, and NINDS t-PA Study Group Investigators (2004) Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS t-PA stroke trials. *Lancet* 363:768–774
- Hacke W, Kasta M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) investigators (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317–1329
- Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E, for the Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology (1995) Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke* 26:2233–2237
- Belvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas J et al. (2005) Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 19: 96–101
- Álvarez Sabin J, Molina S, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J (1999) Stroke code: shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 113:481–483
- Morris DL, Rosamond W, Madden K, Schultz C, Hamilton S (2000) Prehospital and emergency department delays after acute stroke. The Genentech Stroke Presentation Survey. *Stroke* 31: 2585–2590
- Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB, for the STROKE Collaborative Study Group (2001) Delay in presentation and evaluation for acute stroke. *Stroke* 32:63–69
- Schroeder RW, Morris DL, Evenson KR, Albert R, Hinn AR (2001) Determinants of use of emergency medical services in a population with stroke symptoms: the Second Delay in Accessing Stroke Healthcare (DASH II) Study. *Stroke* 31:2591–2596
- Harrat Farzaneh, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RL, Kalra Lalit, for the Acute Stroke Intervention Study Group (2002) A multicenter observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 325:17–21

10. Pérez de la Ossa N, Sánchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millán M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Dávalos A (2008) Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 70:1238–1243
11. Álvarez-Sabín J, Molina CA, Abilleira S et al. (2003) Stroke code impact on the efficacy of thrombolytic treatment. *Med Clin (Barc)* 120(2):47–51
12. Müller R, Pfefferkorn T, Vatankhah B, Mayer TE, Schenkel J, Dichgans M, Sander D, Audebert HJ (2007) Admission facility is associated with outcome of basilar artery occlusion. *Stroke* 38:1380–1383
13. Ribo M, Molina CA, Pedragosa A, Sanclemente C, Santamarina E, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Maisterra O, Quintana M, Álvarez-Sabín J (2008) Geographic differences in acute stroke care in Catalunya: impact of a regional interhospital network. *Cerebrovasc Dis* 26:284–288
14. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grund M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G, SITS-MOST investigators (2007) Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369:275–282
15. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee (2003) European stroke initiative recommendations for stroke management—update 2003. *Cerebrovasc Dis* 16:311–337
16. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24:35–41
17. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP (2007) Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke* 38:431–440
18. Molina CA, Álvarez-Sabín J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, Romero F, Codina A (2002) Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 33(6):1551–1556
19. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodríguez D, Perse D, Grotta JC (2005) Houston Paramedic and Emergency Stroke Treatment and Outcomes Study (HoPSTO). *Stroke* 36:1512–1518

ANEXO 3. Escala de Rankin modificada (mRS)

0	Asintomático
1	Incapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas: Capaz de realizar su trabajo y actividades habituales
2	Incapacidad ligera: Incapaz de realizar todas sus actividades previas (conducir, trabajar, leer,...), pero capaz de atender sus necesidades personales sin ayuda.
3	Incapacidad moderada: Capaz de caminar sin ayuda de otra persona pero requiere alguna ayuda para las actividades más complejas (comprar, cocina, limpieza de la casa) por lo que precisa ser visitado por un cuidador al menos dos veces por semana.
4	Incapacidad moderadamente grave: Incapaz de caminar sin ayuda, incapaz de atender sus necesidades básicas sin ayuda (aseo, vestirse, comer,...) por lo que precisa ser visitado por un cuidador al menos una vez al día.
5	Incapacidad grave: Encamado, incontinente, requiere atención constante y cuidados de enfermería.
6	Muerte.

ANEXO 4. Registro SONIA - Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut

Datos demográficos:

Sexo
Edad

Características y clasificación del ictus:

Escala NIHSS basal
Clasificación OXFORD en caso de ictus isquémico: TACI, PACI, POCI, LACI
Etiología del ictus según clasificación TOAST: cardioembólico, aterotrombótico, lacunar, indeterminado, causa inusual

Antecedentes médicos:

Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Dislipemia
Cardiopatía isquémica
Fibrilación auricular
Ictus o AIT previos
Tratamiento anticoagulante o antitrombótico previo

Activación de CI:

Origen de activación de CI:
1) SEM (incluye SEM con y sin pre-aviso)
2) comarcal o atención primaria
3) servicio de urgencias CPI/CTI (en los pacientes que acuden por medios propios)
4) intra-hospitalario (en los pacientes ingresados en un CPI/CTI por otro motivo)

Tiempos de actuación pre e intra-hospitalarios

Hora de inicio de los síntomas o última hora visto sin síntomas
Hora de llegada al CPI
Hora de neuroimagen
Hora de inicio del tratamiento con tPAev)

Tratamiento de revascularización:

tPAev, endovascular de rescate, endovascular primario

Datos evolutivos:

Escala NIHSS a las 24h
Hemorragia sintomática a las 24 horas según criterios SITS-MOST (deterioro de 4 o más puntos en la escala NIHSS asociado a PH2) y según criterios ECASS-II (deterioro de 4 o más puntos en la escala NIHSS asociado cualquier tipo de hemorragia)
Escala modificada de Rankin (mRS) a los 3 meses

ANEXO 5. Hoja registro de la escala RACE.

CODIGO ICTUS	
Fecha	
Hora de llamada al 061	
Hora de activación del Código Ictus	

Datos de filiación			
Nombre		Apellidos	
Edad		CIP	

Antecedentes de interés			
¿Marcapasos?	Sí / No	¿Operaciones recientes?	Sí (fecha:) / No
¿Anticoagulantes?	Sí / No	¿Sangrados recientes?	Sí (fecha:) / No

Situación funcional previa			
¿Puede ducharse solo?	Sí / No	¿Puede ir a comprar solo?	Sí / No

Constantes vitales			
Tensión arterial	mmHg	Frecuencia respiratoria	rpm
Frecuencia cardiaca	lpm	Glicemia capilar	mg /dl
Saturación de oxígeno	%	Temperatura	°C

Síntomas	
¿A qué hora han aparecido los primeros síntomas?	
Si no han sido presenciados: ¿A qué hora ha sido visto asintomático por última vez?	

Escala RACE			
Paresia facial derecha		Paresia facial izquierda	
- Ausente	0	- Ausente	0
- Ligera	1	- Ligera	1
- Moderada/Severa	2	- Moderada/Severa	2
Paresia brazo derecho		Paresia brazo izquierdo	
- Ausente/ligera (<i>mantiene contra gravedad</i>)	0	- Ausente/ligera (<i>mantiene contra gravedad</i>)	0
- Moderada (<i>mantiene contra gravedad pero cae</i>)	1	- Moderada (<i>mantiene contra gravedad pero cae</i>)	1
- Severa (<i>no levanta contra gravedad</i>)	2	- Severa (<i>no levanta contra gravedad</i>)	2
Paresia pierna derecha		Paresia pierna izquierda	
- Ausente/ligera (<i>mantiene contra gravedad</i>)	0	- Ausente/ligera (<i>mantiene contra gravedad</i>)	0
- Moderada (<i>mantiene contra gravedad pero cae</i>)	1	- Moderada (<i>mantiene contra gravedad pero cae</i>)	1
- Severa (<i>no levanta contra gravedad</i>)	2	- Severa (<i>no levanta contra gravedad</i>)	2
Desviación ocular/cefálica hacia la izquierda		Desviación ocular/cefálica hacia la derecha	
- Ausente	0	- Ausente	0
- Presente	1	- Presente	1
Afasia		Agnosia	
- Obedece dos órdenes	0	- Ausente	0
- Obedece una orden	1	- Asomatognosia o anosognosia	1
- No obedece ninguna orden	2	- Asomatognosia + anosognosia	2
Total		Total	

Órdenes para valorar la Afasia	Preguntas para valorar la Agnosia
"Cierre los ojos"	"¿De quién es este brazo?" (tiene anosognosia si no se reconoce su brazo izquierdo)
"Haga un puño"	"¿Puede levantar los brazos y aplaudir?" (tiene anosognosia si no reconoce su difícil motor)

ANEXO 6. Material de difusión.

