



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis doctoral

Implantación de un protocolo y trayectoria clínica para la reperfusión
cerebral del ictus isquémico hiperagudo.
Una visión multidisciplinar



Doctorando:
José Trenado Álvarez

Directores:

José Álvarez Sabin

Francisco Javier González de Molina

Tutor académico:

José Álvarez Sabin

Programa de Doctorado de Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Año 2017

Agradecimientos

Índice de Abreviaturas

AAS: Ácido Acetil-Salicílico

ACA: arteria cerebral anterior

ACES: aterotrombótico con estenosis significativa

ACI: arteria carótida interna

ACL: anticuerpos anticardioipina

ACM: arteria cerebral media

ACO: anticoagulación oral

ADC: coeficiente aparente de difusión

ADO: antidiabéticos orales

AIT: ataque isquémico transitorio

AL: anticoagulante lúpico

ARA II: Antagonistas de Receptores de Angiotensina II

ASES: aterotrombótico sin estenosis significativa

CAD: cetoacidosis diabética

cc: centímetros cúbicos

CIE: Código Ictus Extrahospitalario

CIK: cloruro potásico

DE: Desviación Estándar

dL: decilitros

DL: DisLipemia

DM: Diabetes Mellitus

dRM: difusión por resonancia magnética

DTC: Doppler transcraneal

ECG: electrocardiograma

ECV: enfermedad cerebrovascular

EI: equipo de ictus

EMCI: equipo multidisciplinario de código ictus

EMA: Agencia Europea para la evaluación de medicamentos

eRM: escala de Rankin Modificada

ETE: ecocardiograma transesofágico

ETT: ecocardiograma transtorácico

FA: fibrilación auricular

FDA: Food and Drug Administration

FE: fracción de eyección

FOP: foramen oval permeable

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

GEECV: Grupo de Estudio de Enfermedades CerebroVasculares

gr: gramo

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HDL-col: High Density Lipoprotein (proteínas de alta densidad)-colesterol

HIC: hemorragia intracraneal/intracerebral

HP: hematoma parenquimatoso

HPr: hematoma parenquimatoso remoto

HSA: hemorragia subaracnoidea

HTA: hipertensión arterial

HTIC: hipertensión intracraneal

IAM: infarto agudo de miocardio

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina

IEH: ictus extrahospitalario

IH: infarto hemorrágico

IHS: in-hospital stroke (ictus intrahospitalario)

IIH: ictus intrahospitalario

INE: Instituto Nacional de Estadística

INR: Internatiotal Normalized Ratio

ITU: infección del tracto urinario

i.v.: intravenoso

LACI: lacunar infarction (infarto lacunar)

LDL-col: Low Density Lipoprotein (proteínas de baja densidad)-colesterol

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

m: media

mcrg: microgramos

mEq: miliequivalentes

MES: microembolic signal (señales microembólicas)

mg: miligramos

mmHg: milímetros de mercurio

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

OHS: out-of-hospital stroke (ictus extrahospitalario)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PACI: partial anterior circulation infarction (infarto parcial de la circulación anterior)

PAd: presión arterial diastólica

PAN: panarteritis nodosa

PAs: presión arterial sistólica

PASI: Plan de Atención Sanitaria al Ictus

POCI: posterior circulation infarction (infarto de circulación posterior)

pRM: perfusión por resonancia magnética

RM: Resonancia Magnética

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

s.c.: subcutáneo

SEM: Servicio de Emergencias Médicas

SEN: Sociedad Española de Neurología

Sk: estreptoquinasa

TA: presión arterial

TACI: total anterior circulation infarction (infarto total de la circulación anterior)

TC: tomografía computarizada

TEP: tromboembolismo pulmonar

tPA: activador del plasminógeno tisular

TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada

TVP: trombosis venosa profunda

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UI: Unidad de Ictus

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

v.o.: vía oral

VSG: velocidad de sedimentación globular

Índice

INTRODUCCIÓN	22
1.- DEFINICIÓN DE ICTUS	22
2.- EPIDEMIOLOGÍA	23
3.- ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DEL ICTUS.....	23
3.1.- Ataque isquémico transitorio	24
3.2.- Ictus isquémico	24
3.2.1.- Ictus aterotrombótico. Aterotrombosis de arteria grande.....	25
3.2.2.- Ictus cardioembólico.....	25
3.2.3.- Ictus lacunar (enfermedad arterial de pequeño vaso).....	26
3.2.4.- Ictus de causa infrecuente.....	26
3.2.5.- Ictus de etiología indeterminada.....	28
3.3.- Hemorragia intracerebral.....	28
4. FACTORES DE RIESGO.....	30
4.1.- Factores de riesgo convencionales en el ictus	30
4.2.- Factores de riesgo emergentes en el ictus.....	33
5.- CLÍNICA	34
5.1.- Clasificación clínica de los AIT	34
5.2.- Clasificación clínica de los ictus isquémicos	34
6.- DIAGNÓSTICO	39
6.1.- Proceso diagnóstico.....	39
6.2.- Neuroimagen.....	39
6.2.2.- Angio – TC y TC de perfusión.....	41
6.2.3.- Resonancia magnética craneal (RM)	42
6.3.- Neurosonología	42
6.3.2.- Doppler de troncos supraaórticos	43

7.- TRATAMIENTO.....	44
7.1.- Cadena asistencial del ictus. Código Ictus	44
7.2.- Unidades de Ictus (UI).....	45
7.3.- Tratamiento del ictus en fase aguda	45
7.3.1.- Medidas generales	45
7.3.2.- Tratamiento de reperfusión	47
8.- IMPLANTACION DEL CÓDIGO ICTUS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MUTUA TERRASSA:	49
8.1.- Formación del Equipo Multidisciplinario de Código Ictus:.....	50
8.2.- Formación de otros especialistas	50
9.- IMPLANTACIÓN DEL PROGRAMA DE TROMBOLISIS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI MUTUA TERRASSA.	51
9.1.- Código Ictus Extrahospitalario (CIE)	51
9.2.- Código Ictus Intrahospitalario	51
9.3.- Criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento. Anexo 1.....	52
9.4.- Aplicación del tratamiento	52
9.5.- Seguimiento del tratamiento. Primeras 24 horas	53
9.5.1.- Ingreso en UCI	53
9.5.2.- Tratamiento en las primeras 24 horas.....	54
9.6.- Complicaciones y su tratamiento	55
9.6.1.- Complicaciones neurológicas	55
9.6.2.- Complicaciones sistémicas	57
10. GESTIÓN EFICIENTE DEL CÓDIGO ICTUS. LEAN MANAGEMENT Y AMFE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.	59
11.- REGISTRO DE PACIENTES.....	66
11.1.- Registro prospectivo de pacientes tratados con t-PA. Base de datos	66
12. HIPÓTESIS.....	69

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	70
14. RESULTADOS.....	71
14.1. Descripción del total de la serie	71
14.1.1. Características basales	71
14.1.2. Medios de traslado y activación del código ictus (C.I.).....	74
14.1.3. Tiempos de latencia.....	76
14.1.3.1. Factores asociados a los tiempos de latencia.....	80
14.1.4. Variables de eficacia y seguridad	81
14.1.4.1. Factores asociados con transformación hemorrágica	83
14.1.4.2. Factores asociados con mortalidad a los 3 meses.....	83
14.1.4.3. Factores asociados con mortalidad a los 12 meses	84
14.1.4.4. Factores asociados mejoría NIHSS en las primeras 24 horas	84
14.1.4.5. Factores asociados con situación funcional a los 3 meses (mRS>2)	85
14.1.4.6. Factores asociados con buen pronóstico a los 3 meses (mRS 0-1)	86
14.2. Comparación entre periodos	86
14.2.1. Características basales	86
14.2.2 Medios de traslado y activación C.I.....	90
14.2.3. Tiempos de latencia.....	90
14.2.4. Variables de eficacia y seguridad	91
14.3. Comparación con el registro SITS-MOST	92
14.3.1. Características basales y tiempos de latencia.....	92
14.3.2. Variables de eficacia y seguridad	93
15. DISCUSIÓN	95
Variables de eficacia y seguridad	99
Comparativa entre periodos.	100
16.CONCLUSIONES	103

17. BIBLIOGRAFIA.....	105
ANEXOS:	119
Anexo 1. Criterios para el uso de rt-PA en el tratamiento del ictus isquémico hiperagudo en el Hospital Universitari MutuaTerrassa	119
Anexo 2: Escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale).....	121
Anexo 3. Protocolo de uso del tratamiento trombolítico en el ictus.....	125
Anexo 4. Criterios de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.....	127
Anexo 5. Escala de Rankin modificada.....	128

Índice de Figuras

- Figura 1. TC craneal con contraste: trombosis de senos venosos
- Figura 2. Infarto total de la circulación anterior o TACI (“total anterior circulation infarction”).TC craneal
- Figura 3. Infarto parcial de la circulación anterior o PACI (“partial anterior circulation infarction”).Tc craneal
- Figura 4. Infarto lacunar o LACI (“lacunar infarction”).Resonancia magnética.
- Figura 5. Infarto de la circulación posterior o POCI (“posterior circulation infarction”). Resonancia magnética.
- Figura 6. Herramienta A3 de la Reorganización del circuito hospitalario
- Figura 7. Reorganización basada en el Value Stream Map del circuito hospitalario.
- Figura 8. Extracto del AMFE.
- Figura 9. Kit de documentación, material sanitario y otras herramientas.
- Figura 10. Distribución de la gravedad del Ictus pre tratamiento a lo largo de los años.
- Figura 11. Distribución a lo largo de los años del tiempo inicio-puerta.
- Figura 12. Distribución a lo largo de los años del tiempo de latencia puerta-aguja.
- Figura 13. Distribución a lo largo de los años del tiempo de latencia inicio-aguja.

Índice de Tablas

- Tabla 1. Cardiopatías embolígenas
- Tabla 2. Infarto cerebral de causa inusual
- Tabla 3. Factores de riesgo en el infarto cerebral
- Tabla 4. Clasificación OCSP
- Tabla 5. Datos socio demográficos y comorbilidades de los pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico
- Tabla 6. Tratamiento de base de los pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico.
- Tabla 7. Situación basal e intensidad del déficit neurológico pre tratamiento
- Tabla 8. Clasificación OCSP de los ictus
- Tabla 9. Medios de traslado y forma de activación del C.I.
- Tabla 10. Tiempos de latencia.
- Tabla 11. Análisis multivariante. Variables que influyen de forma independiente en el tiempo Inicio-Puerta. Periodo global.
- Tabla 12. Análisis multivariante. Variables que influyen de forma independiente en el tiempo Puerta-Aguja. Periodo global.
- Tabla 13. Análisis multivariante. Variables que influyen de forma independiente en el tiempo Inicio-Aguja. Periodo global.
- Tabla 14. Variables de eficacia y seguridad.
- Tabla 15. Análisis multivariante. Variables que predicen de forma independiente una transformación hemorrágica sintomática. Periodo global
- Tabla 16. Análisis multivariante. Variables que predicen de forma independiente la mortalidad a los 3 meses. Periodo global.
- Tabla 17. Análisis multivariante. Variables que predicen de forma independiente la mortalidad a los 12 meses. Periodo global.

- Tabla 18. Análisis multivariante. Variables que predicen de forma independiente una mejoría precoz. Periodo global.
- Tabla 19. Análisis multivariante. Variables que predicen de forma independiente una peor situación funcional (mRS>2) a los 3 meses. Periodo global.
- Tabla 20. Análisis multivariante. Variables que influyen de forma independiente en el buen pronóstico (mRS 0-1) a los 3 meses:
- Tabla 21. Características de los pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico en ambos periodos. Datos socio demográficos y comorbilidades.
- Tabla 22. Comparación inter periodos de los tratamientos de base de los pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico.
- Tabla 23. Situación basal y gravedad del Ictus pre tratamiento. Comparativa inter periodos.
- Tabla 24. Clasificación OCSP de los ictus. Comparativa inter periodos
- Tabla 25. Medio de traslado y Responsable de la activación del código. Comparativa inter periodos
- Tabla 26. Tiempos de latencia. Comparativa inter periodos
- Tabla 27. Variables de eficacia y seguridad. Comparativa inter periodos
- Tabla 28. Comparación características basales población HUMT con registro SITS-MOST
- Tabla 29. Comparación seguridad y eficacia población HUMT con registro SITS-MOST

Resumen

El ictus es una emergencia médica, igual que otras patologías tiempo dependiente. Hasta el estudio NINDS, el único tratamiento era el de soporte, pero éste y posteriores estudios (ECASS-III), mostraron que el tratamiento con activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) es beneficioso en pacientes con un ictus isquémico agudo en las primeras 4,5h desde el inicio de los síntomas. Hasta el estudio SITS-MOST, este tratamiento sólo se administraba en grandes centros experimentados con unidades de ictus.

En nuestro centro, sin experiencia previa en el tratamiento de esta patología, planteamos el tratamiento con rt-PA en la fase hiperaguda de un ictus isquémico, en el ámbito del Servicio de Medicina Intensiva, mediante un protocolo a través de una trayectoria clínica, previamente elaborada con la colaboración de todos los servicios implicados.

OBJETIVO: 1) Describir la población afecta de un ictus isquémico tratada con rt-PA en las primeras 3-4.5 horas del inicio de los síntomas. 2) Analizar los factores que influyen en los tiempos de latencia y las variables de eficacia y seguridad. 3) Describir y comparar las poblaciones tratadas con rtPA en los periodos pre y post ECAS III 4) Comparar la población de nuestro centro tratada en las primeras 4.5 horas y las variables de eficacia y seguridad con las del registro SITS-MOST.

MÉTODO: Se incluyeron todos los pacientes entre Marzo-2006 y Diciembre-2015 que tratados con rt-PA. Se recogieron características demográficas, comorbilidades, situación basal, intensidad del déficit neurológico pre-tratamiento, clasificación clínica de los ictus, medios de traslado, forma de activación del código ictus, tiempos de latencia y variables de eficacia y seguridad.

RESULTADOS: Se realizó tratamiento fibrinolítico a un total de 493 pacientes con ictus isquémico; 52,1% hombres, edad media: 75 años; el 95,5% eran independientes previamente. La puntuación NIHSS era 10,86 (DE 6,55). El 48% de los pacientes accedieron al hospital mediante medios propios, y la activación fue intrahospitalaria en el 52.3%. Los tiempos de latencia fueron: inicio-puerta 81,56 min, puerta-TC 25,11 min, puerta-aguja 48,28 min y el tiempo inicio-aguja 129,22 min. El tiempo puerta-aguja descendió a partir del año 2010 ($p < 0,001$). El tiempo inicio síntomas-puerta fue menor en los pacientes intrahospitalarios y en aquéllos trasladados con SEM primario y con mayor déficit neurológico ($p < 0,05$). Los tiempos puerta-aguja fueron menores ($p < 0,05$) en periodo de estudio más reciente y en horario laboral.

El 52,4% presentaron una mejoría clínica precoz, la mortalidad a los 3 y los 12 meses fue del 13,2 y 16,5%, respectivamente. La transformación hemorrágica sintomática fue del 3,9%, asociándose con esta, sólo la presentación clínica en forma de TACI ($p < 0,001$).

Al comparar los periodos pre y post ECASS III, en el periodo 2010-2015, los pacientes eran de mayor edad (72,78 años vs 66,39 años). Disminuyeron los tiempos de latencia, inicio-activación y puerta-aguja ($p < 0,01$), sin diferencias en las variables de eficacia y seguridad.

Nuestros pacientes eran de mayor edad que los del registro SITS (67 vs 77 años), con peor situación funcional previa. Nuestros tiempos puerta-aguja e inicio-aguja fueron muy inferiores (65 vs. 36 min y 140 vs 105 min, respectivamente). Aunque el número de hemorragias intracraneales sintomáticas fue ligeramente superior (1,7% vs 3,6%), no presentaron mayor mortalidad y su pronóstico funcional fue mejor (mRS 0-1 40,8% vs 51,2%).

CONCLUSIONES: 1) Nuestros tiempos de latencia fueron cortos; y la evolución clínica y funcional fue buena 2) El inicio intrahospitalario y el traslado mediante SEM se asociaron a tiempos cortos de latencia 3) El tratamiento en las primeras 4,5 horas fue igual de seguro y eficaz que el realizado en menos de 3 horas. 4) En comparación con el registro SITS-MOST, nuestros tiempos de latencia fueron más cortos y el pronóstico funcional mejor.

Abstract

Stroke is a real medical emergency, as they are other time-dependent pathologies. NINDS and subsequent studies (ECASS-III), showed that treatment with recombinant plasminogen activator (rt-PA) within the first 4.5 hours from the onset of the symptoms is beneficial in patients affected by an acute ischemic stroke. Until the development of the SITS-MOST study, this treatment was only given in large centers with experienced and specialized stroke units.

In our center, with no previous experience in the treatment of this pathology, we propose the treatment of intravenous cerebral reperfusion in the hyperacute phase of ischemic stroke, in the scope of the Intensive Care Unit, through a protocol based on a clinical pathway done with the collaboration of all the departments involved.

OBJECTIVE: 1) To describe the population affected by an ischemic stroke and treated with intravenous fibrinolysis within the first 3-4.5 hours of the onset of the symptoms. 2) To analyze the factors that influence the latency times and the variables of efficacy and safety. 3) To describe and compare the populations affected by ischemic stroke treated with rtPA i.v. in the pre and post periods ECAS III 4) To compare the population treated in our center in the first 4.5 hours with those of the SITS-MOST registry.

METHOD: All patients between March 2006 and December 2015 who had received fibrinolytic treatment were included. Demographic data, basal characteristics, comorbidities, baseline status, intensity of pre-treatment neurological deficit, clinical classification of stroke, times of transfer and activation of stroke code, latency times, efficacy and safety variables were collected.

RESULTS: Fibrinolysis was performed in 493 patients; 52.1% were male, mean age 75 years old; 95.5% were independent prior to the stroke episode. They presented NIHSS score of 10.86 (SD 6.55). The 48% of patients arrived to the hospital by their own means and the activation was intrahospitalary in the 52.3%. Latency times were as follows: start-ED 81.56 min, ED-CT 25.11 min, ED-needle 48.28 min and start-needle time 129.22 min. The ED-needle time decreased from the year 2010 ($p < 0.001$). The onset of symptoms-ED was lower in the in-hospital patients group and in those who arrived through the EMs with higher neurological impairments ($p < 0.05$). ED-needle times were lower ($p < 0.05$) in the most recent study period and during working hours. 52.4% of the patients presented early clinical improvement, and

mortality at 3 and 12 months was of 13.2 and 16.5%, respectively. The hemorrhagic transformation was symptomatic in the 3.9%, and the clinical presentation associated was TACI form ($p < 0.001$).

When the pre and post ECASS III periods were compared, in 2010-2015 period, the patients were older (72.78 vs 66.39 years old), with no other differences. Time of latency, start-activation and ED-needle times decreased ($p < 0.01$). No differences were detected between the two periods in the efficacy and safety variables.

Patients at our center were older than the SITS registry (67 vs 77 years old) and they had worse previous functional status. ED-needle and onset of symptoms-needle times were much lower in our patients (36 vs. 65 min and 105 vs 140 min, respectively). Although the number of symptomatic intracranial haemorrhages was slightly higher (1.7% vs 3.6%), they did not present higher mortality and their functional prognosis was better (mRS 0-1 40.8% vs 51.2%).

CONCLUSIONS: 1) Our latency times were short; and clinical and functional outcome were good. 2) In-hospital activation and transfer through EMS were associated with short latency times. 3) Treatment in the first 4.5 hours was as safe and effective as in less than 3 hours. 4) Compared to the SITS-MOST register, our latency times were shorter and the functional prognosis was better.

INTRODUCCIÓN

1.- DEFINICIÓN DE ICTUS

Definimos el ictus como la alteración súbita del flujo sanguíneo cerebral, lo que comporta la alteración, ya sea de forma momentánea o permanente de la función cerebral. El término ictus proviene del latín, y significa “golpe”, siendo recomendado su uso por el Grupo Español de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN), para referirse de forma genérica al infarto cerebral y a la hemorragia intracerebral o subaracnoidea.

Una década atrás, el único tratamiento posible era el de soporte (monitorización cardiorrespiratoria, control del medio interno prestando atención a los iones, glicemia ...) y la prevención de complicaciones (neumonías broncoaspirativas, úlceras por presión ...)

Aún así, la creación en los años 90 de las Unidades de Ictus (UI), formadas por personal entrenado y con unos protocolos de trabajo, permitieron reducir la morbi-mortalidad asociada a esta patología (1) (2) (3).

También en esta época, se pusieron en marcha los primeros estudios clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento trombolítico en el ictus isquémico, lo que suponía un gran avance, al testar el primer tratamiento específico para la patología NINDS (4) –*National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study*-, ECASS I (5) y II (6) –*European Cooperative Acute Stroke Study*-, ATLANTIS (7) –*The Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional therapy in Ischemic Stroke*-).

Tras la publicación de los resultados del estudio NINDS, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó la utilización del rt-PA (activador recombinante del plasminógeno tisular) para el tratamiento del ictus isquémico. Sus resultados demostrados que el rt-PA a dosis de 0.9 mg/Kg por vía intravenosa (iv) en las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas, lograba una mejoría en la situación funcional de los pacientes a los 3 meses, aún cuando existía un incremento en la incidencia de hemorragias cerebrales sin que ello aumentase tampoco la mortalidad.

A nivel europeo se autoriza su uso dentro del protocolo del registro SITS-MOST(8)(*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*); registro de seguimiento abierto,

creado para evaluar su seguridad y eficacia en la práctica clínica habitual.

Fruto de estos resultados se generalizó el uso del tratamiento trombolítico en las primeras 3 horas de evolución de los síntomas.

Estudios posteriores como el ECASS-III (European Cooperative Acute Stroke Study)(9), mostraron como este beneficio se extendía más allá de esta ventana de tratamiento de las 3 horas (hasta 4,5 horas desde el inicio de la sintomatología), lo que ha permitido ampliar la ventana de tratamiento con el rTPA.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad cerebrovascular (ECV) supone una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, representando entre la población adulta la segunda causa de muerte y la primera de invalidez(10).

El ictus representa la tercera causa de mortalidad a nivel mundial, detrás de la cardiopatía isquémica y el cáncer, según las estadísticas de la OMS(11).

A nivel europeo, diferentes estudios muestran una incidencia mayor entre los hombres que entre las mujeres, aumentando con la edad y que varía según las regiones (240 por 100.000 habitantes en Dijon (Francia) hasta 600 por 100.000 habitantes en Novosibirsk (Rusia)(12)(13), con resultados similares cuando se analiza la población española(14).

A nivel español y de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 2015, la enfermedad cerebrovascular causó 28.434 muertes (12.077 hombres y 16.357 mujeres), representando la tercera causa de muerte tras las enfermedades neoplásicas y la patología respiratoria(15).

Existe un claro predominio de los ictus isquémicos, que representan el 80% del total; además estos van precedidos hasta en un 15% de los casos de un accidente isquémico transitorio; el AIT incrementa de forma muy importante el riesgo de sufrir un ictus en las semanas siguientes(16)(17)(18).

3.- ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DEL ICTUS

3.1.- Ataque isquémico transitorio

Clásicamente se había definido el AIT como una focalidad neurológica de duración inferior a las 24 horas, causada por una insuficiencia vascular independientemente de su etiología.

Puesto que el criterio temporal era arbitrario y con frecuencia se encontraban infartos cerebrales en los estudios de imagen posteriores, se ha propuesto una nueva definición basada en los hallazgos de la prueba de neuroimagen y no tanto en el criterio temporal. Así la ausencia de infarto cerebral en las técnicas de neuroimagen tras un episodio de focalidad neurológica (isquemia cerebral o retiniana) de breve duración (normalmente inferior a una hora) sería la definición más aceptada en la actualidad(19)(20).

Los AIT se pueden clasificar según:

- a) el territorio vascular afectado (carotídeo, vertebrobasilar y de localización indeterminada cuando los síntomas se pueden atribuir a una afectación tanto de la circulación cerebral anterior como posterior)
- b) las manifestaciones clínicas (retiniano ya sea en forma de amaurosis fugax o ceguera monocular transitoria, hemisférico cortical, lacunar y atípico)

3.2.- Ictus isquémico

Se produce cuando tiene lugar una alteración en el aporte sanguíneo a un territorio encefálico, provocando un déficit neurológico establecido

El GEECV de la SEN distingue las siguientes etiologías (21)(22) (Clasificación adaptada de The Laussane Stroke Registry y Guías SEN)

3.2.1.- Ictus aterotrombótico. Aterotrombosis de arteria grande

Infarto de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los criterios siguientes:

- A. Aterosclerosis con estenosis: estenosis $\geq 50\%$ del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.
- B. Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o estenosis $< 50\%$ en la arteria extracraneal o intracraneal, en ausencia de otra etiología y presentando al menos 2 factores de riesgo vascular: edad >50 años, HTA, DM, tabaquismo o hipercolesterolemia.

3.2.2.- Ictus cardioembólico

Infarto de tamaño medio o grande, de topografía cortical, en el que se evidencia, en ausencia de oclusión o estenosis arterial significativa concurrente, alguna cardiopatía embolígena. Tabla .

TABLA 1: CARDIOPATÍAS EMBOLÍGENAS

Cardiopatías embolígenas	
Alto riesgo embolígeno (candidatos a anticoagulación si no hay contraindicación)	Bajo riesgo embolígeno (no candidatos a anticoagulación)
Fibrilación auricular, flutter auricular	Prolapso valvular mitral
Prótesis valvulares mecánicas	Calcificación severa del anillo mitral
Estenosis mitral	Comunicación interauricular
Infarto de miocardio reciente (< 1 mes)	Aneurisma del septo interauricular
Trombos en cavidades izquierdas	Infarto crónico con hipocinesia y FE normal
Mixoma auricular	Foramen oval permeable
Endocarditis infecciosa	
Miocardopatía dilatada (FE $< 35\%$)	
Acinesia segmentaria del ventrículo izquierdo	
Enfermedad del seno	
Ateromas aórticos complejos	

Fuente: Adaptdo de Neurowikia. Ictus cardioembólico

3.2.3.- Ictus lacunar (enfermedad arterial de pequeño vaso)

Infarto de pequeño tamaño (< 15 milímetros), localizado en el territorio de las arteriolas perforantes cerebrales, que ocasiona clínicamente un síndrome lacunar ya sea motor puro, sensitivo puro, sensitivo-motor, hemiparesia atáxica y disartria – mano torpe), en un paciente que presenta factores de riesgo cardiovascular y se ha descartado otra etiología

3.2.4.- Ictus de causa infrecuente

Infarto de tamaño variable, de localización diversa y en cuyo origen se ha descartado la causa aterotrombótica, cardioembólica o lacunar.

En lo referente a su etiología suele ser debido a enfermedades sistémicas u otras patologías focales vasculares, siendo más frecuentes en pacientes jóvenes y su etiología habitualmente tiene un tratamiento específico

Tabla 2: Infarto cerebral de causa inusual

Infarto cerebral de causa inusual	
<p>Arteriopatías no inflamatorias</p> <ul style="list-style-type: none"> Disección arterial Displasia fibromuscular Síndrome de Sneddon Síndrome de Moya moya Arteriopatía postradioterapia Angiodisplasias Enfermedades hereditarias <ul style="list-style-type: none"> Homocistinuria Síndrome de Marfan Enfermedad de Fabry Síndrome de Ehlers-Danlos Pseudoxantoma elástico CADASIL Angiopatia amiloide cerebral Síndrome de Susac <p>Arteriopatías inflamatorias no infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"> Vasculitis sistémicas necrotizantes <ul style="list-style-type: none"> Panarteritis nodosa clásica Angeítis de Churg-Strauss Síndromes de solapamiento Vasculitis por hipersensibilidad <ul style="list-style-type: none"> Vasculitis asociadas al abuso de drogas Vasculitis asociadas a: <ul style="list-style-type: none"> Lupus eritematosos sistémico Artritis reumatoide Síndrome de Sjögren Esclerodermia Enfermedad inflamatoria intestinal Granulomatosis de Wegener Arteritis de células gigantes <ul style="list-style-type: none"> Arteritis temporal Arteritis de Takayasu Enfermedad de Behçet Vasculitis aislada del sistema nervioso central Otros síndromes <ul style="list-style-type: none"> Síndrome mucocutáneo linfonodular Tromboangeítis de Buerger Síndrome de Cogan Enfermedad de Eales 	<p>Arteriopatías inflamatorias infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"> Sífilis Meningitis bacteriana aguda Meningitis tuberculosa Bacteriemia Brucelosis Listeriosis Rickettsiosis Virus de la inmunodeficiencia humana Criptococosis Mucormicosis Cisticercosis <p>Coagulopatías y enfermedades hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Púrpura trombótica trombocitopénica Coagulación intravascular diseminada Déficit de antitrombina III Déficit de proteínas C y S Trombocitemia esencial Hemoglobinuria paroxística nocturna Anticonceptivos orales Embarazo y puerperio Drepanocitosis Síndrome nefrótico Policitemia vera Síndromes de hiperviscosidad <ul style="list-style-type: none"> Policitemia Leucemia Mieloma Macroglobulinemia Crioglobulinemia <p>Secundario a vasoespasmo y otras causas</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia subaracnoidea Encefalopatía hipertensiva Angiografía cerebral Migraña Encefalomitocondriopatías Trombosis venosas sépticas y asépticas Arteriopatías traumáticas

Fuente: Adaptado de Neurowikia. Ictus de causa inusual

3.2.5.- Ictus de etiología indeterminada

Infarto de tamaño variable, de localización diversa en el que:

- A. Coexisten dos o más etiologías probables
- B. La causa es ignota tras un estudio completo
- C. El estudio es incompleto o insuficiente, con lo que no se pueden descartar el resto de etiologías

Por otra parte y si atendemos al perfil evolutivo, podríamos establecer la siguiente clasificación(23) :

- A) Progresivo. La clínica inicial empeora, ya sea porque aumenta la focalidad, se añade nueva clínica o ambas situaciones
- B) Con tendencia a la mejoría o con secuelas mínimas. La focalidad mejora progresivamente de tal modo que a las 3 semanas de la aparición de la misma, la recuperación es $\geq 80\%$ del total.
- C) Estable. No se ha modificado la clínica; el tiempo que debe transcurrir hasta que se considere estable varía según el territorio afecto; así para el territorio carotídeo se sitúa en 24 horas, mientras que en el caso de la circulación posterior han tenido que transcurrir al menos 72 horas.

3.3.- Hemorragia intracerebral

La hemorragia intracerebral (HIC) se define como la presencia de sangrado en el parénquima cerebral, secundario a una ruptura vascular, independientemente que exista o no afectación del espacio intraventricular y/o subaracnoideo.

Si bien, mucho menos frecuente que el ictus isquémico, pues solo representan un 10% de la ECV, se asocian a una mayor morbi-mortalidad y aun peor resultado funcional tanto a corto como a largo plazo (sólo un 20% de los pacientes son independientes a los 6 meses)(24).

Las HIC pueden ser primarias o secundarias atendiendo a la causa del sangrado. Aunque las primeras son las predominantes, representando en torno al 80% del total de casos, las

secundarias por asociarse a causas (tumores, MAV, trastornos de la coagulación ...) con un tratamiento específico que puede evitar las recurrencias, adquieren una gran importancia a la hora de su identificación.

3.4.- Trombosis venosa cerebral

Su incidencia de presentación es baja (3-4 casos pmp) y con un claro predominio en el sexo femenino (75% de los casos son mujeres).

Sus etiologías son muy diversas, tales como alteraciones genéticas protrombóticas (déficit de antitrombina III, déficit de proteína C y S, mutación del factor V de Leiden, hiperhomocisteinemia de causa genética), estados protrombóticos adquiridos (síndrome nefrótico, anticuerpos antifosfolípido, hiperhomocisteinemia, embarazo, puerperio), infecciones (estructuras de vecindad, meningitis, infección sistémica), enfermedades inflamatorias (lupus eritematoso sistémico -LES-, sarcoidosis...), enfermedades hematológicas (leucemia, trombocitopenia...), drogas (anticonceptivos orales, asparaginasa, tamoxifeno...) o traumatismos, lo que obliga a un estudio sistemático posterior de cara a descartar estas causas(25).

Figura 1. TC craneal con contraste: trombosis de senos venosos



4. FACTORES DE RIESGO

La ECV no se debe a una causa única, y los factores de riesgo relacionada con la misma son diversos. Clásicamente los factores de riesgo se han clasificado en tradicionales o convencionales y factores emergentes, pudiéndose dividir cada categoría en modificables y no modificables (26)(27).

4.1.- Factores de riesgo convencionales en el ictus

Entre los factores convencionales pero **no modificables** cabe destacar:

1. Edad. Factor de riesgo fundamental, de tal manera que el riesgo de sufrir un ictus se duplica cada década a partir de los 55 años
2. Sexo. El riesgo es mayor entre los hombres, exceptuando los grupos de edad correspondiente a los 35 a 44 años y en los ≥ 85 años.
3. Raza. Se ha visto una mayor incidencia en la raza negra, asociándose a una mayor mortalidad también independientemente del grupo de edad

La Tabla 3 resume los factores de riesgo modificables

TABLA 3: FACTORES DE RIESGO EN EL INFARTO CEREBRAL

Factores de riesgo bien documentados o confirmados	Factores de riesgo menos documentados o posibles
<p>Modificables</p> <p>Hipertensión arterial</p> <p>Cardiopatía (fibrilación auricular, endocarditis infecciosa, esteno mitral, infarto de miocardio reciente)</p> <p>Tabaquismo</p> <p>Anemia de células falciformes</p> <p>Ictus o AIT pevios</p> <p>Estenosis carotídea asintomática</p> <p>Hipercolesterolemia</p> <p>Consumo de alcohol</p> <p>Inactividad física</p> <p>Obesidad</p> <p>Hematocrito elevado</p> <p>Factores dietéticos</p> <p>Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina</p> <p>Potencialmente modificables</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Homocisteinemia</p> <p>Estados de hipercoagulabilidad</p> <p>Hipertrofia ventricular izquierda</p> <p>Infecciones</p> <p>Migraña</p> <p>Procesos subclínicos</p> <p>No modificables</p> <p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Factores hereditarios</p> <p>Raza</p> <p>Localización geográfica</p>	<p>Potencialmente modificables</p> <p>Cardiopatía:</p> <p>Disquinesia pared ventricular</p> <p>Endocarditis no bacteriana</p> <p>Calcificación del anillo mitral</p> <p>Estenosis aórtica</p> <p>Prolapso mitral</p> <p>Foramen oval permeable</p> <p>Aneurisma del septo atrial</p> <p>Uso de anticonceptivos orales</p> <p>Consumo de drogas</p> <p>No modificables</p> <p>Estación y clima</p>

Fuente: Modificada a partir de Sacco R.L (28)

B. Modificables

1. Hipertensión arterial. Es sin duda el factor de riesgo que más se asocia con la ECV(29), tanto en el ictus isquémico como en el hemorrágico, asociándose de manera especial a la HIC que se localiza a nivel de los ganglios basales y a los infartos lacunares

El estudio Framingham mostró que la población hipertensa presenta un mayor riesgo de sufrir un ictus (3.1 mayor en los varones y 2.9 en las mujeres). Asimismo el estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)(30), demostró que el tratamiento con IECAs es capaz de lograr una reducción del 24% en la incidencia de enfermedad vascular entre los pacientes con historia previa de ECV.

Pese a ello, tanto si hay una sospecha de ictus hemodinámico, como en la fase aguda del ictus no es recomendable un control de la TA que conlleve descensos bruscos de la misma, para evitar así una isquemia sobreañadida a la ya existente

2. Diabetes Mellitus. La presencia de Diabetes Mellitus aumenta entre 2 y 6 veces el riesgo de ictus, por lo que se aconseja un control estricto de la glicemia en estos pacientes con el propósito de reducir las complicaciones tanto micro como macrovasculares. Este control, unido a la vigilancia y control de otros factores como la TA, permite la reducción del riesgo de hasta un 44% (31).
3. Lípidos sanguíneos. La alteración del perfil lipídico en cualquiera de sus variantes (triglicéridos, colesterol LDL y colesterol-HDL, es un factor de riesgo de enfermedad vascular bien conocido.

Por este motivo, el uso previo de estatinas (32) y su utilización en la fase aguda tras un ictus(33), suponen un factor protector y reducen el riesgo de recurrencia tras un episodio de ictus isquémico.

4. Consumo de tabaco y alcohol. Aunque ambos se relacionan con un mayor riesgo de ictus(34), el aumento de la dosis de alcohol consumida parece aumentar claramente el riesgo de HIC(35), mientras en el caso del tabaco no existe una relación tan clara con un subtipo determinado.
5. Enfermedad cardíaca. De entre todas las patologías cardíacas (insuficiencia cardíaca, patología coronaria ...) que suponen un riesgo aumentado para sufrir ECV, la FA no

valvular es la más importante , siendo la causante de la mitad de los episodios de ictus cardioembólicos(34).

Es por esta razón que la anticoagulación de estos pacientes es fundamental para reducir el riesgo de recurrencia de estos episodios; una buena valoración incluyendo el riesgo de complicaciones hemorrágicas y la presencia de otros factores de riesgo vascular, ayudará en la decisión de la elección del tratamiento más adecuado en cada caso(36)(37)(38).

4.2.- Factores de riesgo emergentes en el ictus

1. Hiperhomocisteinemia. Niveles elevados de la misma se han asociado con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular(39).
2. Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS). Se ha probado que la presencia de SAHS se asocia a un mayor riesgo de ictus, y que el tratamiento de la misma mediante CPAP ayuda a reducir el impacto de este factor de riesgo (40)(41)(42)(43).
3. Ictus silentes. Se puede definir a los mismos como aquellas áreas de infarto objetivadas en las pruebas de neuroimagen sin que presenten clínica acompañante y que se descubren durante la realización de una prueba de neuroimagen por otro motivo; a pesar de la ausencia de repercusión clínica, se ha observado que su presencia aumenta el riesgo de ictus y de posterior deterioro cognitivo(44).
4. Foramen oval permeable (FOP). Su presencia independientemente de la edad del paciente, constituye un factor de riesgo para presentar un ictus(45)(46) Más controvertido es el riesgo de recurrencia que implica su presencia y la terapéutica a aplicar en caso de su detección (tratamiento médico vs cierre del mismo) (47)(48)(49)(50).
5. Genética e ictus. Algunos estudios sugieren la existencia de correlación entre determinados perfiles genéticos y el riesgo de sufrir un ictus, especialmente en la población joven(51)(52); pese a ello no debemos olvidar el importante peso de los factores de riesgo adquiridos(53).

5.- CLÍNICA

La clínica que causará la isquemia cerebral va a depender del tamaño, de la zona cerebral y el vaso afecto así como de la etiología.

5.1.- Clasificación clínica de los AIT

Según el territorio afectado la clínica variará:

- A. AIT carotídeo: Se manifestará como pérdida de fuerza en extremidades izquierdas, disfunción sensitiva en extremidades izquierdas, disartria, amaurosis fugax en ojo derecho, hemianopsia homónima izquierda si afecta al lado derecho o como pérdida de fuerza en hemicuerpo derecho, disfunción sensitiva en hemicuerpo derecho, afasia, amaurosis fugax en ojo izquierdo, hemianopsia homónima derecha si afecta a el lado izquierdo.
- B. AIT vertebrobasilar: la afectación tanto motora como sensitiva puede ser uni o bilateral, a la que se añadirán síntomas visuales (ceguera binocular transitoria y hemianopsia homónima uni o bilateral, diplopía), trastornos del lenguaje (disartria) o diplopía.

5.2.- Clasificación clínica de los ictus isquémicos

La más extendida, por la correlación de la clínica con la neuroimagen y con la evolución natural de la enfermedad, es la propuesta en la por el Oxforshire Community Stroke Project (OCSP)(54)(55)(56), que diferencia 4 tipos de ictus:

Tabla 4. Clasificación OCSP

CLASIFICACIÓN TOPOGRÁFICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
<p>Infarto total de la circulación anterior o TACI (“<i>total anterior circulation infarction</i>”)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones extensas de los hemisferios cerebrales, con afectación tanto cortical como subcortical o profunda. Se caracteriza por la existencia de los tres criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Afectación de las funciones cerebrales corticales (afasia, discalculia o alteraciones visuoespaciales). - Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos de las tres partes (cara, extremidad superior y extremidad inferior) del hemicuerpo contralateral a la lesión cerebral. - Hemianopsia homónima, contralateral a la lesión cerebral. - Representan el 15-17% de todos los infartos cerebrales, y la lesión puede estar localizada en la arteria carótida interna (ACI) o en la primera porción de la arteria cerebral media (ACM). - El mecanismo embólico es claramente más frecuente que el aterotrombótico.
<p>Infarto parcial de la circulación anterior o PACI (“<i>partial anterior circulation infarction</i>”)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones más restringidas que las del TACI y son predominantemente corticales. Cumple alguno de los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Alteración de las funciones cerebrales corticales - Se cumplen dos de los tres criterios de TACI. - Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como infarto lacunar (LACI) (por ejemplo, monoparesia). - Tipo de infarto más frecuente (35%) - La embolia y la trombosis son los mecanismos patogénicos responsables de los PACI en una proporción similar.
<p>Infarto lacunar o LACI (“<i>lacunar</i>”)</p>	<p>Lesiones pequeñas y profundas</p>

infarction”)

Ausencia de alteración de funciones cerebrales superiores y de trastornos campimétricos. Requiere la presencia de un síndrome lacunar:

- Síndrome motor puro, que afecte al menos a dos de las tres partes del hemicuerpo contralateral (cara, brazo o pierna).
- Síndrome sensitivo puro que afecte al menos a dos de las tres partes del hemicuerpo contralateral.
- Síndrome sensitivo-motor que afecte al menos dos de las tres partes del hemicuerpo contralateral.
- Hemiparesia-ataxia ipsilateral (hemiparesia atáxica).
- Disartria-mano torpe.
- Movimientos anormales focales y agudos: hemicorea, hemibalismo, hemiparkinson.

Representan el 25% de todos los infartos
Lesión arterial en arterias perforantes lenticuloestriadas, tálamo-perforantes, tálamo-geniculadas y perforantes de la basilar.

Infarto de la circulación posterior o POCI (“posterior circulation infarction”)

Infartos del territorio vertebrobasilar.

Debe cumplir alguno de los criterios siguientes:

- Afectación ipsilateral de los nervios craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral
- Déficit motor y/o sensitivo bilateral.
- Trastornos oculomotores.
- Disfunción cerebelosa sin déficit ipsilateral de las vías largas
 - o Hemianopsia homónima aislada o ceguera cortical.

Representan el 25% de todos los infartos

Las arterias afectadas pueden ser las vertebrales, la basilar o cerebrales posteriores.

Figura 2. Infarto total de la circulación anterior o TACI (“total anterior circulation infarction”).
Tc craneal



Figura 3. Infarto parcial de la circulación anterior o PACI (“*partial anterior circulation infarction*”).Tc craneal

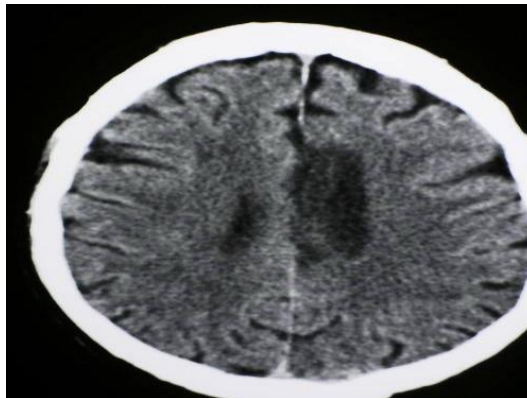


Figura 4. Infarto lacunar o LACI (“*lacunar infarction*”).Resonancia magnética

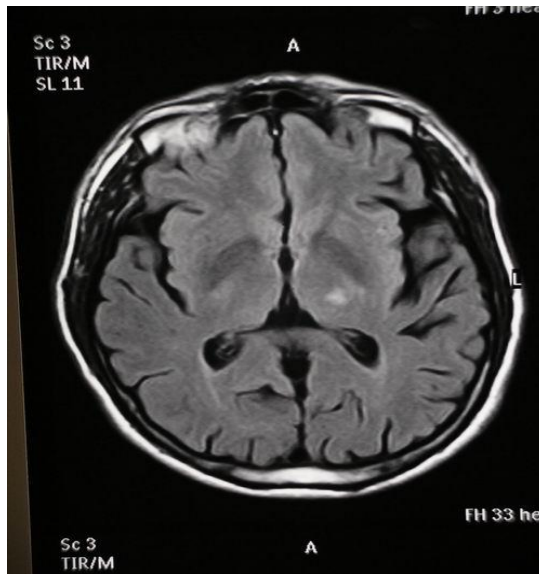
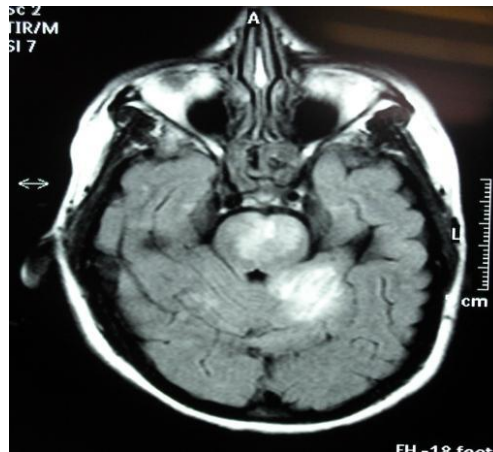


Figura 5. Infarto de la circulación posterior o POCI (“*posterior circulation infarction*”). Resonancia magnética.



6.- DIAGNÓSTICO

6.1.- Proceso diagnóstico

Si nos encontramos ante una clínica sugestiva de ictus debemos:

- 1) Confirmar el diagnóstico de ictus y descartar otras patologías que imiten la clínica
- 2) Establecer su tipología (isquémico o hemorrágico)
- 3) Localizar su topografía y extensión
- 4) Valorar el estado del sistema vascular
- 5) Conocer su etiología y patogenia.

Todo ello debe completarse en el menor tiempo posible.

Para ello nos basaremos en la historia clínica, la exploración física y neurológica y las exploraciones complementarias (con especial atención a las técnicas de neuroimagen).

Dentro de las exploraciones complementarias incluiremos una analítica general (incluyendo hemograma, coagulación y bioquímica básica) y la radiografía de tórax. Asimismo, realizaremos un electrocardiograma, dada la estrecha relación entre la patología cardíaca y el ictus, ya sea como causa del mismo (claro ejemplo es la fibrilación auricular) o ante el desarrollo de complicaciones secundarias(57).

6.2.- Neuroimagen

La neuroimagen es fundamental en la evaluación de los pacientes con un ictus, permitiendo diferenciar el ictus isquémico del hemorrágico, además de aquellas patologías que puedan simular dicha clínica. Esta diferenciación es fundamental antes de realizar cualquier tratamiento, pues este es totalmente contrapuesto según el tipo de ictus. Además, la neuroimagen avanzada nos puede ayudar a seleccionar a los pacientes para determinados tratamientos(58).

Entre las técnicas de neuroimagen disponible cabe citar:

6.2.1.- Tomografía computarizada craneal (TC)

Por su disponibilidad y rapidez de obtención, la TC craneal simple es el examen de primera elección.

Nos permitirá diferenciar un ictus isquémico del ictus hemorrágico, y descartar lesiones tales como tumores o hematomas subdurales, cuya clínica de presentación pueden ser idénticos a un ictus.

Aunque es posible que en las primeras horas de su presentación, el ictus isquémico se presente con un TC normal, el desarrollo tecnológico con una adquisición de imágenes cada vez superior, permite reconocer ya en esta primera fase signos precoces de infarto tales como:

- a). Hipodensidad focal en los ganglios de la base y en el córtex cerebral; estos territorios son los más sensibles a la isquemia debido a la existencia de vascularización terminal y falta de circulación colateral.
- b). Pérdida de la diferenciación entre sustancia gris y sustancia blanca.
- c). Borramiento de los surcos de la convexidad: expresión del efecto de masa producido por la presencia de edema cerebral focal.
- d). Signo de la arteria cerebral media hiperdensa, por la existencia de trombo o émbolo intravascular.

A pesar que el origen y significado de estos signos precoces es incierto(59), la presencia de una hipodensidad establecida en el TC simple debe contraindicar el tratamiento fibrinolítico, si no es posible realizar ningún otro estudio, pues refleja un tejido inviable(60).

Aún siendo la única prueba necesaria para tomar decisiones respecto al tratamiento de reperfusión dentro de la ventana terapéutica, presenta una serie de limitaciones tales como una escasa sensibilidad para la detección de tejido cerebral isquémico en las fases iniciales y la ausencia de capacidad para ofrecer información sobre la vasculatura cerebral.

Por ello, las modernas técnicas de neuroimagen avanzada (angioTC, TC perfusión cerebral y la resonancia magnética (RM) cerebral multimodal), complementan la información y ayudan en la toma de decisiones sobre el tratamiento, tras la valoración del tejido cerebral

potencialmente salvable(61).

6.2.2.- Angio – TC y TC de perfusión

La **angio-TC** craneal permite mediante la administración de contraste endovenoso y la realización de una TC multicorte, la visualización de vasculatura tanto intra como extracraneales. Este estudio vascular permite valorar la existencia o no de oclusión vascular, su localización así como el grado de circulación colateral.

En el caso de la HIC, nos permitirá conocer las posibles patologías causantes de la hemorragia (aneurismas, malformaciones arteriovenosas...), así como la existencia de extravasación de contraste, lo que se ha relacionado con el crecimiento del hematoma y con el pronóstico(62).

La **TC perfusión** se realiza tras la administración de contraste intravenoso (CIV), al mismo tiempo que se monitoriza su paso a través del lecho vascular. Gracias a la relación que existe entre la concentración y atenuación de contraste(63) y mediante las consolas de trabajo que aplican los algoritmos matemáticos, es posible obtener los mapas de perfusión cerebral. En estos mapas cuantificaremos(19):

- 1) Flujo sanguíneo cerebral -cerebral blood flow- (CBF): volumen de sangre atravesando una determinada zona cerebral por unidad de tiempo (se mide en mililitros de sangre por 100 gramos de tejido por minuto (ml/100g/min).
- 2) Volumen sanguíneo cerebral -cerebral blood volumen- (CBV): volumen total de sangre que contiene una determinada zona del cerebro (medido en mililitros de sangre por 100 gramos de tejido cerebral (ml/100g).
- 3) Tiempo hasta el pico -time to peak- (TTP): tiempo que transcurre desde el inicio de la inyección del trazador hasta que se obtiene el máximo cambio de señal (se mide en segundos)
- 4) Tiempo de tránsito medio - mean transient time- (MTT): tiempo medio que emplea la sangre desde la entrada arterial hasta la salida venosa (medida en segundos).
- 5) Permeabilidad vascular: Informa sobre la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE). El paso de contraste a través de la misma implicaría la rotura de la BHE.

La diferencia entre TTP y CBV nos permite valorar el tejido viable (lo que se conoce como mismatch)(64).

En el caso que el mismatch sea significativo, desde el punto de vista de la neuroimagen el paciente es candidato a tratamiento revascularizador; esto es de especial utilidad en los paciente con un tiempo de inicio de la clínica desconocido, ictus del despertar y aquellos que han superado la ventana para un tratamiento fibrinolítico endovascular.

6.2.3.- Resonancia magnética craneal (RM)

La RM convencional no ha demostrado mayor sensibilidad que la TC en la detección precoz de la isquemia cerebral(65), pues las secuencias estándar - T1, T2 o FLAIR – no detectan la isquemia aguda. Debido a esto, la RM convencional no debe considerarse una exploración de primera elección en el diagnóstico temprano de la isquemia cerebral.

Sin embargo la imagen en difusión ponderada (DWI), ha demostrado ser la técnica de neuroimagen más sensible y específica, incluso en fases muy tempranas (pocos minutos tras el inicio de síntoma), permitiendo identificar tanto el tamaño, como la localización, así como hacer una estimación del tiempo de evolución de la lesión(66).

La RM por perfusión (pRM) permite identificar la oclusión de una arteria, siendo aún más precoz que la DWI en la identificación de las lesiones isquémicas agudas, y permitiéndonos valorar el estado de la circulación colateral.

La RM multimodal, que combina estudios de difusión y perfusión, nos permite detectar diferencias entre el área isquémica detectada por ambas técnicas y tomar decisiones sobre la terapia de reperfusión en base a la viabilidad del tejido valorado a través del porcentaje de mismatch (67)(68).

Si comparamos con la TC, hay que destacar asimismo las limitaciones adicionales de la RM como son su mayor coste, una disponibilidad relativamente limitada, duración relativamente larga de la prueba, susceptibilidad a artefactos de movimiento, y contraindicaciones relativas al paciente (claustrofobia, marcapasos cardíacos o implantes de metal(69).

6.3.- Neurosonología

6.3.1.- Doppler/dúplex transcaneal

El Doppler/Dúplex transcraneal (DTC) mediante el efecto Doppler nos permite conocer la velocidad del flujo sanguíneo de las arterias intracraneales a través de diferentes ventanas óseas (temporal, occipital y orbitaria, principalmente), pudiendo obtener una información rápida, inmediata y de forma no invasiva sobre la existencia y localización de una oclusión o estenosis intracraneal. No sólo se trata de una técnica diagnóstica, sino que también nos permite monitorizar el efecto de los tratamientos fibrinolíticos y potenciar su efecto (70)(71).

De todos modos, no hay que olvidar dos de sus características que limitan su uso:

- a). Es una técnica operador dependiente
- b). Un 10-15% de pacientes no poseen una ventana adecuada, porcentaje que se incrementa entre las mujeres de mayor edad(72)

6.3.2.- Doppler de troncos supraaórticos

Su realización a todos los pacientes con ictus isquémico, permite valorar la vasculatura cervical (arteria carótida común, externa e interna) siendo posible detectar alteraciones del flujo en estenosis superiores al 50%.

Es una técnica no invasiva, de fácil realización y que permite una valoración hemodinámica de las lesiones, aunque se trata de una técnica explorador dependiente.

7.- TRATAMIENTO

7.1.- Cadena asistencial del ictus. Código Ictus

El ictus es una urgencia neurológica, lo que implica que la atención y evaluación del paciente con infarto cerebral deba realizarse de manera urgente, para alcanzar un diagnóstico precoz y aplicar el tratamiento adecuado que permita reducir tanto la mortalidad como las secuelas asociados al mismo(73)(74)

Este tipo de atención reduce tanto la mortalidad como las complicaciones intrahospitalarias, lo que conllevaba un incremento de los pacientes que eran independientes tras haber sufrido un ictus. Por lo tanto, la evaluación del paciente con ictus, debería llevarse a cabo por expertos en el manejo de esta patología como se pone de manifiesto en el trabajo de Álvarez Sabin y cols.(75).

Puesto que la mayoría de los pacientes con ictus precisan de ingreso hospitalario, todo paciente con clínica sugestiva, debería ser trasladado de manera inmediata a un centro hospitalario que disponga de los recursos para su tratamiento, lo que incluye un circuito y protocolos coordinados con los Sistemas de Emergencias Médicas (SEM) (76).

Por ello, se ha implantado en algunas regiones sanitarias y centros hospitalarios, un sistema denominado Código Ictus (CI), en el que mediante un protocolo de actuación consensuado, los SEM identifican a los pacientes con clínica sugestiva de ictus y los trasladan a los hospitales de referencia con el objetivo de recibir la valoración y el tratamiento de reperusión si son candidatos a él.

El Ministerio de Sanidad aprobó la “Estrategia Nacional en Ictus”(77), garantiza el Derecho de Equidad de todos los ciudadanos españoles a recibir una atención temprana y especializada en caso de sufrir un ictus.

7.2.- Unidades de Ictus (UI)

En 1996, la OMS y el *European Stroke Council* en la “Declaración de Helsinborg” afirmaban que la Unidad de Ictus (UI), entendiéndose como tal a la unidad específica de cuidados agudos no intensivos para el tratamiento del paciente con ictus, ofrecía el cuidado más efectivo de esta patología(78)

Varios estudios muestran que el ingreso en las UI, mejoran tanto la mortalidad como el resultado funcional (79)(80) si los comparamos respecto al ingreso en las unidades de hospitalización convencionales(81). Estas unidades presentan una mayor adherencia a los protocolos de tratamiento, detectando y tratando de manera precoz, las complicaciones propias de la patología(82)(83) gracias a que disponen de monitorización continua.

En los casos en los que no se dispone de una UI, se recomienda la atención por Equipos de Ictus, los cuales están integrados por un grupo multidisciplinario, coordinado por un neurólogo, y que dispone de protocolos de actuación consensuados.(84)

7.3.- Tratamiento del ictus en fase aguda

7.3.1.- Medidas generales

Existen una serie de cuidados generales en el paciente con ictus, que pueden prevenir las complicaciones y mejorar el pronóstico en cuanto a morbimortalidad a medio plazo. Los signos vitales y el estado neurológico del paciente deben ser examinados muy frecuentemente en las primeras 48 horas.

Los principales puntos a tener en cuenta, son:

- a) **Vía aérea:** Asegurar su permeabilidad, manteniendo una posición semiincorporada. En cuanto al aporte de oxígeno este sólo se recomienda si la SpO₂ <95% (74). En caso de coma o compromiso de la función respiratoria (como puede darse en un ictus vertebrobasilar), se recomienda proceder a la intubación orotraqueal y a ofrecer soporte ventilatorio(85)(86).
- b) **Tensión Arterial.** La HTA es un fenómeno recetivo durante la fase aguda del ictus, por lo que raramente precisa de tratamiento, reservándose este para aquellos pacientes

con TAs > 180 mmHg. o tensión arterial diastólica (TAd) >105 mmHg.(87). En el caso de tener que tratarla, se optará por fármacos de vida media corta y efecto predecible y no brusco

- c) Fiebre. Su presencia en la fase aguda se asocia a un peor pronóstico(87)149, lo que obliga a su tratamiento de manera agresiva a partir de los 37,5°C (88) ya sea con antitérmicos o medidas físicas, además de obviamente buscar y tratar el origen de la misma
- d) Hiperglicemia. Tanto en presencia o ausencia de diabetes(89), es común la hiperglicemia durante la fase aguda del ictus. Esta se ha relacionado con un peor pronóstico(90), por lo que se recomienda mantener la normoglicemia(91)y evitar las soluciones glucosadas, salvo si existe hipoglicemia. El estudio GLIAS(92), mostró que la hiperglicemia >155 mg/dl. en cualquier momento de la evolución se asocia con un peor pronóstico, por lo que se recomienda el tratamiento con insulina con glicemias >150 mg/dl. (93).
- e) Nutrición. Puesto que la nutrición puede estar comprometida debida a disfagia o bajo nivel de conciencia, y la desnutrición resultante aumenta el riesgo de aparición de complicaciones(94), se recomienda el inicio de alimentación en las primeras 48h, incluso mediante sonda nasogátrica si es preciso
- f) Movilidad y cuidado de la piel: Para evitar complicaciones ligadas a la misma como trombosis venosa profunda, úlceras por presión, debemos inciar la movilización en las primeras 24h. Además, de cara a mejorar la situación funcional al alta, se debe iniciar el proceso de rehabilitación de forma precoz(95).

7.3.2.- Tratamiento de reperfusión

En la fase aguda del ictus, las únicas medidas con beneficio son la atención especializada precoz, el ingreso en una UI, y el tratamiento de reperfusión (sistémico o endovascular).

Tratamiento fibrinolítico

Tras la publicación en el año 1995, del estudio National Institute of Neurological Disorders and Stroke NINDS, la FDA autorizó el uso de rtPA intravenoso (iv) para el tratamiento del ictus isquémico agudo a una dosis de 0.9 mg/Kg, en las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas, siguiendo los criterios de administración considerados en el ensayo clínico.

En Europa, la aprobación de su uso se condicionó a su administración dentro del registro SITSMOST(8), tras la publicación de los estudios ECASS I y ECASS II (5)(6). Los resultados de este registro permitió aprobar su uso en pacientes con una sintomatología inferior a las 3 horas de evolución.

Con posterioridad, el estudio ECASS-III (European Cooperative Acute Stroke Study)(9) demostró que la ventana terapéutica se podía extender hasta las 4,5 horas desde el inicio de los síntomas. Los beneficios del tratamiento fibrinolítico aumentan cuanto más precozmente se administra desde el inicio de los síntomas(77)(73)

A pesar que hasta un 30% de los pacientes afectos de un ictus isquémico, reúnen los criterios para recibir tratamiento fibrinolítico, menos de un 5% son tratados.

Tratamiento endovascular

La trombólisis al lograr la lisis del trombo que ocluye la arteria, se asocia a un beneficio 4 veces superior de lograr un buen resultado funcional y a una disminución de la mortalidad significativa (96) frente a aquellos pacientes en los que no se logra la recanalización.

Cuanto más proximal es el segmento de la arteria ocluida menor es el porcentaje de éxito de la recanalización tras administrar tratamiento fibrinolítico(97).

En aquellos casos en que existe una contraindicación para el tratamiento fibrinolítico sistémico (intervencionismo primario) o en aquellos en que el tratamiento fibrinolítico sistémico con rTPA

iv no ha sido exitoso (intervencionismo de rescate), es preciso la realización de tratamientos endovasculares invasivos (terapia intervencionista), para lograr la recanalización de la arteria.

La primera estrategia utilizada como terapia intervencionista, fue la trombólisis intraarterial, en la que el fibrinolítico se administraba directamente en el trombo a través de un acceso arterial femoral; su tasa de éxito es claramente tiempo dependiente.

Cuando el procedimiento intraarterial, se realiza tras fracasar la administración de un tratamiento sistémico se habla de tratamiento trombolítico combinado iv/ia, se conoce como trombólisis intraarterial de intervencionismo de rescate; esta técnica se asocia a tasa superiores tanto de recanalización (87% vs 52%) como de situación favorable funcional a los 3 meses (57% vs 44%) si lo comparamos con la estrategia de trombolisis sistémica aislada(98)

Dentro de la terapia intervencionista encontramos también la trombectomía mecánica, en la que se procede a la rotura mecánica del trombo mediante diversos dispositivos. Ésta técnica se puede realizar tanto de forma primaria como tras la administración de tratamiento fibrinolítico sistémico, y consiguen unas tasas de recanalización mayor (80-90%) y de forma más precoz. Además de este mayor porcentaje de recanalización y su seguridad, estudios recientes han demostrado un aumento en el nivel de independencia funcional (99)(100)(101)

8.- IMPLANTACION DEL CÓDIGO ICTUS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MUTUA TERRASSA:

La Agencia Europea del Medicamento aprobó en Junio de 2002 la administración del activador del tPA para el tratamiento del ictus isquémico de menos de tres horas de evolución, condicionado a la realización de un registro europeo para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en las condiciones de la práctica clínica habitual. Este estudio se denominó SITS-MOST(8) (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: a Multinational Multicentre Monitoring Study of Safety and Efficacy of Thrombolysis in Stroke*), que finalizó en Abril de 2006. Además de este registro, la Agencia Europea del Medicamento propuso también la realización de un ensayo clínico, el ECASS-III(9), para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento aplicado entre las 3 y las 4.5 horas de iniciado el cuadro clínico. En el registro SITS-MOST participaron tanto hospitales con experiencia previa en trombolisis, como centros sin experiencia previa con el fármaco.

En el año 2004 el Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya fijó la patología cerebrovascular como una de sus prioridades, dando lugar al nacimiento del Pla Director de Malaltia Cerebrovascular de Catalunya (PDMVC)(102).

El PDMVC tiene como misión definir los niveles organizativos, el papel de cada uno y su coordinación, con el objetivo de mejorar la atención a los pacientes afectados de un ictus. Por ello, en el 2005, elaboró un modelo organizativo para la atención de estos pacientes llamado Código Ictus, que desde mayo de 2006 da cobertura a todo el territorio.

El Hospital Universitario Mutua Terrassa desde el 2006 es centro de referencia de ictus (CRI) para el tratamiento trombolítico con rtPA en el área sanitaria del Vallés Occidental Oest.

Dispone durante 24 horas al día, 365 días al año, de TC craneal, neurocirujano de guardia, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y equipo multidisciplinar de Ictus que en horario laboral incluye neurólogo experto en patología cerebrovascular.

El hospital carecía de experiencia previa en el tratamiento trombolítico y de una organización interna que facilitase la aplicación del mismo, aunque sí tenía experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con ictus agudo.

8.1.- Formación del Equipo Multidisciplinario de Código Ictus:

En el año 2005 se creó un Equipo Multidisciplinario de Código Ictus cuyo objetivo era la adaptación a nuestro centro hospitalario de los protocolos existentes según SITS-MOST, diseñando una Guía de Práctica Clínica junto con una Trayectoria Clínica médico-enfermería que facilitase su aplicación de forma eficaz, efectiva y segura. El Equipo Multidisciplinario de Código Ictus lo componían un responsable de cada Servicio implicado .

Se creó un programa de aprendizaje, que incluyó la formación del Equipo Multidisciplinario de Código Ictus en cursos específicos de manejo de trombolisis intravenosa.

El programa formativo incluía:

- Programas específicos de formación según SITS-MOST.
- Sesiones clínicas con el Servicio de Neurología.
- Elaboración de los protocolos y publicación en la intranet corporativa.
- Elaboración, diseño e impresión de la Trayectoria Clínica.
- Adaptación a nuestro centro de los protocolos de American Heart Association, la escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) (www.strokeassociation.org/nihss) y escala de Rankin.

8.2.- Formación de otros especialistas

Fue necesario el desarrollo, por parte del Equipo Multidisciplinario, de un programa intrahospitalario de formación en trombolisis, que incluyó:

1. Realización de sesiones clínicas y talleres en el Servicio de Urgencias, Servicio de Medicina Interna y Servicio de Cuidados Intensivos, incluyendo tanto médicos adjuntos, médicos internos residentes y enfermería de cada área. .
2. Sesión clínica general de divulgación a todos los médicos del hospital.
3. Implantación del protocolo fue consensuado con la UCI, lugar donde se realizaría la administración del trombolítico y donde premanecerían ingresados los pacientes durante las primeras 24 horas.
4. Implantación del protocolo fue consensuado con Urgencias, lugar de recepción del paciente en los CI activados extrahospitalariamente y lugar de detección y activación del CI en la mayor parte de las activaciones intrahospitalarias.

9.- IMPLANTACIÓN DEL PROGRAMA DE TROMBOLISIS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI MUTUA TERRASSA.

9.1.- Código Ictus Extrahospitalario (CIE)

Con el fin de aprovechar el máximo potencial del tratamiento trombolítico del ictus en fase aguda, es imprescindible una adecuada comunicación entre los hospitales en los que se lleva a cabo dicho tratamiento y los servicios de emergencias extrahospitalarias, utilizando protocolos de atención urgente y transporte inmediato, que aseguren el traslado de los pacientes candidatos a recibir el tratamiento, en el menor tiempo posible.

Estos protocolos incluyen: a) valoración y selección rápida del paciente; b) comunicación prehospitalaria con el personal implicado en el hospital y c) estabilización médica en ruta.

En Enero de 2006, el Hospital Universitario Mutua Terrassa se adhirió al acuerdo existente entre el Servicio de Emergencias Médicas (SEM) y los servicios de Neurología de aquellos hospitales que realizaban trombolisis consistente en un protocolo terapéutico y de traslado para su aplicación en pacientes atendidos por el SEM con la sospecha de ictus, denominado "Código Ictus".

Mediante llamada telefónica al médico del Nivel II de Urgencias, se prealertaba de la llegada al Servicio de Urgencias de un paciente con sospecha de ictus agudo. Éste procede a la activación intrahospitalaria del Equipo Multidisciplinario de Código Ictus.

9.2.- Código Ictus Intrahospitalario

La aplicación del tratamiento trombolítico en el ictus requiere una adecuada organización intrahospitalaria para mejorar el proceso de diagnóstico urgente y acortar los tiempos de atención y decisión de tratamiento. Para ello es necesario el trabajo multidisciplinar y colaborativo de los médicos de las especialidades implicadas en la atención del paciente con ictus (Urgencias, Neurología, Radiología, Medicina Intensiva), de acuerdo a protocolos de actuación conjunta y guías de práctica clínica previamente consensuados.

Surge así el **Código Ictus intrahospitalario**, con aviso al Equipo Multidisciplinario ante cualquier paciente con sospecha de ictus que pueda ser tratado con rtPA.

9.3.- Criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento. Anexo 1.

9.4.- Aplicación del tratamiento

El protocolo de tratamiento se ajusta a lo recomendado internacionalmente en las guías de práctica clínica e incluye:

- Realización de una historia clínica y exploración sistémica y neurológica regladas. Para la cuantificación del déficit neurológico antes y después del tratamiento, se utiliza la escala de ictus del National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (**Anexo 2**), en la cual, a mayor puntuación, mayor es la gravedad del ictus .
- Determinación basal y monitorización continua de las constantes vitales (saturación de oxígeno, temperatura, TA y frecuencia cardiaca) y obtención previa al tratamiento de analítica (hemograma, función renal, glucemia, iones, hemostasia) y TC craneal.

Una vez verificados los criterios de inclusión y exclusión, el EMCI establece la indicación de tratamiento.

En la fase inicial de su implantación, se solicitaba consentimiento informado por parte del paciente o familiar directo.

Posteriormente se procede a la administración del fármaco: t-PA (Actylise® Boehringer-Ingelheim).

La dosis administrada es de 0.9 mg/Kg, con un máximo de 90 mg (10% en bolo en un minuto; la dosis restante se administra a lo largo de 60 minutos mediante una bomba de infusión). Durante la infusión, se evalúa la función neurológica cada 15 minutos, y en caso de empeoramiento neurológico de más de 4 puntos en la escala NIHSS, se debe detener la infusión y solicitar una TC craneal urgente. Si ésta descarta la presencia de sangrado se reinicia la infusión hasta su finalización.

La TA debe ser inferior a 180/105 mmHg. antes de iniciar la infusión, y mantenerse dentro de límites adecuados durante la misma. Se monitoriza cada 15 minutos durante la infusión del rtPA y la primera hora tras la misma y luego cada 30 minutos durante las 6 horas siguientes y cada hora, hasta completar 24 horas. En caso necesario, se administrarán hipotensores vía iv (según el protocolo de TA que se muestra en el **Anexo 3**).

Se realiza nueva valoración neurológica, con cálculo del NIHSS a las dos horas, y posteriormente a las 12 y 24 horas, o antes, si fuese necesario por empeoramiento. En este ventana de tiempo, además, se realiza una TC craneal para comprobar la extensión del infarto y la existencia de posibles complicaciones hemorrágicas.

9.5.- Seguimiento del tratamiento. Primeras 24 horas

9.5.1.- Ingreso en UCI

En caso de que el paciente sea, tributario de recibir tratamiento fibrinolítico, se trasladará de forma inmediata al Servicio de Medicina Intensiva, donde se proseguirá con el tratamiento, según el protocolo establecido (Anexo 4), que se ya se habrá iniciado en la sala de radiología (bolo) para no demorar el inicio del mismo.

En caso de no disponibilidad inmediata de cama en UCI el paciente permanecerá en un box de urgencias con monitorización y con enfermería entrenada y disponible suficientemente para los cuidados que requiera del paciente. El paciente estará a cargo del Médico de Urgencias, con la presencia física del neurólogo (en horario laboral) y la colaboración estrecha del intensivista. Tan pronto sea posible su ubicación en el Servicio de Medicina Intensiva, se procederá al traslado e ingreso en este Servicio..

Durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, el paciente permanecerá bajo la supervisión del médico intensivista en estrecha colaboración del servicio de Neurología. Transcurridas 24 horas desde la finalización del tratamiento trombolítico, se realizará una prueba de imagen, y en caso de no existir complicaciones ligadas al tratamiento y si el paciente permanece estable, es trasladado a la unidad funcional de ictus, donde permanecerá bajo la supervisión del servicio de Neurología hasta el momento del alta.

La Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Mutua de Terrassa, se encuentra ubicada en la cuarta planta del Edificio Torre Hospital y dispone de 12 camas. A su ingreso, los pacientes

serán monitorizados mediante pulsioximetría, electrocardiográfica continua, así como toma de TA no invasiva. Además, se dispone de equipo para la realización de DTC y dúplex de troncos supraaórticos. La supervisión de la trombolisis corresponderá al médico intensivista de guardia, con la colaboración del neurólogo durante su presencia en el hospital. El personal de enfermería (con un ratio de enfermería/camas 1:2) ha sido entrenado en el conocimiento de la semiología neurológica, valoración de la escala canadiense y posee capacidad para la detección temprana de complicaciones.

Tras las primeras 24 horas de estancia en UCI, permaneciendo clínicamente estable y habiéndose descartado complicaciones ligadas al tratamiento fibrinolítico, se procede al alta de la unidad para proseguir con el proceso diagnóstico, terapéutico y rehabilitador ya iniciado.

9.5.2.- Tratamiento en las primeras 24 horas

Las medidas terapéuticas en las primeras 24 horas post-trombolisis incluyen:

1. Reposo absoluto en cama.
2. Dieta absoluta.
3. Mantener dos vías canalizadas.
4. Evitar la colocación de sonda vesical o nasogástrica, salvo estricta necesidad, por el riesgo de complicaciones hemorrágicas.
5. Sueroterapia:
 - a) Suero salino (1500 - 2000 cc/día) con 15 miliequivalentes (mEq) de cloruro potásico (ClK) en cada suero. No debe administrarse suero glucosado o isoplasmal.
 - b) En pacientes diabéticos: suero salino (1000 cc/día) + suero glucosado (1000 cc) "en Y", con 10 mEq de ClK en cada suero.
6. Medicación:
 - a) Omeprazol 1 ampolla/24 horas iv.
 - b) Evitar la administración de heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes orales o antiagregantes en las primeras 24 horas hasta la realización de prueba de neuroimagen post fibrinólisis.
 - c) Medicación antihipertensiva que precise (labetalol, urapidil, nitroprusiato), según el protocolo de TA (**Anexo 3**).
 - d) Insulina rápida si glucemia > 150 mg/dl.

e) Medicación habitual del paciente (sólo la imprescindible).

Tras la TC craneal de las 24 horas, se ajustará el tratamiento en función de la situación clínica del paciente, iniciando el tratamiento antitrombótico y la profilaxis de TVP.

9.6.- Complicaciones y su tratamiento

9.6.1.- Complicaciones neurológicas

A. Hemorragia intracraneal

Las complicaciones hemorrágicas, y en concreto, la hemorragia cerebral sintomática (considerando como tal, aquella que produce un incremento de 4 ó más puntos en la escala NIHSS, con respecto a la puntuación inicial), constituyen el principal riesgo del tratamiento con rtPA.

La evaluación clínica y los controles radiológicos con TC craneal, permiten diferenciar varios tipos de hemorragias:

1. Infarto hemorrágico tipo 1 (IH-1): pequeño sangrado petequiral en los márgenes del infarto. No precisa tratamiento.
2. Infarto hemorrágico tipo 2 (IH-2): sangrado petequiral más confluyente dentro del área infartada, sin efecto de masa. No precisa tratamiento.
3. Hematoma parenquimatoso tipo 1 (HP-1): hematoma que ocupa menos de un 30% del área infartada. Existe efecto de masa y puede haber deterioro clínico, pero más en relación con el gran infarto existente que con la hemorragia. Se debe tratar con medidas antiedema, pero no se debe revertir la trombolisis.
4. Hematoma parenquimatoso tipo 2 (HP-2): gran hematoma (más del 30%) del área infartada, con importante efecto masa. El deterioro clínico es debido al hematoma, por lo que se revertirá el tratamiento trombolítico.
5. Hematoma parenquimatoso remoto tipo 1 (HPr-1): cualquier hematoma que ocurra fuera del área infartada y que no produzca síntomas. No debe tratarse.
6. Hematoma parenquimatoso remoto tipo 2 (HPr-2): cualquier hematoma que ocurra fuera del área infartada y que produzca síntomas. El deterioro clínico es debido al hematoma, por tanto, se revertirá el tratamiento trombolítico.

El tratamiento de la hemorragia cerebral sintomática por rtPA incluye según nuestro protocolo intrahospitalario:

1. Aviso al neurocirujano
2. Administración inmediata de Fibrinógeno 1-2 viales de 1 gramo. Se pueden administrar los 2 viales a la vez (cada uno por una vía) o sucesivamente. La dosis máxima será de 2-3 gramos/día.

B. Progresión del infarto/reoclusión arterial.

La reoclusión arterial, que consiste en una nueva oclusión en una arteria previamente recanalizada, conlleva un empeoramiento clínico en la mitad de los pacientes y un peor pronóstico funcional(103).

Se ha observado, además, que la reoclusión es un fenómeno precoz tras el tratamiento trombolítico, ocurriendo más frecuentemente en pacientes con una recanalización parcial((97).

Por todo ello, es importante conocer los factores que pueden predisponer a la aparición de la reoclusión arterial, con el fin de desarrollar estrategias profilácticas que contribuyan a prevenir esta importante complicación del tratamiento trombolítico.

9.6.2.- Complicaciones sistémicas

A. Hipertensión arterial.

En todos los pacientes con ictus que reciban tratamiento trombolítico ingresados en la UCI se monitorizará la TA cada 15 minutos durante las primeras dos horas (durante la infusión y la hora siguiente) y cada 30 minutos durante las 6 horas siguientes. Posteriormente, el control será horario. En caso de cifras de TA > 180/105 mmHg o bien < 100/60 mmHg, la PA se monitoriza cada 15 minutos hasta su normalización dentro de estos límites.

El tratamiento de la HTA en la fase aguda (primeras 24-48 horas o hasta la estabilización clínica y hemodinámica), se realiza según el protocolo que se muestra en el **Anexo 4**.

Una vez superada la fase aguda y estabilizado el paciente, se procederá a iniciar tratamiento en aquellos pacientes que lo precisen (cifras mantenidas de TA > 135/85 mmHg ó > 130/80 mmHg. en pacientes con antecedentes previos de HTA y DM o nefropatía).

En pacientes con estenosis carotídea bilateral severa, se debe reducir la TA muy cuidadosamente y de forma lenta.

Para el tratamiento a largo plazo, se consideran de elección los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), solos o en combinación con diuréticos.

B. Fiebre e infecciones.

En caso de fiebre o sospecha de infección, se aplica el protocolo de hipertermia y se administra tratamiento antibiótico si procede de acuerdo con el foco posible de la infección y los protocolos de tratamiento del hospital.

C. Hiperglucemia

En todos los pacientes la glucemia será monitorizada cada 6 horas (cada 4 horas si el paciente presentase hiperglucemia al ingreso), al menos durante las primeras 24 horas, pudiendo reducirse esta frecuencia en caso de normalidad de las cifras en los sucesivos días de ingreso.

En caso de cifras de glucemia capilar por encima de 250 mg/dl o por debajo de 60 mg/dl,

la glucemia se monitorizará de forma horaria hasta su normalización. Deben evitarse los sueros glucosados en las primeras 24 horas (excepto en pacientes diabéticos) y para el control de la glucemia se emplean pautas de insulina rápida mientras el paciente esté en dieta absoluta (no se recomienda mantener la dieta absoluta más de 24-48 horas). Se emplearán las pautas de insulina según protocolo de insulinización en UCI.

10. GESTIÓN EFICIENTE DEL CÓDIGO ICTUS. LEAN MANAGEMENT Y AMFE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

Con una adecuada coordinación entre los diferentes niveles asistenciales, la formación específica en ictus de los profesionales sanitarios y un control de calidad adecuado y estricto, el Hospital consiguió resultados homologables a los de cualquier otro Centro de Referencia de Ictus (CRI) en el periodo 2006-2010. A partir de ese año, el Hospital HUMT ha afrontado el reto de mejorar la excelencia en la gestión del Código Ictus mediante la utilización del Lean Management y el AMFE

El Lean Management busca acercar y encajar los engranajes de todos los agentes de un proceso, de forma que funcione de la forma más eficaz y eficiente. Analiza, detecta y elimina todos aquellos puntos que suponen una traba al proceso. Mediante un análisis pormenorizado, detecta y soluciona fallos, permitiendo así la mejora del proceso, involucrando a todos los agentes implicados

Del mismo modo, permite realizar una comparativa con los resultados de un período anterior y comprobar así los efectos que han producido los cambios realizados.

El Lean Management fomenta el trabajo en equipo ya que todos los profesionales que participan, se reconocen como parte importante del proceso y que su trabajo es fundamental para el resultado del mismo.

El Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE), es un procedimiento que permite identificar fallos en productos, procesos y sistemas, así como evaluar y clasificar de manera objetiva sus efectos y causas, para de esta forma, evitar su recurrencia y poder prevenirlos. Permite múltiples revisiones, observaciones y calificaciones. Se trata pues de una herramienta de gran valor para llevar a cabo acciones de prevención, corrección, mejora, capacitación y formación del personal en temas relacionados con los equipos y los procesos.

Así, se han desplegado las siguientes actuaciones:

- Formación continua del personal y constitución de grupos de trabajo.
- Reorganización del circuito hospitalario basada en el Value Stream Mapping.
- Aplicación del método de las 5S, A3 y estandarización para introducir cambios en el protocolo de actuación (preaviso, triaje, activación, atención y traslado, trayectoria clínica, distribución de tareas) y creación de nuevas herramientas (toolkit, perfil informatizado).
- Establecimiento de avisos y listas de comprobación basados en el AMFE.
- Rápida obtención e interpretación de resultados analíticos y del TC (Tomografía Computerizada) y administración del Activador Tisular del Plasminógeno (rTPA).
- Este conjunto de actuaciones ha conseguido centrar aún más la atención en el paciente y una mayor implicación de los profesionales, lo que ha permitido incrementar la continuidad asistencial, acelerar el flujo del proceso, reducir los tiempos de latencia y evitar duplicidades y costes innecesarios optimizando los niveles de eficacia, eficiencia y satisfacción tanto de los pacientes como de los profesionales.

Este conjunto de actuaciones ha conseguido centrar aún más la atención en el paciente y una mayor implicación de los profesionales, lo que ha permitido incrementar la continuidad asistencial, acelerar el flujo del proceso, reducir los tiempos de latencia y evitar duplicidades y costes innecesarios optimizando los niveles de eficacia, eficiencia y satisfacción tanto de los pacientes como de los profesionales.

En 2010 el Código Ictus estaba ya plenamente implantado en el HUMT, habiendo conseguido resultados dentro de los estándares de calidad establecidos por el Pla Director de Malaltia Cerebrovascular de Catalunya y las guías de práctica clínica..

En 2011, el Hospital se propuso innovar y conseguir resultados excelentes como CRI incorporando la metodología Lean y el Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) en el proceso asistencial del Código Ictus, con objeto todo ello de mejorar la eficacia y seguridad.

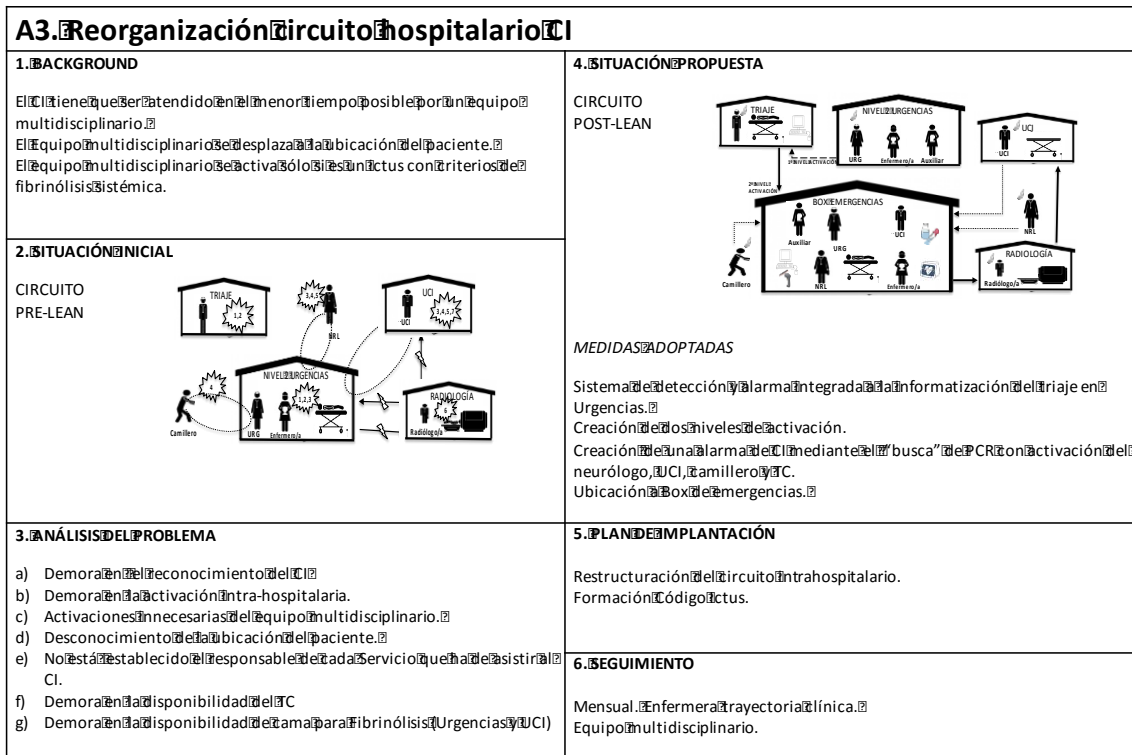
Mediante el análisis Lean se describieron las áreas de ineficiencia y el AMFE detectó riesgos potenciales. Analizados los resultados, se realizaron los cambios sugeridos por ambas metodologías.

Gracias a la aplicación del AMFE en el Código Ictus del Hospital se ha podido realizar un mapa de riesgos y un análisis exhaustivo de los fallos potenciales y sus causas asociadas, lo que ha permitido detectar posibles errores asistenciales e introducir mejoras y acciones

correctoras que los previenen, detectan y evitan, ofreciendo así la máxima seguridad a los pacientes atendidos.

El proyecto se lanzó, siguiendo las fases que se describen a continuación:

1. **Formación exhaustiva a todos los profesionales** implicados en las Guías de Práctica Clínica y los nuevos circuitos de atención al ictus: educación grupal e individual, multidisciplinaria e intersectorial. En concreto, se han desplegado programas de docencia/información realizados simultáneamente en los Servicios de Urgencias, Medicina Intensiva, Neurología y Medicina Interna, tanto entre el personal facultativo como de enfermería, celadores y técnicos de radiodiagnóstico.
2. **Creación de un grupo de trabajo** y formación en liderazgo, coordinación y evaluación continuada.
3. Elaboración de **materiales de apoyo** para los profesionales y los pacientes.
4. Preaviso al CRI: Se optimizó la **notificación extrahospitalaria** con el Servicio de Emergencias Médica (SEM). El hospital receptor pone en marcha el procedimiento intrahospitalario derivado de la activación del CI con la preparación de los procesos diagnósticos y terapéuticos que serán utilizados.
5. Rápido Protocolo de **Triaje**: Se integró un sistema de detección y alarma en el sistema informático de triaje del área de urgencias.
6. **Activación** inmediata del “Equipo Multidisciplinario de Ictus”: Notificación inmediata del Equipo de Ictus a través de busca (móvil de emergencias para Neurología, UCI, TC, Celadores).
7. **Reorganización del circuito hospitalario basado en el Value Stream Map** del Análisis Lean. Nueva ubicación del paciente en el BOX de emergencias y, si se produce la activación extrahospitalaria, transporte directo a la mesa de TC (*ver fig 6*).



Fig

Figura 6. Herramienta A3 de la Reorganización del circuito hospitalario

8. **Re-diseño de la Trayectoria Clínica Multidisciplinaria:** Árbol de decisiones, algoritmos, tablas y nomogramas, escalas (NIH Stroke Scale).

9. **Alarmas y Listas de Comprobación** (criterios de inclusión y exclusión clínicos, analíticos o tomográficos) basados en el Índice de Prioridad de Riesgo (IPR) del Análisis Modal de Fallos y Efectos -**AMFE**- (ver fig 7)

10. **Toolkit:** Todo lo necesario ya está preparado para evitar retrasos y errores (ver fig 8)

Proceso/ Técnica/ Procedimiento	Potencial Modo Fallo	Potencial Efecto/s Fallo	Severidad	Causa/s o Mecanismo/s potenciales del Fallo	Ocurrencia	Controles Actuales	Detección	N.I.P.R.	Acción/es Recomendadas
Monitorización. Control TA	Administración rTPA con TA > 185/90	Sangrado	8	Incorrecta monitorización. No detección. No registro. No comunicación. Falta de formación	5	Ninguno	4	160	Arbol de decisiones/Algoritmo/Checklist. Establecimiento de tareas dentro del equipo multidisciplinario.
Administración del rTPA	Administración de una dosis incorrecta rTPA	Sangrado/Dosis ineficaz	8	Cálculo incorrecto, peso mal estimado.	4	Ninguno	5	160	Nomograma, verificación peso.

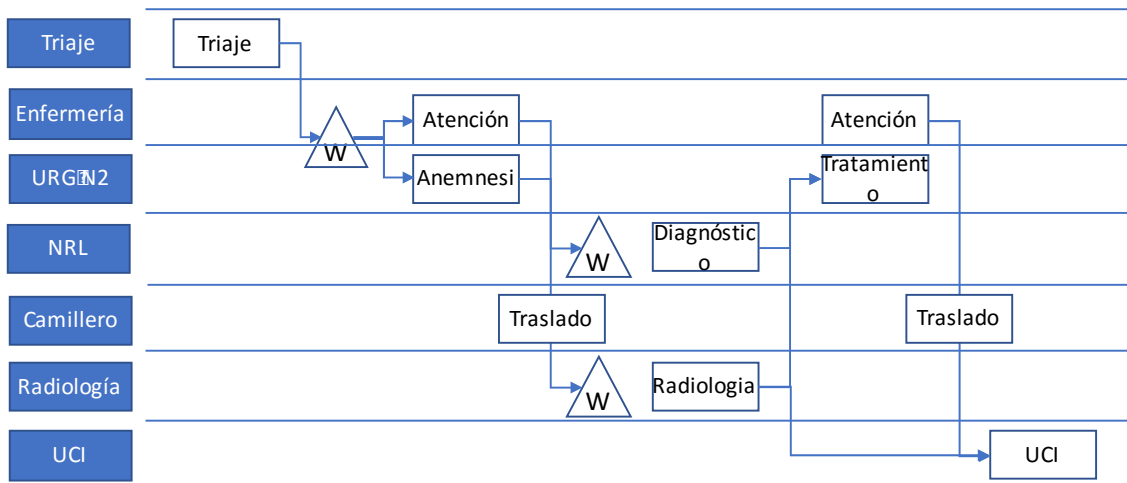
Figura 7. Extracto del AMFE



Figura 8. Kit de documentación, material sanitario y otras herramientas

11. **Perfil informatizado** específico para Código Ictus con generación de solicitud urgente de analítica y TC craneal mediante lectura de código de barras.
12. **Distribución de tareas** bien establecida mediante el Value Stream Map (figura 9):
Quién, Cuándo, Dónde y Cómo:
 - a. El Auxiliar monitoriza y transporta la muestra de sangre al laboratorio.
 - b. La Enfermera realiza acceso vascular y toma de muestra de sangre, constantes vitales y estimación del peso.
 - c. El Médico de urgencias revisa la historia clínica, solicita e imprime la petición de las pruebas complementarias, apunta el tiempo de inicio de los síntomas.
 - d. UCI/Neurología realiza exploración física y puntuación en la escala NIH. Establece el diagnóstico definitivo y la indicación de fibrinólisis endovenosa.

VSM Inicial



VSM Propuesto

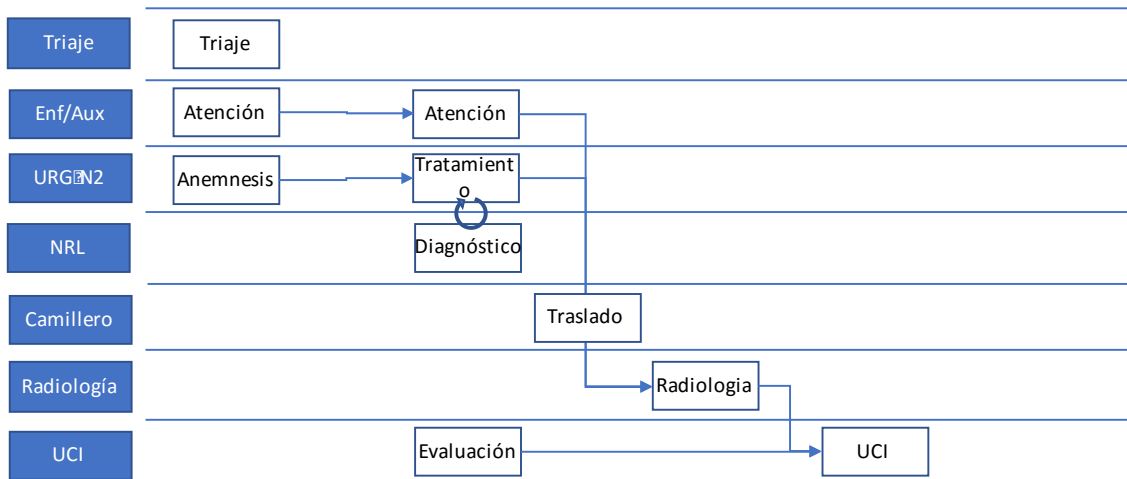


Figura 9. Reorganización basada en el Value Stream Map del circuito hospitalario

13. **Rápida obtención de resultado analítico:** entrega en mano del auxiliar al técnico de laboratorio y comunicación inmediata del resultado mediante llamada a busca de neurólogo/UCI.
14. **Rápida interpretación del TC:** Aviso para disponibilidad inmediata de mesa de TC y valoración inmediata de las imágenes por radiólogo (presencialmente en horario laboral o por tele-radiología fuera del horario laboral).
15. **Se administra bolus de rTPA en mesa TC.**

Tras un período de aprendizaje y estabilización del nuevo circuito intra-hospitalario de asistencia al Código Ictus, el programa está plenamente implantado en el HUMT.

11.- REGISTRO DE PACIENTES

En el periodo 2006-2010 el protocolo de tratamiento se aplicó de acuerdo con los criterios del registro SITS-MOST.

A partir del año 2010, los criterios de inclusión fueron modificados (ventana terapéutica hasta 4,5 horas, sin límite de edad ni NIHSS en el tratamiento, en base a los resultados de los nuevos estudios publicados(104)(9).

11.1.- Registro prospectivo de pacientes tratados con t-PA. Base de datos

Se realizó un registro prospectivo, mediante base de datos ACCESS de todos los pacientes con ictus agudo tratados con t-PA en el Hospital Universitario Mutua de Terrassa en el período comprendido entre Enero de 2006 y Diciembre de 2015. Las variables recogidas en dicho registro, incluyen:

1. Datos demográficos: edad y sexo.
2. Factores de riesgo vascular: HTA, DM, dislipemia, FA, historia previa o actual de tabaquismo y antecedentes de ictus previo.
3. Glucemia capilar (mg/dl) y PAs previos al inicio del tratamiento trombolítico.
4. Gravedad del ictus, cuantificada según la puntuación basal o pre-tratamiento en la escala NIHSS.
5. Antecedentes de tratamiento antiagregante o anticoagulante previos.
6. Etiología del ictus, según la clasificación del GEECV de la SEN:
 - Cardioembólico
 - Aterotrombótico
 - Lacunar
 - Ictus de causa inusual
 - Ictus de causa indeterminada

7. Localización del ictus:

- Territorio anterior
- Territorio vertebrobasilar

8. Activación o no del CIE

9. Tiempos de actuación extra e intrahospitalarios (en minutos):

- Tiempo de llegada al hospital desde el inicio de los síntomas.
- Tiempo “puerta-TC”: desde la llegada al hospital hasta la realización de la TC craneal.
- Tiempo “puerta-aguja”: desde la llegada al hospital hasta el inicio del tratamiento.
- Tiempo al tratamiento: tiempo total desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del tratamiento.

A los pacientes que sufrieron el ictus dentro del hospital (ictus intrahospitalario), se les asignó un tiempo de llegada de 0 minutos y por tanto, el tiempo hasta la realización de la TC y el tiempo al tratamiento son iguales a los tiempos puerta-TC y puerta-aguja, respectivamente.

10. Variables de seguridad del tratamiento:

- a. Transformación hemorrágica.
- b. Transformación hemorrágica sintomática (considerando como tal aquella que produce un deterioro neurológico igual o superior a 4 puntos en la escala NIHSS).
- c. Mortalidad a los 3 meses del tratamiento

11. Variables de eficacia del tratamiento y evolución:

- a. Mejoría significativa precoz, definida como la disminución de 4 puntos o más en la escala NIHSS a las 24 horas y al séptimo día post-tratamiento, o la

recuperación completa, definida por una puntuación en la NIHSS de 0.

- b. Situación funcional a los 3 meses del tratamiento, según la eRm (**Anexo 5**), considerando como pacientes independientes aquellos con una puntuación eRm < 2.

12. Otros: edema cerebral, realización del tratamiento en horario laboral.

13. Datos identificativos del médico y enfermera de cada servicio que llevaron a cabo la trombolisis.

12. HIPÓTESIS

El tratamiento de reperfusión cerebral endovenoso en la fase hiperaguda de un ictus isquémico es factible y seguro en un Servicio de Medicina Intensiva mediante un protocolo a través de una trayectoria clínica, previamente elaborado con la colaboración de todos los servicios implicados en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Objetivos

1. Descripción de la población afecta de un ictus isquémico y tratada mediante fibrinólisis endovenosa en las primeras 3-4.5 horas del inicio de los síntomas.
2. Análisis de los factores que influyen en los tiempos de latencia y las variables de eficacia y seguridad.
3. Descripción y comparación de las poblaciones afectas de ictus isquémico y tratadas con rtPA i.v. en las primeras 3 y 4.5 horas desde el inicio de la clínica (periodos pre y post ECAS III).
4. Comparación de la población tratada en las primeras 4.5 horas y de las variables de eficacia y seguridad con las del registro SITS-MOST.

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa estadístico SPSS Statistics v. 17.0.

Para el análisis descriptivo se han realizado tablas de frecuencia en las variables categóricas o de tipo nominal, y medidas de tendencia central y dispersión cuando las variables eran continuas. Así, las variables discretas se han expresado en número de casos (porcentaje) y las continuas en media±desviación estándar. Las variables numéricas cuyas distribuciones no cumplían criterios de normalidad (comprobado mediante Q-Q plot), se expresaron como mediana (rango intercuartílico).

Para evaluar las posibles diferencias existentes entre las características de los pacientes y los 2 periodos de valoración (2006-2009 vs. 2010-2015) así como la comparación con el pronóstico de los pacientes, se realizó la prueba ji-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher en variables categóricas, el test ji-cuadrado de tendencia lineal en variables ordinales y el test de la t de Student en variables continuas, excepto en el caso de que éstas no cumplieran criterios de normalidad, realizándose entonces la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. Asimismo, se realizaron análisis multivariantes mediante modelos de regresión logística para establecer las variables asociadas de forma independiente a un peor pronóstico y una mayor mortalidad.

Las características asociadas a los tiempos de latencia se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson en la comparación con variables continuas, el coeficiente de Spearman en variables numéricas tipo escala, el test de la t de Student en variables dicotómicas y el análisis de la varianza (ANOVA) en variables categóricas con más de 2 grupos. Para establecer las variables asociadas de forma independiente a los diferentes tiempos se realizaron modelos de regresión lineal múltiple por el método de pasos hacia delante.

Todas las comparaciones se realizaron para un nivel de significación inferior al 5% ($p < 0.05$).

14. RESULTADOS

14.1. Descripción del total de la serie

14.1.1. Características basales

En el periodo 2006-2015, se realizó tratamiento de fibrinólisis i.v. con rtPAa un total de 493 pacientes con ictus isquémico. En la población tratada, existía un ligero predominio del sexo masculino (52,1%); la edad media fue de 75 años, con edades extremas entre 30 y 100.

En la tabla 5 se recogen las características demográficas y la comorbilidad de los pacientes

Tabla 5. Datos socio demográficos y comorbilidades de los pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico.

	Total (n=493)
Sexo (Hombres)	257 (52,1%)
Edad, media (DE)	75 (13,3)
Hipertensión	308 (62,5%)
Dislipemia	188 (38,1%)
Tabaquismo	108 (21,9%)
Enolismo	44 (8,9%)
Diabetes mellitus	128 (26,0%)
Cardiopatía Isquémica	74 (15%)
Insuficiencia Cardiaca	39 (7,9%)
Vasculopatía periférica	26 (5,3%)
AIT previo	85 (17,2%)
Fibrilación auricular	78 (15,8%)

Los datos se expresan según el número (%) excepto donde se indica. DE: desviación estándar.

Los pacientes tratados presentaban como comorbilidades acompañantes, de mayor a menor frecuencia, hipertensión arterial (62,5%), dislipemia, (38,1%), Diabetes (26,0%), consumo de tabaco (21,9%), historia de AIT previo (17,2%), antecedentes de Fibrilación auricular,

(15,8%), Cardiopatía Isquémica, (15%), enolismo (8,9%), antecedentes de insuficiencia Cardíaca (7,9%) y vasculopatía periférica (5,3%).

En la tabla 6 se pueden observar los tratamientos crónicos asociados a los diferentes factores de riesgo que presentaban:

Tabla 6. Tratamiento de base de los pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico.

	Total (n=493)
Anticoagulantes	15 (3%)
Antiagregantes	190 (38,5%)
Hipolipemiantes (estatinas)	168 (34,1%)
Hipoglicemiantes (ADO, insulina)	101 (20,5%)
Diuréticos TZD	106 (21,5%)
IECA	146 (29,6%)
ARA II	63 (12,8%)
Betabloqueantes	91 (18,5%)

Los datos se expresan según el número (%).

Podemos observar que el porcentaje de tratamiento crónico para los factores de riesgo detectados y conocidos previos al ictus isquémico era menor a la incidencia de los mismos. Así sólo un 3% de los pacientes recibían tratamiento anticoagulante, siendo la prevalencia de fibrilación auricular de un 15,8% o en el caso de la hipertensión, presente en un 62,5% de los mismos, el tratamiento era de un 42,4% si consideramos la tanto los pacientes tratados con IECA y/o ARA II.

Por lo que se refiere a su situación basal, el 95,5% de los pacientes eran independientes previamente al episodio del ictus que motiva el tratamiento fibrinolítico (Tabla 7).

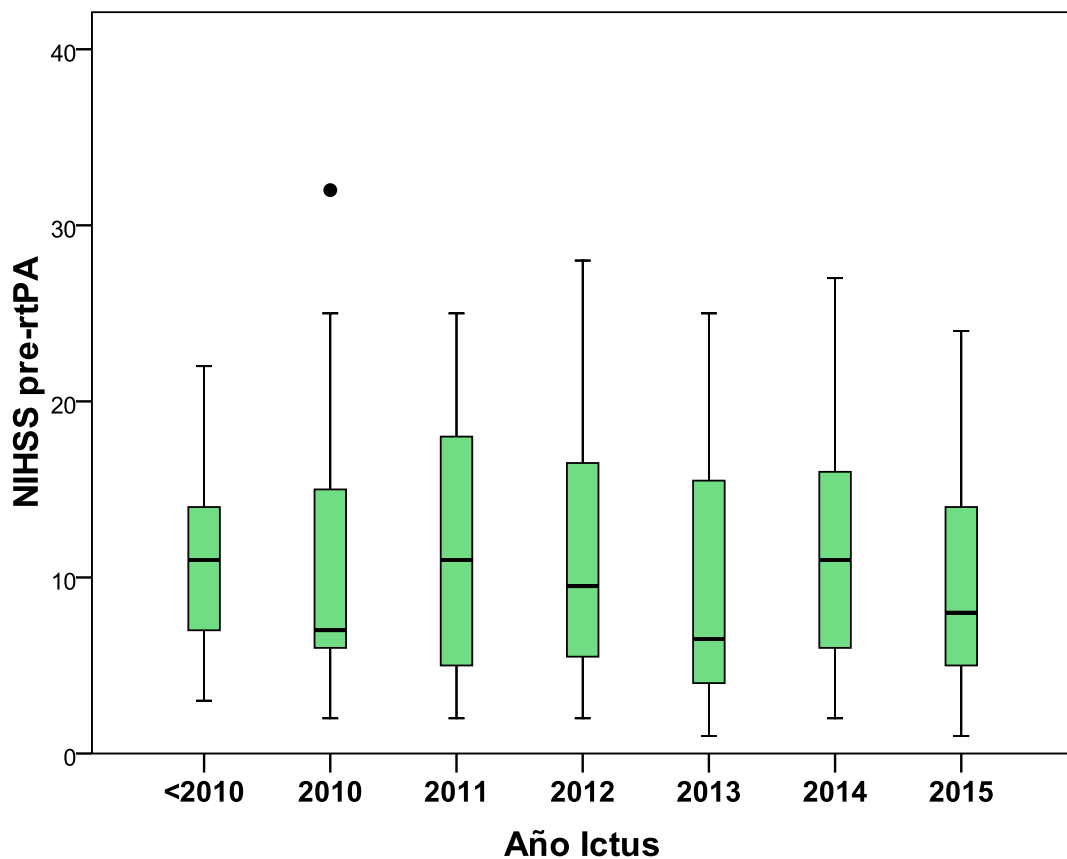
En lo referente a la intensidad del déficit neurológico, el conjunto de pacientes tratados presentaban una puntuación NIHSS de 10,86 (DE 6,55), previamente a la administración del tratamiento fibrinolítico con rtPA. (Tabla 7 y figura 10)

Tabla 7- Situación basal e intensidad del déficit neurológico pre tratamiento

	Total (n=493)
mRS previo 0-2	471 (95,5%)
mRS previo >2	22 (4,5%)
NIHSS pre tratamiento, media (DE)	10,9 (6,5)

Los datos se expresan según el número (%) excepto donde se indica. DE: desviación estándar.

Figura 10. Distribución de la intensidad del déficit neurológico pre tratamiento a lo largo de los años



En la figura 10 podemos observar como la intensidad del déficit neurológico medida a través del NIHSS se mantiene estable a lo largo de los años del estudio, sin que exista ninguna tendencia al cambio independientemente del año en el que se trató el paciente.

Por lo que respecta a la clasificación clínica de los ictus en base a la clasificación OCSP, podemos observar que había un claro predominio de los ictus tipo PACI (52,7%), seguidos de los TACI (24,1%), siendo el resto de tipologías (LACI, POCI y stroke mimic) bastante menos frecuentes (12,1,7,8% y 3,3% respectivamente) (Tabla 8)

Tabla 8- Clasificación OCSP de los ictus

	Total (n=486)
TACI	117 (24,1%)
PACI	256 (52,7%)
LACI	59 (12,1%)
POCI	38 (7,8%)
Stroke MIMIC	16 (3,3%)

Los datos se expresan según el número (%)

14.1.2. Medios de traslado y activación del código ictus (C.I.)

En la tabla 9, se recoge el medio de llegada al hospital y el responsable de la activación del código:

Tabla 9. Medios de traslado y forma de activación del C.I.

	Total (n=493)
Traslado por SEM primario	197 (40%)
Traslado por SEM secundario	38 (7,7%)
Traslado por medios propios	237 (48%)
Ya ingresado en el hospital	21 (4,3%)
Activado por SEM	235 (47,7%)
Activado en el hospital	258 (52,3%)

Los datos se expresan según el número (%) . C.I.: código ictus

Podemos observar que tanto en la forma de acceso al hospital (medios propios o a través de los SEM), como en quien activa el código tras el primer contacto médico, los porcentajes son similares, con un ligero predominio del acceso por medios propios y la activación intrahospitalaria (48% y 52,3% respectivamente).

14.1.3. Tiempos de latencia

Tras la activación del C.I., se pone en marcha el protocolo de actuación y los equipos implicados.

El tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y la llegada a Urgencias del hospital (tiempo inicio-puerta) es de 81,56 min , entre la llegada a Urgencias del hospital y la realización de la TC cerebral (tiempo puerta-TC) transcurren 25,11min, entre la admisión a Urgencias y la administración del rtPA (tiempo puerta-aguja) 48,28 min, siendo el tiempo total transcurrido entre el inicio de la clínica y la fibrinólisis (tiempo inicio-aguja) de 129,22 min (Tabla 10).

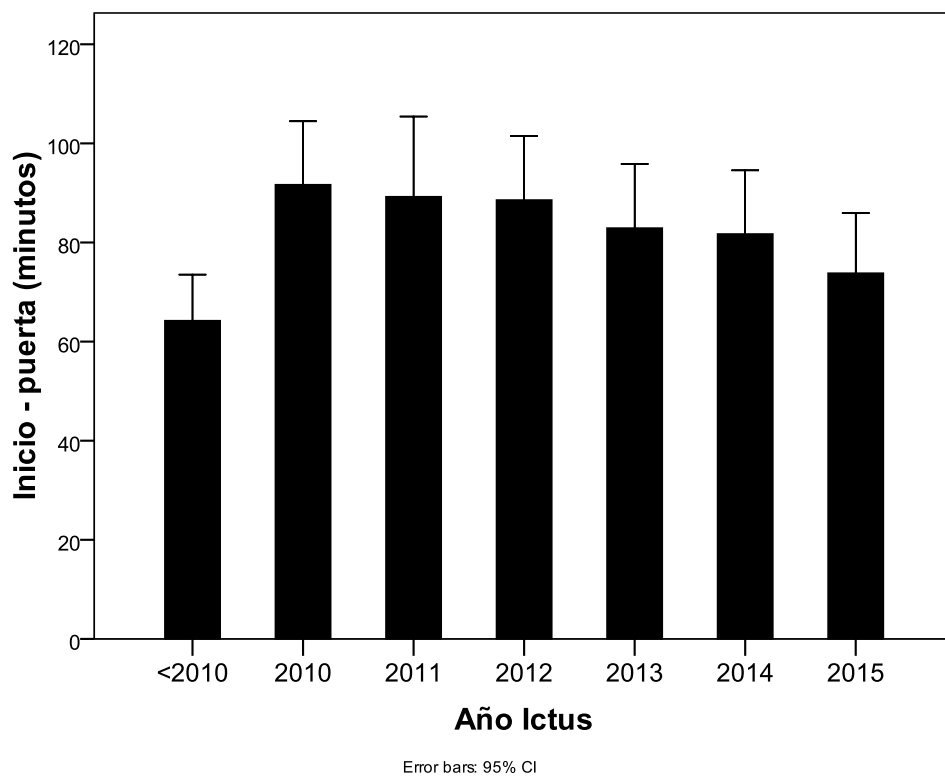
Tabla 10. Tiempos de latencia.

	Total (n=489)
Inicio-puerta, minutos	81,6 (52,9)
Puerta-TC, minutos	25,1 (18,9)
Puerta-aguja, minutos	48,3 (27,1)
Inicio-aguja, minutos	129,2 (59,8)

Los datos se expresan en media (desviación estándar)

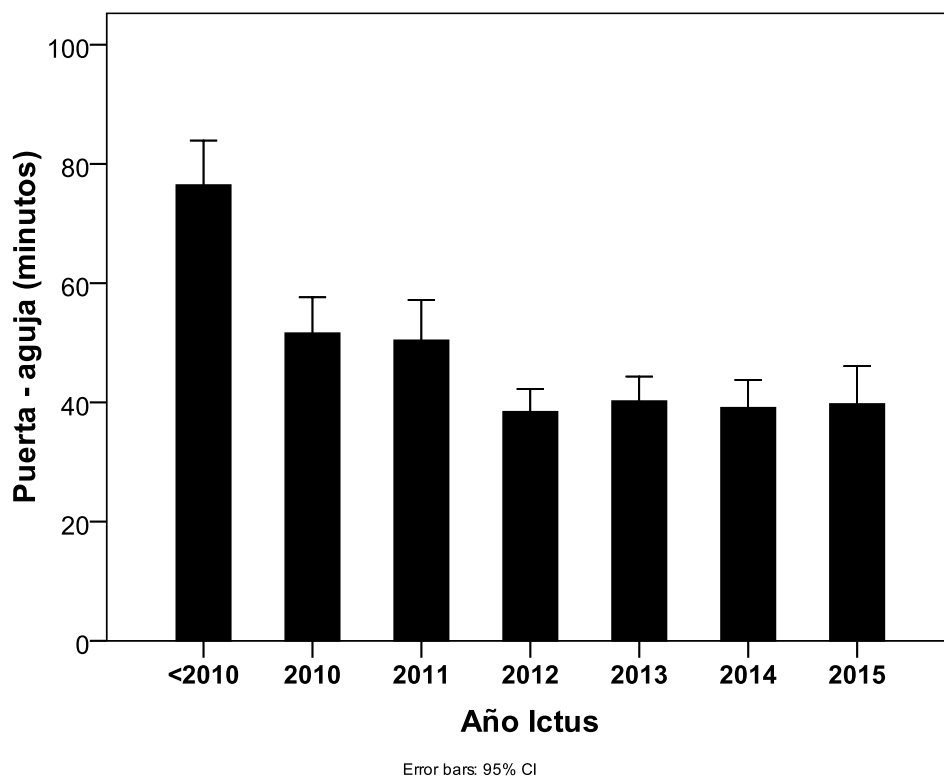
En las figuras 11, 12 y 13, podemos observar la distribución de los diferentes tiempos de latencia a lo largo de los años de la implantación del protocolo.

Figura 11: Distribución a lo largo de los años del tiempo inicio-puerta.



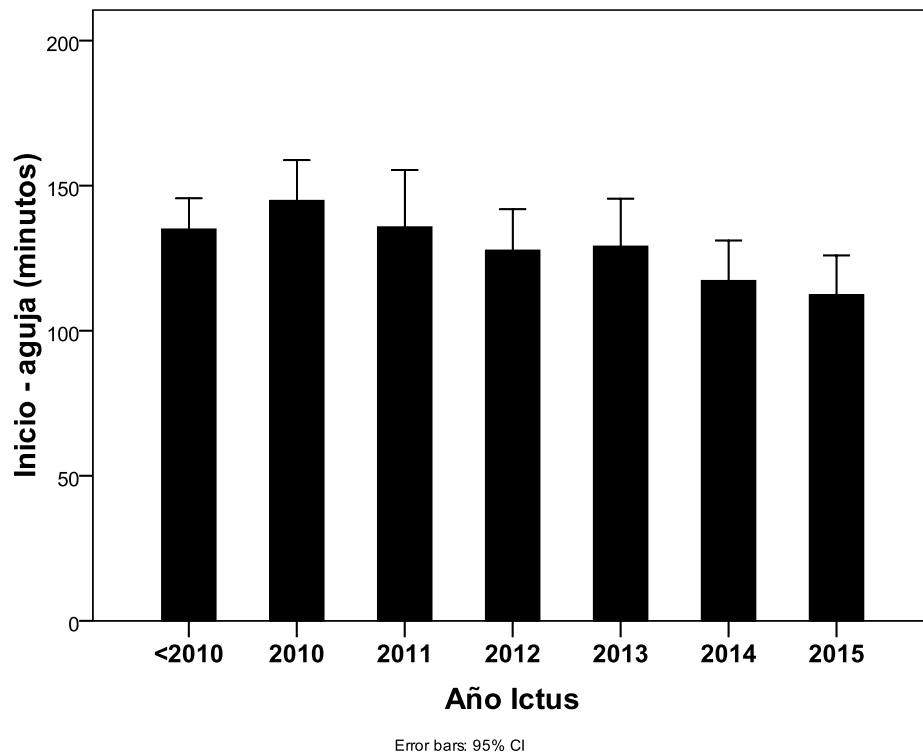
El tiempo inicio-puerta es significativamente mayor en los años posteriores a 2010 ($p < 0,001$), fruto del cambio de criterios de activación con el aumento de la ventana terapéutica hasta las 4,5h. Aún así, este tiempo se va reduciendo en los años posteriores (Fig. 11).

Figura 12: Distribución a lo largo de los años del tiempo de latencia puerta-aguja



El tiempo puerta-aguja, desciende de una forma muy clara a partir del año 2010 ($p < 0,001$), fruto de la experiencia adquirida en la implantación del protocolo en los años previos y las medidas implementadas ese año en la mejora del protocolo de actuación intrahospitalario (Fig. 12).

Figura 13: Distribución a lo largo de los años del tiempo de latencia inicio-aguja.



Aunque no existen diferencias en el tiempo inicio-aguja entre el periodo pre y post 2010, este tiempo disminuye de forma significativa a partir del 2010 ($p < 0,001$), gracias a la disminución del tiempo puerta-aguja anteriormente comentada. (figura 13)

14.1.3.1. Factores asociados a los tiempos de latencia

El tiempo de latencia inicio síntomas-puerta fue menor en los pacientes intrahospitalarios; este menor tiempo también se observó en los pacientes que accedían al hospital a través del SEM primario y en aquellos que presentaban una mayor severidad en el inicio de los síntomas (NIHSS basal). En cambio, tanto los pacientes que sufrieron el ictus en el periodo 2010-2015 como aquellos hipertensos accedieron al hospital con un mayor retraso .

Tabla 11. Análisis multivariante. Variables que influyen de forma independiente en el tiempo Inicio-Puerta.Periodo global.

Variable	Beta (IC 95%)	P
Intrahospitalario	-40,984 (-63,595 - -18,374)	<0,001
Hipertensión arterial	16,129 (6,632 – 25,626)	0,001
NIHSS basal	-1,041 (-1,748 - -0,334)	0,004
Periodo 2010-2015	19,553 (6,991- 32,116)	0,002
SEM primario	-11,268 (-20,870 - -1,666)	0,022

Aquellos pacientes que sufrieron el ictus en un año más reciente del periodo de estudio, así como aquellos que fueron atendidos en horario laboral, tuvieron tiempos puerta-aguja menores. Se observa una diferencia en cuanto al genero, siendo estos tiempos mayores para las mujeres.

Tabla 12. Análisis multivariante. Variables que influyen de forma independiente en el tiempo Puerta-Aguja. Periodo global.

Variable	Beta (IC 95%)	P
Periodo 2010-2015	-23,623 (-31,023 - -16,223)	<0,001
Horario laboral	-10,532 (-6,346- -14,717)	<0,001
Sexo (mujer)	5,878 (1,730 – 10,026)	0,006

Tanto los pacientes en los que el ictus se produce durante la hospitalización, como en aquellos que experimentan el ictus en los años más recientes, y los que tienen una mayor intensidad

del déficit neurológico (NIHSS basal) o acceden al hospital a través del SEM primario, presentan tiempos menores desde que se inició la clínica hasta que reciben el tratamiento; en cambio aquellos pacientes con hipertensión arterial y diabetes presentaron intervalos mayores (Tabla 13).

Tabla 13. Análisis multivariante. Variables que influyen de forma independiente en el tiempo Inicio-Aguja. Periodo global.

Variable	Beta (IC 95%)	P
Intrahospitalario	-57,346 (-79,316 - -35,376)	<0,001
Hipertensión arterial	13,868 (2,880 – 24,855)	0,013
NIHSS basal	-1,301 (-2,093 - -0,509)	0,001
SEM primario	-14,665 (-25,617 - -3,713)	0,009
Año de inicio del ictus	-3,071 (-5,668 - -0,473)	0,021
Diabetes mellitus	13,154 (0,907 – 25,401)	0,035

14.1.4. Variables de eficacia y seguridad

Finalmente, al analizar los resultados del tratamiento administrado, observamos que en más de la mitad de los casos 52,4% de los pacientes, estos presentan una mejoría clínica precoz (definida como una disminución en la puntuación NIHSS \geq 4 puntos) en las primeras 24-36 horas. Asimismo la mortalidad, en ese mismo periodo de tiempo es de un 1,6% (tabla 14). La transformación hemorrágica sintomática detectada en la primera TC de control tras la fibrinólisis (24-36 horas) es del 3,9%.

Si el periodo de seguimiento se extiende hasta los 3 y los 12 meses, la mortalidad observada es del 13,2 y 16,5% respectivamente (tabla 14).

Tabla 14. Variables de eficacia y seguridad.

	Total (n=493)
Mejoría NIH a las 24-36h	237 (52,4%)
Mortalidad a las 24-36h	8 (1,6%)
Transformación hemorrágica sintomática	18 (3,9%)
Mortalidad a los 3 meses	65 (13,2%)
mRS >2 a los 3 meses	147 (36,3%)
mRS 0-1 a los 3 meses	219 (54,1%)
Mortalidad a los 12 meses	81 (16,4%)

Los datos se expresan según el número (%).

14.1.4.1. Factores asociados con transformación hemorrágica

La única variable que predice de forma independiente la presencia de transformación hemorrágica sintomática tras el tratamiento fibrinolítico i.v. es la presentación clínica en forma de infarto total de la circulación anterior (TACI) Tabla 15)

Tabla 15. Análisis multivariante. Variables que predicen de forma independiente una transformación hemorrágica sintomática. Periodo global

Variable	Odds Ratio (IC 95%)	P
TACI	9,360 (3,255 – 26,913)	<0,001

13.1.4.2. Factores asociados con mortalidad a los 3 meses

Los factores que se asocian de forma independiente a un mayor riesgo de mortalidad a los 3 meses son la edad, la extensión del infarto (TACI) y la mayor intensidad del déficit neurológico (NIHSS basal), tal como se observa en la Tabla 16.

Tabla 16. Análisis multivariante. Variables que predicen de forma independiente la mortalidad a los 3 meses. Periodo global.

Variable	Odds Ratio (IC 95%)	P
TACI	5,786 (2,831 – 11,825)	<0,001
Edad	1,053 (1,024 – 1,083)	<0,001
NIHSS basal	1,079 (1,024 – 1,137)	0,004

14.1.4.3. Factores asociados con mortalidad a los 12 meses

Al analizar los pacientes que fallecían al año, observamos que los de mayor edad, con una peor situación funcional previa (mRS) y con infartos más extensos eran los que presentaban un mayor mortalidad (Tabla 17).

Tabla 17. Análisis multivariante. Variables que predicen de forma independiente la mortalidad a los 12 meses. Periodo global.

Variable	Odds Ratio (IC 95%)	P
TACI	5,786 (2,831 – 11,825)	<0,001
Edad	1,068 (1,038 – 1,098)	<0,001
mRS previ	1,440 (1,094 – 1,094)	0,009

14.1.4.4. Factores asociados mejoría NIHSS en las primeras 24 horas

Los pacientes más jóvenes y aquellos con una mayor NIHSS pretratamiento tenían una mayor probabilidad de presentar una mejoría neurológica precoz (descenso de ≥ 4 puntos en la escala NIH en las primeras 24 horas tras la fibrinólisis) (Tabla 18).

Tabla 18. Análisis multivariante. Variables que predicen de forma independiente una mejoría precoz. Periodo global.

Variable	Odds Ratio (IC 95%)	P
Edad	0,979 (0,965 – 0,993)	0,004
NIHSS basal	1,049 (1,018 – 1,081)	0,002

14.1.4.5. Factores asociados con situación funcional a los 3 meses (mRS>2)

Los pacientes hipertensos, los de mayor edad, aquellos con una peor situación funcional previa, con un mayor déficit neurológico, los que cursan clínicamente como un TACI y los que accedieron al hospital a través de los SEM son los que tienen una mayor probabilidad de presentar una situación de dependencia funcional a los 3 meses (Tabla 19).

Tabla 19. Análisis multivariante. Variables que predicen de forma independiente una peor situación funcional (mRS>2) a los 3 meses. Periodo global.

Variable	Odds Ratio (IC 95%)	P
TACI	3,141 (1,721 – 5,733)	<0,001
Edad	1,034 (1,012 – 1,056)	0,002
NIHSS basal	1,091 (1,045 – 1,140)	<0,001
SEM primari	1,652 (1,007 - 2,708)	0,047
mRS previo	1,553 (1,187 – 2,032)	0,001
Hipertensión	1,934 (1,126 – 3,321)	0,017

14.1.4.6. Factores asociados con buen pronóstico a los 3 meses (mRS 0-1)

Los factores que se asocian de forma independiente con un buen pronóstico funcional a los 3 meses son: edades más jóvenes, ausencia de HTA, mejor situación funcional previa y déficits neurológicos menos intensos (Tabla 20).

Tabla 20. Análisis multivariante. Variables que influyen de forma independiente en el buen pronóstico (mRS 0-1) a los 3 meses.

Variable	Odds Ratio (IC 95%)	P
Edad	0,982 (0,964 – 0,999)	0,047
NIHSS basal	0,907 (0,870 – 0,945)	<0,001
TACI	0,376 (0,206 – 0,684)	0,001
mRS previo	0,630 (0,477 – 0,832)	0,001
Hipertensión arterial	0,452 (0,276 – 0,739)	0,002

14.2. Comparación entre periodos

En el año 2010, se modificaron los criterios de inclusión en el protocolo de pacientes candidatos a recibir tratamiento fibrinolítico sistémico, eliminándose los límites inferior y superior de puntuación NIHSS, el límite de edad superior de 80 años, y ampliándose la ventana terapéutica hasta las 4,5 horas desde el inicio de los síntomas.

14.2.1. Características basales

En el periodo más reciente de estudio (2010-2015), los pacientes eran de mayor edad (72,78 años vs 66,39 años), y tanto la incidencia de hábitos tóxicos (consumo de tabaco y alcohol) como de diabetes era menor (20,2%, 7,7% y 24,3% frente al 31,2%, 5,6% y 35,1% del periodo anterior). No se detectaron diferencias en el resto de características de la población en ambos periodos Tabla 21.

Tabla 21. Características de los pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico en ambos periodos. Datos socio-demográficos y comorbilidades.

	Periodo < 2010 (n=77)	Periodo 2010-2015 (n=416)	p
Hombres	43 (55,8%)	214 (51,4%)	0,480
Edad, media (DE)	66,4 (13,6)	72,7 (13,1)	< 0,001
Hipertensión	46 (59,7%)	262 (63%)	0,590
Dislipemia	24 (31,2%)	164 (39,4%)	0,171
Tabaquismo	24 (31,2%)	84 (20,2%)	0,032
Enolismo	12 (15,6%)	32 (7,7%)	0,026
Diabetes	27 (35,1%)	101(24,3%)	0,047
Cardiopatía Isquémica	16 (21,1%)	58 (14%)	0,111
Insuficiencia Cardiaca	10 (13,2%)	29 (7%)	0,066
Vasculopatía periférica	6 (7,9%)	20 (4,8%)	0,269
AIT previo	16 (20,8%)	69 (16,6%)	0,371
Fibrilación auricular	14 (18,2%)	64 (15,4%)	0,537

Los datos se expresan según el número (%) excepto donde se indica. DE: desviación estandar

En la tabla 22 podemos observar como no existen diferencias en los tratamientos crónicos para los factores de riesgo detectados y conocidos previos al ictus, a excepción del uso de diuréticos tiazídicos y ARA II que en el periodo más reciente (2010-2015) se utilizaron en mayor medida (23,32 % vs. 11,84% y 14,9% vs 1,3%) y los IECA en los que se observó un descenso en su utilización (27,4% vs 42,11%).

Tabla 22. Comparación inter periodos de los tratamientos de base de los pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico.

	Periodo < 2010 (n=77)	Periodo 2010-2015 (n=416)	p
Anticoagulantes	2 (2,6%)	13 (3,1%)	0,818
Antiagregantes	29 (38,2%)	161 (38,7%)	0,929
Hipolipemiantes (estatinas)	23 (30,3%)	145 (34,9%)	0,438
Hipoglicemiantes (ADO, insulina)	19 (25%)	82 (19,8%)	0,294
Diuréticos TZD	9 (11,8%)	97 (23,3%)	0,025
IECA	32 (42,11%)	114 (27,4%)	0,010
ARA II	1 (1,3%)	62 (14,9%)	0,001
Betabloqueantes	11 (14,5%)	80 (19,2%)	0,326

Los datos se expresan según el número (%)

Más de un 95% de los pacientes incluidos en el estudio tenían una situación funcional de independencia antes del inicio del tratamiento, sin diferencias entre los dos periodos. En lo referente a la intensidad del déficit neurológico tampoco existían diferencias entre ambos periodos (Tabla 23).

Tabla 23. Situación basal e intensidad del déficit neurológico pre tratamiento fibrinolítico. Comparativa inter periodos.

	Periodo < 2010 (n=77)	Periodo 2010-2015 (n=416)	P
mRS previo 0-2	74 (96,1%)	397 (95,5)	0,514
mRS previo >2	3 (3,9%)	19 (4,5)	0,514
NIHSS pre tratamiento, mediana (RIQ)	11 (7-14)	9 (5-16)	0,096

Los datos se expresan según el número (%) excepto cuando se indica. RIQ: rango intercuartil

Al comparar la clasificación clínica de los ictus en base a la clasificación OCSP, podemos observar como en el periodo más reciente, los ictus tipo PACI (54,6%) eran más frecuentes, disminuyendo la incidencia de los TACI (21,7%) en comparación con el periodo anterior (previo al 2010) (Tabla 24).

Tabla 24. Clasificación OCSP de los ictus. Comparativa inter periodos

	Periodo < 2010 (n=77)	Periodo 2010-2015 (n=416)	P
TACI	28 (36,8%)	89 (21,7%)	0,040
PACI	32 (42,1%)	224 (54,6%)	
LACI	8 (10,5%)	51 (12,4%)	
POCI	4 (5,26%)	34 (8,2%)	
Stroke MIMIC	4 (5,2%)	12 (2,9%)	

Los datos se expresan según el número (%)

14.2.2 Medios de traslado y activación C.I.

Podemos observar que tanto en la forma de acceso al hospital, como en el agente que activa el código, aumenta claramente el papel de los SEM, con mayor protagonismo en ambos (Tabla 25).

Tabla 25. Medio de traslado y Responsable de la activación del código. Comparativa inter periodos

	Periodo < 2010 (n=77)	Periodo 2010-2015 (n=416)	P
Traslado por SEM primario	24 (31,2%)	173 (41,5%)	<0,001
Traslado por SEM secundario	0 (0%)	38 (9,1%)	
Traslado por otros medios	53 (68,8%)	184 (44,2%)	
Ya ingresado en el hospital	0 (0%)	21 (5%)	
Activado por SEM	24 (31,2%)	211 (50,8%)	<0,001
Activado en el hospital	53 (68,8%)	205 (49,2%)	

Los datos se expresan según el número (%)

14.2.3. Tiempos de latencia

Al valorar los tiempos de latencia, observamos por un lado un incremento significativo en el tiempo desde el inicio de los síntomas y la activación del código [64,20 min (40,98) vs. 84,89 min (54,34)], unido a una clara disminución en el tiempo transcurrido desde la llegada del paciente a Urgencias hasta la administración del tratamiento con rTPA, con una disminución también en el tiempo total transcurrido entre el debut de la clínica y la administración del tratamiento, aunque sin una significancia estadística en este último (Tabla 26).

Tabla 26. Tiempos de latencia. Comparativa inter periodos

	Periodo < 2010 (n=77)	Periodo 2010-2015 (n=416)	p
Inicio-puerta, minutos	64,20 (40,98)	84,89 (54,34)	<0,001
Puerta-aguja, minutos	76,5 (32,86)	43,01 (22,31)	<0,001
Inicio-aguja, minutos	134 (46,9)	128,1 (62)	0,267

Los datos se expresan en media (desviación estándar)

14.2.4. Variables de eficacia y seguridad

Al analizar los resultados del tratamiento administrado, observamos que el porcentaje de pacientes que presentan una mejoría neurológica precoz (definida esta como una disminución en la puntuación NIHSS ≥ 4 puntos) en las primeras 24-36 horas es mayor en el primer periodo de implantación del protocolo (64,9% vs 49,9%), sin que esto se manifieste en diferencias en la mortalidad en las primeras 24 horas, a los 3 meses ni al año, ni tampoco en el porcentaje de pacientes que son independientes a los 3 meses de la administración del tratamiento con rTPA. Aunque no existen diferencias estadísticas entre ambos periodos, en el periodo más reciente (2010-2015), existe una clara tendencia a la disminución de las transformaciones hemorrágicas tras la administración del fibrinolítico (7,8% vs 3,2%). (Tabla 27.

Tabla 27. Variables de eficacia y seguridad. Comparativa inter periodos.

	Periodo < 2010 (n=77)	Periodo 2010-2015 (n=416)	P
Mejoría NIH a las 24-36h	50 (64,9%)	187 (49,9%)	0,016
Mortalidad a las 24-36h	3 (3,9%)	5 (1,2%)	0,114
Transformación hemorrágica	6 (7,8%)	12 (3,2%)	0,098
Mortalidad a los 3 meses	10 (13%)	55 (13,2%)	0,956
Mortalidad a los 12 meses	15 (19,74%)	66 (15,9%)	0,406
mRS ≤ 2 a los 3 meses	47 (61,8%)	211 (64,1%)	0,708
mRS 0-1 a los 3 meses	37 (48,7%)	182 (55,3%)	0,295

Los datos se expresan según el número (%)

14.3. Comparación con el registro SITS-MOST

14.3.1. Características basales y tiempos de latencia

Tabla 28. Comparación características basales población HUMT con registro SITS-MOST.

	SITS-MOST (2002-2010)		HUMT (2010-2015)	
	Tratados < 3h. (n=21566)	Tratados 3-4,5 h. (n=2376)	Tratados < 3 h. (n=311)	Tratados 3-4,5 h. (n=80)
<i>Edad, años</i>	68 (58-74)	67 (57-74)	75 (64-83)*	77 (68-83)*
<i>Sexo (mujer)</i>	39,6%	42,9%	45%	53,8%*
<i>Fumador activo</i>	25,4%	27,3%	22,5%	15%*
<i>Hipertensión</i>	60,6%	60,9%	60,5%	72,5%*
<i>Diabetes Mellitus</i>	15,8%	16,5%	21,5%*	32,5%*
<i>Dislipemia</i>	35%	36,5%	39,9%	36,3%
<i>Fibrilación auricular</i>	22,6%	21,2%	14,8%*	17,5%
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	7,6%	7,9%	6,8%	8,8%
<i>mRS previo (0-1)</i>	92,6%	91,7%	88,1%*	86,3%
<i>Tiempo puerta-aguja</i>	65 (46-88)	77 (50-116)	36 (29-50)*	45 (31-60)*
<i>Tiempo inicio-aguja</i>	140(114-165)	205(190-229)	105(75-130)*	215(196-244)
<i>NIHSS basal</i>	12 (7-17)	10 (6-15)	10 (5-17)	7 (4-13)

*p<0,05

Los pacientes tratados en el Hospital Universitario Mutua Terrassa, eran de edades muy superiores a los pacientes del registro SITS, con un mayor porcentaje de mujeres y uno menor de tabaquismo, con diferencias más amplias en los pacientes tratados entre las 3 y las 4,5 horas.

No se observan diferencias en cuanto a los factores de riesgo vascular más frecuente, a excepción de la hipertensión y la diabetes mellitus, las cuales su incidencia es mayor en nuestra población, principalmente en los tratados entre 3 y 4,5 horas tras el inicio de los síntomas. Por lo que respecta a su situación funcional previa, medida a través del Rankin modificado, los pacientes de nuestra serie estaban ligeramente peor.

Otro hecho a destacar es que tanto los tiempos puerta-aguja como los inicio-aguja son muy inferiores en nuestros pacientes, sin observarse diferencias en la intensidad del déficit neurológico basal de los pacientes medida a través del NIHSS pre tratamiento.

14.3.2. Variables de eficacia y seguridad

Tabla 29. Comparación seguridad y eficacia población HUMT con registro SITS-MOST

	SITS-MOST		HUMT (2010-2015)	
	Tratados < 3h.	Tratados 3-4,5 h.	Tratados <3 h.	Tratados 3-4,5 h.
<i>HIC sint. (def.SITS-MOST)</i>	1,7%	2,2%	3,6%*	2,5%
<i>Mortalidad 3 meses</i>	12,3%	12%	14,8%	8,8%
<i>Funcionalmente indep. los 3 meses (mRS 0-2)</i>	57,5%	60,3%	62,8%	66,2%
<i>Buen pronóstico a los 3 meses (mRS 0-1)</i>	40,8%	44,5%	51,2%*	57,7%*

*p<0,05

Al analizar las variables de seguridad, aunque en los pacientes de nuestro hospital el número de HIC sintomáticas es ligeramente superior, ésto no se traduce en una mayor mortalidad, siendo incluso el pronóstico funcional mejor, con un porcentaje mucho más elevado de mRS 0-1 en nuestra población.

En resumen, aunque nuestra población es más anciana, la gravedad del ictus medida por la escala NIHSS es bastante similar.

Aunque con unos tiempos menores puerta-aguja e inicio-aguja, el porcentaje de HIC es algo más alto, sin que esto suponga un empeoramiento de la mortalidad y con un un mejor pronóstico funcional a los 3 meses.

15. DISCUSIÓN

El cambio experimentado en el tratamiento de la fase aguda del ictus a partir de la aprobación en Junio de 2002 por la Agencia Europea del Medicamento del rTPA para el tratamiento del ictus isquémico de menos de tres horas de evolución, ha hecho que éste se convierta en una auténtica emergencia médica y se considere una enfermedad tiempo dependiente, situándolo al nivel del IAM o el politraumatismo.

En el año 2006, el Servicio Catalán de Salud (CatSalut) puso en marcha un nuevo modelo territorial de atención al enfermo con ictus agudo -"Pla Director Malaltia Vascular Cerebral" (PDMVC)-, que suponía el asentamiento de un sistema pre-existente -"Código Ictus"- en la totalidad del territorio catalán. Con ello se pretendía:

- Facilitar el acceso de los pacientes con ictus agudo a una atención y tratamiento urgentes y especializados con un criterio de equidad territorial.
- Facilitar el tratamiento trombolítico de los enfermos candidatos.

Este modelo suponía la designación de Centros de Referencia de Ictus (CRI) basados en tres criterios fundamentales: casuística, población residente y tiempos de traslado o isócronas. De ese modo, el HUMT pasó a ser designado como CRI para tratamiento trombolítico con rTPA en el área sanitaria del Vallés Occidental Oest, consolidándose el proceso asistencial durante los 4 años siguientes. Anteriormente al año 2006, el Hospital carecía tanto de experiencia en el tratamiento trombolítico como de una organización que facilitase su aplicación, aunque sí tenía experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con ictus agudo.

No sólo era importante disponer de un tratamiento específico y efectivo para la fase aguda, sino también de un plan de atención organizado con el fin que todos los pacientes con ictus recibieran el tratamiento y los cuidados más apropiados.

Había que disponer de un mayor número de hospitales que pudieran administrar el tratamiento trombolítico de manera segura y eficaz, por lo que era necesario formar a los profesionales sanitarios implicados en la atención a los pacientes y estructurar las organizaciones y procesos intra y extrahospitalarios para mejorar los tiempos de acceso a la asistencia, diagnóstico y tratamiento.

Los últimos avances en el diagnóstico y tratamiento del ictus han modificado este manejo, gracias a las técnicas de imagen multimodal y el tratamiento endovascular, permitiendo aumentar la ventana terapéutica.

Este trabajo muestra cómo una institución sanitaria sin experiencia previa en el tratamiento fibrinolítico del ictus en su fase aguda, ha sido capaz de desarrollar una estructura intrahospitalaria eficaz y coordinada. Esto ha permitido la aplicación del tratamiento de reperfusión cerebral endovenoso en la fase hiperaguda de un ictus isquémico en el Servicio de Medicina Intensiva mediante un protocolo a través de una trayectoria clínica, previamente elaborada con la colaboración de todos los servicios implicados en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Datos globales de la serie.

Se analizan un total de 493 pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico.

Las características basales de los mismos son similares a las de otros estudios.

A pesar de la evidencia que el control de los factores de riesgo vascular ha mejorado la prevalencia de los ictus, el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento para los mismos en nuestra serie es inferior al de su incidencia, hecho que ya se describe en otras series(105). Aún siendo la HTA el factor de riesgo vascular más frecuente y que claramente se ha relacionado con el ictus y su pronóstico (106)(107), su tasa de tratamiento es baja.

En este sentido es destacable el pequeño porcentaje de pacientes que reciben tratamiento antioagulante (ACO) a pesar de presentar fibrilación auricular, fenómeno común con otros países desarrollados(108).Frente a este bajo uso de los ACO, destaca la utilización de las estatinas, cuyo porcentaje es casi idéntico al de pacientes afectados de dislipemia, lo que puede contribuir a un mejor resultado funcional de los pacientes como se observa en el estudio de Desmaele y cols. (109).

Aunque el protocolo establecía la administración de tratamiento fibrinolítico solo a aquellos pacientes previamente independientes a sufrir el ictus, en un porcentaje <5%, éste se administró a pacientes previamente dependientes; aún así, nuestros valores son inferiores a los de otros estudios(110).

En cuanto a la clasificación clínica de los ictus, la mayor parte de los mismo se debían a un PACI (52,7%), por delante del TACI, resultados similares a otras series, aunque mayor de

los primeros (111)(112). Este hecho se correlaciona con la intensidad del déficit neurológico medido por la escala NIHSS pretratamiento.

Medios de traslado y activación CI

En el global de nuestra serie, la forma predominante de acceso al hospital y la activación del CI, es por medios diferentes al Servicio de Emergencias Médicas (SEM).

El CIE con preaviso al hospital receptor y priorización en el transporte, ha demostrado ser una herramienta eficaz, disminuyendo los retrasos tanto pre como intrahospitalarios. (113) (114). Este aviso permite organizar la cadena de procedimientos, de tal modo que estén disponibles a la llegada del paciente.

La localización en el centro urbano de nuestra ciudad, con un fácil acceso al mismo, puede explicar el menor uso de los SEM como medio de acceso al mismo.

Al analizar los diferentes tiempos de latencia, observamos como todos ellos van disminuyendo a lo largo de los años, incluido el tiempo inicio-aguja, a pesar que la publicación de los resultados del estudio ECASS III, hizo que modificáramos nuestro protocolo, aumentando la ventana terapéutica hasta las 4,5h.

En lo referente a la mejoría de los tiempos de latencia intrahospitalarios a lo largo de los años, los resultados ponen de manifiesto el papel de la experiencia ganada por el equipo multidisciplinar, tanto a nivel individual como colectivo.

Así mismo a partir del año 2011, el Hospital se propuso innovar y conseguir resultados excelentes como CRI incorporando la metodología Lean (115)(116)(117) y el Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) (118)(119) en el proceso asistencial del Código Ictus, con objeto todo ello de mejorar la eficacia y seguridad. Mediante el análisis Lean se describieron las áreas de ineficiencia y el AMFE detectó riesgos potenciales, realizándose los cambios sugeridos por ambas metodologías en la trayectoria clínica.

Cuando analizamos los factores que influyen en el tiempo inicio-puerta, se observa que este tiempo es menor entre aquellos pacientes en los que la activación del CI tiene lugar mientras que están hospitalizados, la severidad de su ictus es mayor (medida por escala NIHSS) y entre aquellos en los que la activación del CI tiene lugar en el periodo más reciente de implantación. Vidale y cols. encontraron resultados similares en su estudio (120).

El mantener el mismo protocolo de actuación, independientemente de quien active el CI, permite mantener unos muy buenos tiempos también en los IIH.

Una mayor severidad en el inicio de los síntomas, reflejado en un mayor NIHSS en el momento de la valoración inicial, es percibido como un criterio de gravedad, lo que lleva a realizar una consulta más precoz a los Servicios de Urgencias y una llamada más precoz a los SEM, hecho que también se ha constatado en otros estudios(120)(121)(122).

La publicación del estudio ECAS III(9), y la posterior ampliación de la ventana terapéutica de nuestro protocolo hasta las 4,5 h del inicio de los síntomas, justifica el aumento de los tiempos inicio-puerta.

Si estudiamos los tiempos puerta-aguja, se observa que estos son menores en el periodo 2010-2015, fruto de la mayor experiencia en la implantación del protocolo-trayectoria clínica y las mejoras del mismo tras el Proyecto de mejora implantado en el año 2011.

Los mejores tiempos de latencia observados en horario laboral responden a una mayor dotación de medios y personal en esta franja horaria.

La influencia del sexo y los peores tiempos observados entre el sexo femenino, también se observan en otras patologías tiempo dependientes como el IAM(123).

Entre los factores asociados a un menor tiempo inicio-aguja y que por tanto contribuyen a un descenso del tiempo global del proceso de atención al ictus, hay que destacar que el sufrir un ictus en los años más recientes, se asocia a un menor tiempo puerta-aguja, a pesar de haber aumentado la ventana terapéutica en 90 min y consecuentemente el tiempo inicio-puerta; todo ello se explica por la gran mejoría de los tiempos del proceso CI intrahospitalario que permite reducir el tiempo global del proceso a pesar de unos mayores tiempos del CIE.

La presencia de HTA y DM como FRCV se asocia a un mayor tiempo hasta el momento de la consulta, probablemente al atribuir la clínica neurológica a la patología de base y no a un evento isquémico cerebral. La realización de campañas poblacionales que ayuden al reconocimiento del ictus como una emergencia es fundamental.

VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD.

Al analizar los resultados del tratamiento trombolítico en base a la mejoría de los síntomas, observamos que en más de la mitad de los pacientes, ésta se producía de manera precoz (primeras 24-36h).

En lo que respecta a la transformación hemorrágica, ésta es similar a la de otros estudios (124)(125)(126). Al analizar los factores que se asocian a una mayor tasa de transformación hemorrágica, solo los TACI aparecen como factor independiente.(127)

Cuando analizamos los factores asociados a la mortalidad, los pacientes con un TACI, así como los de mayor edad, presentan una mayor mortalidad tanto a corto (3 meses) como a largo plazo (12 meses); esta mayor mortalidad relacionada con la edad, se ha observado también en otras series (128)(129)(130).

Un mayor NIHSS pre tratamiento, propio de los ictus tipo TACI, también se asocia a una mayor mortalidad a los 3 meses.

La situación funcional previa, influye en la mortalidad al año, de tal manera que aquellos pacientes con una mayor dependencia presentan peores resultados tras la fibrinólisis y una mayor mortalidad. Estudios previos han reportado resultados similares(131)(132).

Si atendemos al resultado funcional a los 3 meses tras la fibrinólisis, la total independencia (mRS 0-1) y la independencia para su propio cuidado (mRS 2) va a depender de:

- Factores ligados al paciente como la edad, la situación previa y la HTA de manera inversamente proporcional.
- De la gravedad del ictus, siendo peor el resultado en aquellos ictus más graves (TACI y mayor NIHSS).
- Del modo de acceso al hospital y del agente responsable de la activación del CI; así, aquellos pacientes que acuden a UCIAs mediante los SEM, lo que implica pre alerta a los servicios de Urgencias. Estos resultados confirman, los hallazgos observados en otros estudios (133).

Comparativa entre periodos.

A la vista de los nuevos estudios publicados (104)(9), se pone en marcha la revisión de los criterios de inclusión y del protocolo de nuestro hospital, de tal modo que a partir del año 2010, se amplió la ventana terapéutica hasta las 4,5h, y se eliminó el límite de edad y NIHSS para el tratamiento.

A pesar de ello, la única diferencia entre las poblaciones de estudio de ambos periodos, en cuanto a sus características generales, fue la edad; esta diferencia es fruto de la eliminación del límite previo de edad existente en los 80 años para la realización de la fibrinólisis.

Si tenemos en cuenta el uso conjunto de IECAs y ARA II, no existen diferencias en el % de pacientes hipertensos tratados, aunque en el periodo de estudio más reciente sí se observa un mayor uso de ARA II en detrimento de los IECAs. Aunque algún estudio analiza el outcome en función de los tratamientos previos, los ARA II no han demostrado una asociación con la severidad del ictus(109).

Aunque se modificaron los criterios de gravedad para la administración del tratamiento fibrinolítico, no se observó un descenso en el nivel de gravedad de los ictus que recibieron tratamiento de reperfusión; a pesar que los pacientes eran de mayor edad, la situación funcional previa de independencia era similar. Esto refleja una selección óptima de los pacientes sometidos a tratamiento, para evitar la futilidad del mismo que se observa en los pacientes de mayor edad y peor situación funcional (128).

Al comparar ambos periodos, en el periodo posterior al 2010 se observa un porcentaje mayor de pacientes trasladados via SEM y por tanto con pre activación del CI antes de su llegada al hospital. Sin duda en este cambio en el medio de acceso al hospital, está influenciado por el desarrollo del sistema organizativo Código Ictus a nivel de Cataluña.

Tanto el mayor porcentaje de activación del SEM, como los cambios realizados en el protocolo CI intrahospitalario tras la aplicación del plan de mejora, han permitido conseguir a unos menores tiempos de latencia en todas sus fases. Esta influencia de los SEM en los tiempos de latencia también han sido descritas en otros estudios.(134)(135)(133).

A pesar del aumento en la ventana terapéutica hasta las 4,5h y que la demora en el tratamiento se asocia a peores resultados, en el periodo 2010-2015 se observa una tendencia a una menor transformación hemorrágica y a una mejoría en el resultado funcional. Tanto la experiencia adquirida con los años en la implantación del CI intrahospitalario, como se

describe en otros estudios (136) como las mejoras introducidas en el mismo tras el proceso de mejora de la capacidad organizativa, se ha logrado alcanzar una mejora en los tiempos puerta-aguja.

Comparación con el registro SITS-MOST

Cuando comparamos con el registro SITS-MOST el registro de pacientes de Mutua Terrassa sometidos a tratamiento de reperfusión sistémico en la ventana terapéutica 3-4.5 horas, se observa que tanto en la población tratada en las 3 horas desde el inicio de los síntomas, como en los tratados en la ventana 3-4-5 horas, ésta presenta una mayor edad, una mayor incidencia de diabetes y una peor situación previa. Por el contrario la prevalencia de FA diagnosticada es menor. Además en el grupo 3-4.5 horas la presencia de mujeres es significativamente mayor.

Estas diferencias en cuanto al predominio de mujeres y la mayor prevalencia de HTA como FRCV, se explicarían por la mayor esperanza de vida del sexo femenino en nuestra sociedad y el aumento de la incidencia de la HTA con la edad. También la peor situación funcional de nuestra muestra, se explicaría por el deterioro funcional que se asocia a esta mayor edad.

Para el resto de características, nuestra población de ambos periodos, es homogénea y similar a la del registro SITS-MOST, incluida la gravedad del ictus pre tratamiento (medido por las escala NIHSS).

En lo referente a los tiempos de latencia, en nuestra muestra (tanto en la ventana de tratamiento de 3h como en la de 3-4.5h) observamos un tiempo mucho menor al reportado en el registro. Aunque la experiencia adquirida ha demostrado la capacidad de mejorar los resultados, si consideramos que nuestro centro no tenía experiencia previa en el tratamiento fibrinolítico del ictus, comparado con los centros participantes en el SITS-MOST, este menor tiempo puerta-aguja se explicaría por las mejoras incorporadas en el proceso asistencial intrahospitalario, tras el análisis y mejora del mismo mediante la aplicación del Lean Management y el Análisis Modal de Fallos y Efectos.

Cuando analizamos las variables de seguridad observamos una mayor incidencia de transformación hemorrágica en nuestra serie entre el grupo tratado en 3 horas; aunque dado el menor tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del tratamiento de reperfusión las complicaciones ligados al mismo, deberían ser menores, el desbalance de las características de nuestra muestra, con una mayor edad y una mayor

incidencia de HTA y DM, todos ellos factores ligados a peor resultado, explicarían estas diferencias.

Aún existiendo un ligero mayor porcentaje de transformación hemorrágica entre la población tratada dentro de las 3 horas, nuestra serie no presenta ni una mayor mortalidad ni un peor resultado funcional, siendo de hecho el porcentaje de pacientes sin secuelas a los 3 meses superior en nuestra serie para ambas ventanas; probablemente el peor resultado asociado a la población con transformación hemorrágica sintomática, se compensa por los mejores resultados del resto de la muestra, fruto de un menor tiempo puerta-aguja.

Además, en nuestra serie, los pacientes tratados entre 3-4,5 h tienen, aunque no de manera significativa, un mejor pronóstico que aquellos en <3 horas. Podemos afirmar que en nuestra serie, el tratamiento fibrinolítico en los pacientes tratados entre 3-4,5 h. es al menos igual de seguro y eficaz que aquellos tratados más precozmente.

16. CONCLUSIONES

1. Los de pacientes con ictus y tratados con rtPA i.v. en el HUMT son de edad avanzada y con antecedentes de HTA; clínicamente se presentan principalmente en forma de PACI; los tiempos de latencia al tratamiento son cortos; y la evolución clínica y funcional es buena en la mayoría de los casos.
2. Los principales factores asociados de forma independiente con tiempos de latencia más cortos son el inicio intrahospitalario, el traslado mediante los SEM, la ausencia de factores de riesgo vascular y la intensidad del déficit neurológico. Mientras que la edad, la intensidad del déficit neurológico y la extensión del infarto cerebral lo hicieron con las variables de eficacia y seguridad.
3. Pese a que los pacientes del periodo post ECAS III son de mayor edad, la intensidad del déficit neurológico y el pronóstico tanto a corto como a largo plazo fueron similares en ambos periodos (pre y post ECAS III), por lo que en los pacientes del HUMT el tratamiento en las primeras 4,5 horas es igual de seguro y eficaz que el realizado en menos de 3 horas.
4. En comparación con la del registro SITS-MOST, nuestra población tiene una mayor edad y porcentaje de mujeres, menos antecedentes de tabaquismo y FA, más hipertensos y diabéticos y una intensidad del déficit neurológico similar. Los tiempos de latencia son bastante más cortos. Además, aunque el porcentaje de HIC sintomática es algo superior, nuestros pacientes presentan un mejor pronóstico funcional.

17. BIBLIOGRAFIA

1. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke* 1991;22(8):1026–31.
2. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives?. *Lancet* 1993;342(8868):395–8.
3. Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, Lowe D, Pearson MG. Stroke unit care and outcome: results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales, and Northern Ireland). *Stroke*. 2005;36(1):103–6.
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 ; 333(24):1581–7.
5. 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;274(13):1017–25.
6. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352(9136):1245–51.
7. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*.2002;33(2):493–5.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007 Jan 27;369(9558):275–82.

9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–29.
10. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008;371(9624):1612–23.
11. WHO .The Atlas of Heart Disease and Stroke. 2010 [cited 2017 Jun 3]; Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/. Consulta el 3 Junio 2017
12. Di Carlo A, Launer LJ, Breteler MM, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, et al. Frequency of stroke in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. ILSA Working Group and the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl. 5):S28-33.
13. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):43–53.
14. Diaz-Guzman J, Egido-Herrero JA, Fuentes B, Fernandez-Perez C, Gabriel-Sanchez R, Barbera G, et al. [Incidencia de ictus en España: estudio Iberictus.Datos del estudio piloto. *Rev Neurol*.2009;48(2):61–5.
15. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de mortalidad año 2015. TablaPx Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p417/a2015/l0/&file=01001.px>.Consulta 3 Junio 2017
16. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ*. 2004;328(7435):326.
17. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369(9558):283–92.

18. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000;284(22):2901–6.
19. Wintermark M, Albers GW, Broderick JP, Demchuk AM, Fiebach JB, Fiehler J, et al. Acute Stroke Imaging Research Roadmap II. *Stroke* [Internet]. 2013;44(9):2628–39.
20. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Wu O, Schwamm LH, et al. Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome?. *Ann Neurol*. 2005;57(5):679–86.
21. Arboix A, Alvarez-Sabin J, Soler L. [Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN]. *Neurologia*. 1998;13 Suppl. 3:3–10.
22. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19(9):1083–92.
23. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990;21:637–76.
24. Naval NS, Nyquist PA, Carhuapoma JR. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin*. 2008;26(2):373–84.
25. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1791–8.
26. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council. *Circulation*. 2006;113(24):e873-923.
27. Rundek T, Sacco RL. Risk factor management to prevent first stroke. *Neurol Clin*. 2008;26(4):1007–45..
28. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke*. 1997;28(7):1507–17.
29. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*.

- 2000;356(9246):1955–64.
30. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–53.
 31. Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro and microvascular events. *J Hypertens Suppl*. 2007;25(Suppl.1):S7-12.
 32. Martinez-Sanchez P, Rivera-Ordóñez C, Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, Idrovo L, Díez-Tejedor E. The beneficial effect of statins treatment by stroke subtype. *Eur J Neurol*. 2009;16(1):127–33.
 33. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2008;39(12):3297–302.
 34. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001/01/04. 2001;32(1):280–99.
 35. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA*. 1986;255(17):2311–4.
 36. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 ;37(38):2893–962.
 37. Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017;38(12):860-868
 38. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016 388(10046):806–17.
 39. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of

- increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;274(13):1049–57.
40. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034–41.
 41. Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke* [Internet]. 2001;32(6):1271–8.
 42. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):36–41.
 43. Kim Y, Koo YS, Lee HY, Lee S-Y. Can continuous positive airway pressure reduce the risk of stroke in obstructive sleep apnea patients?. a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146317.
 44. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34(2):392–6.
 45. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172–9.
 46. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2262–8.
 47. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1740–6.
 48. Serena J, Martí-Fabregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Pérez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke*. 2008;39(12):3131–6.
 49. Dalen JE, Alpert JS. Cryptogenic strokes and patent foramen ovals: what's the right treatment? *Am J Med*. 2016 129(11):1159–62.

50. Traina MI, Tuzcu EM. PFO closure: End of an era or beginning of a new chapter? *Catheter Cardiovasc Interv* 2017 Jan;89(1):133–4.
51. Meschia JF. Clinically translated ischemic stroke genomics. *Stroke*. 2004/09/11. 2004;35(11 Suppl. 1):2735–9.
52. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke*. 2003;34(6):1364–9.
53. Liao D, Myers R, Hunt S, Shahar E, Paton C, Burke G, et al. Familial history of stroke and stroke risk. The Family Heart Study. *Stroke*. 1997;28(10):1908–12.
54. Al-Buhairi AR, Phillips SJ, Llewellyn G, Jan MM. Prediction of infarct topography using the Oxfordshire Community Stroke Project classification of stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1998;7(5):339–43.
55. Smith CJ, Emsley HC, Libetta CM, Hughes DG, Drennan RF, Vail A, et al. The Oxfordshire Community Stroke Project classification in the early hours of ischemic stroke and relation to infarct site and size on cranial computed tomography. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001;10(5):205–9.
56. Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(1):1–7.
57. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B. Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med*. 2006;259(6):592–7.
58. Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S, Bogousslavsky J, Brainin M, Chabriat H, et al. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006;13(12):1271–83.
59. Jaillard A, Hommel M, Baird AE, Linfante I, Llinas RH, Caplan LR, et al. Significance of early CT signs in acute stroke. A CT scan-diffusion MRI study. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(1):47–56.
60. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology*. 2005/04/29. 2005;235(2):444–53.

61. González RG. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From "time is brain" to "physiology is brain". *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(4):728–35.
62. Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2012;11(4):307–14.
63. Konstas AA, Goldmakher G V, Lee T-Y, Lev MH. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(4):662–8.
64. De Lucas EM, Sánchez E, Gutiérrez A, Mandly AG, Ruiz E, Flórez AF, et al. CT protocol for acute stroke: tips and tricks for general radiologists. *Radiographics*. 2008;28(6):1673–87.
65. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, Killian JM, Preziosi TJ, Rosario JA. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991/07/01. 1991;12(4):611–20.
66. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. 1999;210(1):155–62.
67. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34(11):2729–35.
68. Luby M, Warach S. Reliability of MR perfusion-weighted and diffusion-weighted imaging mismatch measurement methods. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(9):1674–8.
69. Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Neumann-Haefelin T. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology*. 2004;62(10):1848–9.
70. Alexandrov A V, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351(21):2170–8.

71. Droste DW, Boehm T, Ritter MA, Dittrich R, Ringelstein EB. Benefit of echocontrast-enhanced transcranial arterial color-coded duplex ultrasound. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(5):332–6.
72. Jarquin-Valdivia AA, McCartney J, Palestrant D, Johnston SC, Gress D. The thickness of the temporal squama and its implication for transcranial sonography. *J Neuroimaging*. 2004;14(2):139–42.
73. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(5):457–507.
74. Swain S, Turner C, Tyrrell P, Rudd A. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008/07/26. 2008;337:a786.
75. Alvarez-Sabín J, Molina C, Montaner J, Arenillas J, Pujadas F, Huertas R, et al. Beneficios clínicos de la implantación de un sistema de atención especializada y urgente del ictus. *Med Clin (Barc)* 2004 122(14):528–31.
76. Alvarez Sabin J, Alonso de Lecinana M, Gallego J, Gil-Peralta A, Casado I, Castillo J, et al. [Plan for stroke healthcare delivery]. *Neurologia*. 2006;21(10):717–26.
77. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/ictus.htm>. Consulta el 4 Junio 2017
78. Hacke W. European Strategies for Early Intervention in Stroke (Part 1 of 2). *Cerebrovasc Dis* 2010;6(5):315–9.
79. Diez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis*. 2001;11 Suppl 1:31–9.
80. Fuentes B, Diez Tejedor E. Stroke unit: a cost-effective care need. *Neurologia*. 2007;22(7):456–66.
81. Evans A, Harraf F, Donaldson N, Kalra L. Randomized controlled study of stroke unit care versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke*. 2002;33(2):449–55.

82. Cadilhac DA, Ibrahim J, Pearce DC, Ogden KJ, McNeill J, Davis SM, et al. Multicenter comparison of processes of care between Stroke Units and conventional care wards in Australia. *Stroke*. 2004;35(5):1035–40.
83. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003;34(11):2599–603.
84. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, et al. Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care?. *Lancet*. 2001;358(9293):1586–92.
85. Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, Schellinger P, Holle R, Hacke W. Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit. *Stroke*. 1997;28(4):711–5.
86. Santoli F, De Jonghe B, Hayon J, Tran B, Piperaud M, Merrer J, et al. Mechanical ventilation in patients with acute ischemic stroke: survival and outcome at one year. *Intensive Care Med*. 2001;27(7):1141–6.
87. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004;35(2):520–6.
88. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke*. 2000;31(2):410–4.
89. Fuentes B, Diez-Tejedor E. General care in stroke: relevance of glycemia and blood pressure levels. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24 Suppl 1:134–42.
90. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ*. 1997;314(7090):1303–6.
91. Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(2–3):116–22.
92. Fuentes B, Castillo J, San Jose B, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke*. 2009;40(2):562–8.

93. Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GK, O'Connell JE. Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke*.2004;35(1):122–6.
94. Davalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke*.1996;27(6):1028–32.
95. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke*.2008;39(2):390–
96. Rha J-H, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38(3):967–73.
97. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007;38(3):948–54.
98. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002 Dec;33(12):2866–71.
99. Nogueira RG, Zaidat OO, Castonguay AC, Haussen DC, Martin CO, Holloway WE, et al. Rescue Thrombectomy in Large Vessel Occlusion Strokes Leads to Better Outcomes than Intravenous Thrombolysis Alone: A “Real World” Applicability of the Recent Trials. *Interv Neurol* 2016;5(3–4):101–10.
100. Hussain M, Moussavi M, Korya D, Mehta S, Brar J, Chahal H, et al. Systematic Review and Pooled Analyses of Recent Neurointerventional Randomized Controlled Trials: Setting a New Standard of Care for Acute Ischemic Stroke Treatment after 20 Years. *Interv Neurol*. 2016];5(1–2):39–50.
101. Dávalos A, Cobo E, Molina CA, Chamorro A, de Miquel MA, Román LS, et al. Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (REVASCAT): 1-year follow-up of a randomised open-label trial. *Lancet Neurol* 2017;16(5):369–76.
102. Gallofré M, Abilleira S, Tresserras R, de la Puente ML. [The stroke programme of Catalonia]. *Med Clin (Barc)* 2009;133(15):589–93.
103. Alexandrov A V, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59(6):862–7.

104. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 2010 341:c6046–c6046.
105. Muntner P, DeSalvo KB, Wildman RP, Raggi P, He J, Whelton PK. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of cardiovascular disease risk factors among noninstitutionalized patients with a history of myocardial infarction and stroke. *Am J Epidemiol* 2006;163(10):913–20.
106. Leung LY, Bartz TM, Rice K, Floyd J, Psaty B, Gutierrez J, et al. Blood pressure and heart rate measures associated with increased risk of covert brain infarction and worsening leukoaraiosis in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 ;37(8):1579-86.
107. Vishram JKK. Prognostic interactions between cardiovascular risk factors. *Dan Med J* 2014;61(7):B4892.
108. Silberberg A, Tan MK, Yan AT, Angaran P, Dorian P, Bucci C, et al. Use of evidence-based therapy for cardiovascular risk factors in canadian outpatients with atrial fibrillation: from the facilitating review and education to optimize stroke prevention in atrial fibrillation (FREEDOM AF) and Co-ordinated National Network to Engage Physicians in the Care and Treatment of Patients With Atrial Fibrillation (CONNECT AF). *Am J Cardiol* 2017.120(4):582-7
109. Desmaele S, Cornu P, Barbé K, Brouns R, Steurbaut S, Dupont AG. Relationship between pre-stroke cardiovascular medication use and stroke severity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(4):495–502.
110. Gensicke H, Strbian D, Zinkstok SM, Scheitz JF, Bill O, Hametner C, et al. Intravenous thrombolysis in patients dependent on the daily help of others before stroke. *Stroke.* 2016:450–6.
111. Yang Y, Wang A, Zhao X, Wang C, Liu L, Zheng H, et al. The Oxfordshire Community Stroke Project classification system predicts clinical outcomes following intravenous thrombolysis: a prospective cohort study. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1049–56.

112. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Consoli D, Wolfe CDA, et al. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. The European Community Stroke Project. *J Neurol Sci.* 2006];244(1–2):143–50.
113. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Abilleira S, Montaner J, García Alfranca F, Jiménez Fabrega X, et al. Impacto de la activación del Código Ictus en la eficacia del tratamiento trombolítico. *Med Clin (Barc).* 2003;120(2):47–51.
114. De la Ossa NP, Sánchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millán M, Arenillas JF, Dorado L, et al. Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology.* 2008;70(15):1238–43.
115. Boronat F, Budia A, Broseta E, Ruiz-Cerdá JL, Vivas-Consuelo D. Application of Lean Healthcare methodology in a urology department of a tertiary hospital as a tool for improving efficiency. *Actas Urol Esp.* 2017. doi: doi.org/10.1016/j.acuro.2017.03.009
116. Jorma T, Tiirinki H, Bloigu R, Turkki L. LEAN thinking in Finnish healthcare. *Leadersh Health Serv (Bradf Engl).* 2016;29(1):9–36.
117. Morón-Castañeda LH, Useche-Bernal A, Morales-Reyes OL, Mojica-Figueroa IL, Palacios-Carlos A, Ardila-Gómez CE, et al. Impact of Lean methodology to improve care processes and levels of satisfaction in patient care in a clinical laboratory. *Rev Calid Asist.* 2015;30(6):289–96.
118. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Molano-Alvarez E, Saez-de la Fuente I, Maynar-Moliner J, Marín-Mateos H, Chacón-Alves S. Safety management of a clinical process using failure mode and effect analysis: continuous renal replacement therapies in intensive care unit patients. *ASAIO J.* 2016;62(1):74–9.
119. Askari R, Shafii M, Rafiei S, Abolhassani MS, Salarikhah E. Failure mode and effect analysis: improving intensive care unit risk management processes. *Int J Health Care Qual Assur.* 2017;30(3):208–15.
120. Vidale S, Beghi E, Gerardi F, De Piazza C, Proserpio S, Arnaboldi M, et al. Time to hospital admission and start of treatment in patients with ischemic stroke in northern Italy and predictors of delay. *Eur Neurol.* 2013:349–55.

121. Eleonora I, Patrizia N, Ilaria R, Alessandra DB, Francesco A, Benedetta P, et al. Delay in presentation after acute ischemic stroke: the Careggi Hospital Stroke Registry. *Neurol Sci* [Internet]. 2014;35(1):49–52.
122. Faiz KW, Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Prehospital delay in acute stroke and TIA. *Emerg Med J*. 2013;30(8):669–74.
123. Barchielli A, Profili F, Balzi D, Francesconi P, Zuppiroli A, Cipriani F. Trends in occurrence, treatment, and outcomes of acute myocardial infarction in Tuscany Region (Central Italy), 1997-2010. *Epidemiol Prev*. 2015;39(3):167–75.
124. Decourcelle A, Moulin S, Dequatre-Ponchelle N, Bodenant M, Rossi C, Girot M, et al. Are the results of intravenous thrombolysis trials reproduced in clinical practice?. Comparison of observed and expected outcomes with the stroke-thrombolytic predictive instrument (STPI). *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(6):381–7.
125. Jia W, Liao X, Pan Y, Wang Y, Cui T, Zhou L, et al. Thrombolytic-related asymptomatic hemorrhagic transformation does not deteriorate clinical outcome: Data from TIMS in China. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142381.
126. Mustanoja S, Haapaniemi E, Putaala J, Strbian D, Kaste M, Tatlisumak T. Haemorrhagic transformation of ischaemic stroke in young adults. *Int J Stroke* [Internet]. 2014 Oct;9(SA100):85–92.
127. Muengtaweepongsa S, Prapa-Anantachai P, Dharmasaroja PA. Not only the Sugar, Early infarct sign, hyperDense middle cerebral artery, Age, Neurologic deficit score but also atrial fibrillation is predictive for symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *J Neurosci Rural Pract* . 2017;8(1):49–54.
128. Sagnier S, Galli P, Poli M, Debruxelles S, Renou P, Olindo S, et al. The impact of intravenous thrombolysis on outcome of patients with acute ischemic stroke after 90 years old. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):156.
129. Matsuo R, Kamouchi M, Ago T, Hata J, Shono Y, Kuroda J, et al. Thrombolytic therapy with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in Japanese older patients with acute ischemic stroke: Fukuoka Stroke Registry. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(4):954–9.

130. Forti P, Maioli F, Procaccianti G, Nativio V, Lega M-V, Coveri M, et al. Independent predictors of ischemic stroke in the elderly: prospective data from a stroke unit. *Neurology*. 2013;80(1):29–38.
131. Quinn TJ, Taylor-Rowan M, Coyte A, Clark AB, Musgrave SD, Metcalf AK, et al. Pre-Stroke Modified Rankin Scale: evaluation of validity, prognostic accuracy, and association with treatment. *Front Neurol*. 2017;8:275.
132. Nakibuuka J, Sajatovic M, Nankabirwa J, Ssendikadiwa C, Furlan AJ, Katabira E, et al. Early mortality and functional outcome after acute stroke in Uganda: prospective study with 30 day follow-up. *Springerplus*. 2015;4(1):450.
133. Advani R, Naess H, Kurz MW. The golden hour of acute ischemic stroke. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017 May; 25(1):54.
134. Minnerup J, Wersching H, Unrath M, Berger K. Effects of emergency medical service transport on acute stroke care. *Eur J Neurol [Internet]*. 2014;21(10):1344–7.
135. Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology (S.T.R.O.K.E.). *Stroke*. 2001;32(1):63–9.
136. Tuffal A, Moulin S, Dequatre-Ponchelle N, Bodenant M, Dumont F, Lefebvre C, et al. Influence of neurologists' experience on the outcome of patients treated by intravenous thrombolysis for cerebral ischaemia. *J Neurol*. 2015;262(5):1209–15.

ANEXOS:

Anexo 1. Criterios para el uso de rt-PA en el tratamiento del ictus isquémico hiperagudo en el Hospital Universitari MutuaTerrassa

Criterios de inclusión

- Edad >18 años
- Inicio de síntomas del ictus isquémico ente 0-4.5 horas
- Diagnóstico clínico de ictus isquémico que causa déficit neurológico (definido como trastorno del lenguaje, de la función motora, cognitiva, y/o la mirada, alteración de la visión, negligencia)

Criterios de exclusión

- Tiempo de inicio > 4,5 horas

Clínicos:

- RANCOM + (Cualquier enfermedad preexistente que resulte en un Rankin >2 o comorbilidad significativa)
- Convulsión antes de la administración del fármaco
- Ictus del despertar
- Traumatismo craneal, cirugía intracraneal o infarto cerebral en los últimos 3 meses.
- Sospecha de endocarditis, embolismo séptico, pericarditis, trombo o embolismo ventricular como complicación de un IAM en los últimos 3 meses.
- Punción arterial en zona no compresible los 7 días previos.
- Punción lumbar los últimos 7 días.
- Historia de hemorragia intracraneal, malformación arteriovenosa o aneurisma.
- Cirugía mayor en los últimos 14 días.
- Hemorragia digestiva o genito-urinaria los últimos 21 días.
- Embarazo (1er trimestre) (solicitar consentimiento informado).
- Hipertensión incontrolada. TA sistólica >185 mm Hg o TA diastólica >110 mm Hg a pesar de tratamiento médico

Examen físico:

- Paciente en coma y / o intubado.
- Mejora clínica espectacular con recuperación casi completa.

Analítica y pruebas complementarias

- Número de plaquetas <100.000
- Glicemia <50mg / dl o > 400 mg / dl.
- Tiempo de protombina > 15 segundos o INR > 1.7 y / o TTPA alargado.
- En caso de NACO o HBPM en dosis anticoagulantes consultar a l.especialista
- Hematocrito <25%.
- Hemorragia intracraneal demostrada en el TAC o signos precoces de isquemia en > 1/3 del territorio de la arteria cerebral media (ASPECT).

Anexo 2: Escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

1a. Nivel de conciencia:

0. Alerta, respuestas normales.
1. No alerta, pero responde a mínimos estímulos verbales para obedecer.
2. No alerta. Requiere estímulos repetidos o dolorosos para realizar movimientos (no estereotipados o reflejos).
3. Sólo respuestas reflejas o falta total de respuesta. Coma.

1b. Preguntas orales (preguntar al paciente el mes y su edad):

0. Ambas respuestas son correctas.
1. Una respuesta correcta.
2. Ninguna respuesta correcta.

1c. Órdenes motoras (ordenar cerrar/abrir los ojos y puño):

0. Ambas órdenes son correctas.
1. Una respuesta correcta.
2. Ninguna respuesta correcta.

2. Movimiento ocular (sólo movimientos horizontales):

0. Normal.
1. Paresia parcial de la mirada. Ausencia de paresia total o desviación forzada.
2. Paresia total o desviación forzada de la mirada conjugada.

3. Test de campo visual:

0. No alteración visual.
1. Hemianopsia parcial.
2. Hemianopsia completa.
3. Ceguera total (incluida ceguera cortical).

4. Paresia facial (pedir que enseñe los dientes, levante las cejas, cierre los ojos fuertemente):

0. Movimiento normal y simétrico.
1. Borramiento del surco nasogeniano o mínima asimetría al sonreír.
2. Parálisis total o casi total de la zona inferior de la hemicara.
3. Parálisis completa con ausencia de movimiento en la zona superior e inferior de la hemicara o bilateral.

5. Paresia del brazo (ordenar levantar y extender el brazo parético. No valorar la fuerza de la mano):

0. Mantiene la posición durante 10 segundos.
1. Caída progresiva durante 10 segundos, sin llegar a caer del todo.
2. Cae del todo, pero se observa un cierto esfuerzo contra la gravedad.
3. Cae totalmente, sin evidencia de esfuerzo contra la gravedad.
4. Ausencia total de movimiento.
9. Amputación del miembro o inmovilización de la articulación (no valorable).

6. Paresia de la pierna (ordenar levantar la pierna extendida y mantenerla a 30°. Explorar primero la pierna no parética, y luego el lado parético):

0. Mantiene la posición durante 5 segundos.
1. Caída progresiva durante 5 segundos, sin llegar a caer del todo.
2. Cae del todo, pero se observa un cierto esfuerzo contra la gravedad.
3. Cae totalmente, sin evidencia de esfuerzo contra la gravedad.
4. Ausencia total de movimiento.
9. Amputación del miembro o inmovilización de la articulación (no evaluable).

7. Ataxia de miembros:

0. No hay ataxia.
1. Ataxia en un miembro.
2. Ataxia en ambos miembros.

8. Sensibilidad (con aguja, ver la retirada ante estímulo doloroso en el paciente obnubilado):

0. Normal, no hay pérdida de sensibilidad.
1. Leve o moderada hipoestesia (posible anestesia algésica, pero el paciente nota que se le toca).
2. Anestesia severa o total (no nota que se le toca).

9. Lenguaje (pedir al paciente que describa un dibujo, lea una lista de palabras o frases):

0. Normal. No afasia.
1. Afasia leve o moderada.
2. Afasia severa (imposible entenderse con el interlocutor).
3. Mudo con comprensión nula.

10. Disartria (a pesar de la afasia, valorar sólo la articulación):

- 0. Articulación normal.
- 1. Leve o moderada, puede ser entendido, aunque con dificultad.
- 2. Severa, ininteligible o mudo/anártrico.
- 9. Intubado u otras barreras físicas (no evaluable).

11. Extinción-negligencia-inatención:

- 0. Sin alteraciones.
- 1. Inatención o extinción en una de las modalidades visual, táctil, espacial o corporal.
- 2. Hemi-extinción severa o negligencia frente a más de un estímulo.

Anexo 3. Protocolo de uso del tratamiento trombolítico en el ictus.

Pauta de administración de rt-PA

-Se administran 0.9 mg/kg, dosis máxima 90 mg

(10% de la dosis total se administra en bolo durante un minuto) El resto de la dosis en infusión continua durante una hora.

No se administrará heparina, aspirina o anticoagulantes orales en las siguientes 24 h.

Manejo de Tensión Arterial

Debe ser inferior a 185/110 antes de iniciar perfusión.

Si TA > 185/110: 1-2 bolos de 10-20 mgr de labetalol, separados 20 min. Si no baja TA así, no administrar trombolisis.

Monitorización de TA durante/tras la infusión:

-cada 15 min durante la infusión.

-cada 30 min las siguientes 6 h.

- cada 60 min hasta 24 h.

- Si TAS > 230 o TAD 120-140: Labetalol IV, 20 mgr en bolo, se puede repetir cada 10-20 min hasta máximo de 150 mgr. Como alternativa, después del primer bolo, se puede poner infusión a 1-3 mgr/min hasta respuesta. Si no responde: infusión de Nitroprusiato. (ver si TAD > 140)

- Si TAS 180-230 o TAD 105-120 en dos lecturas separadas 10 min: pasos anteriores

- Si TAD > 140; infusión de nitroprusiato sódico IV, a 0.5-10 microgramos/kg/min

Sospecha / manejo de Hemorragia intracraneal tras trombolisis

Sospecha si:

-Deterioro neurológico durante o después del tratamiento.

-Cefalea intensa

-Vómitos.

-Elevación aguda de TA.

Manejo:

- Detener perfusión.
- Control neuroimagen.
- Determinar tiempos de coagulación, fibrinógeno, recuento plaquetar y pruebas cruzadas.
- Considerar administración de fibrinógeno, transfusión de crioprecipitado rico en factor VIII y plaquetas
- Valorar posibilidad de descompresión quirúrgica, según los siguientes requisitos:

1. Pronóstico funcional presumiblemente independiente o dependencia parcial
2. Normalidad de la coagulación (consulta a Hematología)
3. Cumplimiento de los criterios de indicación quirúrgica:
 - Hematoma lobar de más de 50 cc. (AxBxC/2) (medidas en cm)
 - Glasgow ente 7 y 13
 - Edad inferior a 70 años
 - Ausencia de vasculopatía diabética
 - Tensión arterial controlada
 - Ausencia de enfermedad sistémica grave (cardiopatía, hepatopatía, EPOC, insuficiencia renal, cáncer)

La HIC tras trombolisis sucede en 13% de los casos, 7% son asintomáticas, 6% son sintomáticas. De estos pacientes, 60% fallecen (lo que supone una mortalidad aproximada del 3% sobre el global de pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico).

Se relaciona con:

- Glucemia basal e historia de DM
- Gravedad del ictus, clínica e imagen de infarto > 1/3 de ACM en TC
- Plaquetopenia
- Cardiopatía
- Edad avanzada
- HTA
- Antiagregantes

Anexo 4. Criterios de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos

1. Pacientes que cumplan criterios clínicos, radiológicos y analíticos para recibir tratamiento fibrinolítico.
2. Pacientes con ictus agudo (menos de 12 h de evolución) no candidatos a tratamiento fibrinolítico que presenten una complicación médica o neurológica, potencialmente reversible, que comprometa el pronóstico vital en pacientes potencialmente recuperables (ver punto 4).

3. Pacientes que han tenido un ictus que evoluciona hacia la progresión y que, por el proceso subyacente, pueden beneficiarse de un control estricto de constantes hemodinámicas y de un tratamiento intensivo. Ejemplos:

Diseccción carotídea con HTA no controlada en cama de hospitalización convencional y/o posibilidad de Cirugía vascular urgente y/o tratamiento percutáneo.

Infarto con transformación hemorrágica o Hemorragia intracraneal con HTA difícilmente controlable en cama de hospitalización convencional.

Infarto con edema cerebral maligno en los que se plantee tratamiento con osmotherapia, hiperventilación, posibilidad de crioterapia y/o técnicas de descompresión quirúrgica (en general serán pacientes jóvenes, < 60 años, con independencia funcional y cognitiva previa).

4. Se evitará el ingreso de pacientes cuyo mal pronóstico vital y funcional previo o posterior al ictus haga razonable la limitación del esfuerzo terapéutico:

Pacientes mayores de 80 años (excepto aquellos que están en excelentes condiciones de salud).

Mala situación funcional previa: Rankin > 3 y/o Barthel < 60 (ver anexo 8)

Pacientes con enfermedad terminal o patologías previas graves sin posibilidad de recuperación (enfermos con neoplasias, enfermedades neurodegenerativas avanzadas, EPOC evolucionado, aterosclerosis severa, etc.)

Pacientes en los que la gravedad del ictus haga presumible una muerte inminente o que la discapacidad no va a beneficiarse de su estancia en UCI.

Anexo 5. Escala de Rankin modificada

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 habituales previas, capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda.
3. Incapacidad moderada: requiere alguna ayuda, capaz de caminar sin ayuda de otra persona.
4. Incapacidad moderadamente severa: incapaz de caminar sin ayuda, incapaz de atender sus necesidades sin ayuda.
5. Incapacidad severa: limitado a cama, incontinencia, requiere cuidados de enfermería y atención constante.
6. Muerte.

