

Herbert Daniel Tejada Meza

Impacto de un conjunto de  
medidas para optimizar la atención  
del código ictus en un hospital de  
tercer nivel en Aragón

Director/es

Marta Moreno, Javier  
Ara Callizo, José Ramón

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

IMPACTO DE UN CONJUNTO DE MEDIDAS PARA  
OPTIMIZAR LA ATENCIÓN DEL CÓDIGO ICTUS EN  
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN ARAGÓN

Autor

Herbert Daniel Tejada Meza

Director/es

Marta Moreno, Javier  
Ara Callizo, José Ramón

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Medicina

2022





**Universidad**  
Zaragoza

## Tesis Doctoral

IMPACTO DE UN CONJUNTO DE MEDIDAS  
PARA OPTIMIZAR LA ATENCIÓN DEL CÓDIGO  
ICTUS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN  
ARAGÓN

Autor:

Herbert Tejada Meza

Director/es:

Javier Marta Moreno  
José Ramón Ara Callizo

**Universidad de Zaragoza**

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2022

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y  
DERMATOLOGÍA

**IMPACTO DE UN CONJUNTO DE MEDIDAS PARA OPTIMIZAR  
LA ATENCIÓN DEL CÓDIGO ICTUS EN UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL EN ARAGÓN**

Memoria presentada para optar grado de Doctor  
Herbert Tejada Meza

Directores  
Javier Marta Moreno  
José Ramón Ara Callizo

Zaragoza, 2022



*A mis padres,*





## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores de tesis, al Dr. José Ramón Ara Callizo y al Dr. Javier Marta Moreno, por haber hecho posible la realización de este trabajo, además del ejemplo y las enseñanzas impartidas durante todo este tiempo.

A todas las personas del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet, por su apoyo y la confianza depositada en estos años.

A todos los que participan en la atención del Código Ictus en Aragón, por su dedicación y compromiso que hacen que un proceso asistencial tan complejo como este funcione.

A Beatriz, por su paciencia y comprensión durante todo este tiempo

A mis padres, quienes con mucho cariño y perseverancia me enseñaron que las cosas no se espera que pasen, se hace que sucedan.



# Índice

|   |      |
|---|------|
| RELACIÓN DE TABLAS .....  | x    |
| RELACIÓN DE FIGURAS .....   | xii  |
| ABREVIATURAS .....  | xvii |
| RESUMEN.....  | xix  |
| 1. INTRODUCCIÓN .....   | 1    |
| Definición y clasificación de ictus isquémico.....  | 2    |
| Pruebas de neuroimagen en el abordaje del ictus isquémico .....                                   | 8    |
| TC cerebral simple o sin contraste .....  | 8    |
| RM cerebral .....   | 12   |
| Neuroimagen de perfusión.....   | 12   |
| AngioTC/AngioRM .....   | 18   |
| Tratamientos de reperfusión en el ictus isquémico.....  | 19   |
| Fibrinólisis intravenosa.....   | 19   |
| Tratamiento endovascular (TEV).....   | 24   |
| Ventana terapéutica para el tratamiento del ictus isquémico .....                                 | 33   |
| Complicaciones.....   | 38   |
| Importancia de los tiempos y la atención especializada en el tratamiento del ictus isquémico..... | 45   |
| Epidemiología del ictus isquémico en Aragón.....  | 56   |
| Modelo asistencial de atención al ictus en Aragón.....  | 62   |
| Gestión de procesos y sistemas de mejora .....  | 64   |
| Justificación .....   | 70   |
| 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....   | 72   |
| Hipótesis .....   | 73   |
| Objetivos.....  | 73   |
| Objetivo Principal .....  | 73   |
| Objetivos Secundarios .....   | 73   |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS.....  | 75   |
| Marco asistencial hospitalario.....   | 76   |
| Periodo “PRE – INTERVENCIÓN” (Pre – rCI) .....  | 77   |
| Periodo “INTERVENCIÓN” (rCI).....   | 79   |
| Periodo “POST – INTERVENCIÓN” (Post – rCI) .....  | 85   |
| Diseño de la investigación .....  | 89   |
| Población de estudio .....  | 89   |
| Descripción de la muestra .....   | 89   |
| Criterios de inclusión .....  | 90   |
| Criterios de exclusión .....  | 90   |
| Definición de variables del estudio .....   | 91   |
| Variables demográficas y características basales del paciente.....                                | 91   |
| Variables asociadas a la clínica y la atención médica.....  | 92   |
| Variables propias del procedimiento endovascular (TEV) .....                                      | 93   |
| Variables resultado.....  | 94   |
| Estrategia de análisis estadístico.....   | 96   |
| Entrada y gestión de datos informáticos.....  | 96   |
| Estadística descriptiva .....   | 96   |

|   |     |
|---|-----|
| Estadística inferencial .....   | 96  |
| Aspectos éticos .....   | 97  |
| 4. RESULTADOS .....   | 98  |
| Selección de la muestra .....   | 99  |
| Análisis descriptivo de la muestra .....  | 100 |
| Descripción de las variables demográficas y características basales de los<br>pacientes.....  | 100 |
| Descripción de las variables asociadas a la clínica y la atención médica de los<br>pacientes.....   | 105 |
| Descripción de variables propias del procedimiento endovascular (TEV) .....   | 114 |
| Análisis inferencial entre los grupos de estudio de la muestra .....  | 119 |
| Análisis comparativo de las variables demográficas y características basales de los<br>pacientes entre los grupos a estudio (pre-rCI vs. post-rCI).....   | 119 |
| Análisis comparativo de las variables asociadas a la clínica y la atención médica de<br>los pacientes entre los grupos a estudio (pre-rCI vs post-rCI) .....  | 120 |
| Análisis estadístico de las variables resultado.....  | 121 |
| Indicadores de proceso .....  | 121 |
| Indicadores de impacto en salud.....  | 134 |
| 5. DISCUSIÓN .....  | 146 |
| Sobre las características de la muestra .....   | 147 |
| Sobre las características e indicadores de la atención del Código Ictus .....   | 148 |
| Sobre los resultados obtenidos en Salud .....   | 160 |
| Líneas de mejora.....   | 164 |
| Limitaciones del estudio .....  | 166 |
| 6. CONCLUSIONES.....  | 168 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA .....   | 170 |
| ANEXO I: Escalas utilizadas para cuantificar gravedad del ictus (NIHSS), extensión<br>aguda del área infartada en la neuroimagen (ASPECTS), grado de reperfusión (eTICI),<br>situación funcional del paciente (mRS) y grado de transformación hemorrágica (ECASS<br>II) ..... | 190 |
| ANEXO II: Distribución de funciones al personal sanitario que interviene en la atención<br>del ictus isquémico determinadas en la reingeniería de la atención al Código Ictus del<br>HUMS.....  | 193 |
| ANEXO III: Algoritmos diagnósticos – terapéuticos de la atención al Código Ictus<br>respecto a los tratamientos de reperfusión en el HUMS vigentes durante el periodo de<br>estudio (2013 - 2019).....  | 195 |
| ANEXO IV: Mapa de la Urgencia (planta – 1) del HUMS y trayecto del paciente<br>durante la atención del Código Ictus .....   | 198 |
| ANEXO V: Cartel recordatorio de la activación al Código Ictus .....   | 199 |

## RELACIÓN DE TABLAS

**Tabla 1.1:** Clasificaciones etiológicas de los ictus isquémicos

**Tabla 1.2:** Clasificación OCSP

**Tabla 1.3:** Clasificación TOAST

**Tabla 1.4:** Clasificación del GEECV - SEN

**Tabla 1.5:** Definición de Hemorragia intracerebral sintomática tras fibrinólisis intravenosa

**Tabla 1.6:** Proporción de pacientes con hemorragia intracerebral en los principales ensayos clínicos aleatorizados de fibrinólisis intravenosa en ictus isquémico

**Tabla 1.7:** Proporción de pacientes con hemorragia intracerebral sintomática en los principales ensayos clínicos aleatorizados de TEV en el ictus isquémico

**Tabla 1.8.** Medidas de Helsinki: 12 pasos para reducir retrasos en la administración de fibrinólisis intravenosa a pacientes con ictus isquémico

**Tabla 1.9:** Recomendaciones de la iniciativa "Target: Stroke" para la atención del código ictus

**Tabla 3.1:** Comparación de medidas y acciones para la atención del código ictus (CI) entre los periodos pre y post-implementación del conjunto de intervenciones realizadas en la reingeniería de procesos asistenciales

**Tabla 4.1:** Tabla comparativa entre las variables demográficas y características basales de cada grupo de estudio (pre-rCI vs. post-rCI)

**Tabla 4.2:** Tabla comparativa entre las variables asociadas a la clínica y la atención médica de los pacientes de cada grupo de estudio (pre-rCI vs. post-rCI)

**Tala 4.3:** Tabla comparativa de la tasa de pacientes con ictus isquémico, pertenecientes al área de referencia del HUMS, que recibieron tratamientos de reperfusión en ambos periodos de estudio (pre - rCI vs. post - rCI)

**Tabla 4.4:** Tabla comparativa de los tiempos puerta - TC entre los periodos pre -rCI y post-rCI de forma global y específica para los pacientes que recibieron FBL-iv y para los que recibieron TEV.

**Tabla 4.5:** Tabla comparativa de los tiempos puerta - aguja entre los periodos pre- rCI y post rCI

**Tabla 4.6:** Asociación de las distintas características, descritas en los grupos de estudio, con tiempos puerta - aguja  $\leq 60$  y  $\leq 45$  minutos

**Tabla 4.7:** Análisis multivariante de las variables asociadas a tiempos puerta - aguja de 60 minutos o menos

**Tabla 4.8:** Análisis multivariante de las variables asociadas a tiempos puerta - aguja de 45 minutos o menos

**Tabla 4.9:** Resultado del análisis de regresión lineal múltiple por pasos para predictores de menores tiempos puerta - aguja\*

**Tabla 4.10:** Factores asociados a tiempos puerta - aguja de 60 minutos o menos por periodo de estudio (pre - rCI y post - rCI)

**Tabla 4.11:** Factores asociados a tiempos puerta - aguja de 45 minutos o menos por periodo de estudio (pre - rCI y post - rCI)

**Tabla 4.12:** Tabla comparativa de los tiempos inicio de síntomas - aguja entre los periodos pre - rCI y post - rCI

**Tabla 4.13:** Asociación de las distintas características, descritas en los grupos de estudio, con tiempos inicio de síntomas - aguja  $\leq 90$  minutos en pacientes con ictus de hora de inicio conocida

**Tabla 4.14:** Análisis multivariante de las variables asociadas a tiempos inicio de síntomas - aguja de 90 minutos o menos en pacientes con ictus de hora de inicio conocida

**Tabla 4.15:** Tabla comparativa en relación con tener una excelente situación funcional (mRS 0 - 2) a 3 meses

**Tabla 4.16:** Tabla comparativa en relación con tener una excelente situación funcional (mRS 0 - 1) a 3 meses

**Tabla 4.17:** Asociación de las distintas características, descritas en los grupos de estudio, con la situación funcional a tres meses (mRS  $\leq 1$  y mRS  $\leq 2$ )

**Tabla 4.18:** Análisis multivariante de las variables asociadas a puntuaciones de mRS  $\leq 2$  a tres meses en pacientes con una buena situación funcional previa

**Tabla 4.19:** Análisis multivariante de las variables asociadas a puntuaciones de mRS  $\leq 1$  a tres meses en pacientes con una excelente situación funcional previa

**Tabla 4.20:** Tabla comparativa respecto a la incidencia de hemorragias intracraneales tras recibir tratamiento de reperfusión

**Tabla 4.21:** Tabla comparativa respecto a la mortalidad intrahospitalaria y a tres meses entre el periodo pre - rCI y post-rCI

## RELACIÓN DE FIGURAS

**Figura 1.1:** Principales ensayos clínicos, sobre el tratamiento de reperusión en el ictus isquémico, publicados hasta el momento y posicionados en una línea de tiempo en base a la duración del estudio.

**Figura 1.2:** Principales ensayos clínicos, sobre el tratamiento de reperusión en el ictus isquémico, publicados hasta el momento y posicionados en una línea de tiempo en base al año de publicación del estudio.

**Figura 1.3:** Influencia del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento en el pronóstico funcional y mortalidad de los pacientes con ictus isquémico tratados con FBL-iv.

**Figura 1.4:** Influencia del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento en el pronóstico funcional a tres meses en pacientes con ictus isquémico y TEV.

**Figura 1.5:** Cadena de supervivencia en el ictus isquémico.

**Figura 1.6:** Mortalidad por enfermedad cerebrovascular en Aragón y España 2010 - 2019

**Figura 1.7A:** Tasas ajustadas de mortalidad – lista reducida de causas Aragón 2019 – Hombres

**Figura 1.7B:** Tasas ajustadas de mortalidad – lista reducida de causas Aragón 2019 – Mujeres.

**Figura 1.8A:** Tasas ajustadas de APVP – Lista reducida de causas. Aragón 2019 – Ambos sexos

**Figura 1.8B:** Tasas ajustadas de APVP – Lista reducida de causas. Aragón 2019 – Hombres

**Figura 1.8C:** Tasas ajustadas de APVP – Lista reducida de causas. Aragón 2019 – Mujeres

**Figura 1.9A:** Tratamiento reperfusor de pacientes con ictus isquémico en Aragón en números absolutos por año.

**Figura 1.9B:** Tasa por 100,000 habitantes de tratamientos reperfusores administrados a pacientes con ictus isquémico en Aragón.

**Figura 1.10:** Mapa sanitario de la Comunidad Autónoma de Aragón.

**Figura 1.11:** Características de la atención al ictus en Aragón – 2021

**Figura 1.12:** Ciclo Deming o de Mejora Continua



**Figura 1.13:** Mapa de Proceso Ictus en Aragón

**Figura 1.14:** Proceso de atención al ictus en el Hospital Universitario Miguel Servet

**Figura 3.1:** Esquema con los principales hitos respecto al TEV y FBL-iv que ocurrieron durante el periodo de estudio

**Figura 3.2:** Flujograma de tránsito del paciente con ictus isquémico, atenciones recibidas y participantes durante el 'Código Ictus en el HUMS en el periodo "pre-INTERVENCIÓN"

**Figura 3.3:** Diagrama causa - efecto de los problemas detectados en la atención al código ictus en el HUMS

**Figura 3.4A:** Flujograma de tránsito del paciente con ictus isquémico que llega en las primeras 6 horas de iniciados los síntomas, atenciones recibidas y participantes durante el 'Código Ictus en el HUMS en el periodo "post-INTERVENCIÓN"

**Figura 3.4B:** Flujograma de tránsito del paciente con ictus isquémico que llega con hora desconocida del inicio de los síntomas, atenciones recibidas y participantes durante el 'Código Ictus en el HUMS en el periodo "post-INTERVENCIÓN"

**Figura 4.1:** Diagrama de flujo con los pacientes incluidos y excluidos en el estudio y las razones de exclusión.

**Figura 4.2:** Distribución de la muestra global (n = 609) por grupo etario

**Figura 4.3:** Distribución de la muestra global (n = 609) por sexo

**Figura 4.4A:** Distribución de los factores de riesgo cerebro – vascular en la muestra global (n = 609)

**Figura 4.4B:** Distribución de los factores de riesgo cerebro – vascular en el total de ambos grupos de estudio (n = 491)

**Figura 4.5A:** Distribución de la muestra global (n = 609) según situación funcional previa al ictus, medida por la puntuación en la escala modificada de Rankin (mRS)

**Figura 4.5B:** Distribución del total de pacientes en los grupos a estudio (n = 491) según situación funcional previa al ictus, medida por la puntuación en la escala modificada de Rankin (mRS)

**Figura 4.6:** Proporción de pacientes en la muestra global (n = 609) con una hora de inicio conocida de los síntomas de ictus isquémico

**Figura 4.7:** Proporción de pacientes de la muestra global que llegó a la Urgencia del Hospital Universitario Miguel Servet en horario de guardia

**Figura 4.8:** Proporción de pacientes en la muestra global (n = 603) que llegó a la Urgencia del Hospital Universitario Miguel Servet traído por el Servicio de Emergencias – 061

**Figura 4.9:** Mediana de tiempos extrahospitalarios (detección de síntomas – llegada al hospital) por año durante el periodo de estudio.

**Figura 4.10A:** Distribución de la muestra global (n = 608) según gravedad del ictus isquémico a la llegada del paciente a la Urgencia (según puntuación en la escala – NIHSS).

**Figura 4.10B:** Distribución del total de pacientes en los grupos a estudio (n = 490) según gravedad del ictus isquémico a la llegada del paciente a la Urgencia (según puntuación en la escala – NIHSS).

**Figura 4.11A:** Distribución de la muestra global (n = 609) en base al tipo de ictus según clasificación OCSF

**Figura 4.11B:** Distribución del total de pacientes de los grupos a estudio (n = 491) en base al tipo de ictus según clasificación OCSF

**Figura 4.12A:** Distribución de la muestra global (n = 547) en base a la extensión del infarto cerebral según puntuación en la escala ASPECTS.

**Figura 4.12B:** Distribución del total de pacientes de los grupos a estudio (n = 433) en base a la extensión del infarto cerebral según puntuación en la escala ASPECTS

**Figura 4.13A:** Distribución de los pacientes de la muestra global (n = 609) según los tipos de terapias de reperfusión recibida.

**Figura 4.13B:** Distribución de los pacientes del total de los grupos a estudio (n = 491) según los tipos de terapias de reperfusión recibida.

**Figura 4.14A:** Distribución de los pacientes de la muestra global (n = 609) según etiología de ictus isquémico en base a la clasificación TOAST

**Figura 4.14B:** Distribución de los pacientes del total de los grupos a estudio (n = 491) según etiología de ictus isquémico en base a la clasificación TOAST

**Figura 4.15:** Proporción de pacientes que recibieron TEV en 120 minutos o menos desde su llegada al hospital, distribuidos por año durante el periodo de estudio.

**Figura 4.16:** Proporción de pacientes en los que se consiguió una reperfusión exitosa tras el tratamiento endovascular según la clasificación mTICI.

**Figura 4.17A:** Segmentos arteriales obstruidos en los pacientes de la muestra global que recibieron tratamiento endovascular (n = 181).

**Figura 4.17B:** Segmentos arteriales obstruidos en los pacientes del total de los grupos a estudio que recibieron tratamiento endovascular (n = 166).

**Figura 4.18A:** Distribución de pacientes de la muestra global según el grado de reperfusión adquirido tras el tratamiento endovascular en base a la clasificación mTICI.

**Figura 4.18B:** Distribución de pacientes del total de los grupos a estudio según el grado de reperfusión adquirido tras el tratamiento endovascular en base a la clasificación mTICI.

**Figura 4.19:** Distribución de pacientes en la muestra global (n = 172) según el tipo de anestesia utilizada durante el tratamiento endovascular.

**Figura 4.20A:** Número de pacientes pertenecientes al área de referencia del Hospital Universitario Miguel Servet con ictus isquémico que recibieron tratamientos de reperfusión durante el periodo de estudio distribuidos por año.

**Figura 4.20B:** Proporción de pacientes pertenecientes al área de referencia del Hospital Universitario Miguel Servet con ictus isquémico que recibieron tratamientos de reperfusión durante el periodo de estudio distribuidos por año.

**Figura 4.21:** Proporción de pacientes con ictus isquémico, pertenecientes del área de referencia del Hospital Universitario Miguel Servet, que recibieron tratamientos de reperfusión en cada periodo de estudio.

**Figura 4.22:** Proporción de pacientes fibrinolizados en 60 minutos o menos y en 45 minutos o menos, distribuidos por año durante el periodo de estudio.

**Figura 4.23:** Gráfica comparativa de los tiempos puerta-TC y puerta - aguja de todos los pacientes incluidos en el estudio, con sus medianas especificadas por año.

**Figura 4.24:** Mediana de tiempos desde el inicio de síntomas hasta la administración de la FBL - iv por año durante el periodo de estudio.

**Figura 4.25:** Gráfica comparativa de la situación funcional (puntuación en la escala mRS) a tres meses entre los pacientes tratados en el periodo pre - rCI y el post - rCI con una buena situación funcional (mRS 0 - 2) previa al ictus.

**Figura 4.26:** Gráfica comparativa de la situación funcional (puntuación en la escala mRS) a tres meses entre los pacientes tratados en el periodo pre - rCI y el post - rCI con una excelente situación funcional (mRS 0 - 1) previa al ictus.

**Figura 4.27:** Porcentaje de hemorragias intracraneales tras recibir tratamientos de reperfusión en cada grupo de estudio (pre – rCI y post – rCI)

**Figura 4.28A:** Porcentaje de hemorragias intracraneales asintomáticas tras recibir tratamientos de reperfusión en cada grupo de estudio (pre – rCI y post – rCI)

**Figura 4.28B:** Distribución de los distintos tipos de sangrado en los pacientes con hemorragia intracraneal asintomática de cada grupo de estudio (pre – rCI y post – rCI).

**Figura 4.29:** Hemorragias intracraneales sintomáticas tras recibir tratamientos de reperfusión en cada grupo de estudio (pre – rCI y post – rCI)

**Figura 4.30:** Mortalidad intrahospitalaria y a tres meses en los periodos de estudio (pre – rCI y post – rCI).

## ABREVIATURAS

ACA: Arteria cerebral anterior  
ACM: Arteria cerebral media  
ACP: Arteria cerebral posterior  
AHA/ASA: American Heart Association/American Stroke Association  
AIT: Ataque isquémico transitorio  
AngioRM: Angiografía por resonancia magnética  
AngioTC: Angiografía por tomografía computarizada  
ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score  
ATLANTIS: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke  
ATTEST: Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis  
CBF: Flujo sanguíneo cerebral (por sus siglas en inglés)  
rCBF: Flujo sanguíneo cerebral relativo (por sus siglas en inglés)  
CBV: Volumen sanguíneo cerebral (por sus siglas en inglés)  
CCS: Causative Classification System  
CISS: Chinese ischemic stroke classification  
DALYs: Años de Vida Ajustados por Discapacidad  
DWI: Imagen de difusión ponderada (por sus siglas en inglés)  
ECA: Ensayo clínico aleatorizado  
ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study  
ECV: Enfermedades cerebrovasculares  
ESO: European Stroke Association  
eTICI: Clasificación “treatment in cerebral infarction” expandida  
EXTEND: Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits  
EXTEND – IA TNK: Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial Using Intravenous Tenecteplase  
F: French  
FBL-iv: Fibrinólisis intravenosa  
FLAIR: Recuperación de la inversión atenuada de fluido (por sus siglas en inglés)  
GEECV – SEN: Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología  
GRADE: Modelo Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation  
HI: Infarto hemorrágico (por sus siglas en inglés)  
HIC: Hemorragia intracraneal  
IAM: Infarto agudo de miocardio  
IC: Intervalo de confianza  
IMS: International Management of Stroke Trial  
LACI: Infarto cerebral lacunar (por sus siglas en inglés)  
LSR: Clasificación del registro de ictus de Lausanne (por sus siglas en inglés)  
MIP: Proyección de máxima intensidad de contraste

MR RESCUE: Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy  
mRS: Escala modificada de Rankin (por sus siglas en inglés)  
MUI: Mega-unidades internacionales  
NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale  
NINDS: Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas e Ictus (por sus siglas en inglés)  
NNT: Número necesario a tratar  
OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project  
ORC: Odds Ratio corregido  
PACI: Infarto cerebral anterior parcial  
PAI – 1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1  
PH: Hemorragia parenquimatosa (por sus siglas en inglés)  
POCI: Infarto cerebral posterior (por sus siglas en inglés)  
PROACT: Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke  
RM: Resonancia magnética  
RMM: Ratio de mismatch  
rtPA: Activador del plasminógeno tisular recombinante (por sus siglas en inglés)  
SEN: Sociedad española de neurología  
SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study  
SNC: Sistema nervioso central  
SSS-TOAST: Stop Stroke Study - TOAST  
TAAIS: Tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke  
TACI: Infarto cerebral completo o total de circulación anterior  
TC: Tomografía computarizada  
TEV: Tratamiento endovascular  
Tmax: Tiempo-máximo  
TNK: Tenecteplase  
TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment  
tPA: Activador del plasminógeno tisular (por sus siglas en inglés)  
TPA: Tiempo puerta - aguja  
TTM: Tiempo de tránsito medio  
VPP: Valor predictivo positivo

## RESUMEN

**Introducción:** En la última década, ha habido grandes cambios en el manejo del ictus isquémico ampliando la oferta de tratamiento reperfusor a un mayor número de pacientes y con mejores resultados. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta conseguir la reperusión del territorio vascular afectado ha demostrado ser un factor crítico a la hora de obtener óptimos resultados en el tratamiento trombolítico intravenoso (FBL – iv) y endovascular (TEV).

El Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) es el hospital que más Códigos Ictus atiende en Aragón. Sin embargo, a septiembre del 2015, las medianas de tiempo puerta-aguja seguían manteniéndose por encima de los 60 minutos recomendados en las guías internacionales. Por otra parte, la tasa de pacientes que recibieron tratamiento endovascular ese año fue menor de 1 por 100,000 habitantes, a pesar de los beneficios ya demostrados de esta terapia, entre otras cosas por problemas de accesibilidad.

Esta situación, en teoría, privaba de obtener los máximos beneficios del tratamiento reperfusor en los pacientes con ictus isquémico que llegaban a nuestro hospital; por lo que, ante este problema, a finales del 2015 se inicia una reingeniería de la atención del Código Ictus para adaptar las medidas aplicadas en otros Centros a nuestra realidad y crear aquellas que nos ayuden a optimizar la atención de los pacientes con un ictus isquémico

.

**Objetivos:** Analizar la efectividad de una serie de intervenciones, a manera de reingeniería del proceso de atención del código ictus, en términos de: mejora de tiempos de asistencia, tasa de pacientes que recibieron tratamientos de reperusión y resultados en salud en los pacientes pertenecientes al área de referencia directa del HUMS.

**Material y métodos:** Estudio de cohortes retrospectivas que incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años con ictus isquémicos tratados mediante terapias de reperusión (FBL-iv y/o TEV) entre el 1 de enero del 2013 y el 31 de diciembre del 2019 en el HUMS. Se describieron características basales, variables demográficas, asociadas

a la clínica, a la atención médica y propias del TEV. Para el estudio comparativo se dividió a la muestra en dos grupos: pre – intervención (1 de enero de 2013 y 30 de septiembre de 2015) y post – intervención (1 de marzo de 2017 y el 31 de diciembre de 2019). Se analizaron como variables resultado mediante pruebas de contraste de hipótesis: la tasa de pacientes que recibieron tratamientos de reperfusión, los tiempos asistenciales, los porcentajes de pacientes con buen (mRS 0 – 2) y excelente (mRS 0 – 1) estado funcional a tres meses, mortalidad y proporción de transformaciones hemorrágicas

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se recogieron los datos de 609 pacientes [289 (47,5%) hombres, mediana de edad: 78 años (RIQ 68 a 85 años)], los cuales se dividieron en tres grupos: pre – intervención (176), intervención (118) y post – intervención (315). El FRCV más frecuente fue la hipertensión arterial (68,1%), seguida de la dislipemia (44,5%). La mediana de la puntuación en la NIHSS fue 12 (RIQ 6 – 18), en la escala ASPECTS fue 10 (8 – 10). El síndrome clínico más prevalente según la escala OCSF fue el TACI (46,3%), la etiología más frecuente fue la cardioembólica (39,7%). Las únicas diferencias significativas entre las características de los grupos pre – intervención (pre – rCI) y post – intervención (post – rCI) fueron: el porcentaje de pacientes con dislipemia (37,5% vs. 50,8%), con antecedente de tabaquismo (8,5% vs. 16,8%) y de pacientes con ictus de hora de inicio desconocida (0,6% vs. 12,2%).

Al realizar la estadística inferencial para las variables resultados entre ambos grupos se observaron diferencias significativas en: el porcentaje de pacientes con ictus isquémico que recibieron tratamientos de reperfusión (12,7% vs. 20,4%) la mediana de tiempos puerta – aguja (74 vs. 45 minutos), porcentaje de pacientes con tiempos puerta – aguja  $\leq$  60 minutos (26,3% vs. 72,8%), porcentaje de pacientes con tiempos puerta – aguja  $\leq$  45 minutos (8,6% vs. 52,2%), mediana de tiempo inicio de síntomas – aguja (156,5 vs. 135 minutos), buena situación funcional a tres meses (43,8% vs. 60%) y excelente situación funcional a tres meses (36,7% vs. 52,6%). No hubo diferencias estadísticamente significativas para mortalidad y porcentaje de hemorragias sintomáticas entre ambos grupos.



**Conclusiones:** El conjunto de intervenciones implementadas en el HUMS, a manera de una reingeniería del proceso de atención del Código Ictus, consiguió mejorar los tiempos asistenciales, aumentar la tasa de pacientes que recibieron tratamientos de reperfusión y obtener mejores resultados en el pronóstico funcional a tres meses, sin que hubieran cambios en la mortalidad, ni en el porcentaje de hemorragias intracerebrales sintomáticas, en los pacientes con ictus isquémico pertenecientes a su área de referencia directa.

**Palabras clave:** Tiempo puerta-aguja, Trombolisis intravenosa, Tratamiento del ictus, Ictus isquémico, Accidente cerebrovascular, Trombectomía mecánica



## **1. INTRODUCCIÓN**

# 1. INTRODUCCIÓN

## Definición y clasificación de ictus isquémico

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) son todas aquellas alteraciones neurológicas secundarias a una disfunción focal del sistema nervioso central (SNC) debida a un trastorno vascular transitorio o definitivo (1). Este concepto y el término utilizado para referirse a ellas, han ido cambiando a lo largo del tiempo desde el siglo V a.C. cuando Hipócrates las describe por primera vez bajo el término apoplejía, del griego ἀποπληξία (tumbar, abatir, golpeado con violencia) (2,3).

En la actualidad, tanto la Sociedad Española de Neurología (SEN) como la Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares, recomiendan el término ictus - que en latín significa "golpe"- para referirse a su manifestación aguda (4).

En conjunto, las ECV constituyen la segunda causa de muerte a nivel mundial (5,5 millones por año que representan el 10% de todos los fallecimientos) (5,6). Se estima que 1 de cada 4 adultos experimentará un ictus a lo largo de su vida y que hay más de 80 millones de sobrevivientes de ECV en todo el mundo (7,8), número que es de tener en cuenta, considerando que también son la segunda causa de discapacidad a nivel mundial, siendo responsables de unos 116,4 millones de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALYs, por sus siglas en inglés) (5)

En líneas generales, las ECV pueden dividirse en dos grandes grupos, según su mecanismo de producción: la hemorragia intracraneal (HIC) y la isquemia cerebral (9). La HIC constituye alrededor del 15% de todas las ECV, pueden ser subaracnoidea, parenquimatosa o intraventricular (las hemorragias subdurales y epidurales no se suelen incluir en el término ictus). La isquemia cerebral conforma cerca al 85% de todas las ECV (5) y a su vez se dividen en: isquemia cerebral global o isquemia de un área o territorio vascular, que se etiqueta de ataque isquémico transitorio (AIT) e infarto cerebral, según sean una disfunción transitoria o haya lesión cerebral por necrosis isquémica (5,9)

El AIT, clásicamente, se define como un episodio de disfunción cerebral focal o monocular, de duración inferior a 24 horas, causado por una insuficiencia vascular debida a una trombosis o por una embolia arterial asociada a cualquier enfermedad arterial, cardíaca o hematológica (9). Esta definición ha planteado varias objeciones, por lo que en 2009 se actualizó a episodio transitorio de disfunción neurológica causado por isquemia focal cerebral, medular o retiniana, sin infarto agudo objetivable en la neuroimagen (1,10). Sin embargo, la falta de disponibilidad de una Resonancia Magnética (RM) cerebral urgente de forma generalizada, entre otras razones, hacen que el concepto clásico se siga usando en nuestro medio e inclusive sea tomado en cuenta para la elaboración de guías de práctica clínica (11).

Se define como infarto cerebral o ictus isquémico al daño secundario a la pérdida repentina de la circulación sanguínea en un área del SNC, causada por la oclusión trombótica o embólica de un vaso sanguíneo cerebral, con la correspondiente pérdida de su función neurológica y consecuente progresión a lesión por necrosis tisular (1,9). Si el vaso sanguíneo afectado es una vena, se denomina “infarto venoso cerebral”; si el vaso sanguíneo afectado es una arteria, es lo que comúnmente denominamos ictus isquémico.

Los ictus isquémicos causan alrededor de 2,7 millones de muertes por año. El riesgo de sufrir un ictus isquémico a lo largo de la vida en mayores de 25 años es de 18,3% y cada año ocurren cerca de 9,5 millones en el mundo. En torno a 51,9 millones de años de vida saludable se pierden cada año (DALYs) debido a la mortalidad y discapacidad producida por los ictus isquémicos (5,7). Estos datos nos revelan el alto impacto que tiene esta entidad en la salud poblacional y, por consiguiente, nos obliga a estar en una constante búsqueda de mejoras en los sistemas de atención, tratamiento y manejo de estos pacientes.

Existen distintos tipos de clasificaciones para el ictus isquémico. En base a los signos y síndromes neurológicos se encuentra la clasificación sindrómica, implantada para la cohorte de la Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) (12), si utilizamos la etiología como criterio de clasificación, existen las propuestas en el Trial of ORG 10172

in Acute Stroke Treatment (TOAST) (13), la clasificación fenotípica “A-S-C-O” (14), la Stop Stroke Study (SSS) – TOAST y su versión automatizada, la “Causative Classification System” (CCS) (15,16). Otras relevantes son la “Chinese Ischemic Stroke Classification” (CISS) (17) y la Clasificación del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECV-SEN) (9,18,19), entre otras (**Tabla 1.1**).

**Tabla 1.1. Clasificaciones etiológicas de los ictus isquémicos**

---

**Causales**

LSR/GEECV - SEN<sup>^</sup>

TOAST

CCS/SSS - TOAST\*<sup>¥</sup>

CISS

**Fenotípicas**

BWCYSS

CCS/SSS - TOAST\*<sup>¥</sup>

A-S-C-O

---

LSR: Lausanne Stroke Registry; GEECV - SEN: Grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología; TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment; CCS: Causative Classification System; SSS - TOAST: Stop Stroke Study - TOAST; CISS: Chinese Ischemic Stroke Classification; BWCYSS: Baltimore – Washington Cooperative Young Stroke Study (20).

<sup>^</sup>La clasificación del GEECV - SEN es una adaptación de la LSR

\*La CCS es la versión automatizada de la SSS - TOAST

<sup>¥</sup>Son Causales y Fenotípicas

A continuación, se detallan las más utilizadas en nuestro medio:

### **Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)**

Esta clasificación se basa en los signos y síntomas neurológicos que presentan los pacientes con ictus isquémico y se origina a partir de la cohorte OCSP de los estudios de Bamford y colaboradores (21). Es sencilla y fácil de realizar, puede usarse en fases tempranas desde el inicio de los síntomas. Existen estudios que han demostrado que esta clasificación es útil para predecir resultados clínicos como mortalidad precoz, discapacidad a largo plazo y recurrencia. Además cuenta con una buena fiabilidad interobservador (22–24) y con una probable asociación con el patrón de oclusión vascular subyacente (22–26). Estas características hacen que sirva de ayuda para la toma de decisiones en la etapa hiperaguda de la atención y manejo de los pacientes con ictus isquémicos.

**Tabla 1.2. Clasificación OCSP**

| Tipo de infarto cerebral                          | Síntomas y signos   |
|---|---|
| Infarto total de la circulación anterior (TACI)   | Alteración de funciones corticales y Hemianopsia homónima y Déficit motor y/o sensitivo por lo menos de dos de las siguientes regiones: cara, miembro superior o miembro inferior   |
| Infarto parcial de la circulación anterior (PACI) | Dos de las tres características del TACI, o Déficit aislado de funciones corticales, o Déficit motor y/o sensitivo más restringido  |
| Infarto lacunar (LACI)                            | Síndrome motor puro hemicorporal, o Síndrome sensitivo puro hemicorporal, o Síndrome sensitivomotor, o Ataxia-hemiparesia, o Disartria-mano torpe   |
| Infarto de la circulación posterior (POCI)        | Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral, o Déficit motor y/o sensitivo bilateral, o Alteraciones oculomotoras, o Disfunción cerebelosa, o Alteración aislada del campo visual |

Adaptado de Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521–6.

## **Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)**

La clasificación TOAST es uno de los sistemas más utilizados a nivel mundial para establecer la etiología del ictus isquémico. Es bastante simple de usar y, desde su implementación en 1993 por Adams y colaboradores, para ser utilizado en el ensayo Org 10172, en el tratamiento de accidente cerebrovascular agudo (13), se ha empleado en un gran número de estudios. Sin embargo, se existen diversas críticas respecto a su fiabilidad y validez (27,28). A pesar de la alta fiabilidad informada en la publicación inicial, el acuerdo general entre distintos evaluadores para este sistema de clasificación es que posee una fiabilidad moderada (29). Esta, varía entre subtipos, siendo alta para aterosclerosis y cardioembolia ( $\kappa = 0,80$ ) pero baja para enfermedad de pequeños vasos ( $\kappa = 0,53$ ) y accidentes cerebrovasculares de causa indeterminada ( $\kappa = 0,40$ ) (29).

Varias clasificaciones TOAST modificadas (SSS-TOAST (16), CCS (15)) han actualizado parcialmente los criterios de clasificación en busca de resolver este problema, pero la complejidad de los algoritmos y los formularios basados en la web todavía dificultan el uso extendido de estos sistemas en la clínica. Esto enfatiza que la conveniencia y la simplicidad del sistema original TOAST, son probablemente las cualidades más importantes de esta clasificación ampliamente utilizada.

**Tabla 1.3 Clasificación TOAST**

| Categorías  | %(30) |
|---|-------|
| Aterosclerosis de grandes arterias: embolia arterio - arterial, aterosclerosis con estenosis >50% | 13%   |
| Cardioembólico: fuentes de mediano o alto riesgo  | 27%   |
| Enfermedad de pequeño vaso: infarto lacunar   | 23%   |
| Infarto por otra etiología determinada  | 2%    |
| Infarto de etiología indeterminada  |       |
| - Dos o más causas determinadas   |       |
| - Evaluación negativa   | 35%   |
| - Evaluación incompleta   |       |

Adaptado de Adams HP, Bendixen BH, Kappelle J, Biller J, Love BB GD. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Stroke. 1993;24(1):35-41.



Clasificación desarrollada por el comité ad hoc del GEECV-SEN como parte de una adaptación de la clasificación de Lausanne para nuestro medio (9,19). Considera únicamente la causa más probable del ictus isquémico, distinguiendo cinco categorías etiológicas: ictus cardioembólico, aterotrombótico (incluye estenosis extra o intracraneales menores del 50% si es que están asociadas a presencia de factores de riesgo cardiovasculares, cuando no hay otra causa plausible), por afección de pequeño vaso, de etiología infrecuente y de etiología indeterminada.

**Tabla 1.4. Clasificación del GEECV - SEN**

|  |   |
|--|---|
| Infarto aterotrombótico  | Aterosclerosis con estenosis $\geq 50\%$<br><br>Aterosclerosis sin estenosis, con presencia de placas o de estenosis $< 50\%$ en presencia de más de dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad $> 50$ años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.  |
| Infarto cardioembólico   | En contexto de cardiopatías embolígenas: un trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de tres meses) o hipocinesia cardiaca global o discinesia |
| Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial.<br>Infarto lacunar | Infarto de pequeño tamaño ( $< 1,5$ cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología  |
| Infarto cerebral de causa rara                                   | Trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación, etc.) o por otras enfermedades, como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc.  |
| Infarto cerebral de origen indeterminado                         | Por estudio incompleto, más de una etiología o desconocida tras estudio completo y exhaustivo.  |

Adaptado de Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología Barcelona: Prous Science; 2006. p. 1—23.

En las últimas tres décadas el manejo de los pacientes con ictus isquémico ha ido cambiando progresivamente y de forma acelerada, primero con el desarrollo de las distintas pruebas de neuroimagen, la aparición de las Unidades de Ictus (UI) y posteriormente con la llegada de los tratamientos de reperfusión.

### **Pruebas de neuroimagen en el abordaje del ictus isquémico**

Los hallazgos en la neuroimagen son indispensables para seleccionar a aquellos pacientes con ictus isquémico agudo candidatos a recibir tratamiento de reperfusión. Dentro de las pruebas utilizadas para valorar estos hallazgos se encuentran: la Tomografía Computarizada (TC) cerebral simple o sin contraste, RM cerebral, TC/RM perfusión y angiografía por tomografía computarizada (AngioTC)/angiografía por RM (AngioRM).

#### **TC cerebral simple o sin contraste**

Desde que en 1971 se realizó la primera TC cerebral sin contraste (31), esta técnica de neuroimagen se ha convertido en una prueba ampliamente disponible en los hospitales y rápida de realizar. Ha sido utilizada en un buen número de ECA como único criterio de neuroimagen para la selección de pacientes (32–35) y su utilidad en el ictus isquémico, así como su validez para descartar hemorragias cerebrales (contraindicación absoluta para tratamientos de reperfusión) está ampliamente demostrada.

En la neuroimagen obtenida por una TC cerebral simple, el ictus isquémico da como resultado una reducción relativa en la atenuación de la materia gris debido al edema citotóxico y al aumento general del contenido de agua en esa área. La inflamación asociada al parénquima infartado produce un borramiento focal de los surcos cerebrales y desdibuja las estructuras normalmente identificables. La inflamación sin edema citotóxico puede representar un cambio isquémico precoz (penumbra isquémica o tejido oligohémico), más que un signo de tejido ya infartado (36). En resumen, los signos característicos de una isquemia cerebral aguda precoz incluyen: hipodensidad cortical con borramiento giral, hipodensidad de los ganglios basales y pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y la sustancia blanca subyacente (37).

Los hallazgos previamente descritos se ven mejor con series que comprendan cortes gruesos y finos, típicamente entre 5 y 0,4 mm. Los cortes más gruesos proporcionan una buena apreciación del parénquima cerebral, detección de hemorragias y valoración de la diferenciación entre sustancia blanca y sustancia gris. Las imágenes de cortes finos ofrecen una mayor resolución espacial que permite diferenciar mejor aquellos hallazgos compatibles con volumen parcial y detectar infartos muy pequeños. Estos cortes finos, son particularmente útiles para identificar pequeños trombos ("arteria hiperdensa"), aumentando la sensibilidad para ello del 67 al 97% (38). Además del plano axial estándar, las reconstrucciones en planos coronal y sagital, pueden ser útiles para localizar con precisión pequeños infartos y confirmar la sospecha de anomalías en el plano axial. Esto se vuelve particularmente útil cuando se evalúa el artefacto de endurecimiento del haz en la base del cráneo (La TC tiene poca sensibilidad para la detección de infartos de la fosa posterior) o se busca localizar pequeños infartos corticales periféricos (39).

La sensibilidad de la TC cerebral simple es de aproximadamente 52% en la evaluación de cambios parenquimatosos anormales indicativos de isquemia en las primeras 6 horas de iniciados los síntomas (40). Esta sensibilidad mejora mediante la utilización de "ventanas corregidas" (39). El centro de la ventana se establece en la atenuación de la sustancia blanca con un ancho más estrecho para aumentar la diferenciación entre la sustancia blanca y la sustancia gris, aumentando la sensibilidad del 57 al 71% en algunos estudios (37,39). Los valores típicos son una anchura de ventana de 40 y un nivel de la misma de 40, sin embargo, algunos autores admiten que el óptimo uso de ventanas puede variar de un escáner a otro, el protocolo utilizado y las preferencias individuales (41).

El estudio ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) mostró que la afectación isquémica aguda de más de un tercio del territorio de la ACM tiene un alto riesgo de transformación hemorrágica tras FBL-iv (42), sin embargo esta medida presenta dificultades en su interpretación con una variación inter-observador que en ocasiones puede ser importante. En busca de una escala que permita una mayor uniformidad a la hora de interpretar la afectación isquémica cerebral en la TC cerebral, Barber y colaboradores diseñaron The Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), como un sencillo sistema de puntuación topográfico para evaluar la extensión de los cambios

isquémicos tempranos en el territorio de la ACM en una TC sin contraste. Esta escala divide el territorio de la ACM en 10 regiones, cada una puntúa 1 si es normal y 0 si es anormal, de modo que una neuroimagen normal puntúa 10 y un infarto de todo el territorio de la ACM puntúa 0 (43) (Ver ANEXO I). Esta escala ha sido validada y es útil para predecir el resultado radiológico y neurológico de los pacientes con ictus isquémico (44). En general, tal y como recoge la publicación original de Barber y colaboradores, una puntuación menor a 8 está asociada a un peor pronóstico neurológico (43–45), aunque también existen estudios que no han encontrado esta asociación (46). Respecto a la aplicación de la escala ASPECTS en el TEV del ictus isquémico, en el metaanálisis realizado por Goyal y colaboradores, a partir de los datos individuales de los pacientes incluidos en los principales ECAs sobre el TEV en el ictus isquémico (colaboración HERMES), se analizó el beneficio de este tratamiento en tres categorías distintas según puntuación en la escala de ASPECTS: 0 – 5, 6 – 8 y 9 – 10. Si bien hubo una fuerte asociación entre el efecto del TEV y el buen pronóstico funcional para los grupos de ASPECTS 6–8 y 9–10, con una odds ratio corregida (ORc) de 2,3 (IC 95%: 1,68 - 3,26) y 2,66 (IC 95%: 1,61 - 4,40) respectivamente, no se observó ningún beneficio claro para los 121 pacientes con ASPECTS 0-5 con un OR de 1,24 (IC 95%: 0,62-2,42) (47). Dicho esto, este año se han publicado los resultados del ECA RESCUE-Japan LIMIT, estudio en el que se observó que pacientes con infartos extensos (definidos como una puntuación de 3 a 5 en la escala ASPECTS) también podrían beneficiarse de un mejor pronóstico funcional tras TEV en comparación con solamente recibir el “mejor tratamiento médico” (OR 2,42; IC 95%: 1,46 – 4,01), pero a costa de un mayor porcentaje de HIC (58% versus 31,4%), teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes de este estudio fueron seleccionados mediante RM (48).

El uso de la escala ASPECTS se encuentra ampliamente distribuido, pero presenta limitaciones que son importantes de tener en cuenta:

- Fue diseñada para evaluar el territorio vascular de la arteria cerebral media, por lo que los ictus isquémicos de territorio posterior, escapan a esta escala. Puetz y colaboradores publicaron una adaptación de la escala ASPECTS para el territorio posterior a partir de las imágenes fuente de la angioTC (pc-ASPECTS) (49), sin embargo de momento esta escala no tiene suficiente soporte o

evidencia, como para poder seleccionar pacientes de algún tratamiento de reperfusión en base a la puntuación en esta escala.

- Proporciona una plantilla para estimar el tamaño del área cerebral infartada, pero la evaluación de cambios tempranos en los primeros 90 minutos desde el inicio del ictus isquémico es menos confiable, siendo posible que no se detecten infartos pequeños (50).
- La atrofia cerebral y presencia de leucoaraiosis disminuyen la sensibilidad para detectar lesiones isquémicas agudas. En ocasiones, una hipodensidad parenquimatosa relacionada con un infarto cerebral agudo puede ser difícil de diferenciar de un infarto antiguo, aunque estos últimos suelen ser muy oscuros y si son lo suficientemente grandes, suelen estar asociados con una clara pérdida de volumen (51).
- Ciertos patrones de infarto, como aquellos de territorio frontera con pequeñas y múltiples hipodensidades, pueden ser difíciles de evaluar mediante esta escala (52). Los infartos cerebrales limitados a la sustancia blanca también pueden ser difíciles de detectar (51).

Otro hallazgo a tener en cuenta, en la TC cerebral sin contraste, es el signo de la “arteria hiperdensa”. Consiste en una hiperdensidad lineal aislada en un área compatible con el recorrido de una arteria y puede representar un trombo organizado en el contexto de un ictus isquémico (53). La especificidad, sensibilidad y valores predictivos de este signo varían según su ubicación y el grosor de corte utilizado en el scanner. La hiperdensidad lineal en la arteria carótida interna terminal, segmento C7 según la clasificación de Bouthillier (54), tiene una especificidad del 100% y un alto valor predictivo positivo para la presencia de trombo en la porción distal de esta arteria (41), mientras que la hiperdensidad en la arteria basilar tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 98%. Hay que tener en cuenta que la visualización de la arteria basilar puede ser difícil debido a la presencia de un artefacto de endurecimiento del haz en la base del cráneo y la falta de presencia de otras arterias a este nivel para su comparación (41).

La variabilidad en el grosor del corte, la calcificación de la pared del vaso y el aumento del hematocrito pueden suponer un aumento de la dificultad para la correcta interpretación de este signo (55).

### **RM cerebral**

Pocos minutos después del inicio de un ictus isquémico, se desarrolla un edema citotóxico (caracterizado por la restricción del movimiento de las moléculas de agua) en el tejido infartado. Esto se visualiza como una disminución del coeficiente de difusión aparente (ADC) y una hiperintensidad en la imagen de difusión ponderada (DWI) (56). Un ADC menor de  $620 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  es un indicador bastante confiable de "core" isquémico (57). La reversibilidad de las lesiones agudas en DWI, puede verse en aproximadamente un 24% de los casos y se asocia con una duración más corta de la isquemia y buen pronóstico, en relación con una rápida reperfusión. Sin embargo, es raro que esta reversión sea sustancial y/o permanente (58,59).

El papel de la RM para caracterizar y datar la isquemia es muy importante, especialmente en aquellos casos en los que no se conoce cuando empezó la clínica. Thomalla y colaboradores sugieren, en base a un estudio de 120 pacientes consecutivos con ictus isquémico, que de observar una imagen hiperintensa en la secuencia de DWI pero que no lo es en la de recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR por sus siglas en inglés), se puede asegurar con un 93% de especificidad y 94% de valor predictivo positivo (VPP) que el ictus isquémico es menor de 3 horas de evolución (60), y en esta línea, Aoki y colaboradores, en base a un estudio de 333 pacientes consecutivos (excluyendo ictus lacunares y de territorio vertebrobasilar), encontraron un VPP de 100% para los de menos de 6 horas de evolución (61).

En el caso de las secuencias ponderadas en T1 y T2, usualmente no se observan hallazgos sugestivos de ictus isquémico hasta las 16 horas (hipointensidad) y 8 horas (hiperintensidad) después del inicio de los síntomas respectivamente (62).

### **Neuroimagen de perfusión**

Las imágenes de perfusión utilizan un trazador intravascular e imágenes en serie para cuantificar el flujo sanguíneo a través del parénquima cerebral y permiten identificar con bastante precisión a aquellos pacientes con ictus isquémico que podrían

beneficiarse de una reperfusión a pesar de estar más allá de la ventana terapéutica convencional o con una hora de inicio de síntomas desconocida (59).

Tras la administración del contraste intravenoso, se realizan adquisiciones consecutivas de neuroimagen (ya sea mediante RM o TC cerebral) configurando un modelo de 4 dimensiones (volúmenes capturados a lo largo del tiempo), en el que existe una relación lineal entre los cambios de atenuación y la concentración del contraste distal al segmento ocluido (41). En los pacientes con ictus isquémico secundario a oclusión de gran vaso, las imágenes fuente adquiridas dan la impresión de un vídeo en el que se observa la llegada tardía del contraste distal a la oclusión con un posterior enlentecimiento en su aclaramiento respecto al lado contralateral.

A continuación, se utilizan modelos de trazadores cinéticos para estimar los parámetros hemodinámicos para cada vóxel, convirtiendo los datos de 4 dimensiones en un conjunto de mapas de perfusión que representan diferentes propiedades hemodinámicas. En esencia, el cálculo de los mapas de perfusión se basa en la relación entre la forma del bolo de contraste en los vasos sanguíneos del territorio afectado, la función de entrada a nivel arterial y el paso de contraste observado en cada vóxel (59).

Las propiedades hemodinámicas fundamentales del tejido, estudiadas en la neuroimagen de perfusión son: el volumen sanguíneo cerebral (CBV; fracción de volumen de tejido que se encuentra vascularizado), el flujo sanguíneo cerebral (CBF; volumen de flujo sanguíneo por minuto por 100 ml de tejido) y el tiempo de tránsito medio (TTM; tiempo de tránsito promedio para que una partícula de trazador atraviese el lecho capilar). El Tmax (tiempo-máximo o retraso del bolo de la vasculatura proximal al tejido), es otra métrica que va cogiendo relevancia en los últimos años (59).

En resumen, a nivel fisiopatológico, la oclusión de un vaso sanguíneo cerebral provoca una disminución variable del flujo sanguíneo en el parénquima distal a la oclusión de manera proporcional al grado de circulación colateral con la que cuenta dicha área. En regiones cerebrales con pobre colateralidad, la falta de oxígeno y glucosa puede resultar inicialmente en un fallo eléctrico neuronal que en última instancia producirá un fracaso del metabolismo energético de la célula y el subsiguiente infarto tisular (63,64).

El uso de la neuroimagen de perfusión en la práctica clínica permite cuantificar: el tejido que experimenta una hipoperfusión significativa y que probablemente sufrirá un infarto de no conseguir una reperfusión exitosa (denominado “penumbra”) y el tejido que probablemente este ya irreversiblemente infartado (denominado “core” isquémico). Aunque tanto el “core” isquémico como la penumbra son disfuncionales, y por lo tanto ambos contribuyen a los síntomas del paciente, la penumbra es viable y se recuperará después de la restauración del flujo sanguíneo (59).

En ausencia de reperfusión la penumbra eventualmente se convertirá, con el paso del tiempo, en parte del “core” isquémico. La tasa de crecimiento del área de infarto cerebral es muy variable entre individuos y depende en gran medida del grado de circulación colateral que tenga cada paciente (65). Factores genéticos y ambientales probablemente expliquen las diferencias interindividuales entre las circulaciones colaterales de cada uno. Además, se cree que existen estímulos (p. ej., hipoperfusión crónica) que podrían inducir a la formación de colateralidad vascular (66).

A diferencia de la RM, la TC de perfusión visualiza el infarto cerebral de forma indirecta, basada en cambios de perfusión a partir de los parámetros hemodinámicos previamente mencionados. Por tanto, pequeños infartos subcorticales son más difíciles de detectar mediante TC de perfusión en comparación con la RM (59,67)

Una disminución de CBF de  $>70\%$  en relación con el tejido cerebral sano ( $rCBF <30\%$ ) identifica de forma precisa el “core” isquémico. La mayoría de estudios que validaron estos valores, lo hicieron comparándolos con una imagen de RM cerebral a las 24 horas o más de conseguida la reperfusión arterial (68–72), con la posibilidad de que se hubiera producido un crecimiento del infarto durante el tiempo transcurrido entre la adquisición de la TC de perfusión y la reperfusión o RM cerebral de control (73). Por este motivo, es que puede ocurrir una sobreestimación del “core” isquémico en algunas circunstancias, como cuando la imagen de perfusión se adquiere muy pronto desde el inicio de los síntomas o si se logra una rápida reperfusión tras la realización de la misma (69,73,74).

La delimitación de la penumbra se deriva de restar la región de “core” isquémico a la del total de tejido con déficit de perfusión. La TC-P y la RM-P pueden discriminar con éxito el tejido cerebral que se encuentra con un déficit de perfusión del normal o en



oligoemia benigna, mediante una variedad de parámetros y umbrales de perfusión (59)

Como hemos mencionado, los parámetros óptimos de perfusión para determinar el área de penumbra se validaron en su mayoría en comparación con el área de infarto final observado en la resonancia magnética en pacientes en los que no se consiguió reperusión (70,71,75–77). Habitualmente, el déficit de perfusión se identifica utilizando parámetros relacionados con el perfil temporal de la curva de concentración-tiempo. En este sentido, uno de los parámetros más usados en los estudios es el Tmax, pues existe una buena correlación entre la región cerebral con más de 6 segundos de retraso en este parámetro y el volumen final del infarto en pacientes sin reperusión (78), además es uno de los parámetros de mayor concordancia entre TC-P y RM-P (59).

Es conveniente recordar que lo que vemos con la TC-P, no es el estado del parénquima cerebral. Con cierta frecuencia se puede observar un aumento tardío del flujo sanguíneo en tejido cerebral irreversiblemente infartado tras una recanalización espontánea o incluso en una oclusión vascular persistente, si mejora la perfusión de dicha área a través de los vasos sanguíneos colaterales (79,80). En estos casos, el tejido infartado puede ser fácilmente visible en la TC sin contraste, pero no se identificará como “core” isquémico en la TC-P si el flujo sanguíneo excede el umbral establecido para la detección del “core” isquémico. Es por lo tanto imprescindible una exhaustiva inspección de los hallazgos en las imágenes sin contraste (TC basal) para la correcta interpretación del TC-P (80).

También hay que tener en cuenta que un tejido isquémico con una pobre circulación colateral progresa más rápidamente hacia un infarto, en comparación con un tejido isquémico mejor perfundido (77,81,82). Esto explica en parte la variabilidad interindividual que existe en la tasa de crecimiento de un infarto cerebral (83). La ratio de intensidad de hipoperfusión (proporción de lesión con un Tmax > 6 segundos en comparación con la que tiene un Tmax > 10 segundos), es un buen predictor del grado de flujo colateral y crecimiento del infarto (82,84); el rCBV también podría ser de utilidad para esto (82).

En la interpretación del TC-P o RM-P se trabaja con el concepto “Mismatch” (traducible como discordancia o decalaje). Este se refiere a la diferencia entre el total de la zona del cerebro hipoperfundida y la zona de “core” isquémico, lo que de forma indirecta nos orienta sobre si existe un volumen cerebral relevante que pueda salvarse de conseguir una reperfusión vascular de dicho territorio. En el estudio DEFUSE (Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution) se introdujo el concepto “Target mismatch” (TMM) para seleccionar a aquellos pacientes con una mejor respuesta a la reperfusión, estableciéndose como TMM a un ratio de mismatch (RMM) de 1,2 o más entre la región de hipoperfusión y el core isquémico, con un volumen de penumbra de por lo menos 10 mL y un “core” isquémico menor a 100 mL (definido como volumen DWI o Tmax  $\geq$ 8 segundos) (81). El estudio DEFUSE 2 redefinió este concepto con los siguientes parámetros: RMM  $>1,8$ , penumbra  $>15$  mL y “core isquémico  $<70$  mL en DWI o  $<100$  mL con Tmax  $>10$  segundos (85).

En lo que respecta a la selección de pacientes con ictus isquémico mediante neuroimagen de perfusión para el tratamiento de reperfusión, hay que recordar que ya se ha demostrado que la FBL-iv en las primeras 4,5 horas desde el inicio de un ictus isquémico, seleccionada en base a TC simple, sin el uso de imágenes de perfusión, es segura y eficiente (86), lo mismo con la TEV para las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas (47).

En el estudio DEFUSE, la probabilidad de obtener resultados favorables en pacientes con ictus isquémico fibrinolizados entre las 3 y 6 horas de iniciados los síntomas, aumentó solo para aquellos con mismatch DWI/perfusión, siendo mayor en aquellos con TMM (81). Sin embargo, en el estudio EPITHET (en el cual, no se utilizó la presencia de mismatch en RM-P como criterio de inclusión, pero el 86% lo tenía) sólo se observó mejores resultados (con una tendencia a la significancia estadística) en pacientes con ictus isquémico fibrinolizado entre las 3 y 6 horas de iniciados los síntomas, frente a aquellos que recibieron placebo, en el grupo que cumplía los criterios de TMM (RMM  $>1,2$  y un volumen de penumbra mayor o igual a 10 ml) (87).

Al analizar los datos en conjunto de ambos estudios, utilizando un software automatizado y un umbral de perfusión de Tmax  $> 6$  segundos, la fibrinólisis si se

asoció de forma significativa con un resultado favorable y con un menor crecimiento del área infartada en pacientes con presencia de mismatch, no así en pacientes sin este o con un perfil maligno del infarto (88).

En el ECA EXTEND (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits) se observó que aquellos pacientes con TMM (según lo especificado en el estudio DEFUSE), fibrinolizados entre 4.5 y 9 horas después de la última vez vistos asintomáticos, estos tuvieron mejores resultados funcionales a tres meses que el grupo control, aunque con una tendencia a presentar más hemorragias intracraneales sintomáticas. El análisis de subgrupos no mostró diferencias de tratamiento en pacientes con ictus al despertar y en pacientes tratados entre 4.5 y 6 horas o entre 6 y 9 horas desde la última vez que fueron vistos asintomáticos (89).

En lo que respecta al TEV, los estudio de cohortes prospectivas, DEFUSE 2 y CRISP encontraron una asociación significativa entre el buen pronóstico funcional y la reperusión arterial en pacientes con TMM (81,90); en este último estudio, también se objetivó que estos resultados fueron independientes del tiempo entre el inicio del ictus isquémico y la adquisición de las imágenes, sugiriendo que la duración de los síntomas podría no ser un factor modificador de la respuesta al TEV en pacientes seleccionados por TC-P (90).

De los ECAs publicados en el 2015 que demostraron el beneficio del TEV del ictus isquémico, solo dos (EXTEND IA y SWIFT PRIME) seleccionaron sus pacientes mediante neuroimagen de perfusión (91,92). Al analizar el conjunto de pacientes de estos cinco ECAs, se obtuvo que aquellos pacientes reperfundidos y que fueron seleccionados en base a la presencia de un TMM objetivado mediante neuroimagen de perfusión tuvieron un mayor porcentaje de independencia funcional (60 - 71% versus 32,6%) y una menor mortalidad (9% versus 21%) a tres meses, en comparación con aquellos en los que no se tomó en cuenta este criterio (91–93).

En definitiva, la neuroimagen de perfusión permite identificar pacientes con ictus isquémico que se beneficiarían del tratamiento de reperusión (FBL iv y/o TEV) más allá de las ventanas terapéuticas convencionales. En la actualidad, existe suficiente evidencia como para recomendar la FBL iv en pacientes con TMM hasta 9 horas desde la última vez que fueron vistos asintomáticos y para el TEV hasta 24 horas después. De

modo que, en lugar de depender exclusivamente de una ventana de tiempo uniforme para determinar si el paciente es candidato a terapias de reperfusión, la neuroimagen de perfusión permite individualizar esta decisión en base a la perfusión y el estado del tejido cerebral de cada paciente.

### **AngioTC/AngioRM**

En los pacientes con ictus isquémico, la presencia de una oclusión en un segmento proximal de una arteria intracraneal identifica a un subgrupo de ellos con clínica potencialmente grave y que podría beneficiarse del TEV. La angioTC es una prueba de imagen, rápida y disponible en la mayoría de los centros terciarios, capaz de detectar oclusiones intracraneales y/o en los troncos supra-aórticos en pacientes con ictus isquémico y determinar el grado de circulación colateral que presentan estos pacientes.

Tras una oclusión arterial intracraneal, las colaterales leptomeningeeas y polígono de Willis, se encargan de preservar la circulación sanguínea distal al sitio de la oclusión. Una buena circulación colateral leptomeningea se asocia con volúmenes finales de infarto más pequeños y mejores resultados clínicos en pacientes con ictus isquémico (64,94,95). Existen distintas escalas que valoran/puntúan el grado de colateralidad en estos pacientes, entre ellas una de las más usadas y difundidas en nuestro medio es la de Tan y colaboradores. Esta escala se basa en los hallazgos de las imágenes fuente y en las de la proyección de máxima intensidad de contraste (MIP por sus siglas en inglés) de la angioTC de pacientes con oclusión de ACM con o sin oclusión de ACA. Puntúa de 0 a 3, estando los grados más altos asociados con un menor volumen final del infarto y mejores resultados funcionales (96,97).

La angioTC también brinda información sobre la anatomía vascular intracraneal, de troncos supra-aórticos y arco aórtico de los pacientes, lo cual es importante para el TEV y a decidir la estrategia a seguir durante el mismo.

La angioRM también es una técnica que nos permite obtener lo previamente descrito, pero en general, la angioTC tiene varias ventajas sobre la angioRM para la obtención de imágenes neurovasculares en nuestro medio. Lleva menos tiempo de realizar y proporciona imágenes anatómicas de alta resolución que no dependen del flujo, en

comparación con la RM. Se puede realizar fácilmente en pacientes que tienen contraindicaciones para la RM, como marcapasos o metales in situ, bombas intravenosas, ventiladores o equipos de monitorización. La agitación o estado de hiperexcitabilidad que tienen algunos pacientes con ictus también puede impedir el realizar una RM adecuadamente, la angioTC es menos propensa a artefactos de movimiento. Finalmente, en nuestro medio, la angioTC está más disponible que una angioRM para una atención en urgencias o en horario de guardia.

La correcta interpretación de la clínica de los pacientes con ictus isquémico y el análisis de los hallazgos en la neuroimagen, nos permiten seleccionar aquellos candidatos a recibir tratamientos de reperfusión, los cuales han constituido una verdadera revolución en la atención hiperaguda de esta patología.

## **Tratamientos de reperfusión en el ictus isquémico**

### **Fibrinólisis intravenosa**

En 1893 se utilizó, por primera vez en una publicación, el término “fibrinólisis” para referirse a la lisis espontánea que sufrieron unos coágulos de sangre formados en tubos de ensayo (98). Sin embargo, no fue hasta 1943 que se descubrió que una enzima liberada por un estreptococo hemolítico podía usarse para producir este fenómeno (99). Los autores denominaron a esta enzima “fibrinolisina” (rebautizada más tarde como “estreptoquinasa”), pero el mecanismo por el cual la fibrinolisina destruía los coágulos siguió siendo un misterio hasta mediados de 1940, cuando se descubre que este agente derivado de los estreptococos requería de un componente plasmático, que se terminaría denominando “plasminógeno”, para ejercer su acción (100).

Los tres primeros casos descritos de fibrinólisis intravenosa (FBL-iv), como tratamiento de reperfusión para pacientes con ictus isquémico, fueron publicados en 1958 y se realizaron con estreptoquinasa (101). Sin embargo, en la actualidad y en base a la evidencia clínica, la indicación de fibrinólisis en el tratamiento del ictus isquémico es a base de fármacos más fibrino-específicos y eficientes, los activadores del plasminógeno tisular recombinante (rtPA por sus siglas en inglés) (102,103).

### **Fármacos activadores del plasminógeno tisular recombinante (r-tPA)**

El activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA por sus siglas en inglés) es una serina proteasa producida por las células endoteliales. Se une al plasminógeno (un precursor inactivo de la plasmina) y lo convierte en plasmina activa, que degrada el componente de fibrina del trombo para contribuir en la disolución del coágulo de sangre (104).

Los rtPAs se producen utilizando técnicas de ingeniería genética a través de mutaciones en la secuencia de ADN (técnica del ADN recombinante) de tPA natural y en comparación a este, tienen vidas medias más largas, mayor especificidad por la fibrina y mayor resistencia a la inactivación por el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) (105). Dentro de este grupo de fármacos se encuentran el alteplase, tenecteplase, reteplase y desmoteplase. Actualmente, aquellos que figuran en las guías clínicas como alternativas para el tratamiento fibrinolítico del ictus isquémico son el alteplase y el tenecteplase (TNK) (102,103).

#### Alteplase:

Es producido mediante la técnica de ADN recombinante utilizando una línea celular ovárica de hámster chino. Su uso para el tratamiento de pacientes con ictus isquémico en las 3 primeras horas de iniciados los síntomas fue aprobado en Estados Unidos, en 1996, tras la publicación de los resultados obtenidos en el ensayo clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas e Ictus (NINDS por sus siglas en inglés) (32). En 2002, tras la publicación de dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) más (34,42), la Agencia Europea del Medicamento aprobó su uso en pacientes menores de 80 años con ictus isquémico en las 3 horas posteriores al inicio de los síntomas, pero con la exigencia de que todos los pacientes debían ser incluidos en un estudio internacional observacional de monitorización de la seguridad, denominado SITS-MOST, cuyos resultados confirmaron la efectividad de este tratamiento en la práctica clínica diaria (106).

El estudio del NINDS, demostró una clara reducción en la discapacidad funcional de los pacientes con ictus isquémico que recibieron rtPA, a dosis de 0,9 mg/kg de peso, en las primeras 3 horas de iniciados los síntomas, frente a aquellos que recibieron placebo. Esta dosis es distinta a la utilizada para el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM), y se obtuvo a partir de los resultados de eficacia y seguridad de estudios clínicos de fase 3 como es el de Clark-Haley y colaboradores (107), que describe resultados

beneficiosos sin un aumento significativo de HIC con dosis crecientes de alteplase de hasta 0,85 mg/kg (este aumento si ocurrió de forma significativa con dosis de 0,95 mg/kg).

La eliminación de alteplase en la circulación sanguínea se ajusta a un modelo bicompartimental, con una fase inicial rápida y otra posterior tardía, que tienen unos tiempos de vida-media inicial de 3,3 – 6 minutos y de vida-media tardía de 26 – 40 minutos (siendo mayor en pacientes con IAM u otras enfermedades trombo-oclusivas) (108). Por lo que, tal y como describen Seifried y colaboradores (109), es necesario una perfusión continua del medicamento tras la administración del bolo para mantener constante la concentración de alteplase en plasma.

ECAs como el del NINDS y los que le siguieron, terminarían de establecer la dosis terapéutica, que actualmente se usa, de 0,9 mg/kg de peso con una dosis máxima de 90 mg (se administra 10% de la dosis calculada en bolo y el resto en perfusión continua de 60 minutos) (32–35,42,110).

En Japón, a inicio de la década de 1990, tres ensayos clínicos, de escasa muestra poblacional, mostraron que 20 mega-unidades internacionales (MUI) de duteplase (equivalente a 0,6 mg/kg de alteplase) era efectivo para el tratamiento del ictus isquémico, además de tener una eficacia similar en cuanto a recanalización arterial comparado con 30 MUI de duteplase (0,9 mg/kg de alteplase) y con una incidencia significativamente menor de HIC (111–113). Resultados que serían posteriormente confirmados, específicamente para alteplase (se vieron obligados a esto debido a la suspensión de la distribución del duteplase por problemas legales relativos a su patente) en estudios observacionales regionales, que compararon sus resultados con cohortes históricas estadounidenses y europeas (114–116). Con estos resultados, las autoridades sanitarias japonesas aprobaron la dosis de alteplase a 0,6 mg/kg para el tratamiento del ictus isquémico. Curiosamente, estos resultados no han podido reproducirse en estudios de otros países asiáticos (117,118). En 2016, se publicaron los resultados de un ECA multicéntrico internacional de 3310 pacientes, que aunque encontró una menor proporción de HIC en el grupo que recibió 0,6 mg/Kg, no consiguió demostrar que la dosis baja de alteplase era al menos no inferior a la dosis estándar (0,9 mg/kg), con una menor tasa de muerte y discapacidad grave a favor de la

dosis estándar (51,1% vs. 53,2%; OR: 1,09; IC 95%: 0,95-1,25; p = 0,51 para no inferioridad) (119).

### Tenecteplase (TNK):

Es producido mediante mutaciones en tres puntos de la secuencia de ADN de un tPA natural, lo que resulta en una molécula que, en comparación con el alteplase, tiene una vida-media más larga (20–24 minutos vs 5–10 minutos), mayor especificidad por la fibrina, y mayor resistencia al PAI - 1 (105).

Desde el 2010, se han publicado cinco ECAs comparando TNK versus alteplase (120–124). Un reciente metaanálisis de estos estudios concluye que TNK no es inferior a alteplase para el tratamiento de reperusión en pacientes con ictus isquémico (125). Sin embargo, este resultado está claramente influenciado por los estudios EXTEND-IA TNK (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial Using Intravenous Tenecteplase) y TAAIS (Tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke), que, a diferencia de los otros tres, se realizaron con pacientes seleccionados con ictus isquémico debido a la oclusión proximal de grandes vasos.

TAAIS es un ensayo clínico en fase 2B que incluyó 75 pacientes con ictus isquémicos debido a oclusión demostrada de arteria cerebral media (ACM), arteria cerebral anterior (ACA) o arteria cerebral posterior (ACP) y con neuroimagen de mismatch objetivada en TC de perfusión (121). Este estudio distribuyó estos pacientes en tres grupos en base al rtPA que recibieron: TNK a dosis de 0,1mg/kg, TNK a dosis de 0,25 mg/kg y alteplase 0,9 mg/kg. El reclutamiento de pacientes se produjo entre 2008 y 2011, por lo que ninguno recibió tratamiento de reperusión mediante trombectomía mecánica (TM). En este estudio se observó que TNK fue superior a alteplase en porcentaje de área reperfundida sin lesión (valorada a las 24 horas por RM) y en mejoría de los síntomas neurológicos, cuantificada mediante la puntuación en la escala para el ictus de la “National institute of Health” (NIHSS por sus siglas en inglés), a las 24 hora. También se obtuvo un mayor porcentaje de pacientes con independencia funcional a tres meses, definida por una puntuación en la escala modificada de Rankin (mRS) de 0 a 2 (72% vs 44%, p=0,02). Estos resultados eran mayores en el grupo que recibió TNK a dosis de 0,25 mg/kg en comparación con los que recibieron TNK a dosis de 0,1 mg/kg. Los resultados de este estudio apoyaron la idea de que era apropiado



proceder a un ensayo de fase 3 para TNK (dosis sugerida de 0,25mg/kg) versus alteplase.

Bivard y colaboradores realizaron un análisis conjunto, del subgrupo de pacientes con oclusión vascular intracraneal demostrada por neuroimagen, de los estudios TAAIS y ATTEST (Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis) (126). Este estudio encontró una mayor tasa de recanalización completa a favor de TNK en comparación con alteplase (71% vs 43%;  $p < 0,001$ ) y tasas más altas de excelente pronóstico funcional (mRS de 0 a 1) a tres meses (OR 4,82; CI 95%: 1,02-7,84;  $p = 0,05$ ). El EXTEND-IA TNK es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 que compara TNK (0,25 mg/kg) versus alteplase (0,9 mg/kg), administrados dentro de las 4,5 horas de iniciados los síntomas en 202 pacientes con ictus isquémico por oclusión de grandes vasos (arteria carótida interna, primer y segundo segmento de ACM o la arteria basilar) que fuesen candidatos a TM (120). En este estudio, se objetivó un mayor porcentaje de pacientes con reperusión mayor del 50% del territorio vascular afectado o ausencia de trombo recuperable en el momento de la evaluación angiográfica inicial en el grupo de pacientes que recibieron TNK en comparación con los que recibieron alteplase (20% vs 10%,  $p=0,03$ ), una asociación límite a un mejor pronóstico funcional a 3 meses (ORc 1,7; IC 95%: 1,0–2,8;  $p = 0,04$  – ajustado para edad y NIHSS inicial) y una tendencia a la significancia estadística para buen pronóstico funcional (mRS 0 a 2) a 3 meses a favor de TNK (ORc 1,8; IC 95%: 1,0-3,4;  $p = 0,06$ ).

Finalmente, el EXTEND-IA TNK 2 fue un ensayo clínico aleatorizado que comparó dos dosis diferentes de TNK (0,25 mg/kg versus 0,4 mg/kg) dentro de las primeras 4,5 horas del inicio de los síntomas en 300 pacientes con ictus isquémico que posteriormente recibieron TEV (127). La proporción de pacientes con una reperusión de más del 50% del territorio vascular previamente ocluido, definida como una puntuación en la escala denominada “treatment in cerebral infarction” expandida (eTICI por sus siglas en inglés) de “2b” o más, antes de la TM fue del 19% en los dos brazos. No hubo diferencia en el resultado funcional a tres meses ni en la mortalidad. La tasa de HIC según la definición de SITS-MOST fue mayor en el grupo de 0,4 mg/kg pero de forma no estadísticamente significativa (4,7% vs. 1,3%, RR 3,50 (IC 95%: 0,74-16,62;  $p = 0,12$ ).

En base a lo previamente descrito, la European Stroke Organization (ESO) recomienda FBL-iv con TNK (0,25 mg/kg) por encima de alteplase (0,9 mg/kg) para pacientes con ictus isquémico de menos de 4,5 horas de duración y con oclusión de grandes vasos que sean candidatos para TEV (baja calidad de evidencia, débil grado de recomendación) (102). Similar recomendación se encuentra en las guías de la American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) (grado de recomendación IIb) (103).

En Aragón, desde el 2021 se cuenta con la aprobación del Comité de Evaluación de Medicamentos de la Comunidad Autónoma para su uso en el tratamiento de pacientes con ictus isquémico que cumplan los criterios previamente mencionados.

### **Tratamiento endovascular (TEV)**

El TEV del ictus isquémico consiste en la recanalización de un segmento arterial ocluido, con la consiguiente reperusión del territorio cerebro-vascular afectado, mediante procedimientos mínimamente invasivos guiados por angiografía (cateterismos arteriales).

El primer caso descrito en la literatura fue uno de los tres pacientes de Sussman y Fitch tratados mediante FBL-iv, en 1958. Este paciente, tenía una oclusión proximal de arteria carótida interna, y además de recibir 50000 unidades de fibrinolisin (estreptoquinasa) intravenoso, administrado durante tres horas, recibió una infusión intraarterial del mismo medicamento, a una dosis de 25000 unidades durante 15 minutos, directamente en la carótida ocluida una hora después de haber terminado la perfusión intravenosa. Este procedimiento se repitió cada día durante los tres días siguientes (101). El resultado de esta intervención fue clínica y angiográficamente subóptima, probablemente influenciado por el hecho de que el tratamiento se realizó a la semana de iniciados los síntomas, la rápida inactivación de la plasmina por la  $\alpha$ 2-antiplasmina y la  $\alpha$ 2 macroglobulina, una posible infra-dosificación del fármaco (la dosis intravenosa usada de estreptocinasa en los últimos ensayos clínicos fue de 1,5 millones perfundida en una hora) y las características de la oclusión arterial. Pasaron 25 años, para que Zeumer y colaboradores describieran la factibilidad de la fibrinólisis intraarterial, con resultados favorables en 3 de 5 pacientes con oclusión a nivel de arteria basilar tratados mediante infusión de estreptocinasa administrada a través de

catéteres de 3 French (F) posicionados en arteria vertebral (128), al año siguiente este mismo autor describiría, por primera vez, el uso de uroquinasa para el TEV del ictus isquémico (129). En los siguientes años, aparecerían series de casos con muestras más amplias y describiendo este tipo de tratamiento para oclusiones arteriales en otros territorios vasculares cerebrales (130,131), pero es recién en 1998 que se publica el primer estudio aleatorizado que evalúa la seguridad y la eficacia del TEV en el ictus isquémico (132).

El estudio PROACT (Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke) fue un ensayo de fase 2 que evaluó la seguridad y eficacia del uso de pro-uroquinasa, administrada mediante un microcatéter posicionado en el sitio de la oclusión arterial (segmentos M1, M2 de ACM) en pacientes con ictus isquémico. En el grupo de la intervención se obtuvieron de forma significativa mayores porcentajes de recanalización (57,7% versus 14,3%), pero también hubo un mayor porcentaje de hemorragias cerebrales intracraneales sintomáticas (15,4% versus 7,1%) (132). En base a los resultados obtenidos en este estudio, es que se diseña el estudio PROACT II, un ensayo clínico aleatorizado, con un mayor tamaño muestral y una mayor dosis de pro-urokinasa a administrar intraarterialmente. El grupo de la intervención tuvo un mayor porcentaje de recanalización (66% versus 18%,  $p < 0,001$ ) y una mayor proporción de independencia funcional a tres meses (mRS 0 – 2) (40% versus 25%,  $p = 0,043$ ). Sin embargo, también tuvieron una mayor tendencia a desarrollar hemorragias cerebrales sintomáticas (10% versus 2%,  $p = 0,06$ ) (133). A pesar de estos hallazgos “aparentemente” favorables, no ha habido un segundo estudio que confirme estos resultados (134).

Tras la aprobación de la administración de rtPA intravenoso para el tratamiento del ictus isquémico, surgieron distintos trabajos en busca de probar la eficacia de su administración intraarterial. El estudio IMS – I (International Management of Stroke Trial I), buscó comparar los resultados obtenidos con la administración de rtPA intravenoso e intraarterial con los resultados obtenidos en los grupos históricos del estudio NINDS (32). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el grupo que recibió sólo rtPA intravenoso en cuanto a independencia funcional a tres meses (mRS 0 – 2), mortalidad o hemorragia intracerebral sintomática (135). Resultados que serían similares en el subsiguiente estudio IMS – II (el cual ya no usó un

grupo control histórico) (136). Hay que tener en cuenta que ambos estudios presentaron como sesgo la no aleatorización para distribuir la muestra. También es de remarcar que en el IMS – I el grupo de la intervención tenía imágenes en el TC cerebral “más favorables” (infartos cerebrales menos extensos) y que en el NINDS (controles históricos) y no se exigió confirmación de oclusión arterial mediante estudios angiográficos.

A lo largo de las últimas décadas, las técnicas y dispositivos utilizados en la investigación del TEV del ictus isquémico han ido evolucionando. En un inicio, estas giraban en torno a la fibrinólisis intraarterial (primero con estreptocinasa, luego prouroquinasa y finalmente rtPA), sin embargo, la baja tasa de reperfusiones exitosas y el relativo alto riesgo de transformación hemorrágica sintomática, llevaron a buscar otras estrategias de perfusión como la disrupción mecánica del coágulo (mediante microguías y balones) (137,138) y posteriormente la extracción mecánica del mismo con el consecuente desarrollo de nuevas técnicas adyuvantes.

En el 2004, se diseñó el estudio MERCI para probar la eficacia y seguridad de un dispositivo de primera generación en la extracción mecánica del trombo en pacientes con ictus isquémico. Se obtuvo un 48% de recanalizaciones, pero con un 7,1% de complicaciones peri-procedimiento y 7,8% de HIC sintomáticas (139). En el 2009 se publicaron los resultados del primer ensayo clínico con un sistema de aspiración para la extracción del trombo, y aunque se consiguió un mayor porcentaje de recanalización y menor tasa de transformaciones hemorrágicas sintomáticas que con el dispositivo Merci (usado en el ensayo del mismo nombre), tuvieron altas tasas de mortalidad (32,8%) y pobres resultados en cuanto a independencia funcional (mRS 0 – 2) a tres meses (25%) (140).

Al año siguiente, Castaño y colaboradores describieron el uso de “stents retrievers” para el TEV del ictus isquémico en una serie de 20 pacientes con una oclusión a nivel proximal de la arteria cerebral media (M1) o del segmento intracraneal de la arteria carótida interna, consiguiendo una tasa de perfusión exitosa del 90% y una independencia funcional a tres meses (mRS 0 – 2) de 45% (141). Similares hallazgos serían descritos por una serie de estudios en los años siguientes, confirmando la eficacia y seguridad de los stents retrievers como dispositivos de segunda generación

para el TEV del ictus isquémico, con resultados superiores a los obtenidos por los de primera generación (142–146).

En el 2013, se publicaron tres ECAs comparando el TEV versus el mejor manejo médico de los pacientes con ictus isquémico. Ninguno logró demostrar un beneficio significativo a favor del TEV (147–149). Sin embargo, estos estudios han sido ampliamente criticados por su pobre selección de pacientes y el uso de dispositivos endovasculares que se habían quedado anticuados al momento de su publicación (fibrinolisis intraarterial y/o dispositivos de primera generación para la extracción del trombo) con reperfusiones exitosas de solo el 40% en el IMS – III y de 27% en MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy). Es en el 2015, que se publican los 5 ensayos ECAs que demostraron de forma contundente la superioridad del TEV frente al mejor manejo médico (incluido la FBL-iv) para los pacientes con ictus isquémico con oclusión de gran vaso en circulación anterior (91–93,150,151). A diferencia de los ECAs publicados en el 2013, estos estudios presentan adecuados criterios de selección de pacientes (como por ejemplo el uso de neuroimagen para identificar pacientes con oclusión proximal y viabilidad de parénquima cerebral), además de usar stent retrievers en la mayoría de TEVs. Estos resultados se reafirmarían en los años siguientes con otros ECAs y meta-análisis. (47,152,153).

El primero de estos ECAs en publicarse (nov 2014) fue el MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands), incluyó 500 pacientes con ictus isquémico (233 con TEV y “mejor manejo médico” versus 267 con sólo “mejor manejo médico”) de menos de 6 horas de evolución desde el inicio de los síntomas, una puntuación mayor de 2 en la escala NIHSS a su llegada al hospital y con una oclusión a nivel de circulación cerebral anterior (carótida interna intracraneal, segmentos M1 o M2 de ACM, segmentos A1 o A2 de ACA). La mediana de puntuación ASPECTS de estos pacientes fue de 9 (RIQ 7 – 10). Se obtuvo un ORc para un menor grado de discapacidad a 3 meses de 1,67 (IC 95% de 1,21 – 2,30), y de 2,16 (IC 95% de 1,39 – 3,38) para puntuar 1 o menos en la mRS (33% versus 19%), sin diferencias significativas en HIC sintomáticas o mortalidad a 3 meses (93). Estos hallazgos hicieron que los otros cinco ECAs que estaban en marcha, realizaran análisis intermedios de sus muestras, con la consecuente suspensión del

reclutamiento tras los resultados favorables al TEV (91,92,150–152). De ellos, el ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times) fue el único que encontró un menor porcentaje de mortalidad a 3 meses en el grupo que recibió TEV (10,4% versus 19,0%;  $p=0,04$ ) (150).

El ECA THERAPY (The Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke) fue diseñado para evaluar el beneficio del TEV con un dispositivo de aspiración de segunda generación. Sin embargo, tuvo que ser detenido antes de completar su tamaño muestral (solo consiguió reclutar 108 de los 692 planificados), debido a los resultados de los ECAs previamente comentados. En el análisis de esta pequeña muestra, no se consiguió obtener una diferencia estadísticamente significativa para las variables resultado del estudio (154). Sin embargo, con el pasar de los años (y mejora de dispositivos de aspiración), han ido saliendo ECAs que han demostrado que la técnica de extracción del trombo mediante aspiración por contacto no es inferior a la trombectomía mecánica con stent retriever y sus resultados clínicos y angiográficos son similares (155–157).

Los datos individuales de los pacientes que participaron en los ECAs MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT Prime, REVASCAT y EXTEND-IA, fueron combinados y analizados en el metaanálisis de la colaboración HERMES (The Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials). En total analizaron 1287 pacientes (634 con TEV y 653 controles), los que recibieron TEV tuvieron un mayor porcentaje de independencia funcional (mRS de 0 – 2) a tres meses (46,0% versus 26,5%,  $p < 0,0001$ ), así como una menor probabilidad de discapacidad (ORc para tener  $\geq 1$  punto de mejora en la mRS: 2,49; IC 95% 1,76-3,53;  $p < 0,0001$ ; NNT 2,6), sin una diferencia estadísticamente significativa para transformación hemorrágica sintomática ni para mortalidad a 3 meses (47). Con estos resultados, este metaanálisis confirmó el beneficio del TEV en los ictus isquémicos secundarios a oclusión de gran vaso a nivel de la circulación cerebral anterior en las primeras 6 a 12 horas desde el inicio de los síntomas, sin que se tenga que privar a los pacientes de la FBL-iv, si es que no tienen alguna contraindicación para ella, pues el 83% de los pacientes con TEV también recibieron

FBL-iv. Estos resultados se reflejan en las recomendaciones de las guías clínicas internacionales para el TEV del ictus isquémico (103).

En el 2018, se publicó un análisis extendido de este metaanálisis, añadiendo a la muestra los pacientes de los estudios THRACE y PISTE (n= 1764). Sus resultados sugieren que el TEV podría ser beneficioso inclusive en pacientes con un área infartada >33% del territorio de la ACM (n= 229; mRS a tres meses de 0 – 2: 27% versus 18%; ORc, 2,23; IC 95%, 1,07 – 4,65) y un ASPECTS de 3 a 5 (n= 185; mRS a tres meses de 0 – 2: 31% versus 16%; ORc, 4,27; IC 95%, 1,62 – 11,25) (158). Similares resultados se obtuvieron en el ECA RESCUE-Japan-LIMIT, tal y como ya se mencionó previamente (ver apartado de Neuroimagen en el abordaje del ictus isquémico).

Los resultados de los ECAs DAWN y DEFUSE 3, demostraron que usando neuroimagen de perfusión, se puede realizar el TEV en pacientes con ictus isquémicos de hora de inicio desconocido, así como hasta 24 horas desde el inicio de los síntomas (159,160). Estos resultados serían reafirmados tanto en otro ECA (POSITIVE) como en el metaanálisis AURORA, el cual analizó los datos individuales de los pacientes con más de 6 horas desde que fueron vistos asintomáticos por última vez incluidos en todos los ECAs de TEV, versus mejor tratamiento médico, publicados hasta el momento (161,162).

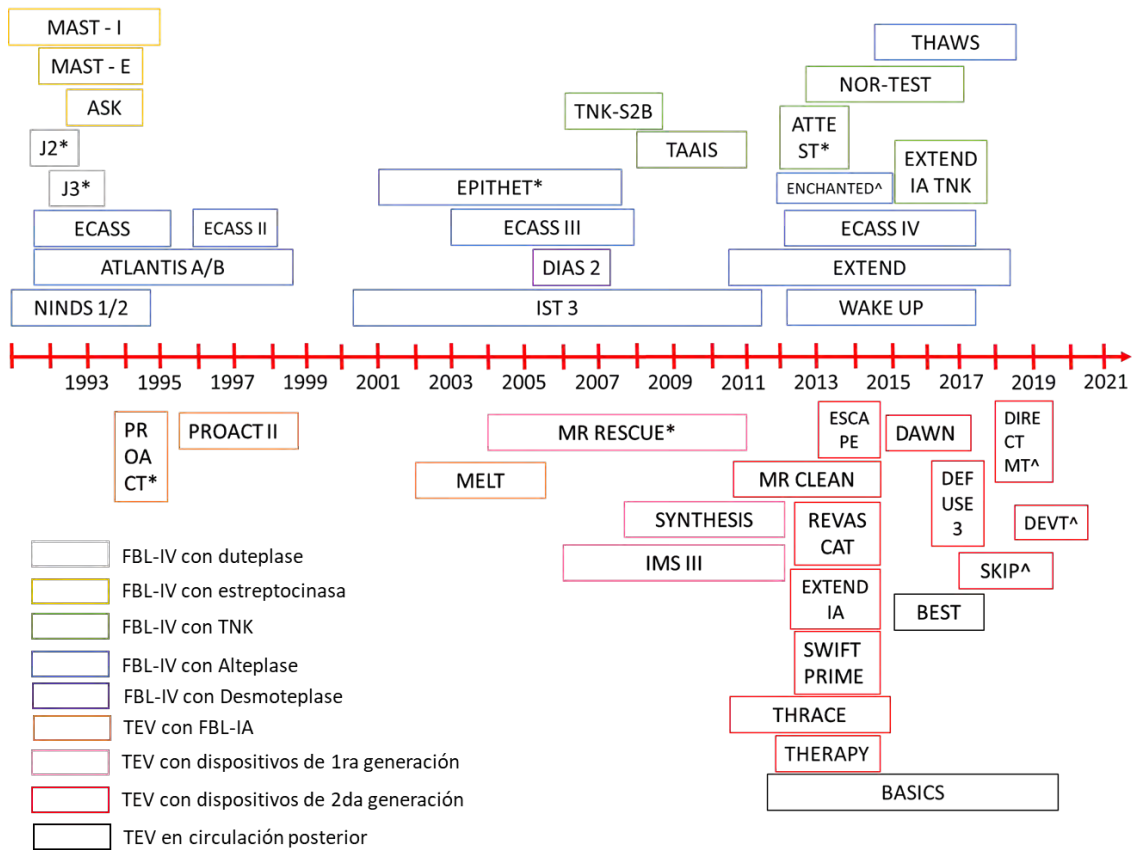
Publicaciones recientes, han intentado abordar la pregunta de si el TEV por si solo es igual de eficaz que el realizado tras la administración de FBL-iv (163–166), entre ellas se encuentran tres ECAs de no inferioridad, de los cuales el DIRECT-MT y el DEVT encontraron que el TEV primario podría ser no inferior al administrado tras la FBL-iv para conseguir un mejor pronóstico funcional a tres meses (164,166). El SKIP no consiguió demostrar este resultado (165), sin embargo el reciente metaanálisis, en el que participan estos tres ECAs, concluye que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos abordajes para conseguir un mejor pronóstico funcional (167). Es importante, precisar que los resultados de estos estudios, debido a las características de los mismos, solo se aplican a la situación específica en la que los pacientes se presenten directamente en un hospital capacitado para realizar TEV con flujos de trabajo rápidos y con el equipo de neurointervencionismo disponible para realizar inmediatamente el procedimiento (167,168).

Un tema que sigue siendo controvertido es la modalidad de anestesia a utilizar durante el TEV. Algunos prefieren la anestesia general, ante la percepción de que contribuye a que el procedimiento sea más seguro y eficaz (169). Otros prefieren la sedación consciente o anestesia local, pues permite una monitorización neurológica continua y reduce los tiempos de atención además de la inestabilidad hemodinámica que se asocia a la anestesia general (170). En la actualidad, la evidencia nos orienta a preferir la anestesia local o sedación consciente para el TEV, sin embargo, en determinados casos y de disponer de un protocolo definido y un equipo de anestesiología entrenado, la anestesia general podría ser una mejor opción, hace falta más ECAs multicéntricos y a gran escala que aborden esta incógnita (168,171–173).

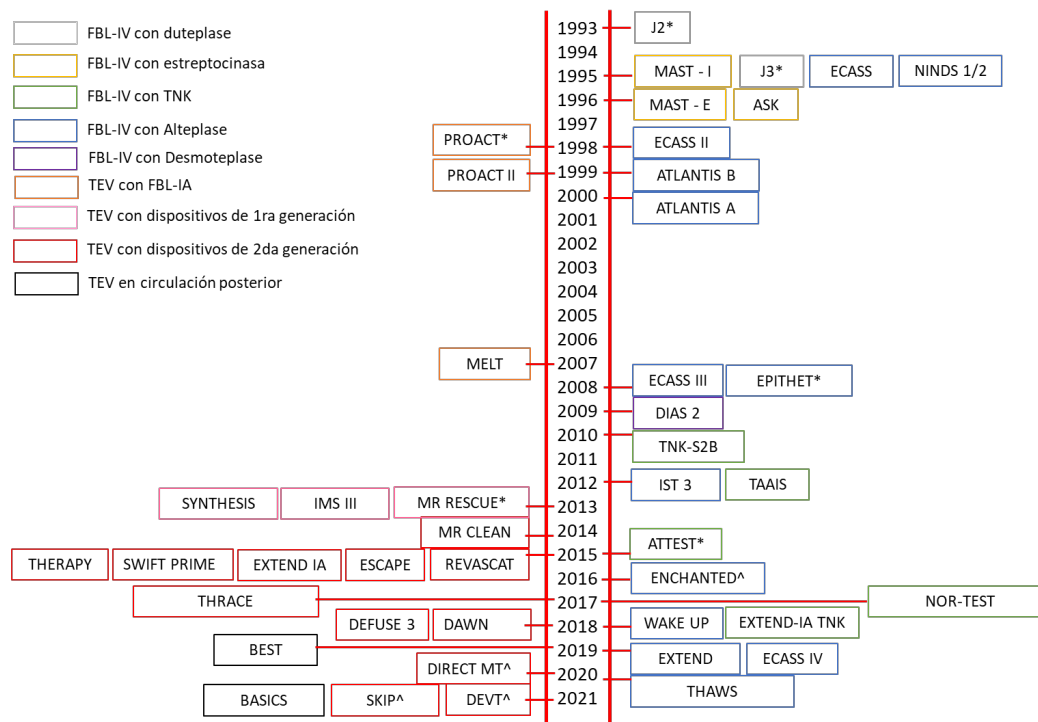
En general, la evidencia que disponemos para el TEV en el ictus isquémico es sobre todo correspondiente a la oclusión de vasos proximales en circulación cerebral anterior. Respecto al TEV en circulación cerebral posterior, disponemos de 2 ECAs recientes (BEST y BASICS) que analizaron los resultados de pacientes con ictus isquémico, en contexto de una oclusión de arteria basilar, que recibieron TEV versus aquellos con mejor manejo médico. El ECA BEST (Basilar Artery Occlusion Endovascular Intervention versus Standard Medical Treatment) terminó precozmente debido a la alta tasa de entrecruzamiento y pobre reclutamiento de pacientes, llegó a reclutar 131 participantes y si bien, no llegó a encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio, a la hora de hacer el análisis secundario ajustado para abordar el efecto de entrecruzamiento de pacientes, si encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del TEV para obtener un buen pronóstico funcional (mRS 0 – 3) a tres meses (44% versus 25%; ORc 2,90, IC 95% 1,20 – 7,03) (174). En el caso del BASICS (Basilar Artery International Cooperation Study), también tuvieron problemas de reclutamiento, llegando a conseguir 300 pacientes, pero con cerca de 30% del total de pacientes con criterios de inclusión tratados fuera del estudio, en el análisis por intención de tratar tampoco se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, sin embargo en el análisis por subgrupos, se objetivó un mejor pronóstico funcional a tres meses en el grupo de TEV para pacientes con un NIHSS basal de 10 o más (mRS a 3 meses de 0 – 3: RR 1,45; IC 95% 1,03 – 2,04) (175).



Han pasado más de dos décadas desde que se publicaron los resultados del ensayo clínico del NINDS respecto al uso de alteplase, en pacientes con ictus isquémico (32). Esta icónica publicación (que en realidad fueron dos estudios publicados como uno) marcó un antes y un después en el manejo de esta patología. Hasta entonces, la actitud frente a estos pacientes en la Urgencia había sido relativamente estática, sin ni siquiera tener la necesidad de realizar una neuroimagen urgente pues poca diferencia había en el tratamiento agudo de un ictus isquémico frente a uno hemorrágico (176). Desde entonces, se han publicado distintos estudios que no solo han confirmado estos hallazgos, sino que además han ampliado los criterios de inclusión y la ventana terapéutica para la administración de este fármaco (33–35,42,87,89,110,177). Estudios que se han acompañado de una serie de cambios en la organización y manejo de estos pacientes para conseguir aumentar la proporción de ictus isquémicos que puedan recibir esta terapia y hacerlo con la mayor celeridad posible pues su efecto es tiempo dependiente. En las **Figuras 1.1** y **1.2** se enumeran los principales ensayos clínicos, publicados hasta el momento, sobre tratamientos de reperfusión en el ictus isquémico.



**Figura 1.1.** Principales ensayos clínicos, sobre el tratamiento de reperusión en el ictus isquémico, publicados hasta el momento y posicionados en una línea de tiempo en base a la duración del estudio.  
 \*Ensayo clínico fase 2  
 ^Diseño de no inferioridad



**Figura 1.2.** Principales ensayos clínicos, sobre el tratamiento de reperusión en el ictus isquémico, publicados hasta el momento y posicionados en una línea de tiempo en base al año de publicación del estudio.

\*Ensayo clínico fase 2

^Diseño de no inferioridad

A continuación, se describen los principales trabajos que han ido modelando los conceptos de “ventana terapéutica” y el papel de la neuroimagen en el ictus isquémico.

### Ventana terapéutica para el tratamiento del ictus isquémico

Los resultados del ensayo clínico del NINDS demostraron la eficacia de la FBL-iv con alteplase versus placebo para el tratamiento de pacientes con ictus isquémico en las primeras 3 horas de iniciados los síntomas (32). Los estudios ECASS, ECASS II y ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) valoraron la eficacia de este tratamiento en las primeras 6 horas de iniciados los síntomas, y aunque sus resultados fueron no significativos en la mayoría de objetivos primarios, se observó una clara tendencia a favor del alteplase, la cual demostró ser significativa en las primeras 4,5 horas de iniciados los síntomas en el metaanálisis de Hacke y colaboradores (178). Posteriormente el estudio ECASS III y el metaanálisis realizado por Lees et al. corroborarían estos resultados (33,179). Si bien es cierto que el ECASS III ha recibido recientemente críticas respecto a su diseño y las asimetrías entre sus grupos de estudio (180), como se ha comentado previamente, no

es el único trabajo que aborda el tema de una ventana terapéutica más allá de las 3 horas. Emberson y colaboradores realizaron un metaanálisis, a partir de los datos individuales de los pacientes de 9 ECAs, que demostró un aumento estadísticamente significativo de la probabilidad de obtener un excelente pronóstico funcional (mRS 0 a 1) a tres meses con alteplase, si se administra dentro de las primeras 3 horas (OR 1,75; IC 95%: 1,35-2,27;  $p < 0,0001$ ) o entre las 3 a 4,5 horas de iniciados los síntomas (OR 1,26; IC 95%: 1,05-1,51;  $p = 0,0132$ ). Este beneficio es proporcionalmente mayor cuanto más pronto se administre el tratamiento y a diferencia del ECASS III, en este meta-análisis si se hizo un ajuste en base a NIHSS inicial de los pacientes (86).

La ESO recomienda la FBL-iv con alteplase para aquellos pacientes con ictus isquémico con menos de 4,5 horas de duración con una alta calidad de evidencia y un fuerte grado de recomendación, según el sistema GRADE de clasificación. Las guías de la AHA/ASA recomiendan la FBL-iv con alteplase en las primeras 3 horas de iniciados los síntomas con un grado de recomendación I y un nivel de evidencia A. Continúa recomendándola entre 3 y 4,5 horas, pero con un grado de recomendación I y nivel de evidencia B-R en pacientes menores de 80 años, sin antecedente de DM, ni ictus previo, con NIHSS igual o menor a 25 y que no estén tomando ACOs. Para aquellos que no cumplan con estos criterios, el grado de recomendación es de IIb con nivel de evidencia B-NR (para mayores de 80 años el grado de recomendación es IIa).

La gran mayoría (98,5%) de los pacientes incluidos en el metaanálisis de Emberson y colaboradores (86), se asignaron a su grupo de estudio tras un TC cerebral simple y no encontró evidencia significativa del beneficio de la administración de alteplase, en comparación con placebo, después de 4,5 horas de iniciados los síntomas (o última vez vistos asintomáticos) en paciente con ictus isquémico.

Como ya se mencionó previamente (ver apartado Neuroimagen de perfusión), algunos de los ECAs que han abordado la posibilidad de FBL-iv más allá de las 4,5 horas, realizaron estudios de neuroimagen “avanzada” a sus pacientes (TC de perfusión, RM perfusión). EL estudio EPITHET comparó la administración de FBL-iv con alteplase a pacientes de hora de inicio desconocida o con 3 a 6 horas desde el inicio de los síntomas versus placebo, no encontró un beneficio clínico estadísticamente significativo a favor del alteplase. El ECASS IV comparó la administración de FBL IV con

alteplase a pacientes de hora de inicio desconocida o con 4,5 a 9 horas de iniciados los síntomas versus placebo y seleccionados mediante RM de perfusión (volumen infartado o “core” <100 ml, una diferencia entre el volumen de perfusión y el de la lesión >20 ml y un RMM > 1,2). Este ECA tuvo que interrumpirse prematuramente tras los resultados positivos obtenidos por los ECAs a favor del TEV y tampoco encontró una diferencia estadísticamente significativa en el pronóstico funcional a tres meses de sus pacientes. Sin embargo, el EXTEND, ECA que comparó alteplase con placebo en 225 pacientes con ictus isquémico de 4.5 a 9 horas desde el inicio de los síntomas o después de despertar usando TC/RM de perfusión para seleccionar pacientes (“core” <70 ml, una diferencia entre el volumen de perfusión y el de la lesión > 10 ml y un RMM >1,2), si encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del alteplase para la proporción de pacientes con un pronóstico funcional excelente (mRS 0 a 1) a tres meses (35,4% vs 29,5% de placebo, RR ajustado 1,44; IC 95%: 1,01–2,06; P=0,04), y no hubo evidencia de que el efecto fuera diferente en pacientes tratados durante los diferentes intervalos de tiempo (4,5 a 6 horas o 6 a 9 horas), ni en pacientes con ictus isquémico del despertar.

En el 2019, Campbell y colaboradores realizaron un metaanálisis a partir de los datos individuales de los pacientes de los estudios EPITHET, ECASS 4 y EXTEND (181), (414 pacientes; 52% con RM de perfusión, 48% con TC de perfusión). Obtuvieron como resultado que la FBL-iv condujo a una mayor proporción de pacientes con un excelente pronóstico funcional (36% en grupo de alteplase vs 29% en el de placebo; OR 1,86; IC 95%: 1,15-2,99; P=0,01), una mayor tasa de HIC sintomática (5% frente a <1%; OR 9,7; IC 95%: 1,23–76,55; P=0,03) pero sin una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos respecto a la mortalidad (14% versus 9%; OR 1,55; IC 95%: 0,81–2,96; P=0,19). Hay que tener en cuenta que el 51% de los pacientes incluidos en este metaanálisis habían tenido un ictus de hora de inicio desconocido/despertar, sin embargo, no se encontró evidencia de que hubiera una modificación en el efecto del alteplase entre los tres estratos de tiempo predefinidos (4,5 a 6 h, 6 a 9 h, ictus del despertar; p para interacción = 0,87). En el análisis de los subgrupos de pacientes con inicio conocido (tratados entre 4,5 a 6 horas y 6 a 9 horas), los OR para la probabilidad de obtener un excelente pronóstico funcional (mRS 0 a 1) fueron 2,19 (IC 95%: 0,82-

5,85) y 2,27 (IC 95%; 0,83–6,24), respectivamente. Resultados similares se obtuvieron para la probabilidad de obtener un buen y un mejor pronóstico funcional a tres meses.

En base a lo previamente expuesto, la ESO recomienda la FBL iv para pacientes con ictus isquémico de 4,5 a 9 horas de duración (tiempo de inicio conocido), con un mismatch core/penumbra objetivado en TC o RM de perfusión y para quién el TEV no esté indicado, si bien lo hace con una baja calidad de evidencia, pero fuerte grado de recomendación (102).

Los ictus isquémicos de hora de inicio desconocida o del despertar, constituyen una quinta parte de todos los ictus isquémicos.

El ensayo WAKE-UP incluyó a 503 pacientes con ictus isquémico de hora de inicio desconocida o del despertar, vistos por última vez asintomáticos hace más de 4,5 horas y con una RM cerebral con lesión isquémica aguda en DWI pero sin hiperintensidad parenquimatosa marcada en FLAIR (mismatch DWI-FLAIR). Excluyendo a aquellos que fuesen candidatos a trombectomía mecánica. Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatorizada en dos grupos (0,9 mg/kg de alteplase versus placebo). Este estudio terminó prematuramente por falta de financiación (inicialmente se planificó incluir a 800 pacientes). La OR ajustada para obtener un excelente pronóstico funcional (mRS 0 a 1) a tres meses fue de 1,61 (IC 95%: 1,09 – 2,36;  $p = 0,02$ ) a favor del alteplase. En este grupo también hubo un aumento de la proporción de HIC sintomáticas (2,0% versus 0,4%) y de mortalidad a tres meses (4,1% versus 1,2%) pero en ambos casos esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,15$  y  $p = 0,07$  respectivamente) (182). El ECA THAWS usó los mismos criterios de selección de pacientes que el WAKE-UP, pero la dosis de alteplase administrada fue de 0,6 mg/kg. Este estudio también fue interrumpido de forma prematura (en este caso debido a los resultados favorables obtenidos por el WAKE-UP) con un reclutamiento de 131 pacientes de los 300 que se tenía planificado y no obtuvo ningún resultado que fuese estadísticamente significativo (183).

El ECA EXTEND comparó alteplase versus placebo en pacientes con ictus isquémico de 4,5 a 9 horas de evolución (o entre 3 a 9 horas dependiendo de las guías nacionales el

centro participante) o de hora de inicio desconocido (si es que habían pasado 9 horas o menos desde la mitad del periodo de tiempo desde que se vio al paciente asintomático por última vez) utilizando un TMM en TC o RM cerebral para seleccionar pacientes de menos de 70cc de volumen de “core”, un volumen absoluto de zona de penumbra >10cc y un RMM >1,2) (89). El estudio se detuvo prematuramente debido a los resultados del estudio WAKE-UP, se reclutaron 225 pacientes (65% de hora de inicio desconocida) de los 310 planificados inicialmente. Aun así, tal y como ya se ha comentado, el estudio encontró que alteplase estuvo asociado a una mayor proporción de excelente pronóstico funcional (mRS 0 a 1) a tres meses (RR ajustado 1,44; IC 95%: 1,01–2,06; p = 0,04) y un mayor riesgo de HIC sintomática (RR ajustado 7,22; IC 95%: 0,97 – 53,5; p = 0,05). No hubo diferencias significativas en los resultados obtenidos entre los tres estratos de tiempo (4,5 a 6 h; 6 - 9 h; hora de inicio desconocida: p para interacción = 0,41) (89).

El metaanálisis de datos individualizados de los pacientes participantes en los ECAs WAKE UP, THAWS, EXTEND y ECASS 4 con ictus de hora de inicio desconocido, encontró que la FBL iv estuvo asociada, de forma estadísticamente significativa, a un excelente pronóstico funcional (OR ajustada 1,49; IC 95%: 1,10 – 2,03; p = 0,01; I<sup>2</sup> = 27%) y a obtener un mejor pronóstico funcional (ORc ajustado 1,39; IC 95%: 1,05 – 1,80; p = 0,02) a expensas de un mayor riesgo de HIC sintomática (3% vs. 0,5%; p = 0,02) y mortalidad a tres meses (OR ajustado 2,06; IC 95%: 1,03 – 4,09; p = 0,04) (184).

La ESO recomienda la FBL-iv para pacientes con ictus isquémico de hora de inicio desconocido o tras despertar y que fueron vistos bien por última vez más de 4.5 horas antes, que tienen un mismatch DWI-FLAIR en la RM y para quienes el TEV no esté indicado, con una alta calidad de evidencia y un fuerte grado de recomendación. La calidad de evidencia es baja a moderada, pero manteniendo el fuerte grado de recomendación, en el caso de pacientes seleccionados mediante mismatch perfusión/core en TC o RM, siempre que hayan pasado 9 horas o menos desde la mitad del periodo de tiempo transcurrido desde que se vio al paciente asintomático por última vez (102).

En lo que respecta al TEV, dos ECAs demostraron su beneficio para aquellos pacientes con ictus isquémico seleccionados en base a la presencia de mismatch en neuroimagen de perfusión, vistos asintomáticos por última vez hace más de 6 horas (hasta 16 y 24 horas respectivamente) (159,160). En estos ensayos se identificó como “core” isquémico a aquella lesión con un rCBF < 30% en TC-P o hiperintensa en DWI en la RM. En el DAWN (DWI or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo) se utilizó un mismatch entre el volume de “core” y la clínica para seleccionar a los pacientes (NIHSS de por lo menos 10 o 20 dependiendo de la edad o el volumen del “core” isquémico) (159). En el DEFUSE 3, se definió región hipoperfundida a aquella con un Tmax >6 segundos y se utilizó como criterio de selección el que los pacientes tuvieran un “core” isquémico <70 mL, un RMM  $\geq 1,8$  y por lo menos 15 mL de penumbra. En ambos estudios, la proporción de pacientes con buen pronóstico funcional a tres meses en el brazo de la intervención fue similar a la obtenida por los ECAs realizados con la ventana terapéutica convencional (45 – 49%) (160).

La AHA/ASA recomienda el TEV para los ictus isquémicos de entre 6 a 16 horas desde que fueron vistos asintomáticos por última vez, en aquellos pacientes con oclusión proximal en circulación cerebral anterior y que cumplan con los criterios de inclusión de los estudios DAWN o DEFUSE 3. En el caso de los ictus isquémicos de entre 16 a 24 horas desde que fueron vistos asintomáticos, la recomendación se ciñe a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del DAWN (103).

Recientemente, se han publicado los resultados del metaanálisis AURORA, el cual trabaja con los datos individuales de pacientes con más de 6 horas desde que fueron vistos asintomáticos por última vez incluidos en ECAs de tratamiento endovascular versus mejor tratamiento médico en el ictus isquémico (DAWN, DEFUSE 3, POSITIVE, REVASCAT, ESCAPE, RESILIENT). Estos resultados confirman el beneficio de la TM en pacientes con isquemia cerebral, potencialmente reversible, en la ventana terapéutica de 6 a 24 horas desde la última vez que fueron visto asintomáticos (161).

### **Complicaciones**

Tal y como se ha expuesto previamente, los tratamientos de reperfusión han demostrado reducir de forma efectiva la discapacidad funcional a tres meses en los



pacientes con ictus isquémico. Sin embargo, estos tratamientos no están exentos de complicaciones o posibles efectos adversos.

### Hemorragia intracraneal (HIC)

La HIC, denominada usualmente transformación hemorrágica, es de las complicaciones más temidas de los tratamientos de reperfusión en el ictus isquémico y pueden definirse clínicamente (sintomáticas o asintomáticas), según imagen radiológica (sangrados petequiales o parenquimatosos) o inclusive de acuerdo con el momento de presentación (tempranas o tardías). Las HIC sintomáticas y parenquimatosas son las que en los distintos estudios se han asociado a peor pronóstico funcional (185).

La clasificación radiológica de las HIC ha ido evolucionando con los distintos estudios realizados. En el estudio NINDS, las dividían como infarto agudo con hipodensidad/hiperdensidad puntiforme o variable dentro del territorio vascular afectado para la categoría “infarto hemorrágico” (HI por sus siglas en inglés) y como lesión hiperdensa homogénea de bordes agudos con o sin edema o efecto de masa” para el “hematoma parenquimatoso” (PH por sus siglas en inglés). Para el estudio ECASS, esta definición se amplió a HI1, HI2 y PH1, PH2. La HIC tipo PH2, está fuertemente asociada al uso de r-tPA, asociación que es mayor al aumentar la dosis del fármaco (3-veces para 0.9 mg/kg y 3.6-veces para 1.1 mg/kg). También se encuentra asociada a un deterioro neurológico precoz y a una mayor mortalidad y probabilidad de discapacidad de 3 meses (19,185).

Los ictus isquémicos se asocian por sí mismos con la posibilidad de desarrollar una HIC durante su evolución. Por poner un ejemplo, en el estudio ECASS 3, la frecuencia de cualquier tipo de HIC en el grupo placebo fue de 17.6% (3,5% sintomáticas) (186). El tipo de HIC en estos pacientes suele ser petequial y se asocia con la gravedad/extensión del ictus isquémico, pero con poca repercusión en el pronóstico funcional a tres meses (34,42). De hecho, en los ictus isquémicos secundarios a oclusión proximal de gran vaso, la proporción de HIC petequiales puede llegar hasta el 50% de los pacientes (187).

Respecto a las transformaciones hemorrágicas asociadas al uso de FBL-iv como tratamiento de reperfusión en el ictus isquémico, en el estudio NINDS, la frecuencia de HIC sintomáticas fue de 6,4%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la definición de HIC sintomática ha ido cambiando desde entonces, detalle que es importante de

tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de los distintos ECA. En la **Tabla 1.5** se enuncian las definiciones utilizadas en los principales estudios de fibrinolisis intravenosa.

| Ensayo clínico | Criterio clínico   | Criterio radiológico                          | Causalidad de deterioro neurológico         | Tiempo  |
|----------------|--|---|---|---|
| PROACT-2(132)  | Aumento $\geq 4$ puntos en la escala NIHSS o 1 punto en el apartado deterioro del nivel de consciencia                             | Cualquier hemorragia en el TC cerebral        | Causado por la hemorragia                   | Primeras 24 horas   |
| NINDS(32)      | Cualquier sospecha clínica de hemorragia o empeoramiento neurológico   | Cualquier hemorragia en el TC cerebral        | -   | Se hicieron TC cerebrales en las primeras 24 horas y 7–10 días después del inicio del ictus, o al presentar cualquier clínica sugestiva de hemorragia; el primer análisis evaluó hemorragias en las primeras 36 horas |
| ECASS 2(34)    | Empeoramiento clínico o aumento $\geq 4$ puntos en la escala NIHSS   | Cualquier hemorragia en el TC cerebral        | -   | TC realizado entre las 22–36 horas y 7 días tras el inicio del ictus  |
| ECASS 3(33)    | Deterioro clínico definido como un aumento $\geq 4$ puntos en la escala NIHSS o que lleve a muerte.                                | Cualquier hemorragia en el TC cerebral        | Causado predominantemente por la hemorragia | TC/RM realizado a las 22–36 horas tras el inicio del ictus  |
| SITS-MOST(106) | Deterioro clínico definido como un aumento $\geq 4$ puntos en la escala NIHSS o que lleve a muerte.                                | Hemorragia local o remota que sea de tipo PH2 | -   | TC/RM realizado a las 22–36 horas tras el inicio del ictus  |
| GWTG – S(188)  | Cualquier deterioro neurológico  | Cualquier hemorragia en el TC cerebral        | Causado por la hemorragia                   | TC/RM realizado a las 24–36 horas tras el inicio del ictus  |
| IST-3(110)     | Empeoramiento clínico importante que pueda ser medido en una escala validada de ictus o síndrome sugerente de recurrencia de ictus | Hemorragia significativa                      | Causado por la hemorragia                   | TC/RM realizado a las 24–48 y con cualquier cambio clínico; el análisis primario valoró hemorragia en los primeros 7 días   |

|                                  |   |  |  |                                     |
|----------------------------------|---|--|--|-------------------------------------|
| Clasificación de Heidelberg(189) | Deterioro clínico definido como un aumento $\geq 4$ puntos en la escala NIHSS, o $\geq 2$ puntos en 1 categoría NIHSS, o que lleve a intubación, hemicraniectomía, drenaje ventricular, u otra intervención médico/quirúrgica mayor | Cualquier hemorragia en el TC cerebral | Ausencia de otra causa que explique el deterioro neurológico | 24 horas después de la intervención |
|----------------------------------|---|--|--|-------------------------------------|

**Tabla 1.5. Definición de Hemorragia intracerebral sintomática tras fibrinólisis intravenosa**

TC: Tomografía computarizada; RM: Resonancia magnética; PH: Hematoma parenquimatoso (siglas en inglés); ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study; GWTG-S: Get With The Guidelines–Stroke; IST: International Stroke Trial; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; NINDS: National Institute of Neurological Diseases and Stroke; PROACT: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism; SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study.

Adaptada de: Yaghi et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2017;48(12):e343–61. (190)

Según la definición utilizada la proporción de pacientes con esta complicación puede variar de 2 a 9% en una misma muestra. Actualmente la más ampliamente utilizada es la empleada en el estudio SITS-MOST: hematoma con efecto masa que ocupa más del 30% del área infartada (PH2) y está asociado a un deterioro clínico significativo (un empeoramiento de 4 puntos o más en la escala NIHSS en las 36 horas siguientes). En la **tabla 1.6** se enuncian la proporción de transformaciones hemorrágicas obtenida en los principales estudios de fibrinólisis intravenosa.

| Estudio       | Dosis     | Tiempo desde inicio de síntomas  | Resultados   |
|---------------|-----------|----------------------------------|--|
| NINDS parte 1 | 0,9 mg/kg | < 3 horas, 50% primera 1,5 horas | <p>∅HIC asintomática: r-tPA= 5(3%); placebo 3(2%)</p> <p>HIC sintomática: r-tPA= 8(6%); placebo 0; p &lt;0,001</p> <p>Fatal: r-tPA= 4; placebo= 0</p>      |
| NINDS parte 2 | 0,9 mg/kg | < 3 horas, 50% primera 1,5 horas | <p>∅HIC asintomática: r-tPA= 9(5%); placebo 6(4%)</p> <p>HIC sintomática: r-tPA= 12(7%); placebo 2(1%); p &lt;0,001</p> <p>Fatal: r-tPA= 5; placebo= 1</p> |
| ECASS 1       | 1,1 mg/kg | 0 - 360 min                      | <p>Total de HIC&amp;: r-tPA = 134(42,8%); placebo 113(36,8); p &lt; 0,001</p> <p>Total de PH&amp;: r-tPA = 62(19,8%); placebo = 20(6,5%); p &lt; 0,001</p> |
| ECASS 2       | 0,9 mg/kg | 0 - 360 min                      | Total de PH2^: r-tPA = 33(8,1%); placebo = 3(0,8%)   |

|            |                   |                    |  |
|------------|-------------------|--------------------|--|
|            |                   |                    | HIC sintomática: 2,5 veces más con tPA   |
| ATLANTIS A | 0,9 mg/kg         | 0 - 360 min        | HIC asintomática (a 10 días): r-tPA= 2(8,7%); placebo 0, p= 0,06<br>HIC sintomática (a 10 días)*: r-tPA= 3(13%); placebo 0, p= 0,05<br>Fatal: r-tPA= 3(13%); placebo 0, p= 0,05  |
| ATLANTIS B | 0,9 mg/kg         | 0 - 300 min        | HIC asintomática: r-tPA= 35(11,3%); placebo 13(4,2%), p =0,001<br>HIC sintomática*: r-tPA= 21(6,7%); placebo 4(1,3%); p <0,001<br>Fatal: r-tPA= 8(2,6%); placebo= 1(0,3%), p <0,001  |
| SITS-MOST  | 0,9 mg/kg         | 0 - 180 min        | En TC 22-36 horas: PH2 =344(2,7%)<br>HIC sintomática: 107(1,7%)<br>HIC sintomática (NINDS): 468(7,3%)  |
| ECASS 3    | 0,9 mg/kg         | 180 - 270 min      | HIC sintomática: r-tPA= 10(2,4%); placebo 1(0,2%), p =0,008<br>HIC sintomática (ECASS 2): r-tPA= 22(5,3%); placebo 9(2,2%),, p =0,02<br>HIC sintomática (SITS-MOST): r-tPA= 8(1,9%); placebo 1(0,2%),, p =0,02<br>HIC sintomática (NINDS): r-tPA= 33(7,9%); placebo 14(3,5%), p =0,006 |
| EPITHET    | 0,9 mg/kg         | 180 - 360 min      | HIC sintomática (SITS-MOST): r-tPA =4(7,7%); placebo 0%  |
| IST-3      | 0,9 mg/kg         | < 360 min          | HIC sintomática: r-tPA =104(7%); placebo 16(1%), p <0,0001<br>Fatal: r-tPA= 55(4%); placebo= 7(<1%), p <0,0001   |
| ENCHANTED  | 0,6 vs. 0,9 mg/kg | < 270 min          | HIC sintomática (SITS-MOST): 17(1%) vs. 35(2,1%), p =0,01<br>HIC sintomática (NINDS): 98(5,9%) vs. 131(8%), p =0,02  |
| Wake-Up    | 0,9 mg/kg         | mismatch DWI/FLAIR | HIC sintomática (SITS-MOST): r-tPA =5(2%); placebo 1(0,4%), p =0,15<br>HIC sintomática (NINDS): r-tPA =20(8%); placebo 12(4,9%), p =0,13<br>HIC sintomática (ECASS 2): r-tPA =7(2,8%); placebo 3(1,2%), p =0,15<br>HIC sintomática (ECASS 3): r-tPA =6(2,4%); placebo 1(0,4%), p =0,10 |
| EXTEND     | 0,9 mg/kg         | 270 - 540 min      | HIC sintomática (SITS-MOST): r-tPA= 7(6,2%); placebo= 1(0,9%), p =0,053  |
| ECASS 4    | 0,9 mg/kg         | Ratio PWI/DWI      | HIC sintomática (ECASS 3): r-tPA =1(1,6%); placebo 0   |
| NOR-TEST   | 0,4 mg/kg (TNK)   | < 270 min          | HIC sintomática (ECASS 3): TNK= 15(3%); alteplase= 13(2%), p =0,7<br>Cualquier HIC: TNK =47(9%); alteplase =50(9%), p =0,82  |

**Tabla 1.6.** Proporción de pacientes con hemorragia intracerebral en los principales ensayos clínicos aleatorizados de fibrinólisis intravenosa en ictus isquémico

HIC: Hemorragia intracerebral; TC: Tomografía computarizada; r-tPA: activador del plasminógeno tisular recombinante; PH: Hematoma parenquimatoso (siglas en inglés); TNK: tenecteplase

‡TC cerebral control a las 24 horas, 7 y 10 días

| &TC cerebral control a las 24 horas y 6 - 8 días

^TC cerebral en los primeros 7 días

\*La decisión de si una HIC era sintomática fue subjetiva en base al criterio de los evaluadores

Respecto a las HICs sintomáticas en el TEV del ictus isquémico, tal y como se puede ver en la **tabla 1.7**, la asociación de FBL-iv al TEV no incrementa la proporción de HIC sintomáticas o PH2, en comparación con la administración aislada de la FBL-iv.

| Estudio    | Resultados   |
|------------|--|
| MRCLEAN    | HIC sintomática (ECASS 2): TEV+FBL-iv= 7,7%; FBL-iv= 6,4%<br>HIC PH2: TEV+FBL-iv= 6%; FBL-iv 5,2%  |
| ESCAPE     | HIC sintomática*: TEV+FBL-iv= 3,6%; FBL-iv= 2,7%   |
| EXTEND-IA  | HIC sintomática (SITS-MOST): TEV+FBL-iv= 0%; FBL-iv= 6%<br>HIC PH: TEV+FBL-iv= 11%; FBL-iv= 9%   |
| REVASCAT   | HIC sintomática (SITS-MOST): TEV+FBL-iv= 1,9%; FBL-iv= 1,9%<br>HIC sintomática (ECASS 2): TEV+FBL-iv= 4,9%; FBL-iv= 1,9%<br>HIC PH2: TEV+FBL-iv= 2,9%; FBL-iv= 1,9%  |
| SWIFTPRIME | HIC sintomática (27 horas) <sup>‡</sup> : TEV+FBL-iv= 0%; FBL-iv= 3%<br>HIC PH2: TEV+FBL-iv= 1%; FBL-iv= 4%  |
| THRACE     | HIC sintomática (24 horas)&: TEV+FBL-iv= 2%; FBL-iv= 2%<br>HIC PH2: TEV+FBL-iv= 7%; FBL-iv= 4%   |
| DEFUSE 3   | HIC sintomática (ECASS 2): TEV+FBL-iv= 7%; control= 4%<br>HIC PH2: TEV+FBL-iv= 9%; control= 3%   |
| DAWN       | HIC sintomática (ECASS 3): TEV+FBL-iv= 6%; control= 3%   |
| DIRECT-MT  | HIC sintomática (Heidelberg): TEV= 4,3%; TEV+FBL-iv= 6,1%  |
| DEVT       | HIC sintomática (NINDS): TEV= 8,7%; TEV+FBL-iv= 10,3%<br>HIC sintomática (ECASS 2): TEV= 7,8%; TEV+FBL-iv= 8,5%<br>HIC sintomática (ECASS 3): TEV= 4,3%; TEV+FBL-iv= 6,0%<br>HIC sintomática (SITS-MOST): TEV= 3,5%; TEV+FBL-iv= 4,3%<br>HIC sintomática (Heidelberg): TEV= 6,1%; TEV+FBL-iv= 6,8% |
| SKIP       | HIC sintomática (NINDS): TEV= 7,9%; TEV+FBL-iv= 11,7%<br>HIC sintomática (SITS-MOST): TEV= 5,9%; TEV+FBL-iv= 7,8%  |

**Tabla 1.7.** Proporción de pacientes con hemorragia intracerebral sintomática en los principales ensayos clínicos aleatorizados de TEV en el ictus isquémico

HIC: hemorragia intracerebral, TEV: tratamiento endovascular, FBL-iv: fibrinólisis intravenosa, PH: hematoma parenquimatoso (siglas en inglés).

\*HIC asociada a empeoramiento neurológico (2 o más puntos en la NIHSS)

<sup>‡</sup>Cualquier PH1, PH2, HIC remota o HSA asociada a un empeoramiento de 4 puntos o más en la NIHSS

& HIC en TC o RM cerebral y un incremento de 4 o más puntos en la NIHSS

El metaanálisis de la colaboración HERMES, confirmó estos hallazgos, al no encontrar diferencias significativas en la proporción de pacientes con HIC sintomática o de tipo PH2 a 5 días entre los grupos a estudio (4,4% vs. 4,3% para HIC sintomática y 5,1% vs. 5,3% para PH2) (47). Sin embargo, si se observó una mayor probabilidad de HIC

sintomáticas en pacientes con infarto cerebral extenso (más del 33% del territorio dependiente de arteria cerebral media) en la neuroimagen previa al TEV (ORc = 4,17; IC 95% 1,30 – 1,44) (158).

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión tras el TEV en pacientes con ictus isquémico, también está asociado a la probabilidad de sufrir una HIC sintomática o tipo PH2. (191,192). Otros factores asociados a transformaciones hemorrágicas sintomáticas tras recibir tratamientos de reperfusión son: la gravedad del ictus, tensión arterial alta, hiperglucemia o diagnóstico de diabetes mellitus, fibrilación auricular, algunos biomarcadores sanguíneos como un descenso precoz del fibrinógeno sanguíneo y una alta carga de microsangrados cerebrales previos (193).

La asociación de la edad con un mayor riesgo de HIC sintomáticas es controvertida. Existen varios estudios que han demostrado esta asociación (178,194), sin embargo, en algunos trabajos, esta asociación sólo se vio si se usaba la definición NINDS de HIC sintomática, pues con la SITS-MOST perdía significancia (195,196). En otros estudios, esta asociación perdía significancia tras ajustar el modelo multivariante con otras variables clínicas, radiológicas y biomarcadores (196,197). En todo caso, valorando riesgo beneficio, se ha demostrado que la edad por sí misma no es contraindicación para recibir tratamientos de reperfusión, y su asociación a un peor pronóstico podría estar en relación con que la edad avanzada pueda ser un marcador indirecto de la presencia de otros factores que, de forma individual o en conjunto, influyan en el riesgo de sufrir una transformación hemorrágica sintomática tras recibir tratamientos de reperfusión.

#### Hemorragia sistémica

En el estudio NINDS, el 1,6% de los pacientes tratados mediante FBL-iv sufrió una hemorragia sistémica grave post-tratamiento (32). Para este ECA, se excluyeron aquellos pacientes considerados como de alto riesgo previo de presentar complicaciones graves si es que sufrieran un sangrado sistémico post-fibrinólisis (antecedente de infarto de miocardio en el mes previo, hemorragia gastrointestinal o urinaria en los 21 días anteriores, cirugía mayor en los 14 días previos y punción arterial en un sitio no comprimible en los 7 días anteriores). En la actualidad, las contraindicaciones en estos supuestos para la administración de FBL-iv se han vuelto más laxas (102).

### Angioedema orolingual y reacciones alérgicas

La incidencia de angioedema orolingual tras tratamiento con alteplase en los ictus isquémicos es de entre 1,3 a 1,5%. Es generalmente leve y puede ser bilateral o unilateral, de ser este último, suele ser contralateral al hemisferio afectado. El riesgo de padecerlo es mayor en pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (RR 13,6) y en pacientes con infartos frontales e insulares (RR 6,4) (198).

### Complicaciones en sitio de punción para TEV

La mayoría de TEVs se realizan mediante punción y colocación de un introductor corto de 6 – 9 F en la arteria femoral. Las lesiones o efectos adversos descritos en el sitio de la punción de estos pacientes incluyen: hematoma inguinal, sangrado del sitio de punción, pseudoaneurisma, fistula arteriovenosa, oclusión arterial, hematoma retroperitoneal o a nivel de la vaina de los rectos, neuropatías femorales e infecciones (199). El porcentaje de complicaciones en el sitio de la punción de pacientes con ictus isquémico que recibieron TEV varía de entre 1 – 11%, siendo de 2,8% si sólo se cuentan complicaciones graves (199,200).

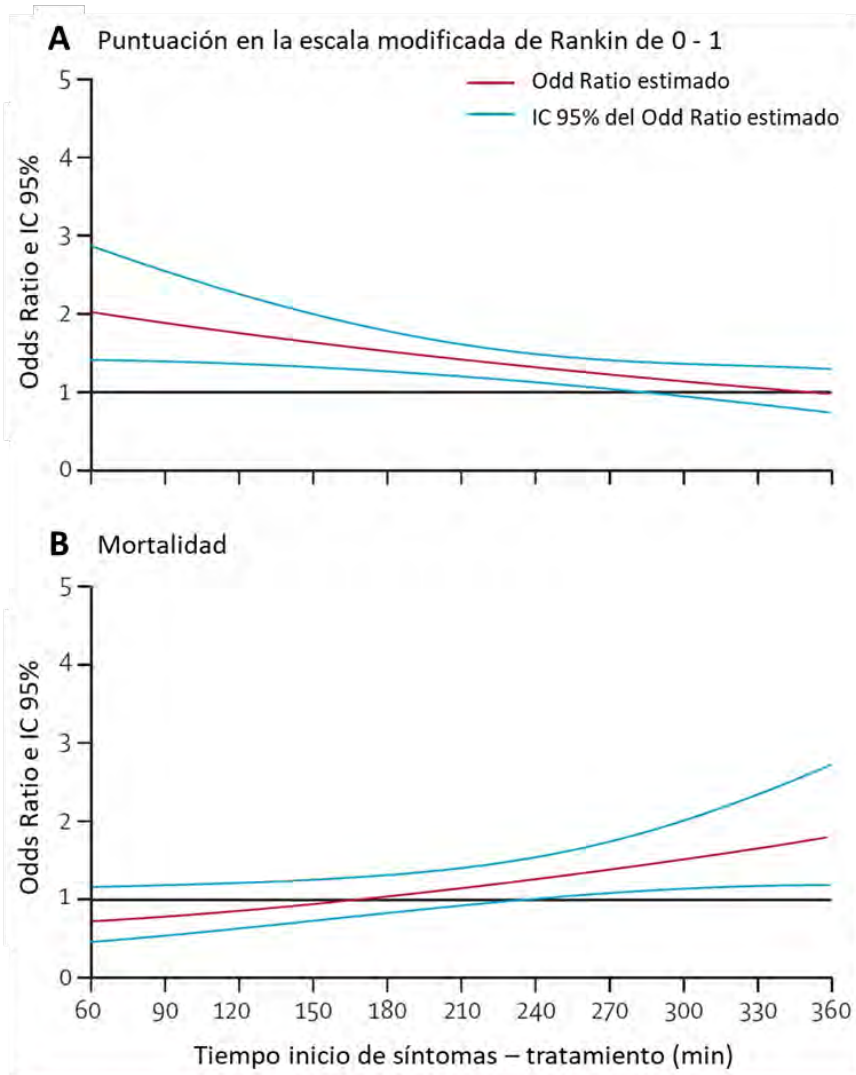
Otras complicaciones asociadas al TEV del ictus isquémico pueden ser la perforación de una de las arterias intracraneales (0,9 – 4,9%), disección arterial (0,6 – 3,9%) o aparición de vasoespasmo (3,9 - 23%) (201).

### **Importancia de los tiempos y la atención especializada en el tratamiento del ictus isquémico**

Al igual que en otros órganos del cuerpo, el daño producido por la isquemia a nivel cerebral es progresivo en el tiempo, por lo que el tratamiento precoz es fundamental en el ictus isquémico y esto ha quedado demostrado en múltiples estudios publicados.

El metaanálisis realizado por Lees y colaboradores con los datos individuales de los pacientes participantes en los ECAs ATLANTIS, ECASS, NINDS y EPITHET, demostró que la probabilidad de buen pronóstico funcional es mayor cuanto antes se administre la FBL-iv, dejando de existir beneficio de esta a partir de los 270 minutos de iniciados los síntomas (**Figura 1.3A**). También se observó una mayor probabilidad de muerte a

mayor tiempo entre el inicio de los síntomas y la administración de la FBL-iv (**Figura 1.3B**), sin encontrar una relación entre el tiempo y las hemorragias cerebrales sintomáticas (179).



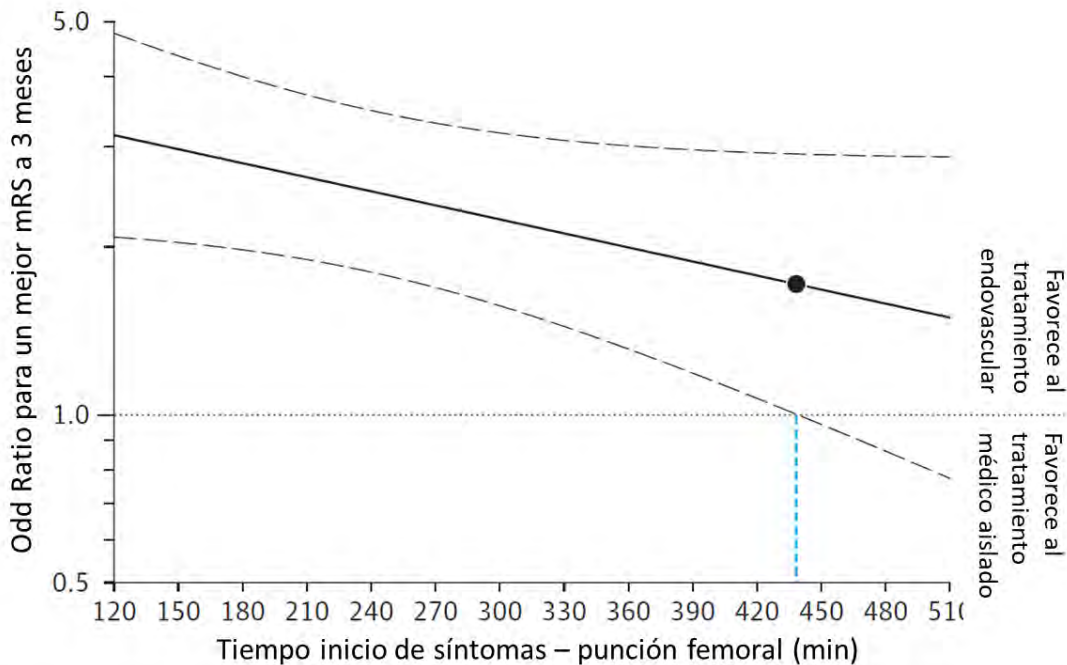
**Figura 1.3.** Influencia del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento en el pronóstico funcional y mortalidad de los pacientes con ictus isquémico tratados con FBL-iv.

Adaptado de: Lees et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1695-703.

Similares hallazgos se han encontrado respecto al TEV. Saver y colaboradores hicieron un metaanálisis a partir de los datos de la colaboración HERMES, en el que encontraron que, en comparación con el mejor tratamiento médico aislado, la trombectomía mecánica tiene mejores resultados si se empieza en las primeras 7,3



horas de iniciados los síntomas, siendo estos resultados mejores cuanto más pronto se consiga la reperfundación arterial (**Figura 1.4**) (191).



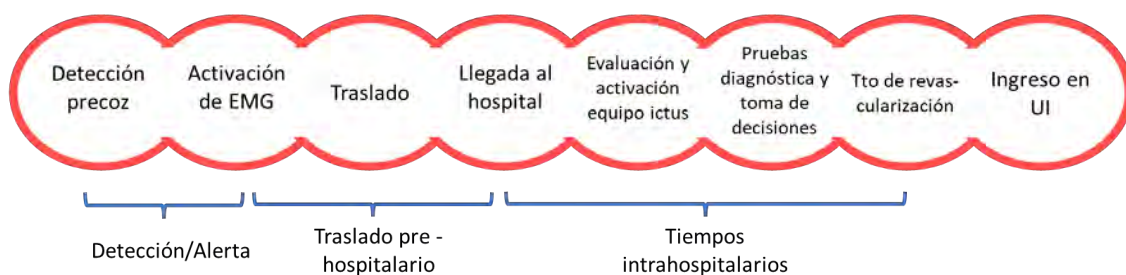
**Figura 1.4.** Influencia del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento en el pronóstico funcional a tres meses en pacientes con ictus isquémico y TEV. Adaptado de: Saver et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1279-88.

Los estudios previamente citados se realizaron antes de los ECAs que demostraron la posibilidad de ampliar la ventana terapéutica según hallazgos de neuroimagen de perfusión (89,159,160,181). Los recientes hallazgos de Nogueira y colaboradores, sugieren que es posible que el tiempo no sea tan influyente o con una relación tan lineal con el pronóstico de aquellos pacientes con ictus isquémico que reciben TEV en la ventana terapéutica ampliada (ORc para mRS 0–2 a tres meses entre más precoz sea el tratamiento de 0,73; IC 95% 0,62 – 0,86;  $p < 0.001$  en pacientes tratados en las primeras 6 horas de iniciados los síntomas versus un ORc de 0,97; IC 95% 0,90 – 1,04;  $p = 0.41$  en pacientes tratados entre las 6 y 24 horas de iniciados los síntomas) (202). Sin embargo, tal y como comentan los autores, a la hora de interpretar estos resultados hay que tener en cuenta que existen infartadores “lentos” e infartadores “rápidos” (dependiendo de la circulación colateral que tenga cada paciente, entre otras cosas). El grupo de pacientes atendidos en las primeras 6 horas, probablemente tenga una

mayor proporción de infartadores “rápidos” en comparación con aquellos que recibieron TEV entre las 6 y 24 horas de iniciados los síntomas, los cuales, tras ser seleccionados mediante neuroimagen de perfusión y todavía tener tejido cerebral viable y escaso “core” a pesar del tiempo transcurrido, pertenezcan al grupo de infartadores “lentos”, de ahí que el tiempo influya menos en el pronóstico de estos pacientes. No obstante, por más buena colateralidad que tengan estos pacientes, el área infartada tiende a progresar, y si bien la neuroimagen de perfusión nos da información de cómo se encuentra el tejido cerebral en ese momento, no sabemos con qué velocidad empezará a progresar el infarto cerebral a partir de entonces. Por todo esto, tanto en la ventana convencional como en la ampliada sigue siendo vigente el concepto “tiempo es cerebro”.

En conjunto, estos datos nos indican que, para optimizar el beneficio de las terapias de reperfusión en el ictus isquémico, se debe buscar acortar el tiempo hasta el inicio del tratamiento lo más que se pueda. Para esto es importante analizar las distintas fases de la cadena de supervivencia en el ictus (203), en busca de causas de retraso.

Simplificando, los eslabones de la cadena de supervivencia en el ictus, previos a la administración del tratamiento de reperfusión, podrían agruparse en tres fases: alerta/detección, traslado pre-hospitalario y tiempos intrahospitalarios (Figura 1.5).



**Figura 1.5.** Cadena de supervivencia en el ictus isquémico.

EMG: Emergencias Sanitarias, UI: Unidad de Ictus

Adaptado de: Jauch EC, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947

La principal causa de retraso en la primera fase de la cadena, suele ser el desconocimiento, por parte de la población susceptible de sufrirlo, de los síntomas

iniciales de un ictus y la falta de sensación de urgencia por parte del paciente y su entorno. En una encuesta telefónica realizada en el 2012 a más de 500 participantes del área III de salud de Zaragoza, el 63,5% no fue capaz de nombrar espontáneamente algún síntoma de ictus y solo el 56% avisaría a Emergencias Sanitarias - 061 o al médico de guardia de su centro de salud de forma urgente (204).

Una vez realizado el aviso o la alerta al sistema sanitario, el traslado al hospital capacitado para administrar el tratamiento de reperusión (segunda fase en la cadena de supervivencia), también puede estar sujeto a retrasos. El traslado en ambulancia de estos pacientes por un cauce establecido (Código Ictus), ha demostrado ser la vía que permite una mayor precocidad para la administración del tratamiento de reperusión (205). Sin embargo, en la encuesta previamente mencionada, se observó que sólo el 23% de los pacientes avisaría al 061 como primera instancia ante la sospecha de ictus (204). Establecer circuitos territoriales de forma coordinada, implementar sistemas de atención tipo “Código Ictus” y un rápido reconocimiento de los síntomas por parte del personal del 061 (o disponer de una adecuada asesoría en tiempo real para esto), son claves para evitar retrasos en el traslado de los pacientes.

La tercera fase, ya intrahospitalaria, consiste en el tiempo transcurrido desde que el paciente llega al hospital hasta que se inicia el tratamiento de reperusión (tiempos puerta – aguja y puerta – ingle). El contar con un protocolo y circuitos claramente establecidos que permitan una participación multidisciplinar coordinada, es fundamental para evitar los retrasos a nivel intrahospitalario. Las recomendaciones sobre el tiempo máximo que debería demorar esta fase han ido cambiando con el pasar de los años, siempre bajo el concepto que cuanto más pronto se empiece la FBL-iv y/o el TEV, será mejor para el paciente. La recomendación de que la FBL-iv se administre en los primeros 60 minutos desde la llegada del paciente al hospital (tiempo puerta - aguja) se remonta a 1996 (206). En el 2010, la AHA/ASA lanzó la iniciativa “Target: Stroke” con el objetivo de conseguir un tiempo puerta - aguja (TPA)  $\leq 60$  minutos en al menos el 50% de los pacientes fibrinolizados (207), iniciativa que pasó a una segunda fase en 2014, cambiando el objetivo a que al menos 75% de estos pacientes tenga un  $TPA \leq 60$  minutos y fijando como objetivo secundario que al menos el 50% de pacientes fibrinolizados lo sea con un TPA de 45 minutos o menos (208). En el 2020, los objetivos de la iniciativa “Target: Stroke” pasaron a una tercera fase, en la

que se exige al menos un 85% de pacientes tratados con un TPA  $\leq$  60 minutos, un 75% de pacientes fibrinolizados con un TPA  $\leq$  45 minutos y añade que un 50% o más, se hagan en 30 minutos o menos (209).

Respecto al TEV, las primeras recomendaciones sobre cuanto debería ser el tiempo entre la llegada del paciente al hospital y la punción femoral o inicio del procedimiento (tiempo puerta – ingre) surgen en el 2011, estableciendo como objetivo el que sea menor a 120 minutos (210). En el 2013, esta recomendación se reafirmaría en la guía clínica del “Consenso multi-sociedades para la mejora de la calidad en el tratamiento del ictus isquémico mediante cateterismo intra-arterial”, en donde además se exigiría que el 75% o más de los TEV tuvieran un tiempo puerta – ingre (TPI) menor de 120 minutos (211). En los años siguientes, se iría aumentando la exigencia respecto a los TPI, pasando a ser 90 minutos o menos el objetivo deseable (212). La primera y segunda fases de la iniciativa “Target: Stroke” no se pronuncian sobre los tiempos de atención deseables en el TEV, sin embargo, la tercera fase sí precisa como objetivo que un 50% o más de los pacientes tratados tenga un tiempo puerta – dispositivo (tiempo entre que el paciente llega urgencias y se realiza el primer pase de trombectomía) de 90 minutos o menos para aquellos que llegan directamente al centro que realiza el procedimiento, y de 60 minutos o menos para los transferidos desde otros hospitales (209).

En la literatura, se describen factores propios del paciente asociados a mejores TPA, entre ellos figuran la edad más joven, sexo masculino y la ausencia de antecedentes de ictus isquémico. También se ha visto menores TPA en pacientes que llegan al hospital cerca a que venza el periodo de ventana para la administración de FBL-iv (213–216). Los esfuerzos dirigidos a reducir los tiempos de atención intrahospitalarios son de gran importancia dado que se ha demostrado que un retraso a este nivel tiene implicaciones significativas en el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico. Un menor TPA se asocia a mejor pronóstico funcional y menor riesgo de hemorragia cerebral sintomática, además de que cada 15 minutos menos de TPA se asocia a una reducción en el riesgo relativo de mortalidad del 5% (213,214). En base a esto, establecer protocolos de actuación que permitan optimizar los TPA es una recomendación que se mantienen vigente en cada actualización de guías clínicas (103,217,218). Distintos autores han descrito su experiencia implementando un

protocolo específico para este objetivo (219–223). Meretoja y colaboradores describieron el resultado de la implementación de 12 medidas en la atención del código ictus en los TPA de un hospital de Helsinki (**Tabla 1.8**).

Con estas medidas, consiguieron que la mitad de los pacientes fueran fibrinolizados con un TPA de 20 minutos o menos, un 72% dentro de los primeros 30 minutos desde su llegada a Urgencias y un 94% dentro de los 60 minutos (219). La implementación de estas medidas, también tendría buenos resultados en el Royal Melbourne Hospital, donde analizando las fibrinolisis realizadas antes y después del cambio de modelo de atención, se observó una mejoría significativa en la mediana de los TPA (46 minutos, RIQ 24 – 79 versus 61 minutos, RIQ 43 – 75;  $p= 0,04$ ) (220).

**Tabla 1.8. Medidas de Helsinki: 12 pasos para reducir retrasos en la administración de fibrinólisis intravenosa a pacientes con ictus isquémico**

- 
- Participación de los equipos de emergencias: formación del personal telefónico y de emergencias, traslado de alta prioridad por ictus.
  - Notificación previa al hospital: el equipo de emergencias avisa directamente al especialista en ictus por teléfono móvil.
  - Solicitud de análisis y de TC: tras la notificación previa, se avisa al laboratorio y a la sala de escáner.
  - Interpretación de la TC sin dilación: el especialista en ictus interpreta la TC, sin esperar el informe radiológico detallado
  - Mezcla previa del tpa (activador tisular del plasminógeno): si se sospecha que el paciente va a necesitar trombolíticos, se mezcla el tpa antes de la llegada del paciente
  - Administración del tpa en la mesa del escáner administración del bolo en la mesa del escáner
  - Escáner en urgencias: distancias más cortas, se evitan traslados en ascensor
  - Prioridad para TC y traslado al escáner: sala de TC vacía antes de la llegada del paciente, traslado directamente al escáner, no a una cama de urgencias
  - Exploración neurológica rápida: se evalúa al paciente a su llegada y sobre la mesa del escáner
  - Obtención previa de información: historias clínicas de los pacientes informatizadas y disponibles a nivel nacional e interrogatorio de los testigos antes o durante el traslado del paciente
  - Diagnóstico inmediato de INR: el personal del laboratorio extrae sangre al paciente mientras éste está en la mesa del escáner y realiza un análisis de diagnóstico inmediato del INR.
  - Menos pruebas de imagen: se realiza un TC a todos los pacientes, pero las técnicas avanzadas de imagen se reservan solo para los casos poco claros
- 

Adaptado de: Meretoja A, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. Neurology. 2012 Jul 24;79(4):306-13

Sin embargo, el conseguir implementar y mantener en el tiempo estas medidas no es tarea fácil. Las recomendaciones que propusieron Meretoja y colaboradores, demoraron aproximadamente 13 años en implementarse en su hospital y lo hicieron progresiva y sistemáticamente. Los resultados obtenidos en Melbourne solo consiguieron una diferencia estadísticamente significativa para los TPA de las fibrinolisis realizadas en horario laboral (25 minutos, RIQ 19 – 48 versus 43 minutos, RIQ 33 – 59;  $p= 0,009$ ), mientras que el resto de los pacientes mantuvo similares resultados (62 minutos, RIQ 44 – 95 versus 67 minutos, RIQ 55 – 82;  $p= 0,835$ ). Además, el análisis post hoc de los TPA del estudio TIPS (Thrombolysis Implementation in Stroke) , no halló diferencias significativas entre la proporción de pacientes fibrinolizados con un TPA  $\leq 60$  minutos en los periodos pre y post-intervención en Australia, obteniendo finalmente una cifra de solo el 30% de pacientes fibrinolizados en la primera hora desde su llegada al hospital, lo cual demuestra la dificultad de extender los excelentes resultados de un solo hospital a todo un territorio (224). Similar problema se describe en Estados Unidos, donde a pesar de los objetivos y recomendaciones propuestas dentro de la iniciativa “Target: Stroke” (**Tabla 1.9**), solo el 41,3% de los pacientes fueron fibrinolizados con un TPA  $\leq 60$  min en los años siguientes post-intervención (225).

**Tabla 1.9. Recomendaciones de la iniciativa "Target: Stroke" para la atención del código ictus**

- 
- Notificación previa a la llegada del paciente al hospital
  - Protocolos de rápido triaje y activación al equipo de código ictus
  - Sistemas de activación mediante una única llamada
  - Tener un maletín con todas las herramientas necesarias para la atención de un código ictus (guías, algoritmos, escalas, etc)
  - Rápida adquisición e interpretación de neuroimágenes: tiempos puerta - TC  $\leq$  25 minutos y puerta - interpretación de TC  $\leq$  45 minutos
  - Rápido análisis de muestras de laboratorio para aquellos casos necesarios (no más de 45 minutos desde la llegada al hospital)
  - Preparación del r-tPA antes de la llegada del paciente
  - Rápido acceso al r-tPA (fármaco en urgencias y/o sala del escáner)
  - Enfoque multidisciplinar
  - Adecuado registro y monitorización de resultados
- 

Adaptado de: Fonarow GC, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative JAMA., 311 (2014), pp. 1632-1640.

Independientemente del tratamiento de reperfusión, el ingreso en una Unidad de Ictus y la atención neurológica precoz y especializada, son intervenciones que también se asocian a una mayor probabilidad de obtener un mejor pronóstico funcional y menor estancia hospitalaria en los pacientes con ictus isquémico (226,227).

La Unidad de Ictus es aquella estructura geográficamente delimitada para el cuidado de los pacientes con ictus, que tiene personal y servicios diagnósticos disponibles las 24 horas del día (228), su eficiencia ha quedado ampliamente demostrada en metaanálisis y estudios aleatorizados, en los cuáles se objetivan una menor mortalidad, menor porcentaje de institucionalización y menor probabilidad de dependencia con un balance coste – eficacia favorable (229–232). Este beneficio es independiente de la edad, sexo y gravedad del déficit neurológico al ingreso y es similar para los distintos subtipos etiológicos de ictus (228,230,233).



En el 1995, como resultado de una reunión de consenso estructurada por la Organización Mundial de la Salud y con la participación de las sociedades neurológicas europeas, surge la Declaración de Helsingborg. Esta declaración, fijó como objetivos para el 2005, que todos los estados miembros establezcan un sistema organizado de manejo del ictus con el fin de reducir la mortalidad al mes, conseguir que todos los pacientes con ictus tengan un acceso fácil y precoz a unidades de ictus y que todos los estados miembros desarrollen un sistema de evaluación y control calidad entre otros (234). Esta declaración también estableció que el ictus es una urgencia médica que precisa de una inmediata evaluación hospitalaria. Fue renovada y actualizada en el 2006, a la vez que se añadieron nuevos objetivos para el 2018, entre ellos un apartado exclusivo para la prevención primaria y secundaria (235). El sucesor de estas declaraciones es el Plan de Actuación sobre Ictus en Europa 2018-2030, que tiene cuatro objetivos generales para el 2030: reducir en un 10% el valor absoluto de ictus en Europa, tratar al 90 % o más de todos los pacientes con ictus en Europa en una unidad de ictus como primer nivel de atención, tener planes nacionales para ictus que abarquen toda la cadena de atención, desde la prevención primaria hasta la vida después del ictus y aplicar íntegramente las estrategias nacionales de intervenciones multisectoriales de salud pública para promover y facilitar un estilo de vida saludable y reducir los factores ambientales, socioeconómicos y educativos que aumentan el riesgo de sufrir un ictus. Además cuenta con objetivos específicos, algunos de los cuales son: asegurar la existencia de equipos especializados en ictus y de unidades de ictus certificadas/auditadas, garantizar el acceso a las terapias de recanalización al 95 % de los pacientes candidatos y conseguir tasas de FBL-iv superiores al 15 % y TEV superiores al 5 % en todos los países europeos (236).

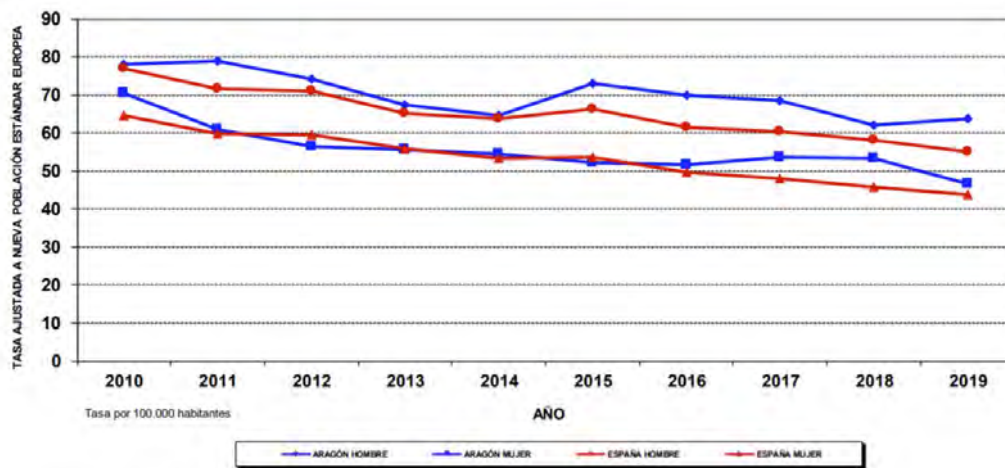
Para cumplir con los objetivos previamente expuestos, es importante conocer las características específicas de nuestro entorno, sus fortalezas y debilidades, así como saber visualizar las posibles oportunidades y amenazas que podemos encontrar. Las dificultades para implementar o mantener modelos de atención que han demostrado resultados óptimos en la literatura, remarcan el hecho de que no existe una única fórmula que funcione universalmente para todos los escenarios y que las características geográficas, epidemiológicas, económicas e idiosincráticas influyen en la adaptación de cualquier modelo de atención.

## Epidemiología del ictus isquémico en Aragón

Aragón es una Comunidad Autónoma de España ubicada en el nor-este de la península Ibérica. Está compuesta por tres provincias (Huesca, Teruel y Zaragoza) y articulada en 32 comarcas. Limita por el norte con Francia, por el oeste con Castilla-La Mancha, Castilla y León, La Rioja, Navarra y por el este con Cataluña y la Comunidad Valenciana. Tiene una superficie de 47,720,25 km<sup>2</sup>, que se encuentra atravesada por dos cadenas montañosas a los extremos (el Pirineo y el Sistema Ibérico) y el río Ebro por el medio. Tiene una población de 1,326.261 habitantes, distribuida de forma heterogénea con el 72,9% de ella residiendo en la provincia de Zaragoza. Un 21,9% de sus habitantes tiene 65 años o más, estando dentro de las Comunidades Autónomas con más población envejecida de España (237).

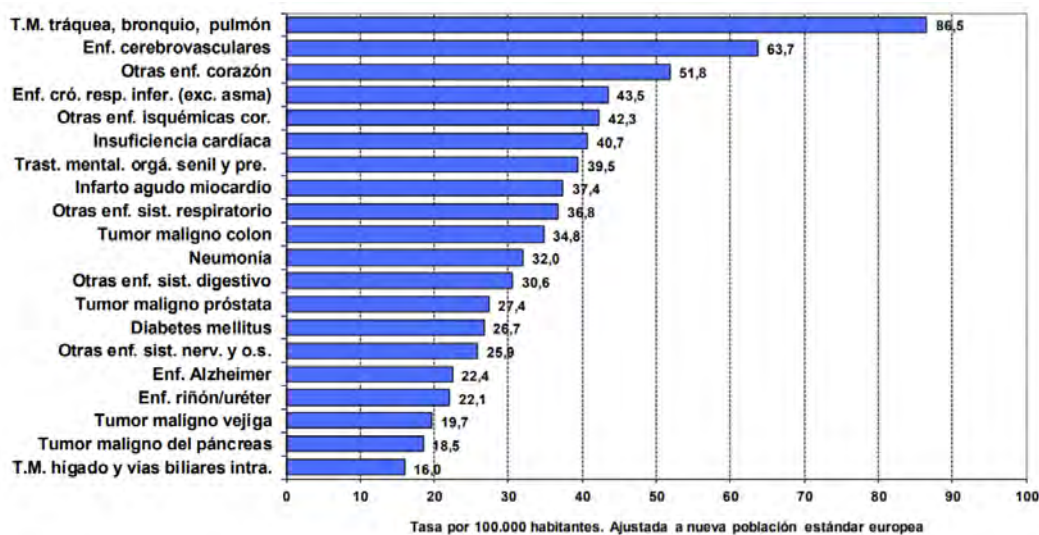
Cada año, ocurren alrededor de 2800 ictus en Aragón, de los cuales, 78% son isquémicos (infartos y AITs) (238). La reciente publicación de Pérez-Hernández y colaboradores asigna, en base al número de ingresos hospitalarios registrados en el Sistema Nacional de Salud, una incidencia global de ictus en Aragón de 320,2 por 100,000 habitantes – año durante el periodo 2001 – 2015, con un aumento de ella durante este periodo de tiempo (razón de tasa de incidencia 2015/2001 de 1,21 con un IC 95% de 1,03 – 1,4) (239).

Respecto a la mortalidad hospitalaria asociada al ictus, en nuestra Comunidad Autónoma, ha habido una disminución progresiva en los últimos 10 años, con una tasa de 75,9/100,000 habitantes en el 2019 (una disminución de alrededor del 25% respecto a 2010 y del 38% respecto a 2005) (**Figura 1.6**), si bien sigue siendo la primera causa de muerte específica para el total de la población (primera en mujeres y segunda en varones) aragonesa (**Figura 1.7A y 1.7B**) (240).



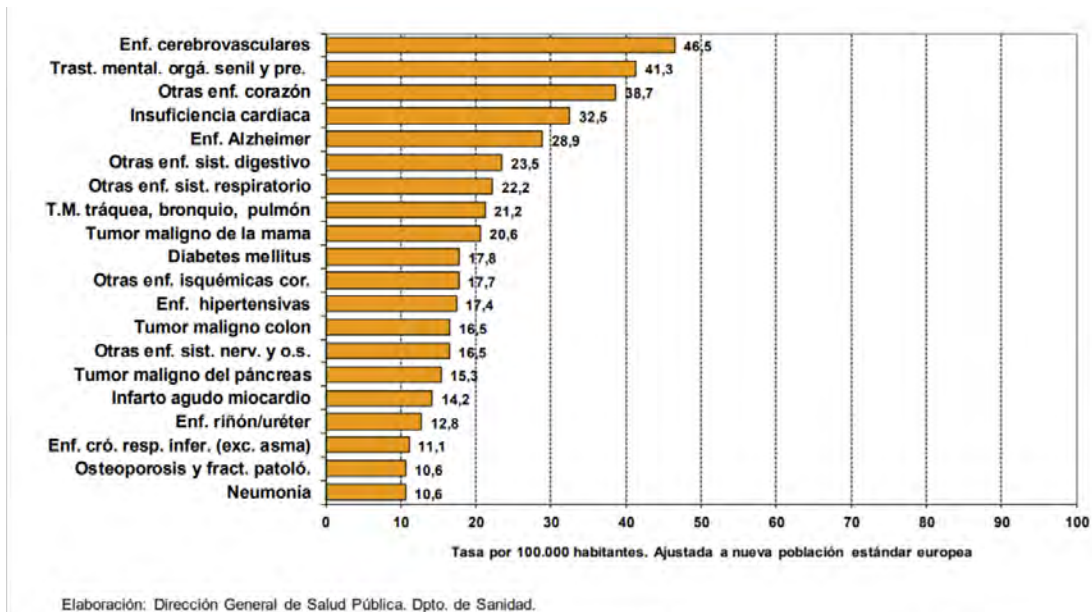
Elaboración: Dirección General de Salud Pública. Dpto. de Sanidad.

Figura 1.6. Mortalidad por enfermedad cerebrovascular en Aragón y España 2010 - 2019



Elaboración: Dirección General de Salud Pública. Dpto. de Sanidad.

Figura 1.7A. Tasas ajustadas de mortalidad – lista reducida de causas Aragón 2019 – Hombres.

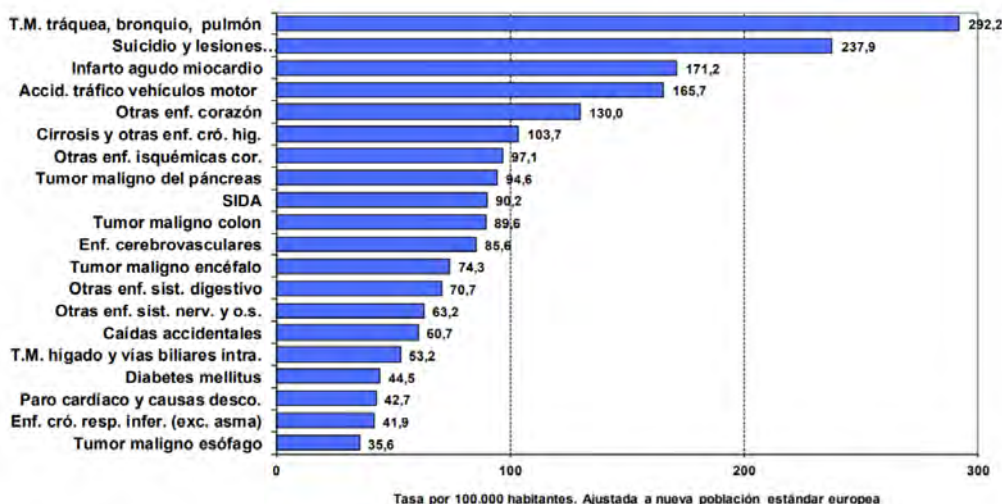


**Figura 1.7B.** Tasas ajustadas de mortalidad – lista reducida de causas Aragón 2019 – Mujeres.

En el 2019, el número de Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP), indicador de mortalidad prematura, de las enfermedades cerebrovasculares fue de 86,8/100,000 habitantes, ocupando el sexto lugar en la lista de causas específicas de APVP (decimoprimer en hombres y cuarta en mujeres) (**Figura 1.8A, 1.8B y 1.8C**) (240).

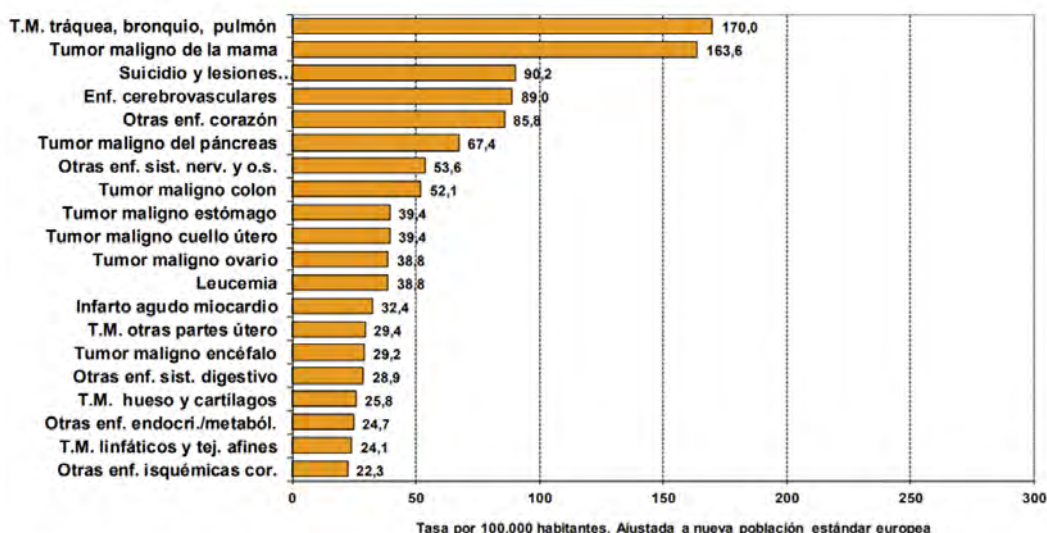


**Figura 1.8A.** Tasas ajustadas de APVP – Lista reducida de causas. Aragón 2019 – Ambos sexos



Elaboración: Dirección General de Salud Pública. Dpto. de Sanidad.

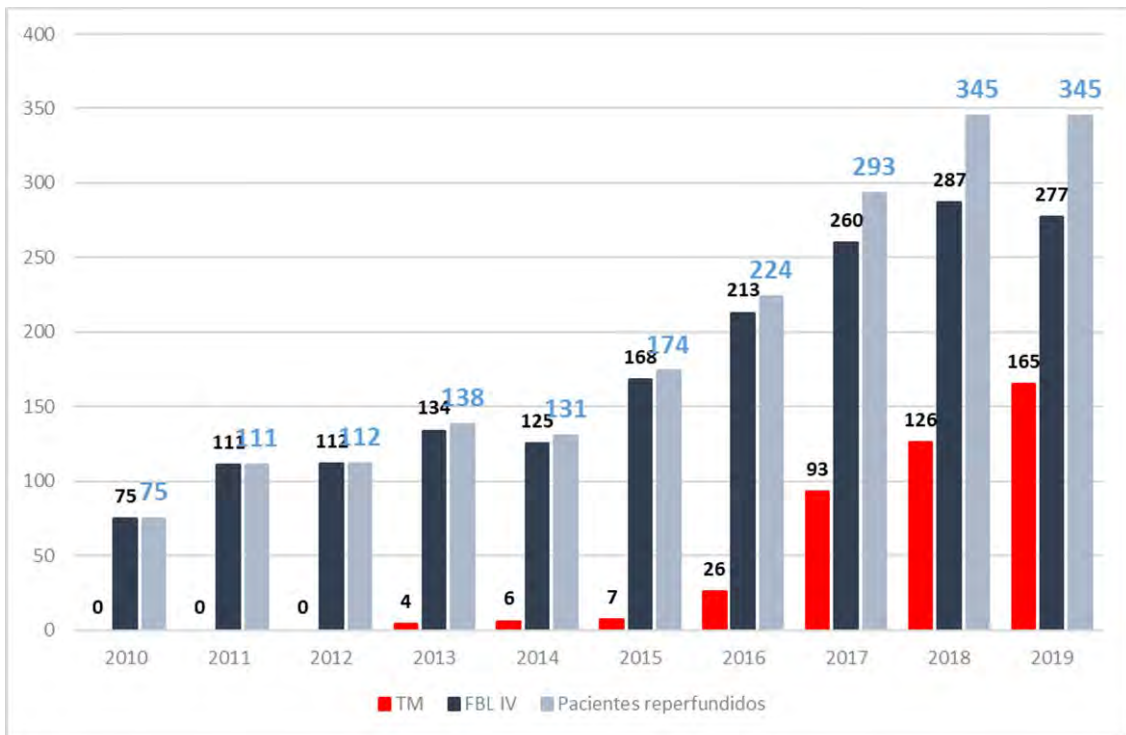
Figura 1.8B. Tasas ajustadas de APVP – Lista reducida de causas. Aragón 2019 – Hombres



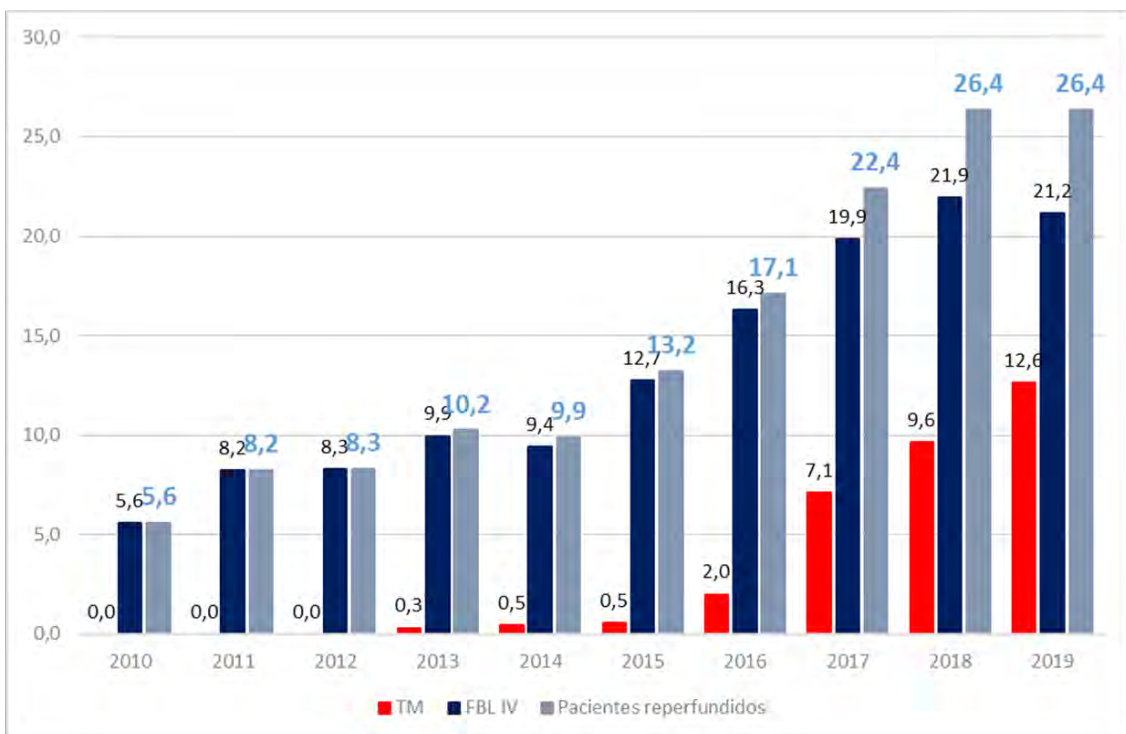
Elaboración: Dirección General de Salud Pública. Dpto. de Sanidad.

Figura 1.8C. Tasas ajustadas de APVP – Lista reducida de causas. Aragón 2019 – Mujeres

En este mismo año, se realizaron en total 277 FBL-iv y 165 TEV, teniendo en cuenta que hay pacientes que pueden recibir los dos tratamientos, en total, 345 pacientes con ictus isquémico recibieron, uno o ambos tratamientos de reperusión en Aragón, lo que es más de cuatro veces de lo que ocurría en el 2010 según los registros de la Estrategia del Programa de Atención al Ictus de Aragón (PAIA) (Figura 1.9A y 1.9B).



**Figura 1.9A.** Tratamiento reperfusor de pacientes con ictus isquémico en Aragón en números absolutos por año.



**Figura 1.9B.** Tasa por 100,000 habitantes de tratamientos reperfusores administrados a pacientes con ictus isquémico en Aragón.

El 26 de noviembre de 2008 se implantó una Estrategia Nacional para la asistencia al ictus en España, aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS). En Aragón, los objetivos de la Estrategia Nacional llevaron a la conformación de un grupo de trabajo autonómico formado por representantes de todos los niveles asistenciales y liderado por los neurólogos de cada una de las 8 áreas sanitarias de la Comunidad Autónoma (**Figura 1.10**). Este grupo técnico elaboró el PAIA, el cual fue aprobado en 2009, con el objetivo de mejorar la asistencia al ictus con criterios de seguridad, eficacia, eficiencia y equidad (238,241).



**Figura 1.10.** Mapa sanitario de la Comunidad Autónoma de Aragón.

Adaptado de: <https://www.aragon.es/-/mapa-sanitario>.

El desarrollo del PAIA permitió establecer una estrategia conjunta y coordinada que consiguió ampliar la cobertura del 061, aumentar el número de pacientes

reperfundidos por año, reorganizar los recursos para su atención, implementar un sistema de teleictus para la atención a distancia, implementar la capacitación de médicos y enfermería como parte del proceso ictus, y aumentar el número de áreas/unidades de ictus en la región, entre otros logros (241). Estas medidas probablemente influenciaron en la mejora de la tasa de mortalidad asociada al ictus descrita previamente, sin embargo, tras el análisis inicial de los resultados obtenidos, se objetivó que todavía quedaba margen de mejora. Un ejemplo es el tiempo puerta – aguja, indicador de proceso asociado indudablemente con un mejor pronóstico funcional en los pacientes con ictus isquémico, que seguía estando por encima de las recomendaciones internacionales (una media de 73 minutos versus los 60 minutos o menos que recomendaban las guías clínicas de entonces) (217,241). Esto, sumado a la necesidad imperativa de implantar el TEV del ictus isquémico de una forma óptima, llevaría a realizar una reingeniería de la atención del ictus isquémico en el HUMS, que tendría repercusión en todo el territorio, la cual se empezaría a implementar en septiembre del 2015.

### **Modelo asistencial de atención al ictus en Aragón**

El modelo asistencial de atención al ictus en nuestra comunidad autónoma ha ido evolucionando con el tiempo y en base a la evidencia obtenida sobre la forma más eficiente de organizar la atención médica urgente de estos pacientes.

La primera área específica para la atención al ictus de Aragón se creó en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCLB) a finales del 2001, con una zona de referencia de alrededor de 300,000 habitantes y una capacidad de 4 camas monitorizadas distribuidas en tres habitaciones, con un control común de enfermería, la cual compartía con el resto de la planta de neurología. En el 2004, se puso en marcha el Proceso para la Asistencia del Ictus del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), en busca de conseguir una reorganización y mejora en la atención de los pacientes con esta patología, dentro de su área de referencia (cerca de 400,000 habitantes), y en el 2007 se inauguró su Unidad de Ictus, la primera de la Comunidad Autónoma, con una capacidad de 5 camas monitorizadas en un área específica común, con personal auxiliar y enfermería de dedicación exclusiva, protocolos bien establecidos e implantados, además de un neurólogo de guardia presencial las 24 horas del día.



En el resto de Aragón, se fueron implementando progresivamente áreas específicas para la atención al ictus, de entre 2 a 6 camas, en busca de cubrir las necesidades de cada área sanitaria. Sin embargo, antes del 2009, el modelo de atención con el que contábamos era uno fraccionado y no coordinado, en el que cada hospital trabajaba en base a sus necesidades y limitado a sus recursos individuales. Como ya se ha comentado previamente, es en este año que se desarrolla el PAIA con la idea de integrar y articular la atención al ictus en toda la Comunidad Autónoma. En esta línea es que entre el 2011 y 2013 se implementó un sistema de teleictus en torno a dos hospitales de referencia (HUMS y HCLB), de modo que todos los hospitales públicos de Aragón, pudieran ofrecer FBL-iv las 24 horas del día, 7 días a la semana.

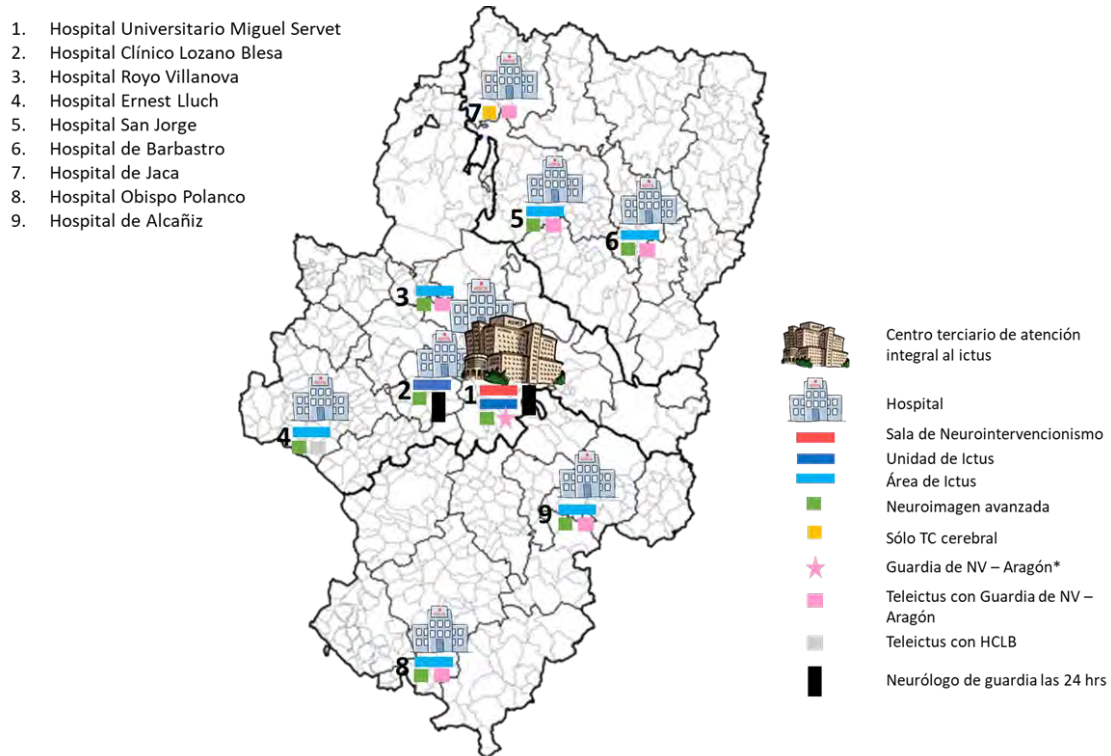
En el 2015, se diseña e inicia la implementación de una reingeniería en la atención hospitalaria del ictus isquémico en el HUMS, que incluyó la actualización de un protocolo para el TEV de estos pacientes. En el 2016 se realiza la inclusión formal del TEV en la cartera de servicios del Servicio Aragonés de Salud. La implantación oficial de la guardia de neurovascular de Aragón (una guardia específica, con la disponibilidad de un neurólogo para la atención al código ictus de forma integral para toda la comunidad autónoma, con sede presencial en el HUMS) se realizó en el 2017, a la vez que se establece un circuito de atención y derivación de pacientes para el TEV en base un modelo “Drip & Ship” (término anglosajón que hace alusión al traslado del paciente al hospital más cercano capaz de administra FBL-iv, para luego, si es que fuera candidato a TEV, derivarlo al centro capacitado para realizar este tratamiento).

En el 2018, tras tres años de desarrollo, se empieza a usar la historia clínica electrónica, inicialmente en servicios específicos, como el de Neurología del HUMS, para luego establecerse en todos los hospitales de la sanidad pública de Aragón.

En el 2020 se crea la Unidad de Ictus del HCLB, asignándole enfermería propia y ampliando la capacidad de su anterior área de ictus a 6 camas.

Finalmente, en el 2021, se cambia el modelo de atención para el TEV en la Comunidad Autónoma pasando a un modelo “Mothership”, en el cual todo código ictus activado por el Servicio de Urgencias 061 se comenta con la guardia de neurovascular de Aragón, quienes deciden si el paciente tendría que ir a su hospital de área, o ir directamente al HUMS (centro que realiza TEV) independientemente del área de

procedencia o la zona en la que se encuentre el paciente. En la **Figura 1.11** se resumen las características de la atención al ictus isquémico en Aragón para el 2021.



**Figura 1.11. Características de la atención al ictus en Aragón – 2021**

NV: Neurovascular, HCLB: Hospital Clínico Lozano Blesa, TC: Tomografía computarizada

\*La guardia de NV – Aragón recibe llamadas de todo código ictus activado por el Servicio de Urgencias – 061 y decide si corresponde un traslado al hospital de área o directo al Centro terciario de atención integral al ictus independientemente del lugar donde se encuentre el paciente.

## **Gestión de procesos y sistemas de mejora**

La Gestión Sanitaria puede ser entendida como la herramienta a través de la cual se busca el logro de los objetivos en Salud (eficacia), con el menor uso de recursos posible (eficiencia) (242). Otros valores a tener siempre en cuenta son la seguridad, efectividad y la equidad en sus actuaciones y servicios. Un sistema sanitario debe velar por optimizar sus resultados en busca de aproximarse a las necesidades de los pacientes, así como a las de las personas que desarrollan su labor profesional prestando servicios de salud. En ese sentido, y de forma muy significativa en el mundo sanitario por sus características de alta especialización e innovación continua, hay que considerar que el propio profesional es el mejor experto en lo suyo y por tanto, debe tener un margen para la autogestión y la propuesta de mejoras. Así, la Gestión Clínica (gobierno clínico,

“clinical governance”, en la terminología anglosajona más habitual), como marco de responsabilización del profesional en la mejora del servicio y la garantía de su calidad, es una necesidad evidente.

Una de las herramientas que permite conseguir estos objetivos es la denominada gestión de procesos, la cual consiste en una secuencia de actuaciones, que organizadas de forma lógica y planificada llevan a conseguir el resultado final (242). Para su aplicación práctica es necesario tener un enfoque sistemático de procesos definidos, orientados a conseguir los objetivos del paciente y el sistema sanitario, para lo cual es necesario implementar un sistema de trabajo que sea participativo, de buen nivel científico-técnico y basado en la evaluación de hechos concretos.

Los protocolos clínicos, basados en la mejor evidencia científica disponible, han sido tradicionalmente una parte importante en los sistemas de gestión de procesos. Sin embargo, por si solos, no son suficientes. Para implantarlos, hace falta liderazgo y conseguir una mentalidad adecuada por parte de todos los componentes del sistema sanitario, además de un apoyo explícito y constante por parte de los administradores de recursos y gestores, pues casi siempre a corto y medio plazo, será necesaria de una cierta inversión económica (242).

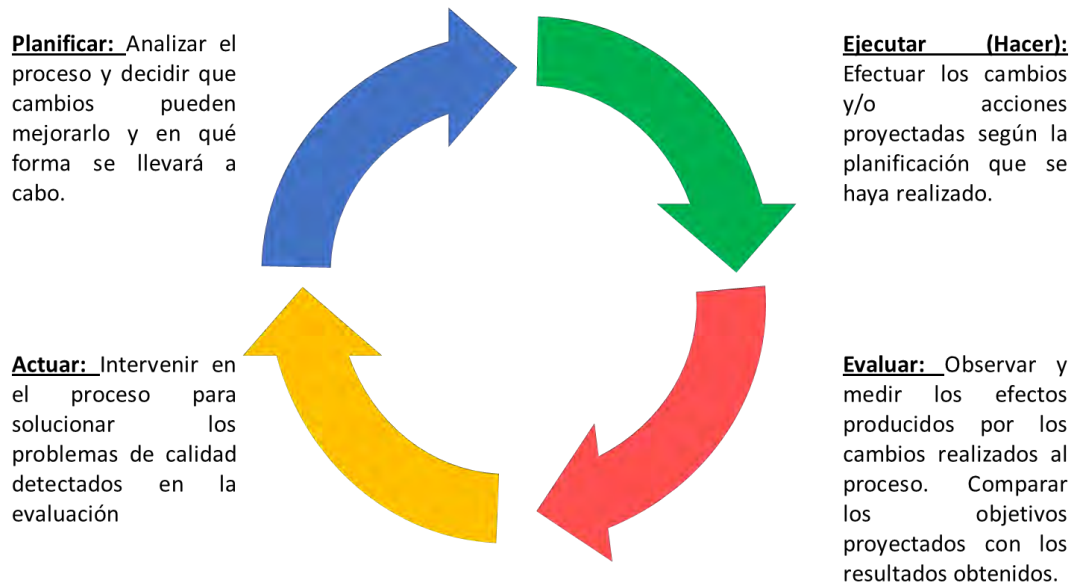
Un proceso es “una situación asistencial que se repite, involucra a diferentes pasos y profesionales, que se puede medir y por tanto, mejorar” (242) y en este sentido, los circuitos hospitalarios concatenados que intervienen en la atención de una patología específica (ingreso desde urgencias, traslado a la TC, la administración de FBL-iv y/o TEV, entre otros) pueden ser tratados como procesos. La gestión de procesos puede entenderse como una base para sostener un sistema de mejora o gestión de la calidad. Si los procesos se orientan a las necesidades del paciente, casi siempre precisarán de un abordaje multidisciplinar, lo que obliga a mantener la continuidad asistencial con una adecuada coordinación intra e inter-niveles. La gestión de procesos también presenta dificultades, pues demanda la necesidad de un cambio de mentalidad y comportamiento en los profesionales, que en ocasiones es trabajoso de conseguir (242).

La calidad, tal y como la define el diccionario de la Real Academia Española (DRAE) es “la propiedad o conjunto de propiedades inherentes a una cosa que permiten apreciarla como igual, mejor o peor que las restantes de su especie” y por

consiguiente, los sistemas de gestión de calidad están orientados a la comparación y a una mejora continua. La calidad asistencial, definida por Paz Rodríguez, es el “grado en el cual los servicios de salud, para un individuo o población, son capaces de incrementar u obtener los resultados deseados y estos son consistentes con los conocimientos actuales de la ciencia y los recursos que el individuo o la sociedad han decidido destinar para ello” (243). Esta definición engloba los conceptos de eficacia y eficiencia para conseguir objetivos basados en los conocimientos actuales y la ciencia. Para conseguir esto, es fundamental poder medir nuestros resultados, por lo que los sistemas de información son fundamentales a este nivel y tienen que estar adaptados a las necesidades exigibles, de modo que puedan recogerse indicadores reales y útiles. La implicación en la gestión y la calidad basada en los criterios de evidencia científica, eficiencia y satisfacción del usuario son reconocidos como obligaciones de los médicos en la Ley General de Sanidad (Ley 14/186, de 25 de abril), Estatuto Marco de Personal Sanitario (ley 55/2003, de 16 de diciembre), Ley de Cohesión y Calidad (Ley 16/2003, de 28 de mayo) y Código Deontológico de la Organización Médica Colegial (242).

La búsqueda de la calidad asistencial debe llevarnos a un proceso de mejora continua, entendido como una actividad recurrente, cuya finalidad es aumentar la capacidad para cumplir nuestros objetivos, es decir, a partir del análisis de todos los problemas y dificultades existentes, se establecerá los objetivos y las prioridades y se asignarán las tareas y responsabilidades necesarias para analizar y eliminar las causas de ineficacias, ineficiencias y fallos de seguridad. Este proceso es continuo y no tiene fin, dado que cada nuevo problema debe ser concebido como una nueva oportunidad de mejora (242). Este proceso, implica una evaluación continua del mismo, que se explica de forma concisa mediante el llamado Ciclo de Deming\* (PDCA, según sus siglas en inglés o de Mejora Continua) y consiste en aplicar cuatro pasos perfectamente definidos para la mejora de procesos (**Figura 1.12**).

*\*En honor de Edwards Deming, que junto a su amigo y mentor Walter A. Shewart, difundieron esa metodología en los años 50 del siglo XX.*



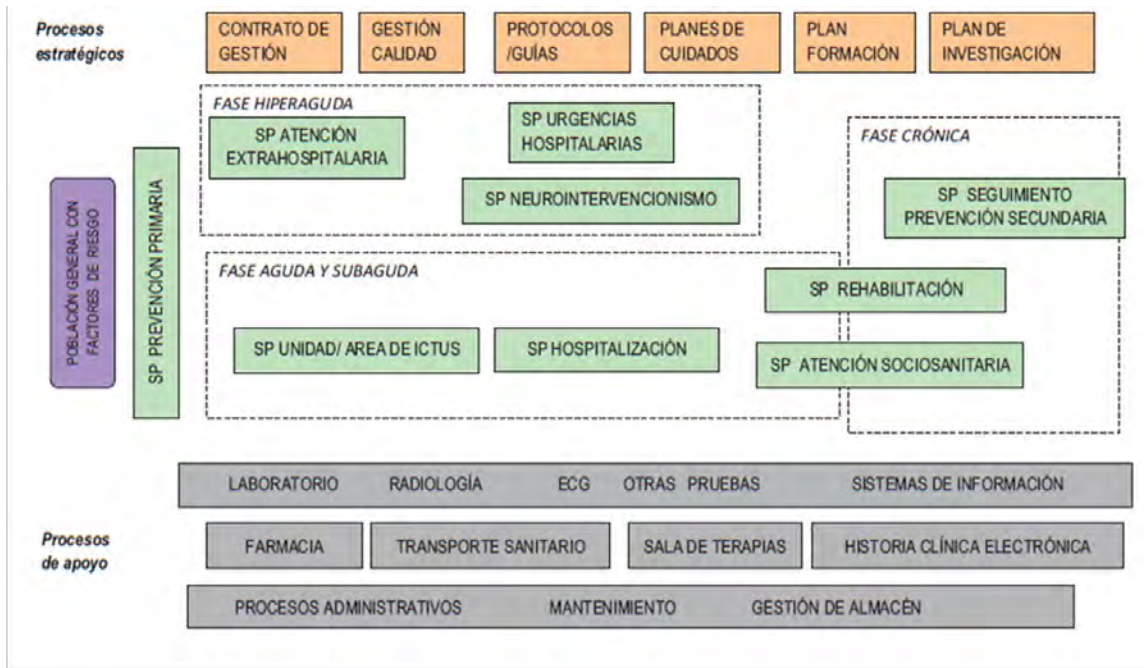
**Figura 1.12.** Ciclo Deming o de Mejora Continua

En ocasiones, a pesar de los cambios realizados dentro de un ciclo de mejora, se continúa sin obtener las metas deseadas o no de forma persistente. También puede darse la situación en la que, a pesar de cumplir con los objetivos planteados inicialmente, la aparición de cambios importantes en el entorno o en el conocimiento científico produzcan nuevas demandas que no puedan ser satisfechas mediante nuestro actual sistema de procesos y requieren incorporar tecnología, nuevas formas de organizarse, nuevos conocimientos y competencias o una combinación de cualquiera de estos elementos. En estos casos de cambio profundo, de innovación. lo más probable es que haga falta un cambio radical del sistema, un rediseño, lo que se conoce como un proceso de reingeniería.

La reingeniería de procesos consiste en establecer nuevos circuitos, replantear y rediseñar las actividades de una organización de una forma sustancial, a menudo, radical. Hammer y Champy, la definen como “la revisión fundamental y el rediseño radical de procesos para alcanzar mejoras espectaculares en medidas críticas y contemporáneas de rendimiento, tales como costos, calidad, servicio y rapidez” (244).

A nivel de la Comunidad Autónoma de Aragón, el Grupo Técnico de Seguimiento y Mejora del PAIA, se encarga de gestionar los procesos que intervienen en la atención

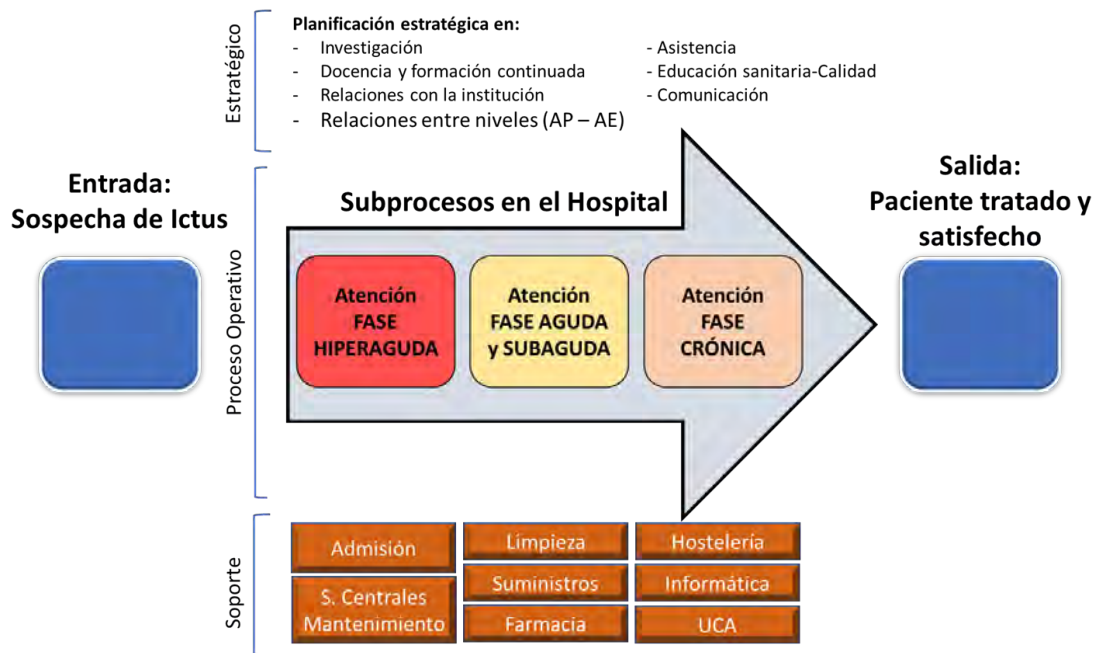
del ictus isquémico (**Figura 1.13**). En su última actualización se establece las directrices para el periodo 2019 – 2022 (238).



**Figura 1.13.** Mapa de Proceso Ictus en Aragón

Elaborado por: Comité técnico de Plan de Ictus de Aragón. Plan de Atención al Ictus en Aragón. Actualización 2019 - 2022.

Como ya se ha mencionado, en el 2004, se puso en marcha el Proceso Específico para la Asistencia del Ictus en el HUMS y su área de salud (Sector Zaragoza II), desde entonces ha ido actualizándose periódicamente en base a modelos de mejora continua. En la **Figura 1.14** se puede observar un esquema resumen de los procesos y subprocesos que forman actualmente parte de la asistencia del ictus en el HUMS (subprocesos básicos, nivel 1).



**Figura 1.14.** Proceso de atención al ictus en el Hospital Universitario Miguel Servet

En este esquema se puede apreciar los distintos tipos en los que habitualmente se clasifican a los procesos:

- **Estratégicos:** Son los que permiten definir y desarrollar las políticas y estrategias para alcanzar los objetivos.
- **Operativos:** Son aquellos que añaden valor al usuario, la organización, o inciden directamente en la satisfacción de sus necesidades. Son los que afectan de modo directo la prestación del servicio asistencial.
- **Soporte:** Son procesos de apoyo, necesario para el desarrollo, el control y la mejora de la prestación y que no puedan considerarse estratégicos ni operativos.

Como se puede ver en ambas figuras, la fase hiperaguda de la atención al ictus isquémico consiste en todas las acciones y cuidados que recibe el paciente (incluyendo traslados, pruebas diagnósticas, valoración, toma de decisiones y tratamientos de reperusión) desde que se activa el código ictus (prehospitalario o intrahospitalario), hasta que el paciente ingresa en la Unidad de Ictus y abarca todos los temas que hemos ido revisando hasta el momento. Es una fase compleja, pues implica la interacción de múltiples profesionales de distintas especialidades de forma simultánea y en cortos o acelerados periodos de tiempo, siendo que uno de los principales

objetivos de calidad es acortar los tiempos de atención todo lo posible. Esta complejidad, hace que alcanzar los objetivos propuestos pueda ser un auténtico reto, inclusive a pesar de aplicar las herramientas de mejora recomendadas.

En el 2015, tras varios años sin conseguir alcanzar los objetivos propuestos para los principales indicadores de proceso en la fase hiperaguda de la atención al ictus isquémico y con la aparición de suficiente evidencia científica a favor del TEV como nueva alternativa de reperfusión para estos pacientes, el HUMS decidió realizar un proceso de reingeniería de la atención hospitalaria del código ictus, que consistió en implementar, de forma protocolizada, una serie de medidas para mejorar los tiempos de acceso a la FBL-IV e instaurar de forma efectiva el TEV, en todos los casos en los que pudiese estar indicado (accesibilidad y equidad), de una forma segura, eficaz (buenos resultados) y eficiente (mínimos costes posibles).

### **Justificación**

El impacto favorable de los tratamientos de reperfusión en los pacientes con ictus isquémico está ampliamente demostrado (47,86). Los resultados de estos tratamientos se ven significativamente influenciados por el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la administración de estos (179,191). De modo que, para conseguir el mayor beneficio posible para los pacientes que los reciben, es importante diseñar e implementar una serie de procesos asistenciales que permitan administrarlos lo más rápido y eficientemente posible.

Implementar estos procesos a nivel hospitalario no es sencillo, pues la atención del ictus en la fase hiperaguda demanda de una acción coordinada y en simultáneo entre múltiples profesionales, además de ser necesario gestionar el tránsito del paciente por los diversos ambientes en los que irá recibiendo la atención diagnóstica y/o terapéutica, lo más rápido posible. Por todo esto, la fase hiperaguda de la atención al ictus isquémico es un campo ideal para aplicar la gestión de procesos y modelos de mejora continua.

Sin embargo, a pesar de las distintas recomendaciones o sugerencias publicadas en la literatura (207,219), conseguir estos objetivos de manera eficiente y sostenida sigue siendo un problema, sin poder dar una respuesta o receta universal (245). Aunque el



entorno y la realidad específica que se vive en cada hospital es única, creemos que se puede aprender de las experiencias de otros, con sus fallos y aciertos. Además, como ya hemos mencionado, es intrínseco a un sistema de mejora continua el compararse consigo mismo a través del tiempo y compararse con otros, idealmente con los que lo hacen mejor. Por eso, consideramos que compartir la experiencia de cada centro y/o región e ilustrar el camino recorrido es muy importante.

En España, existen pocos trabajos que aborden este tema, y en general suelen quedarse en la descripción de los resultados a nivel de sus indicadores de proceso, sin abordar el impacto en la salud o pronóstico funcional de los pacientes (223,246). En Aragón, no existe ningún estudio que haya abordado este tema, a excepción del derivado de los preliminares de este trabajo (245).

El presente trabajo pretende analizar los resultados de la implantación de un conjunto de medidas para mejorar la atención del código ictus y conseguir la implementación del TEV en HUMS (centro terciario de atención integral al ictus). Estos datos pueden ser de importante ayuda para la planificación de circuitos intrahospitalarios e implementación de sistemas de mejora en hospitales con características similares al nuestro.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### Hipótesis

La intervención mediante una reingeniería del proceso de atención al código ictus, basada en la implementación de un conjunto de medidas y la eliminación de pasos innecesarios, para optimizar los tiempos de asistencia e implementar el TEV en el HUMS, llevó a una mejoría en el acceso, la atención y los resultados obtenidos por el tratamiento reperfusor del ictus isquémico en pacientes pertenecientes a su área de referencia directa (Sector Zaragoza II).

### Objetivos

#### **Objetivo Principal**

Analizar la efectividad de una serie de intervenciones, a manera de reingeniería del proceso de atención del código ictus, en términos de: mejora de tiempos de asistencia, tasa de pacientes que recibieron tratamientos de perfusión y resultados en salud en los pacientes pertenecientes al área de referencia directa del HUMS.

#### **Objetivos Secundarios**

- Describir las características de la atención del código ictus en el HUMS, los tiempos y resultados obtenidos (mortalidad, hemorragia intracerebral sintomática y mRS  $\leq 2$  a 3 meses) entre los años 2013 y 2015 (periodo PRE-IMPLEMENTACIÓN).
- Tras exponer cronológicamente las distintas medidas implantadas entre septiembre 2015 y marzo 2017, como parte del proceso de reingeniería de la atención del código ictus, describir y comparar los resultados obtenidos en la atención del código ictus en el HUMS entre noviembre 2017 y diciembre 2019 (periodo POST-IMPLEMENTACIÓN), con los obtenidos en el periodo PRE-IMPLEMENTACIÓN.
- Comparar los resultados obtenidos, en los indicadores de proceso, durante el periodo de POST-IMPLEMENTACIÓN, con los obtenidos por otros hospitales de Aragón en el mismo periodo de tiempo.

- En base a lo analizado, plantear medidas para mejorar los tiempos de atención de la FBL-IV y el TEV del ictus isquémico agudo en el HUMS.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### Marco asistencial hospitalario

Como se ha explicado previamente en la introducción, el sistema de atención al ictus en Aragón, y por consiguiente en el HUMS, dista de ser lo que era antes del 2015. Para la adecuada interpretación de los resultados de este estudio se ha definido como “INTERVENCIÓN” al conjunto de medidas que se implementaron para mejorar los tiempos de atención del código ictus y la disponibilidad del tratamiento endovascular del ictus isquémico en el HUMS como parte de una reingeniería de procesos centrada en mejorar los resultados en salud (Tabla 3.1, ANEXO II). En la Figura 3.1 se puede observar los principales hitos respecto al TEV y FBL-iv que ocurrieron durante el periodo de estudio, así como la división de los periodos de investigación (PRE-INTERVENCIÓN, INTERVENCIÓN Y POST-INTERVENCIÓN). En el ANEXO IV, se puede ver un mapa de la Urgencia y la representación del trayecto por las distintas áreas por las que pasa un paciente en la atención hiperaguda del ictus isquémico en el HUMS.

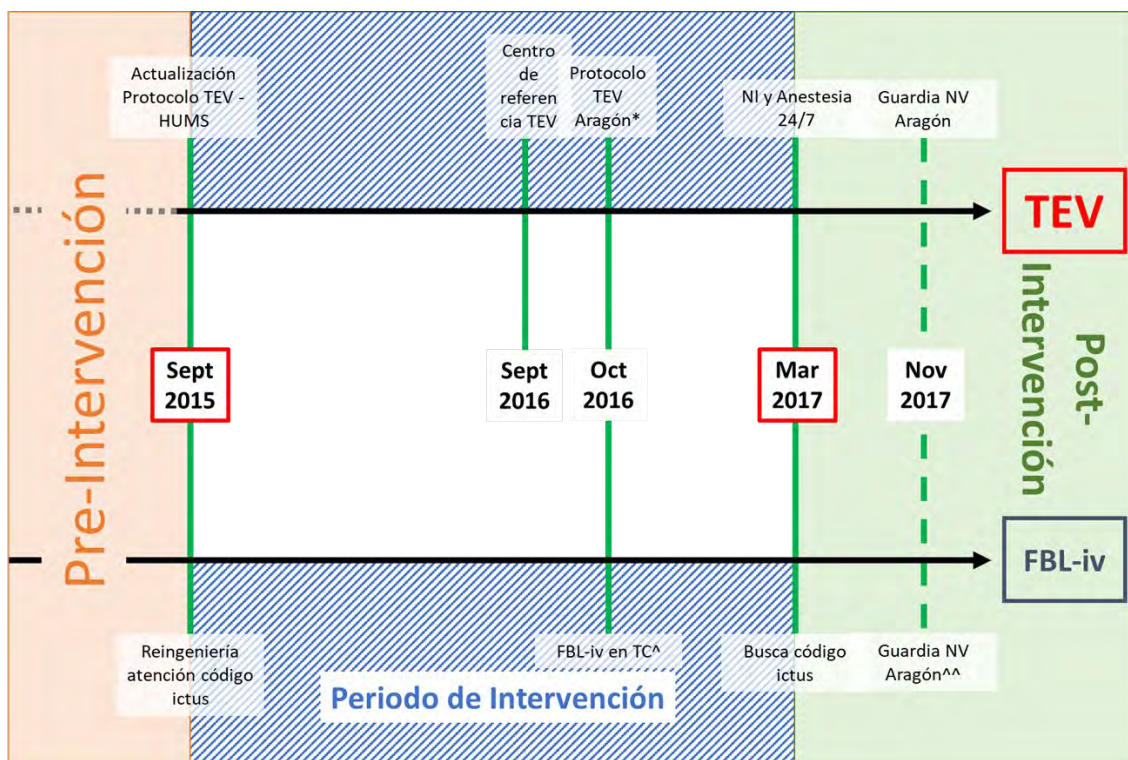


Figura 3.1. Esquema con los principales hitos respecto al TEV y FBL-iv que ocurrieron durante el periodo de estudio

TEV: tratamiento endovascular, FBL-iv: fibrinólisis intravenosa, NI: neurointervencionismo, NV: Neurovascular

\*Con la realización del protocolo de TEV Aragón se actualizó las indicaciones y recomendaciones para el TEV en el HUMS

^Se consolida la FBL-iv en TC como práctica habitual

^^GNV – Aragón es una medida implantada desde la gerencia central del Salud, pero también influyó en la atención al ictus del HUMS

### **Periodo “PRE – INTERVENCIÓN” (Pre – rCI)**

Transcurre entre el 1 de enero de 2013 y 30 de septiembre de 2015. En este periodo el TEV del ictus isquémico se realizaba sólo de forma esporádica y, si bien estaba protocolizado dentro del proceso de atención del ictus isquémico en el HUMS, éste estaba relegado a tratamiento de rescate post FBL-iv en contados casos y sin un circuito predefinido de acceso al mismo. No se disponía de la evidencia actual para el tratamiento de reperfusión en ictus de hora de inicio desconocido, por lo que la FBL-iv estaba limitada a las primeras 4,5 horas desde la última vez que se vio al paciente asintomático. El flujograma asistencial del paciente en este periodo se observa en la **Figura 3.2** y el algoritmo diagnóstico terapéutico en el [ANEXO III](#).

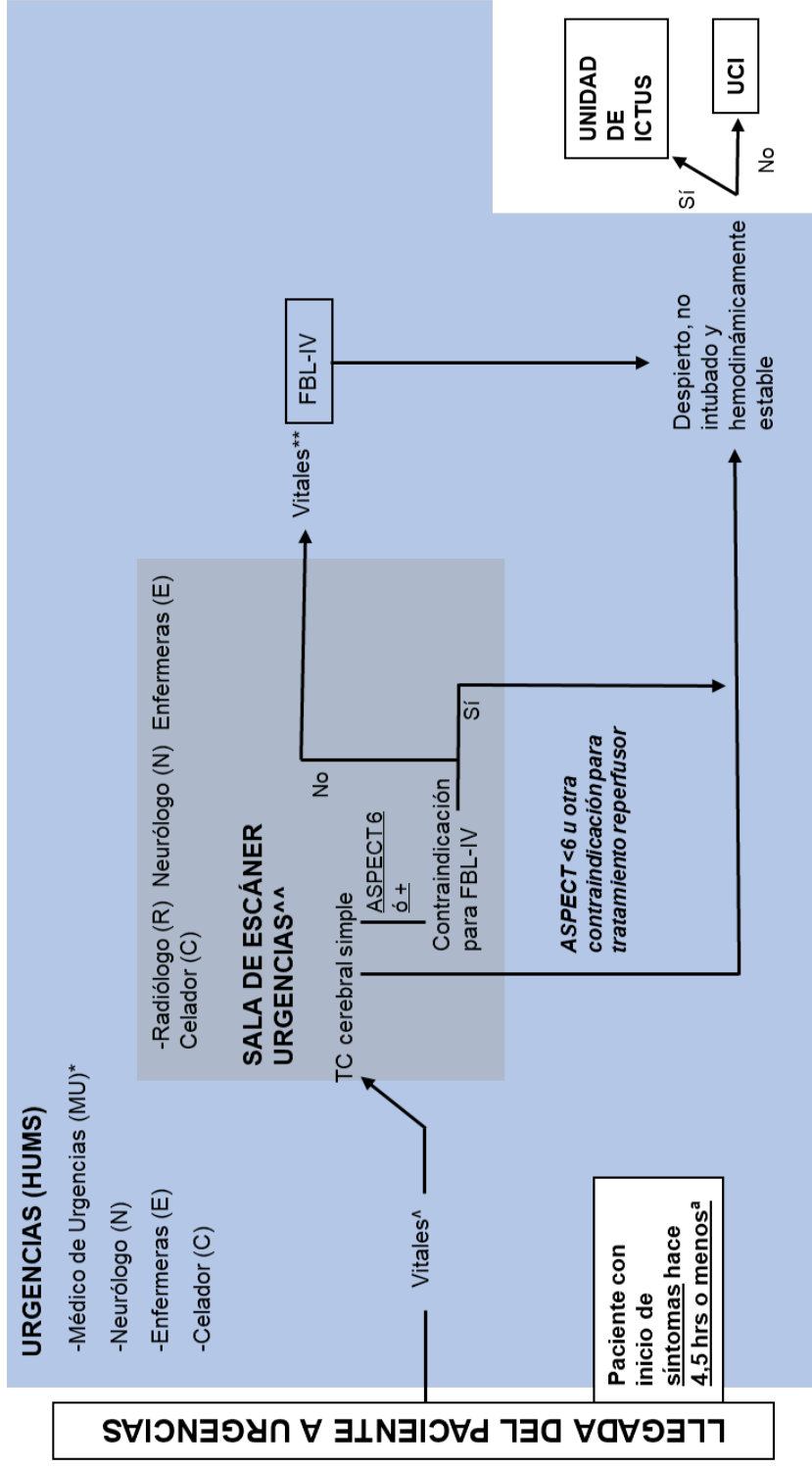


Figura 3.2. Flujo de tránsito del paciente con ictus isquémico, atenciones recibidas y participantes durante el Código Ictus en el HUMS en el periodo “pre-INTERVENCIÓN”

<sup>a</sup>O visto asintomático por última vez hace 4,5 horas o menos

\*La llamada del 061 era al médico de Urgencias, quien se encargaba de avisar al neurólogo de guardia una vez llegado el paciente.

<sup>A</sup>Si los distintos lugares de traslado intrahospitalario (TC cerebral, UI, UCI, no están disponibles en el momento, el paciente esperará en Vitales.

<sup>\*\*</sup>Se puntuará según escala NIHSS a todo paciente antes de realizar TC cerebral simple

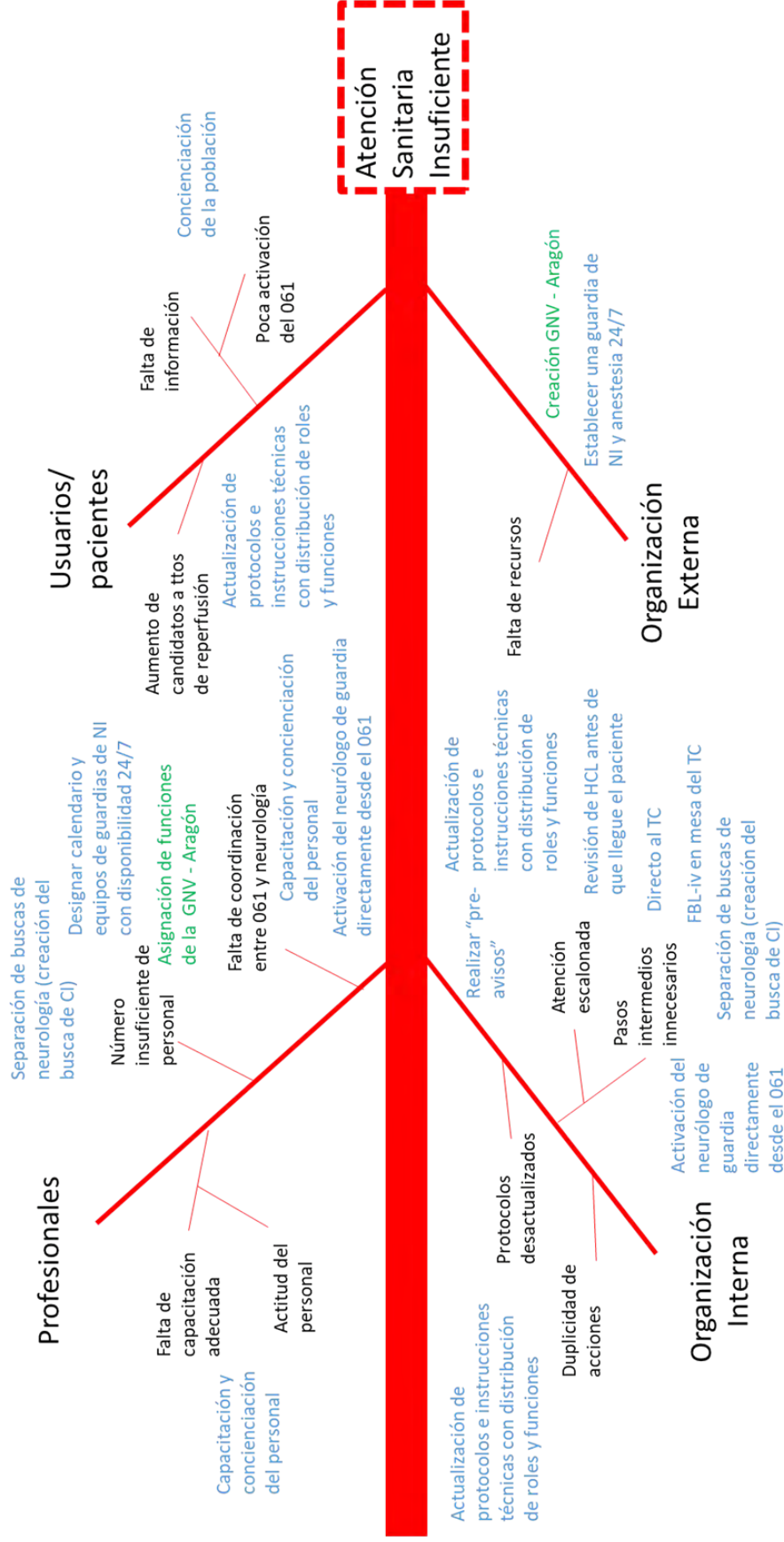
<sup>\*\*</sup>La FBL-iv se realizaba SIEMPRE en el Vital tras la realización del TC cerebral



### **Periodo “INTERVENCIÓN” (rCI)**

Transcurre entre el 1 de octubre de 2015 y el 28 de febrero de 2017. Se define como periodo de “INTERVENCIÓN” al que se desarrolla entre la implantación de la primera medida a implementar dentro del procesos de reingeniería de la atención hospitalaria al código ictus (la actualización e implantación del protocolo hospitalario para el TEV del ictus isquémico en el HUMS), hasta las últimas en implantarse (Guardia de neurointervencionismo con anestesiista y enfermería específica, disponible las 24 horas del día, los 7 días de la semana y la implantación de un busca específico en neurología para la atención del código ictus). Se eligió 28 de febrero de 2017 como fin del periodo INTERVENCIÓN porque el objetivo del presente estudio se centra en el análisis del impacto de la reingeniería de procesos realizada en el HUMS y a esta fecha se dio por conseguidas las actuaciones que dependían directamente del HUMS, en concreto la elaboración e implantación de los nuevos protocolos, reingeniería de la cadena asistencial en la fase hiperaguda, establecimiento de una guardia de neurointervencionismo y un busca específico para neurovascular. Pocos meses después se terminaría de implantar la Guardia de Neurovascular – Aragón (6 de noviembre de 2017), que, a pesar de tener sede en el HUMS, fue una medida implementada desde la gerencia central del Servicio Aragonés de Salud para la atención del código ictus a nivel de toda la Comunidad Autónoma, pero no modificaba la cartera de servicios o los horarios de asistencia del HUMS.

El desarrollo de las intervenciones implantadas partió de un análisis de situación de la atención al código ictus en el HUMS, centrado en encontrar los principales problemas y diseñar soluciones específicas para nuestra realidad, teniendo como objetivos mejorar la atención hospitalaria del código ictus e implementar de forma eficiente y sistemática el TEV del ictus isquémico (**Figura 3.3**).



**Figura 3.3. Diagrama causa - efecto de los problemas detectados en la atención al código ictus en el HUMS**

En azul las medidas implantadas frente a cada problema. En verde se encuentra la creación de la GNV – Aragón, que si bien es una medida implantada desde la gerencia central del Salud, también influyó en la atención al ictus del HUMS

CI: código ictus, GNV: guardia neurovascular. HCL: historia clínica, FBL-iv, fibrinólisis intravenosa, TC: tomografía computarizada, NI: neurointervencionismo.

Dentro de las medidas que se plantearon dentro del proceso de reingeniería de la atención al código ictus en el HUMS figuran:

- Actualización de protocolos e instrucciones técnicas con una distribución específica de roles y funciones: Se buscó la participación y consenso de todos los servicios médicos implicados para la actualización de los protocolos hospitalarios asociados a la atención del código ictus, reflejando las acciones a realizar de forma sistemática y con una distribución de roles específicos para cada participante de la atención, pasando de un enfoque escalonado a buscar la simultaneidad de acciones y eliminar pasos intermedios innecesarios. Además, se especificó las pruebas diagnósticas, los criterios de inclusión y contraindicaciones para el TEV, con su respectivo algoritmo diagnóstico – terapéutico (ANEXO III)
- Concienciación de la población: La detección precoz y la activación de las Emergencias Sanitarias – 061 para el traslado del paciente mejora los tiempos de atención hospitalaria del código ictus y se asocia a una menor demora en la administración de los tratamientos de reperfusión (205). Sin embargo en nuestro medio, más de la mitad de los pacientes con ictus isquémico que recibían algún tratamiento de reperfusión llegaban por su propio pie al hospital. De hecho, según la encuesta de Pérez y colaboradores sólo el 23% activaría al 061 ante la sospecha de un ictus (204). Ante esta situación se planificó una serie de actividades semestrales, a realizar de forma periódica, en los distintos medios de comunicación y con la asociación de pacientes (Asociación de Ictus de Aragón) para la promoción del reconocimiento de signos de alarma y la difusión de código ictus en la población, enfatizando que lo importante no solo es acudir inmediatamente al hospital ante la sospecha de un ictus, sino hacerlo a través de las Emergencias Sanitarias – 061.
- Capacitación y concienciación del personal: Con la aparición de nuevos tratamientos, el establecimiento de nuevos circuitos de atención y las nuevas evidencias que van surgiendo en la literatura respecto a los tratamientos de reperfusión, es importante instaurar una capacitación sistemática del personal que participa en la atención al ictus isquémico. Se instauraron cursos de actualización anuales para el personal del 061, urgencias hospitalaria y

radiología. En el caso de enfermería inicialmente estos cursos fueron anuales, para luego pasar a ser semestrales (teniendo en cuenta la rotación o cambios de personal que suele tener este grupo profesional). En busca de reforzar la concienciación del personal, también se difundió de forma individual y en conjunto, los resultados obtenidos con cada paciente que recibió un tratamiento de reperfusión al personal que participó en su atención.

Se colocaron en las distintas áreas de Urgencias y en los Centros de Salud carteles con el número de los buscas a llamar y los criterios de inclusión para activar un código ictus ([ANEXO V](#))

Respecto a la Sección de Neurovascular del HUMS, se instauraron sesiones de actualización y revisión de casos cada viernes. Con el establecimiento de la Guardia de Neurovascular – Aragón, se planificaron reuniones mensuales con el equipo de guardia para realizar revisiones bibliográficas multidisciplinares y de casos clínicos.

- Activación directa del neurólogo de guardia desde el 061: Buscando acortar los tiempos de atención, se determinó como medida fundamental que el personal participante en la atención del código ictus (incluyendo el neurólogo) estuviera en Urgencias esperando al paciente en las activaciones realizadas desde el 061, estableciendo que la activación se realice directamente al neurólogo y este contacte con el resto del personal implicado en el proceso asistencial.
- Separación de buscas de neurología (creación del busca de código ictus): Cara a agilizar el manejo de estos pacientes, se decidió la creación del “busca de código ictus”, el cual sería llevado en horario laboral por neurólogos con dedicación a la patología neurovascular, separando esas llamadas de las del busca de neurología general. Esta medida finalmente se consolidó en marzo del 2017. Unos meses después, con el establecimiento de la Guardia de Neurovascular – Aragón, también lo llevaría un neurólogo dedicado específicamente al código ictus en el horario de guardia. El neurólogo de la Guardia de Neurovascular – Aragón se encuentra presencialmente en el HUMS hasta las 21:30 horas, a partir de entonces la guardia se convierte en localizada. De ser activado un código ictus por el 061 en este horario, el neurólogo de la Guardia de Neurovascular – Aragón localizado notificará al de guardia de

neurología general para que se haga cargo del caso hasta que llegue al hospital, si es necesario. Los códigos ictus activados desde la urgencia del HUMS, en este periodo de tiempo, se hacen directamente al médico de la guardia de neurología general.

- Realizar pre – notificaciones: El código ictus es un proceso en donde el paciente tiene que ser trasladado por distintos ambientes hospitalarios y con la mayor celeridad posible. Para conseguir esto es fundamental establecer un adecuado sistema de comunicación. Al ser activado por el 061, el neurólogo tiene que pre – notificar al personal de enfermería, al médico urgenciólogo y al radiólogo con una hora estimada de llegada del paciente, para intentar preparar su trayecto o áreas de tránsito (por ejemplo, asegurarse de la disponibilidad de todas las herramientas necesarias para su atención o tener la sala del escáner libre).
- Realizar la historia clínica con anticipación: Al ser activado directamente por el 061, el neurólogo puede recolectar información sobre el paciente, que le permita tomar decisiones o hacerse una idea de las acciones a realizar una vez llegue el paciente al hospital (por ejemplo, determinar la ausencia de contraindicaciones para FBL-iv y/o TEV). Con la implantación de la historia clínica electrónica (2018) esta tarea se hizo más fácil, pues gracias a ella el neurólogo puede revisar directamente la historia clínica del paciente, sus antecedentes o últimos episodios hospitalarios mientras este llega al hospital.
- Disponer de vías intravenosas preparadas: Se estableció que el calibre de vía intravenosa periférica tenía que ser de 18G, y a menos que se indique lo contrario, se debe canalizar una vena en cada brazo (para poder realizar la FBL-iv por un brazo mientras por el otro se administra el contraste de la angioTC). Si el paciente no llegase con las vías puestas, enfermería tendrá que colocarlas mientras el resto del equipo continúa con las acciones pertinentes (por ejemplo, valoración clínica y pasar la escala NIHSS).
- Ir directo a la sala del escáner: Con la idea de eliminar pasos intermedios innecesarios, en el caso de que el paciente se encontrara hemodinámicamente estable, la información transmitida por parte del 061 hiciera sospechar que de tener un ictus isquémico el paciente sería candidato a tratamientos de reperfusión y la sala del escáner se encuentre en ese momento disponible, el

paciente, a su llegada al hospital, pasaría directamente al escáner sin realizar un cambio de camilla previo en el box de Urgencia Vital y sería explorado y valorado en el tránsito. Esta medida fue la única de las planteadas inicialmente que no consiguió implantarse rutinaria y sistemáticamente durante el periodo de estudio.

- FBL-iv en la mesa del escáner: Una vez más, con la idea de eliminar pasos intermedios innecesarios, tras realizar la TC cerebral basal y de no existir contraindicaciones para ello, se determinó que la FBL-iv se iniciaría en la mesa del escáner. El tratamiento lo administraría la enfermera del escáner y/o la del Vital que acude con el paciente, bajo las instrucciones del neurólogo que atiende el caso.
- Guardia de neurointervencionismo y anestesista las 24 horas del día, los 7 días de la semana: La dotación de personal capacitado para realizar e intervenir en el TEV del ictus isquémico fue también fundamental para el proceso asistencial del código ictus. A finales del 2015, sólo se contaba con la disponibilidad de dos neurointervencionistas de guardia, número escaso como para poder montar una guardia para el TEV del ictus isquémico disponible las 24 horas del día, los 7 días de la semana. Ante esta situación, uno de los neurointervencionistas exento de realizar guardias por edad, se reincorporó al “pool” de guardias. Se buscó y consiguió la incorporación de un neurointervencionista ya formado a la Unidad de Neurorradiología Intervencionista y se inició la formación reglada de un neurólogo – intervencionista con el consiguiente establecimiento de un plan de formación según estándares nacionales y europeos, para continuar sistemáticamente con la formación de neurointervencionistas (bien fuesen neurólogos, radiólogos o neurocirujanos) en el hospital.

En base a la evidencia disponible en el momento, se tendía a evitar la anestesia general en los pacientes durante el TEV del ictus isquémico, pero esta en ocasiones era necesaria y en los casos que no, se intentaba mantener a paciente en un estado de sedación consciente, por lo cual también se consideró importante disponer de una guardia de anestesiología disponible para estos procedimientos, de modo que no se tenga que detener o enlentecer el proceso

asistencial del paciente hasta encontrar un anestesista que esté disponible en el hospital, pues muy a menudo estaban en alguna intervención.

**Periodo “POST – INTERVENCIÓN” (Post – rCI)**

Transcurre entre el 1 de marzo de 2017 y el 31 de diciembre de 2019. Al inicio de este periodo se habían implementado todas las medidas planteadas en la reingeniería de procesos, a excepción de una (el traslado del paciente directo al TC cerebral sin realizar cambio de camilla en el box de vital). El flujograma asistencial del paciente en este periodo se observa en el [ANEXO III](#) y **Figuras 3.4A y 3.4B**.

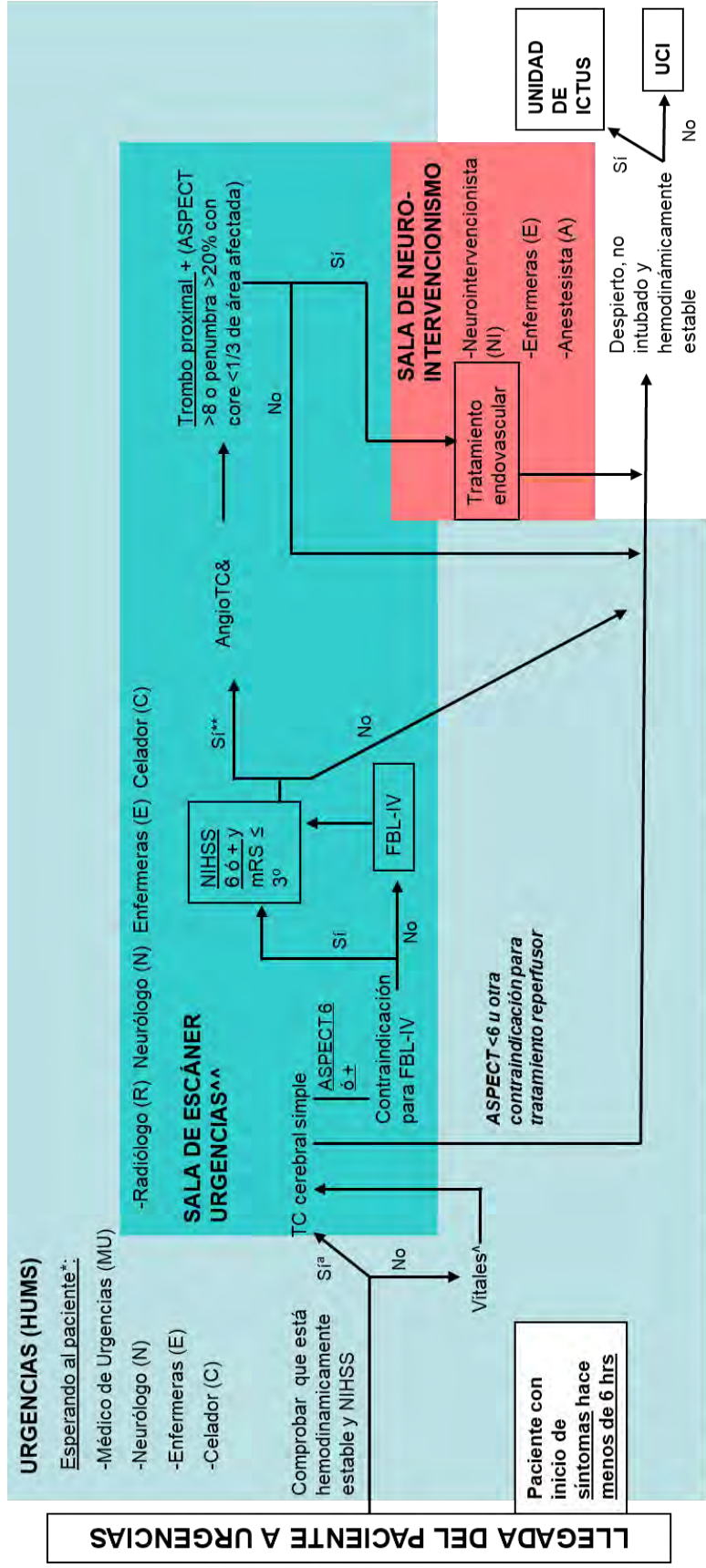


Figura 3.4A Flujoograma de tránsito del paciente con ictus isquémico que llega en las primeras 6 horas de iniciados los síntomas, atenciones recibidas y participantes durante el Código Ictus en el HUMS en el periodo "post-INTERVENCIÓN"

\*La llamada del 061 es al neurólogo de guardia quien dará un pre-aviso al neuroradiólogo y al médico de Urgencias especificando hora aproximada de llegada del paciente.  
 \*\*De ser el paciente candidato a TEV, el neurólogo avisará al neurointervencionista de guardia, quien a su vez avisará al anestesiista y enfermería de guardia.  
<sup>a</sup>El traslado directo al escáner de urgencias sin cambio de camilla no llegó a realizarse de forma rutinaria durante el periodo de estudio.  
<sup>^</sup>Si los distintos lugares de traslado intrahospitalario (TC cerebral, UI, UCI, sala de neurointervencionismo, no están disponibles en el momento, el paciente esperará en Vitales.  
<sup>^^</sup>Se puntuará según escala NIHSS a todo paciente antes de realizar TC cerebral simple  
<sup>3º</sup>En pacientes mayores de 80 años la mRS previa tiene que ser  $\leq 2$   
 &En los casos de ASPECTS 6 – 7 se realizará TC de perfusión, esta medida se quitaría en el 2018.



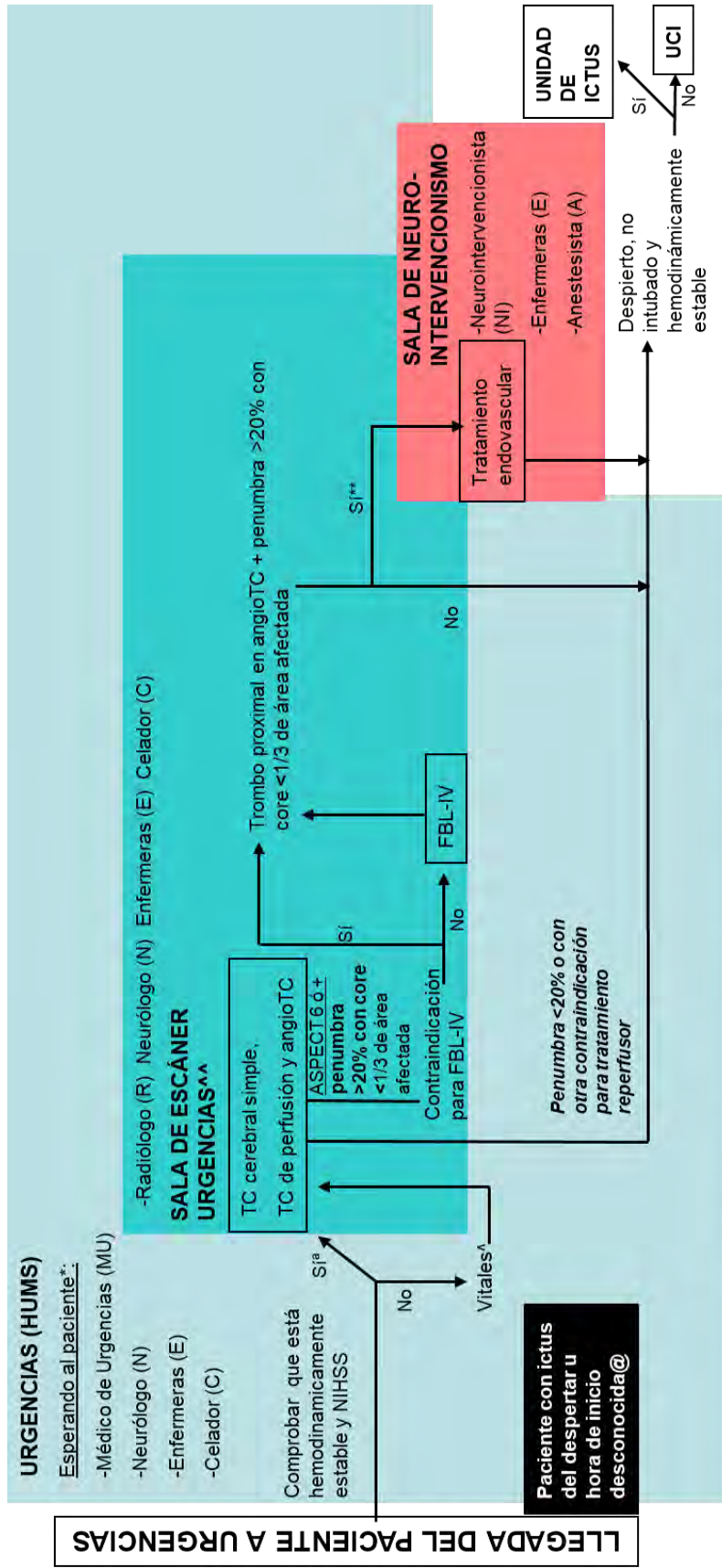


Figura 3.4B Flujoograma de tránsito del paciente con ictus isquémico que llega con hora desconocida del inicio de los síntomas, atenciones recibidas y participantes durante el 'Código ictus en el periodo "post-INTERVENCIÓN"

@A partir del 2018 este flujoograma también se aplicaría a los pacientes con ventana ampliada para el TEV (de 6 a 16 horas de iniciados los síntomas).

\*La llamada del 061 será al médico de Urgencias quien dará un pre-aviso al neuroradiólogo y neurólogo de guardia especificando hora aproximada de llegada del paciente.

\*\*De ser el paciente candidato a TEV, el neurólogo avisará al neurointervencionista de guardia, quien a su vez avisará al anestésista y enfermería de guardia.

<sup>A</sup>El traslado directo al escaner de urgencias sin cambio de camilla no llegó a realizarse de forma rutinaria durante el periodo de estudio.

<sup>A</sup>Si los distintos lugares de traslado intrahospitalario (TC cerebral, UI, UCI, sala de neurointervencionismo, no están disponibles en el momento, el paciente esperará en Vitales.

<sup>AA</sup>Se puntuará según escala NIHSS a todo paciente antes de realizar TC cerebral simple

En la **Tabla 3.1** se compara las medidas y acciones para la atención del código ictus (CI) entre los periodos pre-rCI y post-rCI.

| <b>Medidas/acciones</b>  | <b>Pre-rCI</b>  | <b>Post-rCI</b>  |
|--|---|--|
| <b>Actualización de protocolos e instrucciones técnicas</b>                        | Protocolos desactualizados en cuanto a la evidencia reciente respecto al TEV del ictus isquémico  | Protocolos actualizados  |
| <b>Concienciación de población</b>   | No se realizan actividades programadas  | Actividades semestrales con la asociación de pacientes. Promoción del reconocimiento de signos de alarma y difusión de código ictus en la población y a través de los medios de comunicación de forma periódica  |
| <b>Capacitación y concienciación de personal</b>                                   | No se realizan actividades programadas  | Capacitación reglada de personal 061, urgencias, enfermería y equipo de guardia  |
| <b>Separación del busca del CI/establecimiento de Guardia Neurovascular-Aragón</b> | Neurólogo general atiende códigos ictus además del resto de urgencias neurológicas  | Los CI son atendidos en horario laboral por neurólogos dedicados preferentemente a la patología neurovascular sin llevar el busca de neurología general (posteriormente también en horario de guardia por neurólogos de la Guardia Neurovascular-Aragón) |
| <b>Pre-notificación</b>  | La ambulancia (061) llama al Servicio de Urgencias del hospital, una vez que el paciente es visto por el médico de Urgencias se llama al neurólogo general de guardia avisando del código ictus | El 061 llama directamente al neurólogo para notificación y activación de código ictus  |
| <b>Historia médica</b>   | Se recogen los datos del paciente y antecedentes a su llegada a la Urgencias  | Tratar de recoger todos los datos posibles y «checklist» de contraindicaciones para FBL-IV antes de la llegada del paciente a Urgencias  |
| <b>Registro y petición de TC cerebral</b>  | Se pide la TC cerebral solo después de que el paciente ha llegado al hospital y ha sido visto por médico de urgencias   | Preaviso y reserva de sala de TC. Registro de datos y petición de TC apenas llega el paciente de forma simultánea a la evaluación del mismo  |

|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>Laboratorio</b>  | Se obtiene analítica sanguínea en Urgencias antes de iniciar FBL-IV, se administra r-tPA con resultados de glucemia, solo se espera a INR en casos de anticoagulación conocida o sospecha de afectación de la coagulación | Sin cambios   |
| <b>Vía intravenosa</b>  | Vía intravenosa usualmente disponible a su llegada, sino se inserta en Urgencias  | Se implanta la indicación de la colocación de dos vías intravenosas nro 18, cara a poder administrar la FBL-iv mientras se realiza el angioTC     |
| <b>Directo al TC</b>  | A su llegada, se cambia al paciente a una cama de la sala de urgencias antes de iniciar su atención   | El paciente va en la camilla de la ambulancia directo al TC*  |
| <b>FBL-iv en mesa de TC</b>   | Después de la TC cerebral paciente regresa a sala de urgencias donde se indica la FBL-IV y empieza a preparar medicación y dosis a administrar  | Se trae r-tPA y material para preparar y administrar FBL-IV en mesa de la TC (se prepara y administra una vez la decisión de FBL-IV se ha tomado) |
| <b>Disponibilidad de NI y anestesista específico las 24 horas del día</b> | NI de guardia localizada 2/3 del mes. Sin anestesista asignado para el procedimiento  | NI de guardia las 24 horas del día con un "pool" de anestesistas de guardia destinados específicamente para este proceso                          |

**Tabla 3.1. Comparación de medidas y acciones para la atención del código ictus (CI) entre los periodos pre y post-implementación del conjunto de intervenciones realizadas en la reingeniería de procesos asistenciales**

FBL-iv: fibrinólisis intravenosa; post-rCI: periodo postimplementación de conjunto de intervenciones. TC: tomografía computarizada; pre-rCI: periodo preimplementación de conjunto de intervenciones; r-tPA: activador recombinante del plasminógeno tisular; NI: neurointervencionismo

\*De las medidas planteadas fue la única que no consiguió implementarse de forma continuada

## **Diseño de la investigación**

El presente trabajo fue diseñado como un estudio analítico, observacional, de cohortes retrospectiva.

## **Población de estudio**

### **Descripción de la muestra**

La muestra de este estudio está compuesta por todos los pacientes mayores de 18 años con ictus isquémicos tratados mediante terapias de reperfusión (FBL-iv y/o TEV)

entre el 1 de enero del 2013 y el 31 de diciembre del 2019 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Se eligió el 1 de enero del 2013 como fecha de inicio del periodo a estudio, porque es a partir de esta fecha que se cuentan con datos recogidos, de forma prospectiva y sistemáticamente, de la situación funcional de los pacientes que recibieron tratamientos de reperusión a tres meses de ocurrido el ictus isquémico.

Se excluyeron a los pacientes trasladados desde otro hospital o que sufrieron el ictus isquémico estando previamente ingresados en el hospital, pues en ambos casos los circuitos de atención se articulan de una forma distinta y variable.

También se excluyeron a aquellos pacientes con diagnóstico final diferente al de ictus isquémico, pues se busca determinar el impacto de una serie de medidas en esta enfermedad.

Los pacientes del estudio fueron revalorados a los tres meses del alta hospitalaria de acuerdo con la práctica clínica habitual de nuestro centro

### **Criterios de inclusión**

- Edad mayor de 18 años
- Haber sido atendido directamente en la Urgencia del HUMS (sin haber sido trasladado desde otro centro) por focalidad neurológica aguda tras activación del código ictus.
- Haber sido tratado mediante FBL-iv y/o TEV como tratamiento de reperusión del ictus isquémico

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico final al momento del alta hospitalaria diferente a ictus isquémico.
- Código Ictus de activación intra-hospitalaria, es decir que sufren el ictus estando ingresados por otra causa.

## **Definición de variables del estudio**

### **Variables demográficas y características basales del paciente**

Se extrajeron a partir de la información obtenida desde la historia clínica del paciente y/o registro prospectivo de pacientes reperfundidos del Servicio de Neurología del HUMS.

- **Edad**: La edad del paciente al momento de sufrir el ictus isquémico, se calcula en base a la diferencia entre la fecha del ingreso a urgencias por el evento isquémico cerebral y su fecha de nacimiento. Se midió como variable cuantitativa continua y como variable cualitativa.
- **Sexo**: Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- **Antecedente o diagnóstico durante el ingreso hospitalario de Hipertensión arterial**: Se definió como la presencia del antecedente de hipertensión arterial o su diagnóstico durante el ingreso hospitalario por ictus isquémico. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- **Antecedente de hábito tabáquico**: Se definió como la presencia del antecedente de tabaquismo activo a su ingreso hospitalario por ictus isquémico. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- **Antecedente de consumo excesivo de alcohol**: Se definió como la presencia del antecedente de enolismo activo a su ingreso hospitalario por ictus isquémico. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- **Antecedente o diagnóstico durante el ingreso hospitalario de enfermedad coronaria**: Se definió como la presencia del antecedente de enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio o cualquier otro síndrome coronario) o su diagnóstico durante el ingreso hospitalario por ictus isquémico. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- **Antecedente o diagnóstico durante el ingreso hospitalario de Enfermedad arterial periférica**: Se definió como la presencia del antecedente de cualquier grado de enfermedad de arterial periférica o su diagnóstico durante el ingreso hospitalario por ictus isquémico. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- **Antecedente o diagnóstico durante el ingreso hospitalario de Dislipemia**: Se definió como la presencia del antecedente de dislipemia o su diagnóstico

durante el ingreso hospitalario por ictus isquémico. Se midió como variable cualitativa dicotómica.

- Antecedente o diagnóstico durante el ingreso hospitalario de Diabetes Mellitus: Se definió como la presencia del antecedente de Diabetes Mellitus (tipo I o tipo II) o su diagnóstico durante el ingreso hospitalario por ictus isquémico. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- Antecedente o diagnóstico durante el ingreso hospitalario de Fibrilación auricular: Se definió como la presencia del antecedente de fibrilación auricular (paroxística o permanente) o su diagnóstico durante el ingreso hospitalario por ictus isquémico. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- Antecedente de ictus isquémico: Se definió como la presencia del antecedente de haber sufrido un ictus isquémico previo al ingreso hospitalario que motivó su ingreso en el estudio. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- Situación funcional previa al ictus: Se define como el grado de independencia funcional para las actividades básicas de la vida diaria que tenía el paciente previo a sufrir el ictus isquémico que motivó su ingreso en el estudio. Se midió en base a la mRS como variable numérica (0 a 6) y como variable cualitativa dicotómica ( $\leq 2$  y  $> 2$ )
- Inicio conocido de los síntomas: Se definió como ictus de hora de inicio conocido a aquel en el que se pudo precisar con exactitud el momento del inicio de los síntomas (ya sea por testimonio del propio paciente o de testigos) o aquel en el que el paciente fue visto por última vez asintomático dentro de las 4,5 horas antes de la FBL-iv o 6 horas antes del TEV. Es una variable cualitativa dicotómica.

### **Variables asociadas a la clínica y la atención médica**

Se extrajeron a partir de la información obtenida desde la historia clínica del paciente y/o registro prospectivo de pacientes reperfundidos del Servicio de Neurología del HUMS.

- Atendido en horario de guardia: Se definió como horario de guardia al periodo de tiempo transcurrido durante los días festivos o entre las 15:00 horas y 8:00

horas del día siguiente en los días laborables. Es una variable cualitativa dicotómica.

- Traído al hospital por el servicio de Emergencias Sanitarias - 061: Es una variable cualitativa dicotómica. En este caso, para la extracción de datos también se consultó con el registro de casos atendidos por unidades asistenciales del 061 – Aragón.
- Tiempo detección de síntomas – llegada al hospital (Urgencias): Cuantificado en minutos, es el tiempo transcurrido desde la detección de los síntomas del paciente hasta la llegada a Urgencias del HUMS. La hora de llegada al hospital se toma a partir del registrado por admisión y que sale en el informe de urgencias del paciente. Es una variable cuantitativa continua.
- Gravedad del ictus a su llegada a urgencias: Medida mediante la puntuación en la NIHSS como variable numérica (0 a 42) y como variable cualitativa en base a las categorías utilizadas en múltiples estudios sobre ictus isquémico (leve = <5, moderado = 5 a 15, moderado a grave = 16 a 20 y grave > 20) (247).
- Clasificación semiológica del ictus: Se midió mediante la clasificación OCSP como variable cualitativa.
- Extensión de isquemia cerebral en la neuroimagen: Se midió mediante la escala ASPECTS como variable numérica (0 a 10) y cualitativa dicotomizada (<8 o ≥8). Se puntuó la última imagen obtenida antes del tratamiento de reperusión. En los casos que no constara esta puntuación en el informe radiológico, se revisaron las neuroimágenes para su adecuada clasificación.
- Tratamiento de reperusión administrado: Se midió como una variable cualitativa nominal: FBL-iv, TEV o ambas.
- Clasificación etiológica del ictus: Se midió en base al diagnóstico al alta hospitalaria, mediante la clasificación TOAST, como variable cualitativa.

### **Variables propias del procedimiento endovascular (TEV)**

Se extrajeron a partir de la información obtenida desde la historia clínica del paciente y/o registro prospectivo de pacientes reperfundidos del Servicio de Neurología del HUMS.

- Tiempo Puerta – Ingle: Cuantificado en minutos, es el tiempo transcurrido desde que el paciente llega a la Urgencia del HUMS hasta que se realiza la punción femoral para realizar el TEV (por protocolo siempre se intenta abordaje femoral antes de probar otro tipo de abordajes como el humeral o carotideo). Es una variable cuantitativa continua.
- Segmento arterial ocluido: Es el segmento arterial ocluido observado en aquellos pacientes a los que se les realiza angioTC como prueba de neuroimagen. Es una variable cualitativa nominal.
- Grado de reperfusión conseguido tras TEV: Es el grado de reperfusión conseguido tras el último intento de trombectomía mecánica, se mide mediante la escala mTICI. Es una variable cualitativa nominal, que también se midió de forma dicotómica como reperfusión exitosa (mTICI 2b – 3) o no y como reperfusión completa (mTICI 3) o no.
- Duración de procedimiento: Cuantificado en minutos, es el tiempo transcurrido desde que se realiza la punción femoral para realizar el TEV hasta que se realiza el último intento de trombectomía mecánica. Es una variable cuantitativa continua.
- Uso de anestesia general durante el procedimiento: Es una variable cualitativa dicotómica, respecto al uso o no de anestesia general e intubación orotraqueal durante el TEV.

### **Variables resultado**

Se extrajeron a partir de la información obtenida desde la historia clínica del paciente y/o registro prospectivo de pacientes reperfundidos del Servicio de Neurología del HUMS.

### ***Indicadores de proceso (tiempos)***

- Tasa de pacientes que recibieron tratamientos de reperfusión: Es la proporción de pacientes dados de alta con diagnóstico de ictus isquémico en el HUMS y que recibieron algún tratamiento de reperfusión:

$$\frac{\text{Número de pacientes con ictus isquémico tratados mediante FBL – iv y/o TEV en el HUMS*}}{\text{Número de pacientes dados de alta con diagnóstico (CIE – 9/CIE – 10) de ictus en el HUMS}} \times 100$$

---

que cumplan con los criterios de inclusión y carezcan de los de exclusión del estudio



- Tiempo puerta – TC: Cuantificado en minutos, es el tiempo transcurrido desde que el paciente llega a la Urgencia del HUMS hasta que se le realiza imagen cerebral. La hora de realización del TC cerebral se toma como la registrada en la primera adquisición de neuroimagen realizada, que se descarga directamente del scanner. De realizarse dos o más estudios de neuroimagen se cuenta la hora del primero. Es una variable cuantitativa continua.
- Tiempo Puerta – Aguja: Cuantificado en minutos, es el tiempo transcurrido desde que el paciente llega a la Urgencia del HUMS hasta que se inicia la administración del bolo de fibrinolítico endovenoso. Es una variable cuantitativa continua.
- Tiempo Inicio de síntomas – Aguja: Cuantificado en minutos, es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas o última vez visto asintomático hasta que se inicia la administración del bolo de fibrinolítico endovenoso. Solo se mide en pacientes con “inicio conocido de los síntomas”. Es una variable cuantitativa continua.

#### ***Indicadores de impacto en salud***

Se extrajeron a partir de la información obtenida desde la historia clínica del paciente y/o registro prospectivo de pacientes reperfundidos del Servicio de Neurología del HUMS.

- Buen pronóstico funcional a tres meses: Determinado mediante la puntuación en la escala mRS. Se definió como buen pronóstico funcional a puntuaciones de 2 o menos. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- Excelente pronóstico funcional a tres meses: Determinado mediante la puntuación en la escala mRS. Se definió como buen pronóstico funcional a puntuaciones de 1 o menos. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- Hemorragias intracraneales: Definida como cualquier hemorragia cerebral (sintomática o no) ocurrida en las siguientes 36 horas tras la realización del tratamiento de reperfusión. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- Hemorragias intracraneales asintomáticas: Definida según criterio SITS-MOST. Se midió como variable cualitativa dicotómica.

- Tipo de hemorragia intracraneal asintomática: Se describen en base a la clasificación establecida por el estudio ECASS: HI1, HI2, PH1 y PH2, a los hematomas remotos se les asignó dentro de una de estas categorías, solo se especifica la presencia de hemorragia subaracnoidea si esta ocurrió de forma aislada y sin relación con un hematoma intraparenquimatoso.
- Hemorragias intracraneales sintomática: Definida según criterio SITS-MOST. Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- Mortalidad durante el ingreso hospitalario: Se midió como variable cualitativa dicotómica.
- Mortalidad a los tres meses: Definida como el deceso del paciente, independientemente de la causa, durante los tres meses siguientes al evento isquémico cerebral. Se midió como variable cualitativa dicotómica.

## **Estrategia de análisis estadístico**

### **Entrada y gestión de datos informáticos**

Se elaboró una hoja de datos en fichero Excel con las variables a estudio y desde éste se exportó al programa estadístico SPSS 21 (IBM SPSS Statistics 21.0.0.0, New York, NY, USA) para su procesamiento matemático.

### **Estadística descriptiva**

Las variables cualitativas se describieron mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría y para las variables cuantitativas se usaron indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico [RIQ]), dependiendo de si seguían una distribución normal o no, lo que se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para su representación gráfica se emplearon gráficos de barras y de sectores.

### **Estadística inferencial**

Para el análisis inferencial, realizamos las siguientes pruebas estadísticas, exigiéndose en todos los casos un nivel de significación " $p$ " < 0,05 para considerar una asociación estadísticamente significativa:

#### **Análisis bivalente:**

Para determinar la asociación entre dos variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia y aplicó la prueba estadística de Chi cuadrado de Pearson, aplicando la prueba exacta de Fisher cuando fuera necesaria.

Para comparar una variable cualitativa dicotómica con otra cuantitativa se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes. Se valoró el efecto mediante la diferencia de medias, y se calculó el intervalo de confianza del 95% de la misma. En los casos que las variables cuantitativas no siguiesen una distribución normal se empleó la U de Mann-Whitney (en este caso la medida del efecto se valoró mediante la diferencia de las medianas). La existencia de asociación entre una variable cualitativa politómica y otra cuantitativa se determinó utilizando la prueba de ANOVA de una vía (estadístico F de Snedecor) o mediante la prueba de Kruskal Wallis, dependiendo de si la variable cuantitativa seguía una distribución normal o no, respectivamente.

#### Análisis multivariante:

Con el objetivo de determinar la asociación entre variables dependientes cualitativas dicotómicas con varias variables independientes, se realizaron modelos multivariantes de regresión logística binaria empleando el método hacia delante para encontrar las variables más significativas

#### **Aspectos éticos**

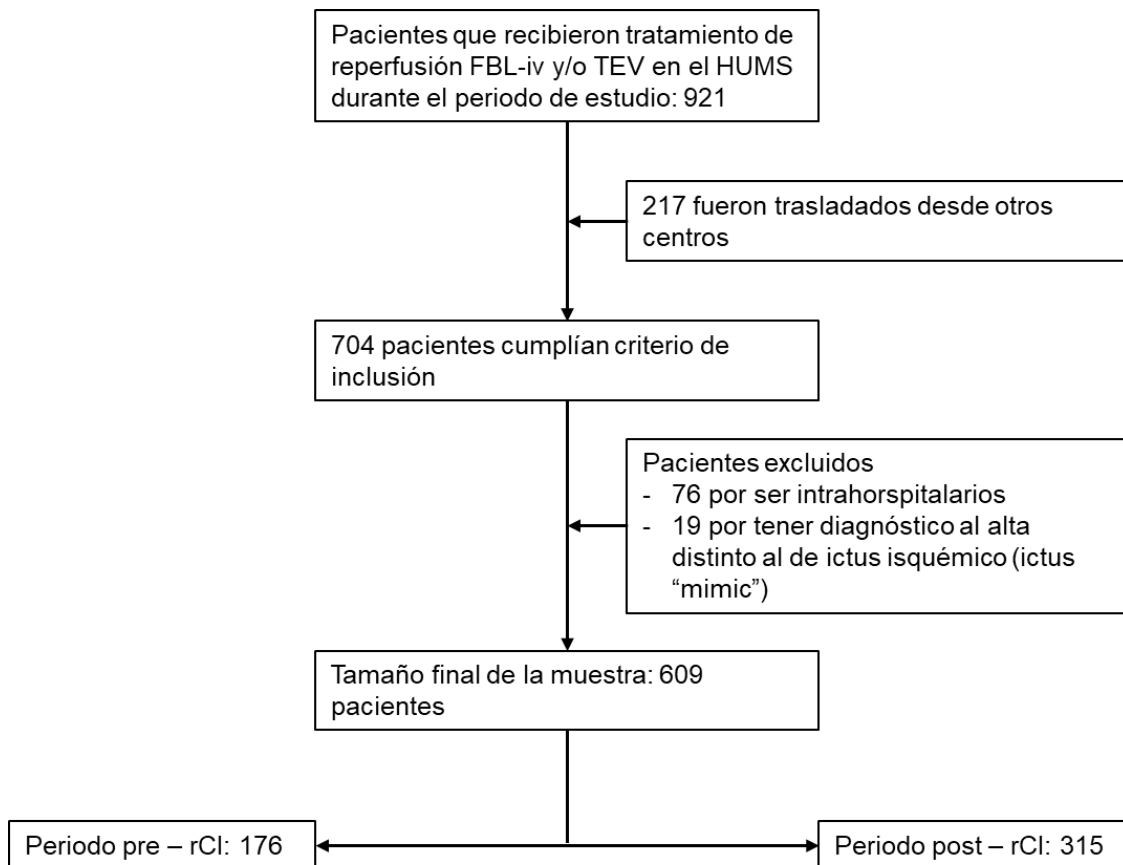
Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la comunidad autónoma de Aragón (CEICA) (Acta N.º 18/2019).

## **4. RESULTADOS**

## 4. RESULTADOS

### Selección de la muestra

De los 921 pacientes que recibieron tratamiento de reperfusión en el HUMS durante el periodo de estudio (1 de enero de 2013 – 31 de diciembre de 2019), 704 lo recibieron directamente en el HUMS, sin ser trasladados desde otro centro. De entre ellos, se excluyeron 76 pacientes por ser ictus intrahospitalarios y 19 por contar con un diagnóstico al alta diferente al de ictus isquémico (ictus “mimic”). Los pacientes restantes (N = 609), fueron divididos en dos periodos para el estudio comparativo, el pre – rCI (176) y el post – rCI (315) (**Figura 4.1**). En el intervalo de tiempo que transcurrió entre los periodos pre – rCI y post – rCI, es decir el periodo en el que se implantaron el conjunto de medidas planteadas en el proceso de reingeniería de la atención al Código Ictus en el HUMS (periodo – INTERVENCIÓN), se atendieron 118 pacientes.



**Figura 4.1. Diagrama de flujo con los pacientes incluidos y excluidos en el estudio y las razones de exclusión.**

FBL-iv: fibrinólisis intravenosa, TEV: tratamiento endovascular, HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet, re – rCI: pre intervención, post – rCI: post intervención

### **Análisis descriptivo de la muestra**

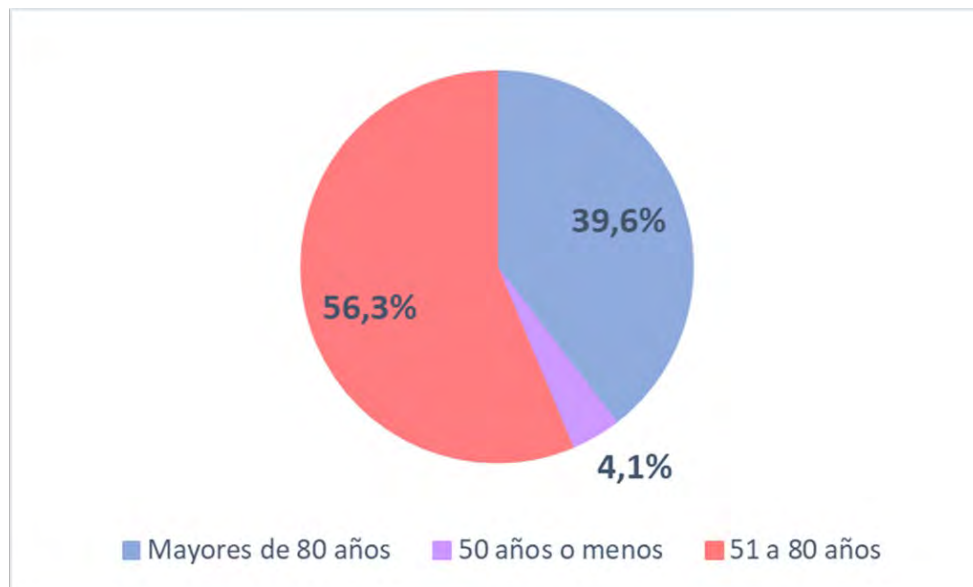
A continuación, se especifican las características del global de la muestra (n = 609) y del total de los grupos a estudio (n = 491).

### **Descripción de las variables demográficas y características basales de los pacientes**

#### **Edad:**

Este variable no sigue una distribución normal en la muestra (K-S < 0,001), por lo que se utilizaron mediana y RIQ como medidas de tendencia central y dispersión respectivamente.

En la muestra global (n = 609), la mediana de la edad fue de 78 años con un RIQ de 68 a 85 años. Un 39,6% de los pacientes eran mayores de 80 años, mientras que solo el 4,1% tenía 50 años o menos (**Figura 4.2**).



**Figura 4.2.** Distribución de la muestra global (n = 609) por grupo etario

En total, juntando ambos grupos de estudio (n = 491), la mediana de la edad fue también de 78 años (RIQ 68 - 84 años) y un 37,7% de los pacientes fueron mayores de 80 años (**Tabla 4.1**).

#### Sexo:

En la muestra global (n = 609) la distribución por sexo fue: 289 (47,5%) hombres y 320 mujeres (52,5%) (**Figura 4.3**).

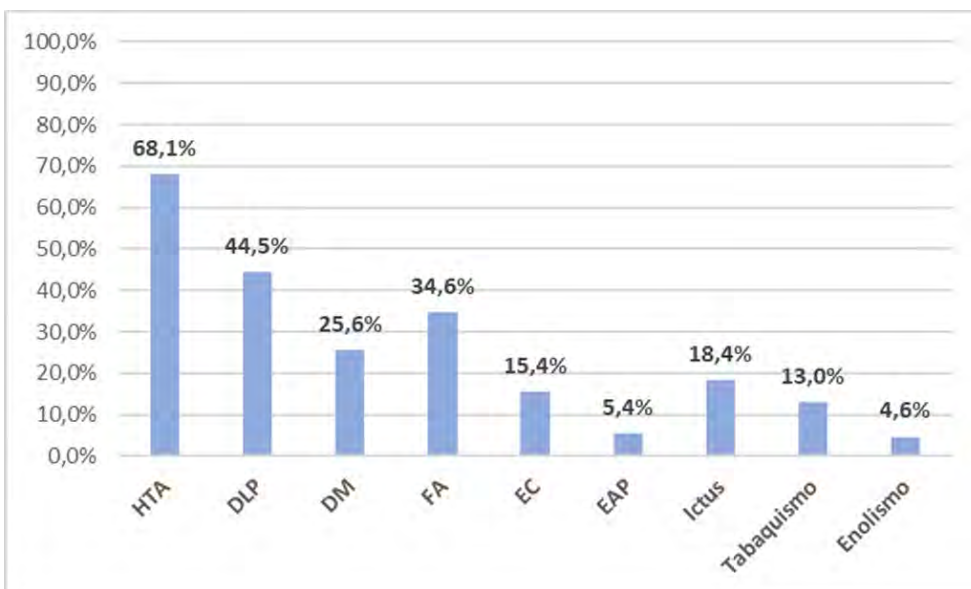


**Figura 4.3.** Distribución de la muestra global (n = 609) por sexo

En el total de ambos grupos a estudio (n = 491), el número de hombres fue de 242 (49,3%) y el de mujeres fue 249 (50,7%) (**Tabla 4.1**).

#### Factores de riesgo cerebro – vascular (FRCV)

El FRCV más prevalente en el global de la muestra (n = 609) fue la hipertensión arterial (68,1%), seguida de dislipemia (44,5%) y fibrilación auricular (34,6%) respectivamente (**Figura 4.4A**).

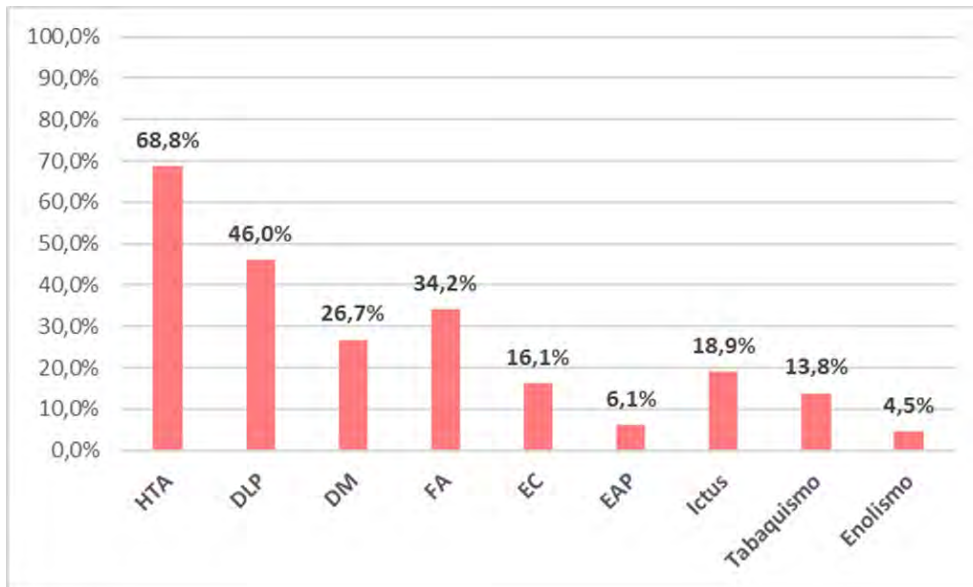


**Figura 4.4A.** Distribución de los factores de riesgo cerebro – vascular en la muestra global (n = 609)

HTA: hipertensión arterial, DLP: dislipemia, DM: diabetes mellitus, EC: enfermedad coronaria, EAP: enfermedad arterial periférica.



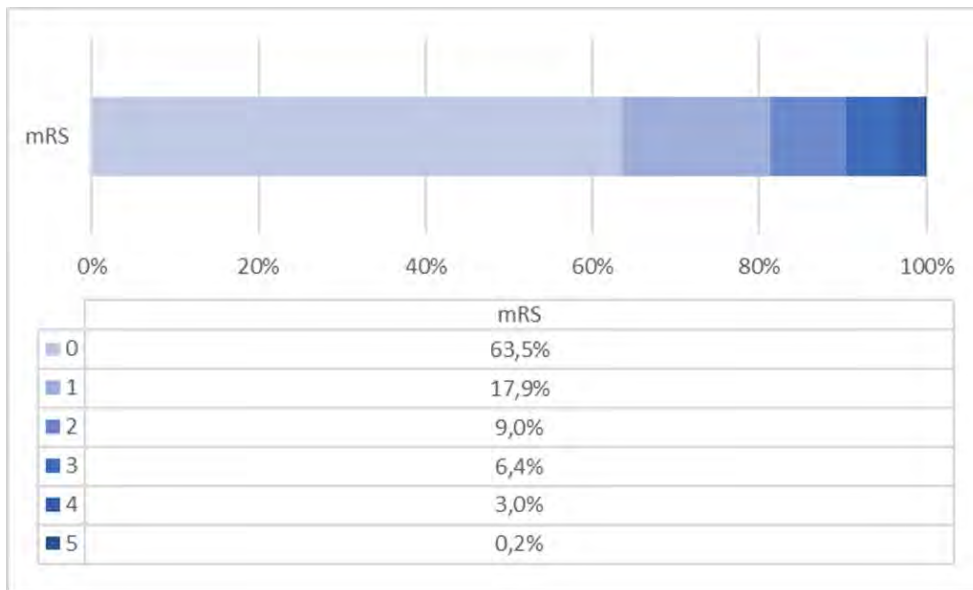
Este patrón se repitió en el total de los grupos a estudio (n = 491) (**Figura 4.4B** y **Tabla 4.1**)



**Figura 4.4B.** Distribución de los factores de riesgo cerebro – vascular en el total de ambos grupos de estudio (n = 491)  
HTA: hipertensión arterial, DLP: dislipemia, DM: diabetes mellitus, EC: enfermedad coronaria, EAP: enfermedad arterial periférica.

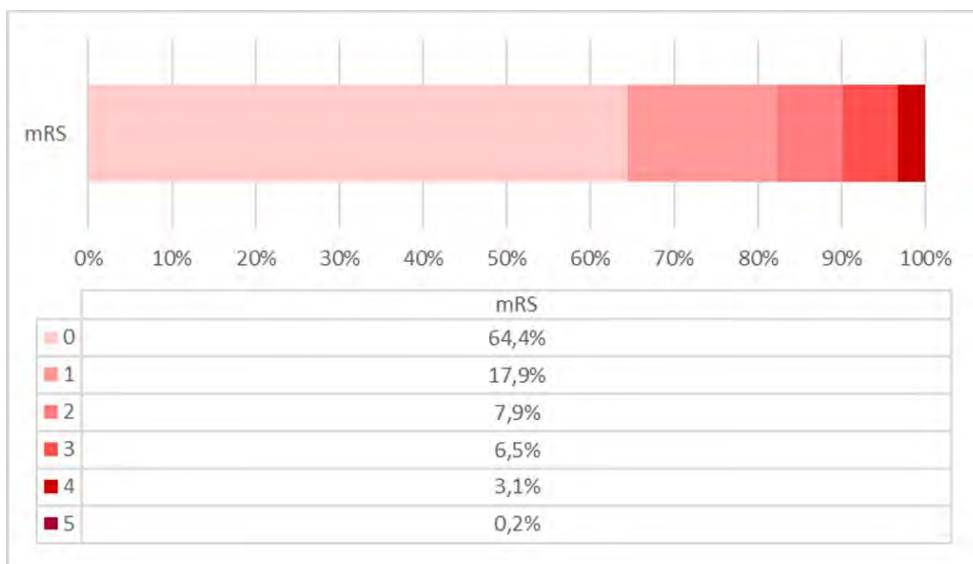
#### Situación funcional previa

En la muestra global, la situación funcional previa al ictus, medida por la puntuación en la escala mRS, fue de independencia funcional ( $mRS \leq 2$ ) en la mayoría de los pacientes [551 (90,5%)]. En 496 (81,4%) la situación funcional previa era excelente ( $mRS \leq 1$ ) (**Figura 4.5A**).



**Figura 4.5A.** Distribución de la muestra global (n = 609) según situación funcional previa al ictus, medida por la puntuación en la escala modificada de Rankin (mRS)

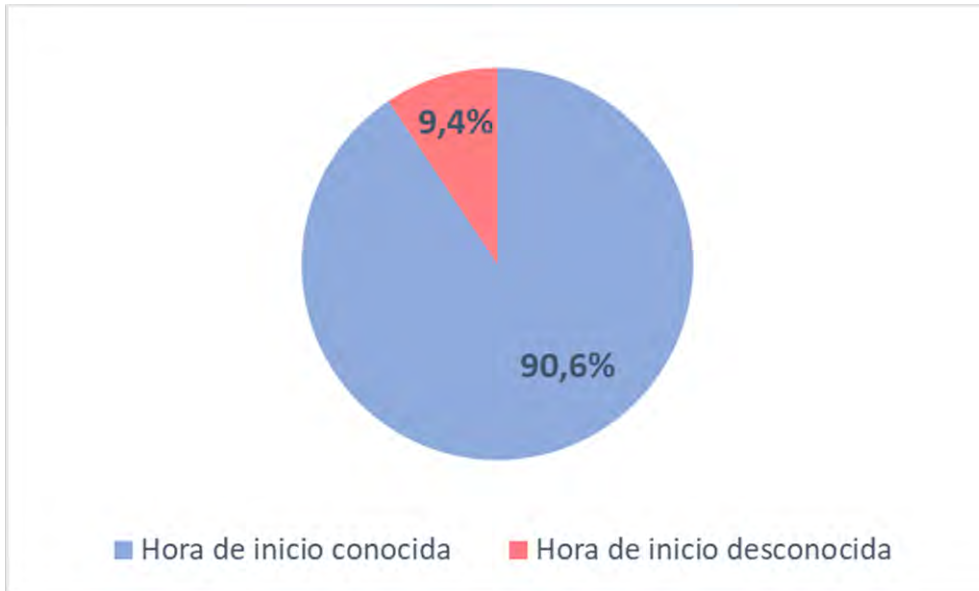
En el total de los grupos a estudio, el patrón fue similar: 443 (90,2%) tenían una buena situación funcional previa al ictus y en 404 (82,3%) esta situación funcional era excelente (**Figura 4.5B y Tabla 4.1**).



**Figura 4.5B.** Distribución del total de pacientes en los grupos a estudio (n = 491) según situación funcional previa al ictus, medida por la puntuación en la escala modificada de Rankin (mRS)

Ictus de hora de inicio conocido:

En la mayoría de los pacientes de la muestra global [552 (90,6%)] se podía precisar la hora de inicio de los síntomas del ictus isquémico (**Figura 4.6**). En el total de los grupos a estudio esto podía hacerse en 449 pacientes (91,8%) (**Tabla 4.1**).

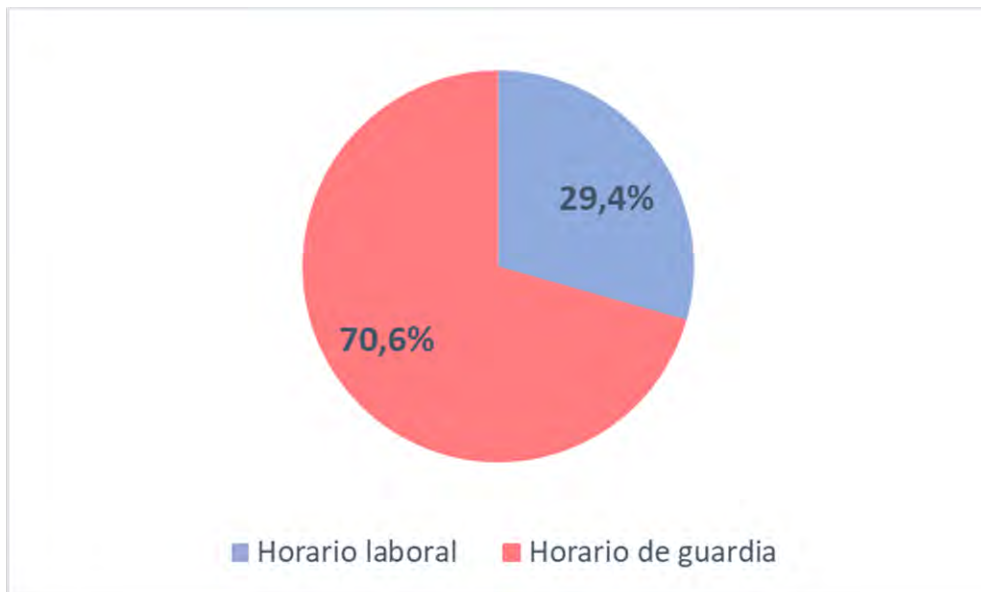


**Figura 4.6.** Proporción de pacientes en la muestra global (n = 609) con una hora de inicio conocida de los síntomas de ictus isquémico

**Descripción de las variables asociadas a la clínica y la atención médica de los pacientes**

Atendidos en horario de guardia:

La mayoría de los pacientes de la muestra global llegaron al hospital en horario de guardia [430 (70,6%)] (**Figura 4,7**). En el total de los grupos a estudio fueron 349 71,1% (**Tabla 4.2**).

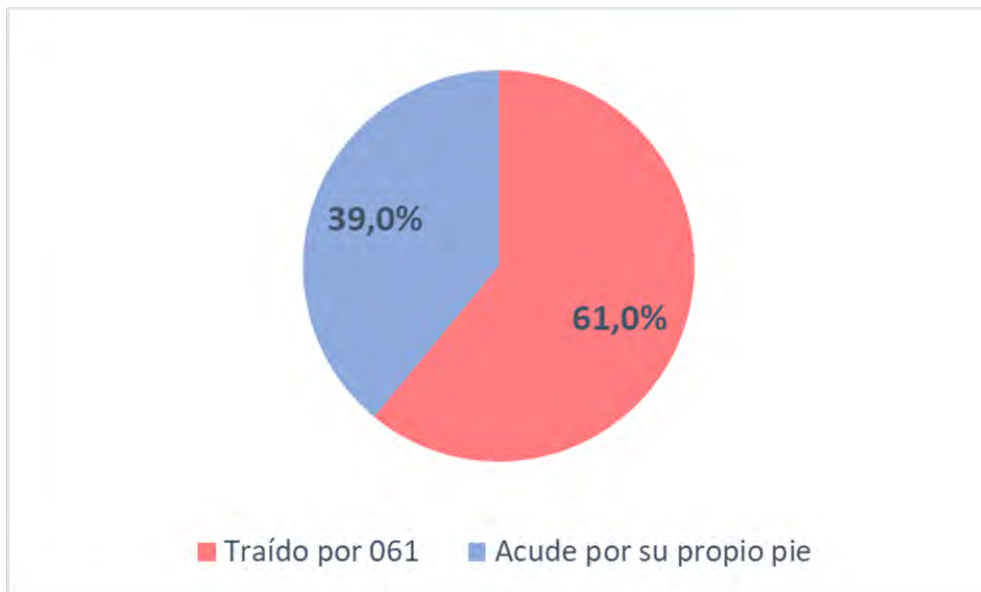


**Figura 4.7.** Proporción de pacientes que llegó a la Urgencia del Hospital Universitario Miguel Servet en horario de guardia

---

Pacientes traídos al hospital por el servicio de Emergencias Sanitarias - 061:

No se pudo conseguir información sobre el medio de llegada a la Urgencia del HUMS en 6 pacientes (0,99% de la muestra global, 1,2% del total de los grupos a estudio). De los pacientes restantes en la muestra global, 368 (61%) fueron traídos al hospital por el Servicio de Emergencias Sanitarias – 061 (**Figura 4.8**). Una proporción similar se obtuvo en el total de los grupos a estudio [292 (60,2%)] (**Tabla 4.2**).



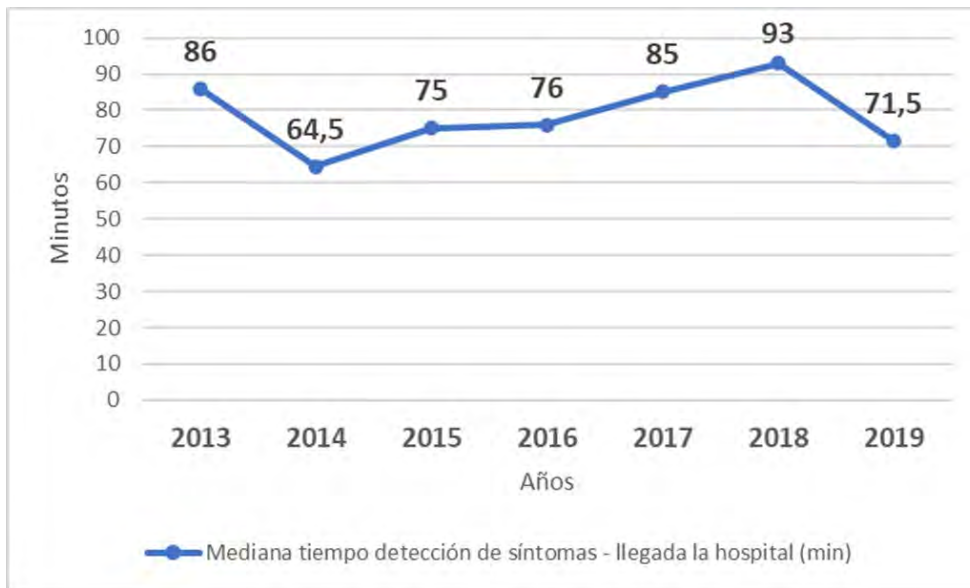
**Figura 4.8.** Proporción de pacientes en la muestra global (n = 603) que llegó a la Urgencia del Hospital Universitario Miguel Servet traído por el Servicio de Emergencias – 061.

#### Tiempo detección de los síntomas – llegada al hospital

Este variable no sigue una distribución normal en la muestra ( $K-S < 0,001$ ), por lo que se utilizaron mediana y RIQ como medidas de tendencia central y dispersión respectivamente.

No se pudo precisar la hora exacta de la detección de los síntomas en 14 pacientes de la muestra global (2,3%), 11 de los cuales eran parte de los grupos a estudio (2,3%). En los pacientes restantes, la mediana de tiempo desde la detección de los síntomas hasta la llegada al hospital fue de 78 minutos con un RIQ de 51 a 120 tanto en la muestra global como en el total de los pacientes de los grupos a estudio.

En la **Figura 4.9** se observa las medianas del tiempo desde la detección de los síntomas hasta la llegada al hospital por año durante el periodo de estudio.



**Figura 4.9.** Mediana de tiempos extrahospitalarios (detección de síntomas – llegada al hospital) por año durante el periodo de estudio.

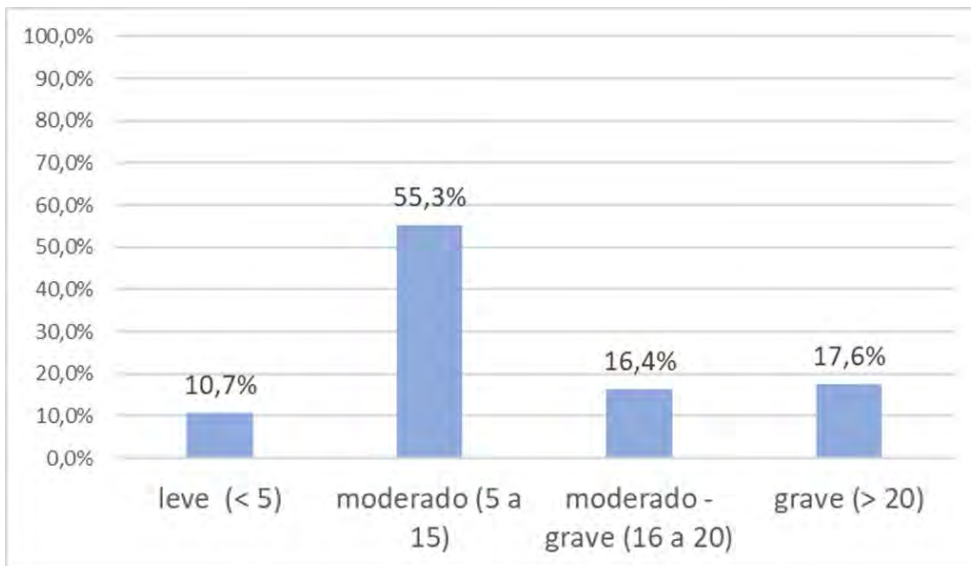
#### Gravedad del ictus a su llegada a urgencias:

No se pudo conseguir información sobre la gravedad del ictus (expresada mediante la puntuación en la escala NIHSS) de uno de los pacientes (0,2% de la muestra global, 0,16% del total de los grupos a estudio) a su llegada a la Urgencia.

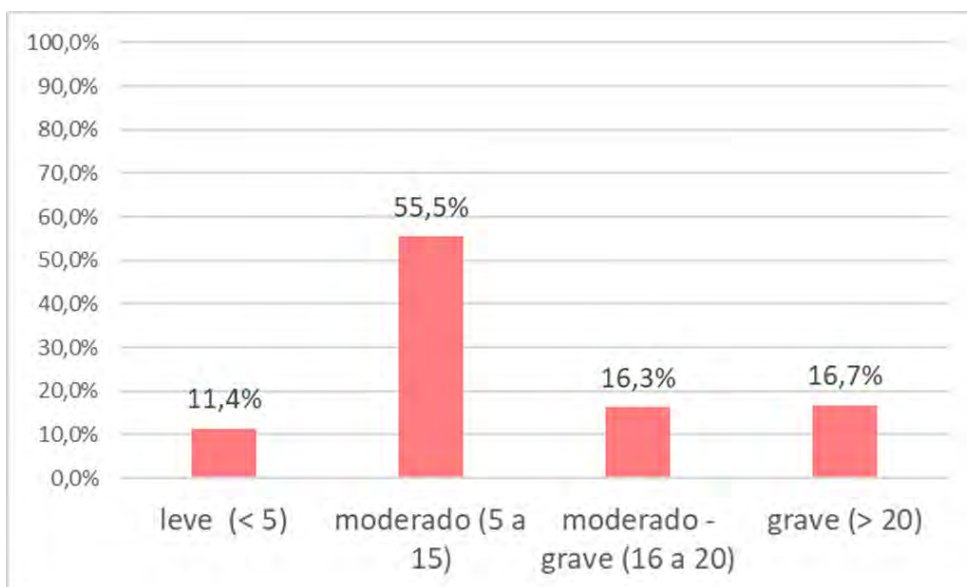
La distribución del resto de la muestra para este variable no sigue una distribución normal ( $K-S < 0,001$ ), por lo que se utilizaron mediana y RIQ como medidas de tendencia central y dispersión respectivamente.

La mediana de puntuación en la escala NIHSS de estos pacientes, a su llegada al hospital fue de 12 (RIQ 6 – 18) en la muestra global y 11 (RIQ 6 – 18) en el total de los grupos a estudio.

El 34% de los pacientes de la muestra global tuvo una puntuación mayor de 15 en la escala NIHSS (ictus moderado – grave o grave). En el total de los grupos a estudio, esta situación se dio en 162 pacientes (33,1%). (**Figura 4.10A, 4.10B y Tabla 4.2**)



**Figura 4.10A.** Distribución de la muestra global (n = 608) según gravedad del ictus isquémico a la llegada del paciente a la Urgencia (según puntuación en la escala – NIHSS).

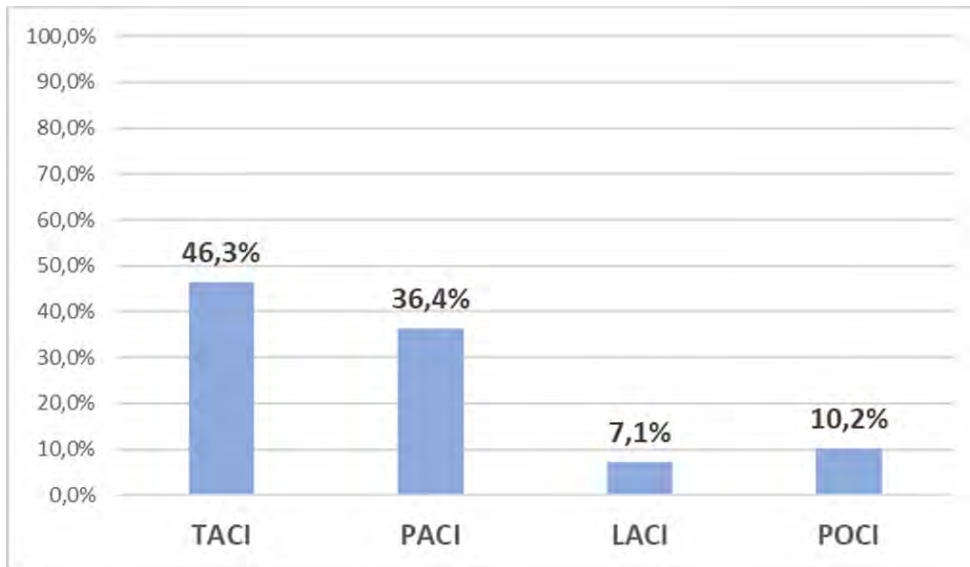


**Figura 4.10B.** Distribución del total de pacientes en los grupos a estudio (n = 490) según gravedad del ictus isquémico a la llegada del paciente a la Urgencia (según puntuación en la escala – NIHSS).

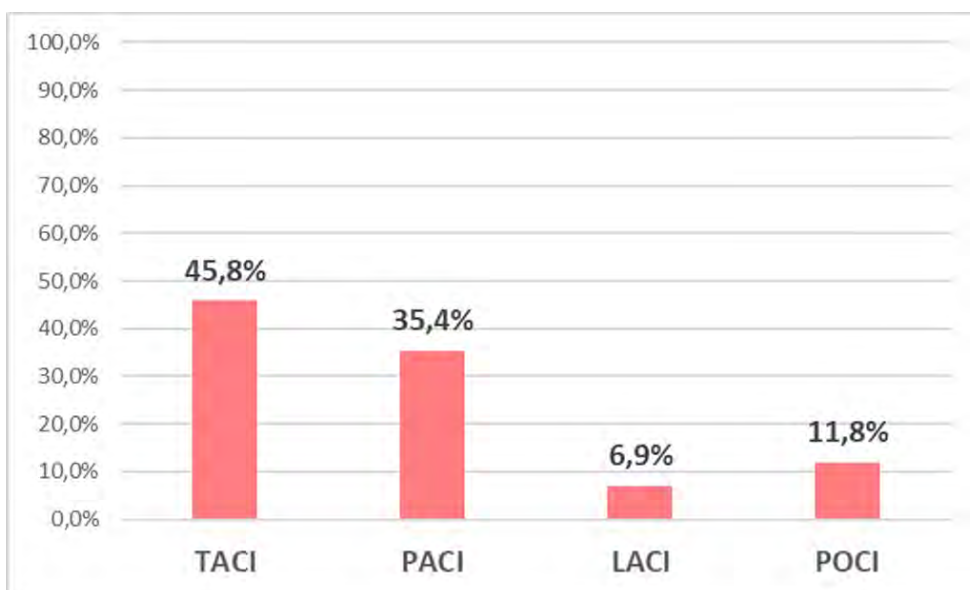
#### Clasificación semiológica del ictus:

En la muestra global de este estudio, 282 pacientes (46,3%) presentaron un síndrome completo de circulación anterior (TACI en la clasificación OCSP) a su llegada a la Urgencia. El tipo de ictus menos frecuente fue el síndrome lacunar (LACI), presente solo en 43 pacientes (7,1%) (**Figura 4.11A**).

Esta distribución se expresó de manera similar en el total de los grupos a estudio (Figura 4.11B, Tabla 4.2)



**Figura 4.11A.** Distribución de la muestra global (n = 609) en base al tipo de ictus según clasificación OCSP



**Figura 4.11B.** Distribución del total de pacientes de los grupos a estudio (n = 491) en base al tipo de ictus según clasificación OCSP

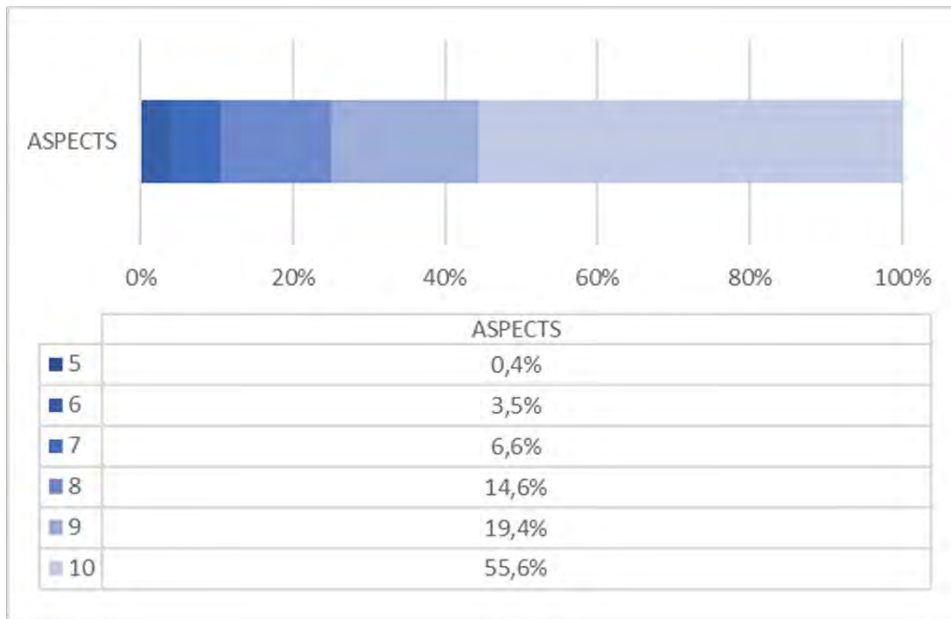
Extensión de isquemia cerebral en la neuroimagen:

Esta variable se cuantificó mediante la escala ASPECTS en los pacientes que no entraron en la categoría de POCI según la clasificación OCSP (547 de la muestra global y 433 del total de pacientes en los grupos de estudio).

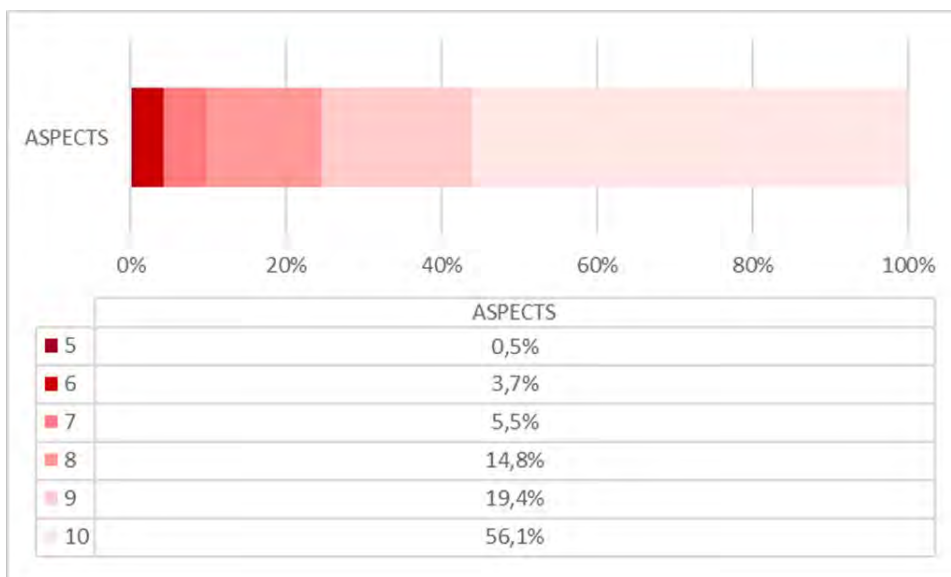


La mediana de puntuación en la escala ASPECTS de estos pacientes fue de 10 en la muestra global y en el total de los pacientes en los grupos a estudio, variando sólo en el RIQ que fue 8 – 10 y 9 – 10 respectivamente.

El 75% de los pacientes de la muestra global presentó puntuaciones mayores de 8 en la escala ASPECTS. En el caso del total de pacientes de los grupos a estudio, 327 (75,5%) tuvieron estas puntuaciones (**Figura 4.12A, 4.12B y Tabla 4.2**).



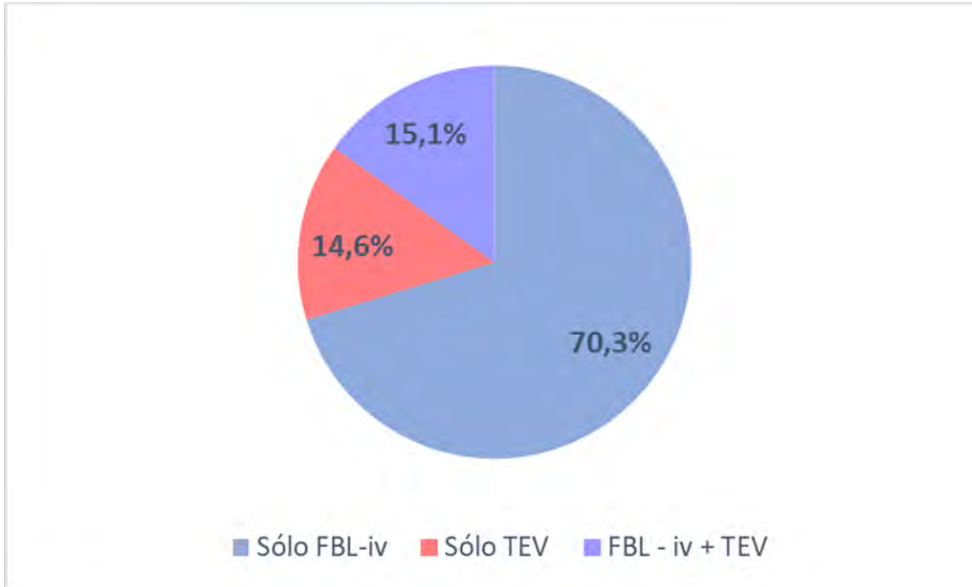
**Figura 4.12A.** Distribución de la muestra global (n = 547) en base a la extensión del infarto cerebral según puntuación en la escala ASPECTS.



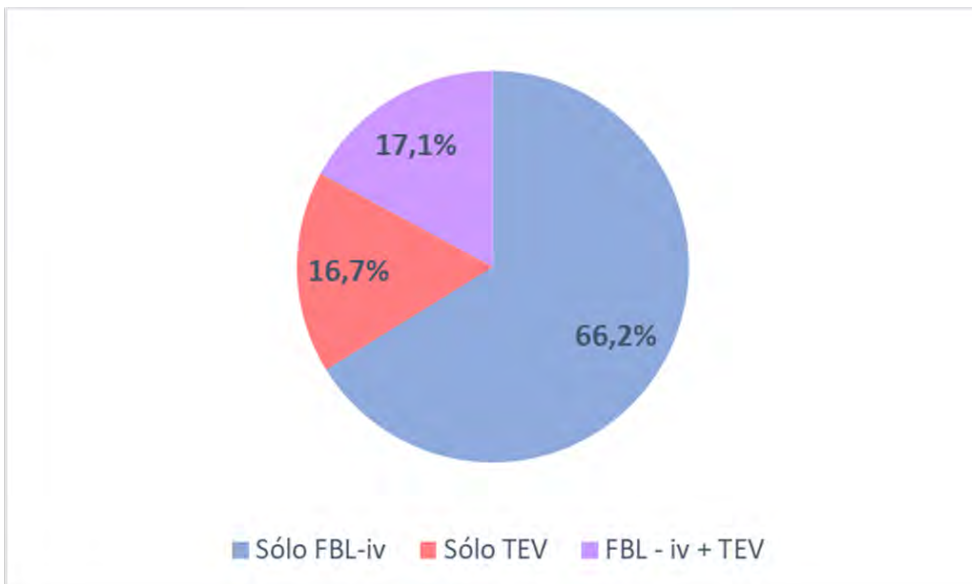
**Figura 4.12B.** Distribución del total de pacientes de los grupos a estudio (n = 433) en base a la extensión del infarto cerebral según puntuación en la escala ASPECTS

Tratamiento de reperfusión administrado:

La mayoría de los pacientes de la muestra global, 428 (70,3%), recibieron sólo FBL-iv como tratamiento de reperfusión. Un 92 (15,1%) recibieron ambos tratamientos (FBL-iv y TEV). En el caso del total de pacientes de los grupos a estudio, fueron 325 (66,2%) y 84 (17,1%) respectivamente (**Figura 4.13A y 4.13B**).



**Figura 4.13A.** Distribución de los pacientes de la muestra global (n = 609) según los tipos de terapias de reperfusión recibida. FBL-iv: fibrinólisis intravenosa, TEV: tratamiento endovascular

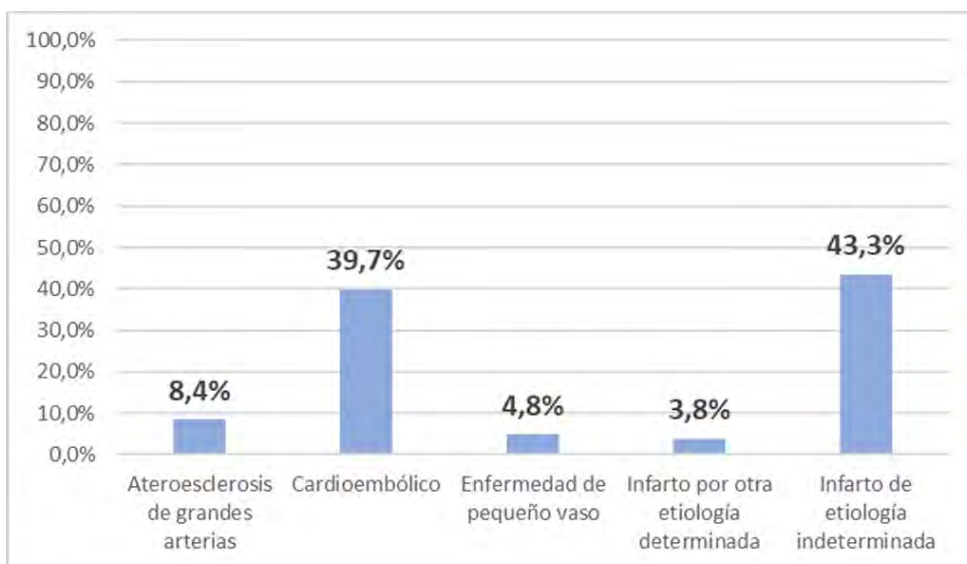


**Figura 4.13B.** Distribución de los pacientes del total de los grupos a estudio (n = 491) según los tipos de terapias de reperfusión recibida. FBL-iv: fibrinólisis intravenosa, TEV: tratamiento endovascular

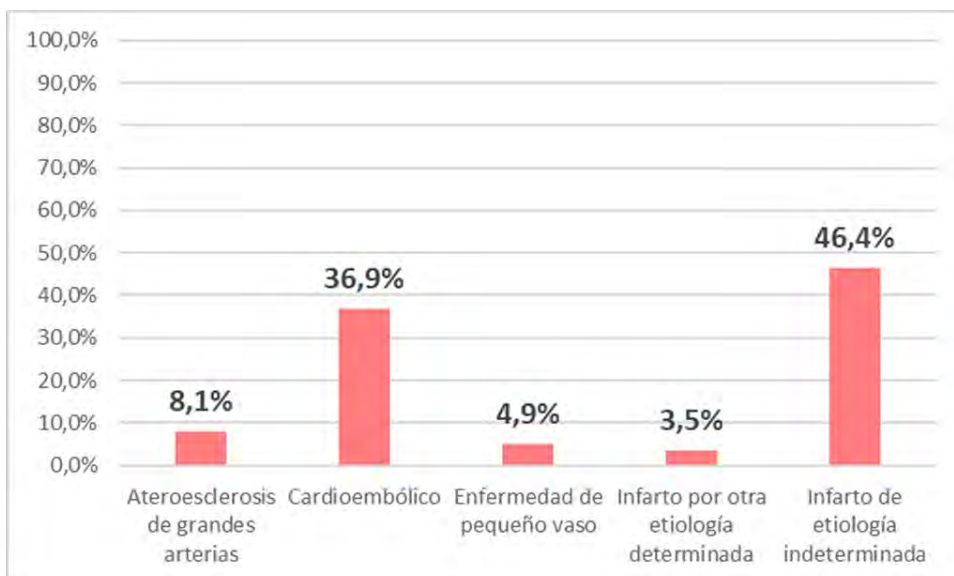
---

### Clasificación etiológica del ictus:

La mayoría de los pacientes de la muestra global tuvieron una etiología indeterminada (43,3%) o cardioembólica (39,7%) de ictus isquémico. Esta distribución se expresó de manera similar en el total de los grupos a estudio [181 pacientes (36,9%) sufrieron un ictus de etiología cardioembólica y en 228 (45,4%) la causa fue indeterminada] (**Figura 4.14A, 4.14B y Tabla 4.2**).



**Figura 4.14A.** Distribución de los pacientes de la muestra global (n = 609) según etiología de ictus isquémico en base a la clasificación TOAST

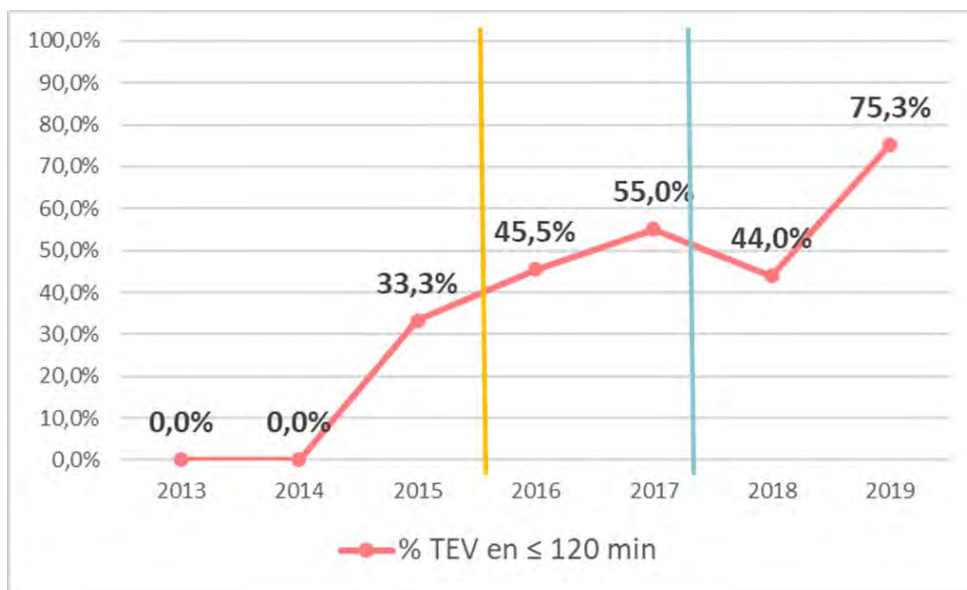


**Figura 4.14B.** Distribución de los pacientes del total de los grupos a estudio (n = 491) según etiología de ictus isquémico en base a la clasificación TOAST

## Descripción de variables propias del procedimiento endovascular (TEV)

### Tiempos puerta – ingre y duración de procedimiento

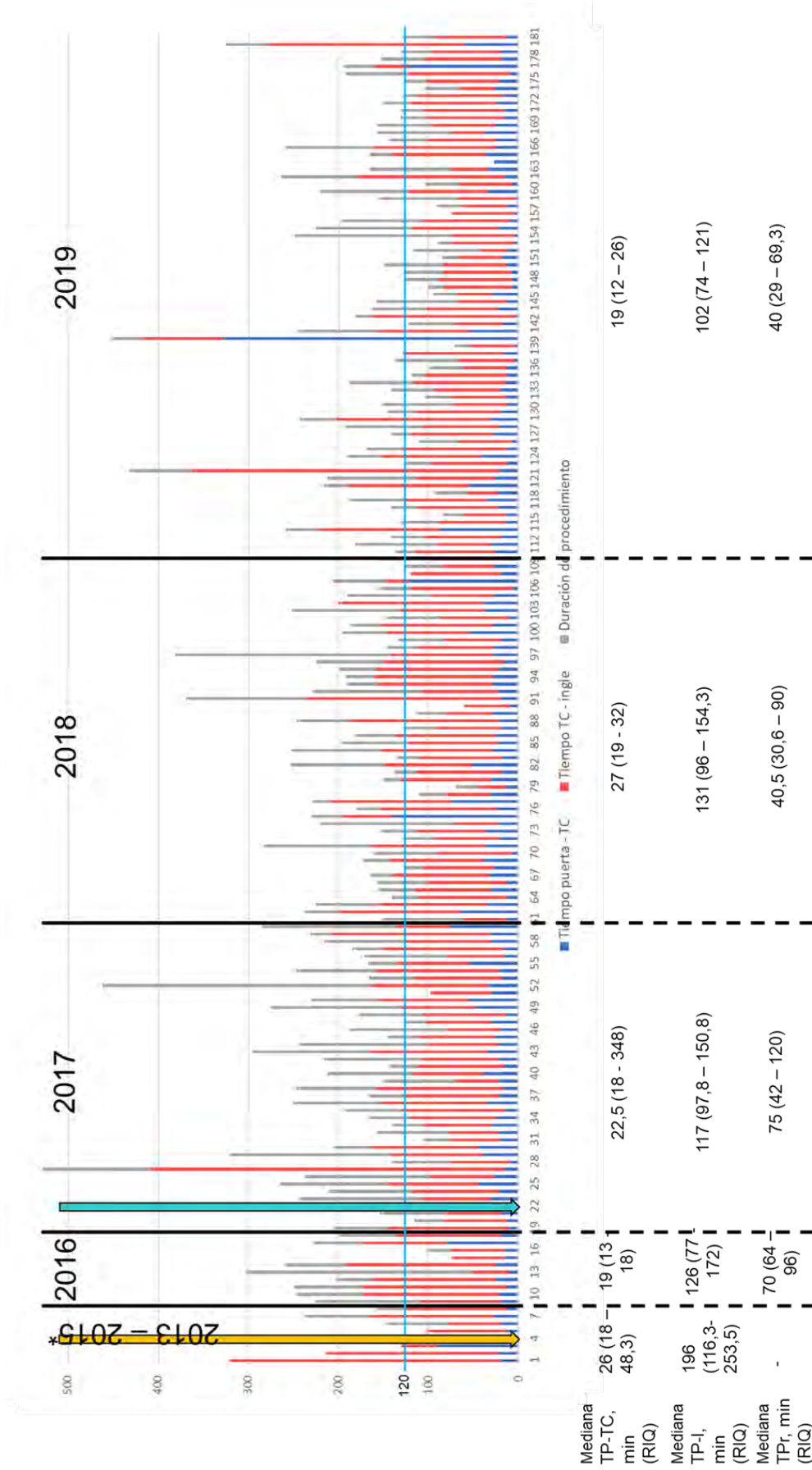
De los 181 pacientes que recibieron TEV, hubo uno (en el periodo post – rCI) que no contaba con la hora de punción inguinal registrada. En los 180 restantes, se observa que a partir del 2015 hubo un progresivo aumento del porcentaje de pacientes con tiempos puerta – ingre de 120 minutos o menos (**Figura 4.15**).



**Figura 4.15.** Proporción de pacientes que recibieron TEV en 120 minutos o menos desde su llegada al hospital, distribuidos por año durante el periodo de estudio.

La línea naranja marca el fin del periodo pre-rCI y la celeste el inicio del periodo post-rCI

En la **Figura 4.16** se observa una representación gráfica de todos los TEVs realizados durante el periodo de estudio y sus respectivos tiempos puerta – TC, puerta – ingre y duración de procedimiento. No hubo registros sobre la duración de los TEVs realizados antes de poner en marcha el proceso de reingeniería en la atención del código ictus en el HUMS. El único TEV con duración de procedimiento registrado en el 2016, duró 70 minutos, la mediana de estos tiempos recién disminuiría en los últimos dos años del estudio (2018 y 2019).



**Figura 4.16.** Gráfica comparativa de los tiempos puerta-TC, puerta – ingle y duración de procedimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio que recibieron TEV con sus medianas especificadas por año.

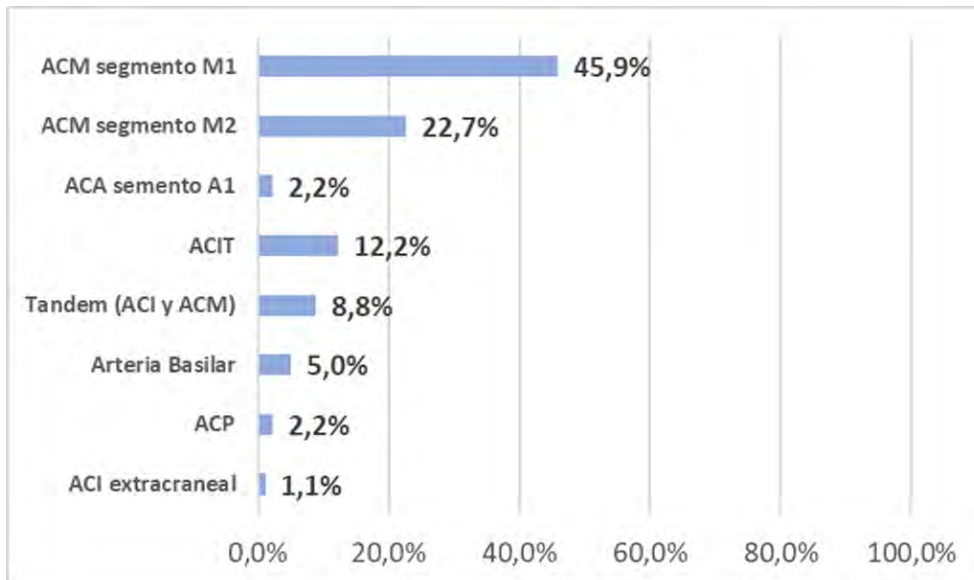
\*Antes del 2015, el número de pacientes que recibieron TEV fue muy escaso, por lo que, para motivos de representación, se ha agrupado a los años 2013 – 2015 en una sola categoría

La flecha naranja marca el fin del periodo pre-rCI y la celeste el inicio del periodo post-rCI

TC: tomografía computarizada, TP-TC: tiempo puerta – TC, TP-I: tiempo puerta – ingle, TPPr: duración de procedimiento, RIQ: rango intercuartílico

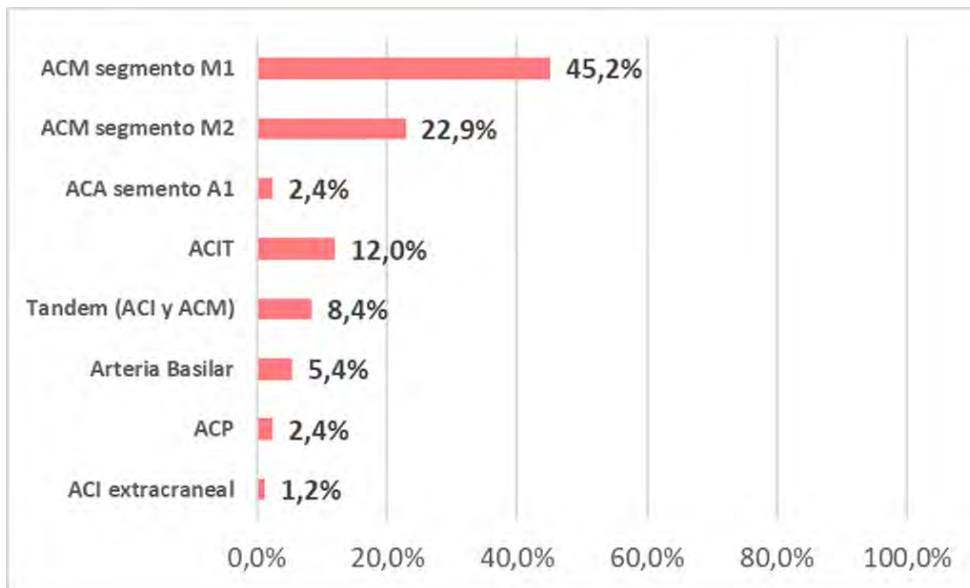
### Segmento arterial ocluido:

De los pacientes que recibieron TEV (181) como terapia primaria o de rescate, más de la mitad tenían una obstrucción a nivel de la ACM (segmento M1 o M2) y en menos del 5% esta obstrucción se dio en ACA o ACP (**Figura 4.17A**).



**Figura 4.17A.** Segmentos arteriales obstruidos en los pacientes de la muestra global que recibieron tratamiento endovascular (n = 181).

En el caso del total de pacientes de los grupos a estudio, fueron 166 los que recibieron TEV (primario o de rescate), y presentaron una distribución similar de segmentos obstruidos a la descrita para la muestra global (**Figura 4.17B**).

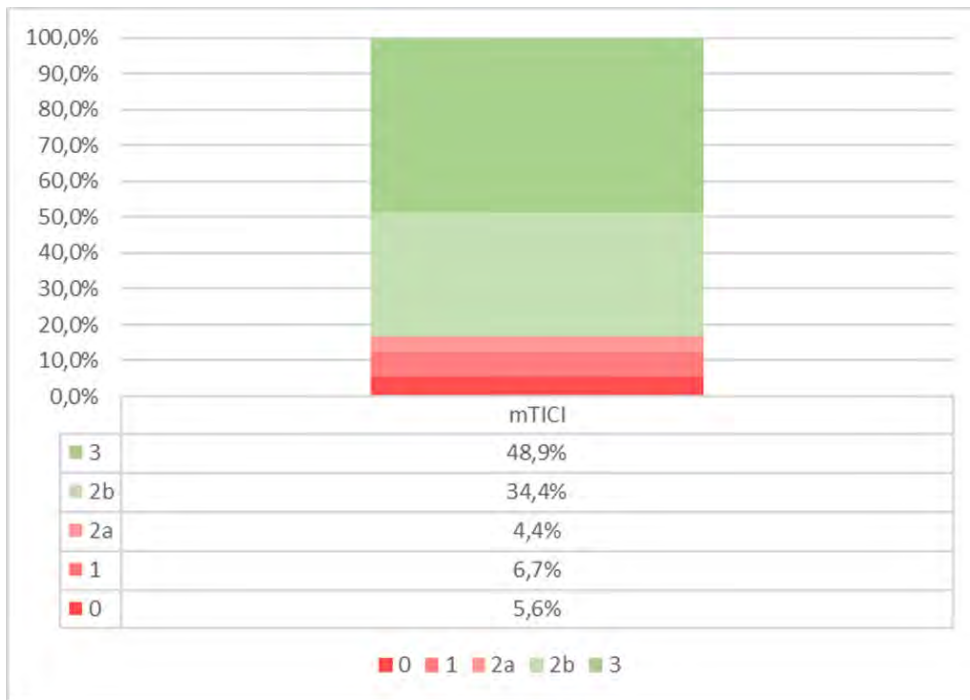


**Figura 4.17B.** Segmentos arteriales obstruidos en los pacientes del total de los grupos a estudio que recibieron tratamiento endovascular (n = 166).

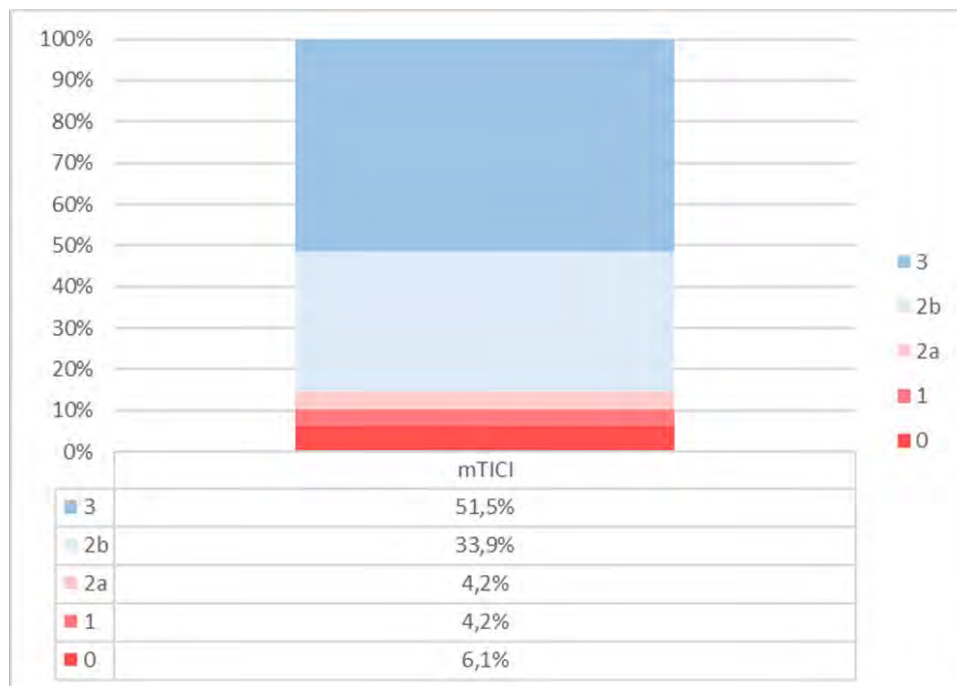
#### Grado de reperusión conseguido tras TEV:

De los pacientes que recibieron TEV, no se pudo precisar el grado de reperusión en uno de ellos (0,5% de los 181 en la muestra global y 0,6% de los 166 en el total de los grupos a estudio).

En el 83,3% de los pacientes que recibieron TEV en la muestra global, se consiguió una reperusión exitosa (mTICI 2b – 3) y en el 48,9% la reperusión fue completa (mTICI 3). Se consiguió una reperusión exitosa en el 85,4% de los pacientes que recibieron TEV en el total de los grupos a estudio, siendo esta completa en el 51,5% de ellos (**Figura 4.18A y 4.18B**).



**Figura 4.18A.** Distribución de pacientes de la muestra global según el grado de reperfusión adquirido tras el tratamiento endovascular en base a la clasificación mTICI.

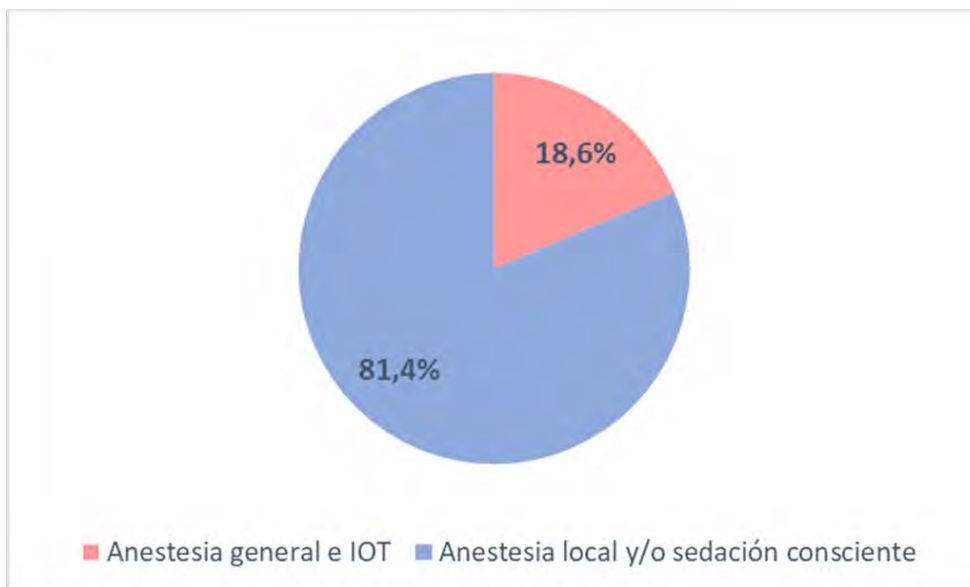


**Figura 4.18B.** Distribución de pacientes del total de los grupos a estudio según el grado de reperfusión adquirido tras el tratamiento endovascular en base a la clasificación mTICI.



#### Uso de anestesia general durante el procedimiento:

En 9 pacientes de los 181 que recibieron TEV en la muestra global (7 de los 166 de los grupos a estudio), no se pudo precisar el tipo de anestesia que recibieron durante el procedimiento. De los restantes, sólo el 18,6% de la muestra global recibió anestesia general durante el procedimiento y en el caso del total de pacientes de los grupos a estudio, esto sucedió en 26 de ellos (16,4%) (**Figura 4.19**).



**Figura 4.19.** Distribución de pacientes en la muestra global (n = 172) según el tipo de anestesia utilizada durante el tratamiento endovascular.

IOT: intubación orotraqueal.

#### **Análisis inferencial entre los grupos de estudio de la muestra**

Como ya se explicó previamente, para evaluar el impacto de la serie de medidas implementadas en la reingeniería de la atención al código ictus en el HUMS, se dividió a la muestra de estudio en dos grupos, uno conformado por el periodo pre – rCI (n = 176) y otro por el periodo post – rCI (n = 315).

#### **Análisis comparativo de las variables demográficas y características basales de los pacientes entre los grupos a estudio (pre-rCI vs. post-rCI)**

Al comparar las variables demográficas y características basales entre ambos grupos de estudio, sólo se observó una diferencia estadísticamente significativa en los porcentajes de pacientes con dislipemia, tabaquismo e ictus de hora de inicio

desconocida, estando las tres variables presentes con un mayor porcentaje en el grupo post – rCI (**Tabla 4.1**).

|                                      | Total (n=491) | Pre-rCI<br>(n=176) | Post-rCI<br>(n=315) | P                |
|--------------------------------------|---------------|--------------------|---------------------|------------------|
| Edad, años (RIQ)                     | 78 (68 - 84)  | 76 (68 - 84)       | 78 (67 - 85)        | 0,335            |
| Mayor a 80 años (%)                  | 185 (37,7)    | 61 (34,7)          | 124 (39,4)          | 0,302            |
| Sexo masculino (%)                   | 242 (49,3)    | 92 (52,3)          | 150 (47,6)          | 0,323            |
| Factores de riesgo vascular (%)      |               |                    |                     |                  |
| Hipertensión arterial                | 338 (68,8)    | 113 (64,2)         | 225 (71,4)          | 0,097            |
| Diabetes mellitus                    | 131 (26,7)    | 42 (23,9)          | 89 (28,3)           | 0,292            |
| Dislipidemia                         | 226 (46,0)    | 66 (37,5)          | 160 (50,8)          | <b>0,005</b>     |
| Fibrilación auricular                | 168 (34,2)    | 60 (34,1)          | 108 (34,3)          | 0,965            |
| Ictus previo                         | 93 (18,9)     | 31 (17,6)          | 62 (19,7)           | 0,575            |
| Enfermedad coronaria previa          | 79 (16,1)     | 27 (15,3)          | 52 (16,5)           | 0,736            |
| Enfermedad vascular periférica       | 30 (6,1)      | 8 (4,5)            | 22 (7,0)            | 0,279            |
| Tabaquismo                           | 68 (13,8)     | 15 (8,5)           | 53 (16,8)           | <b>0,011</b>     |
| Enolismo                             | 22 (4,5)      | 5 (2,8)            | 17 (5,4)            | 0,189            |
| Situación funcional (mRS) previa (%) |               |                    |                     |                  |
| Excelente (mRS previo de 0 - 1)      | 404 (82,3)    | 148 (84,1)         | 256 (81,3)          | 0,432            |
| Buena (mRS previo de 0 - 2)          | 443 (90,2)    | 164 (93,2)         | 279 (88,6)          | 0,099            |
| Hora de inicio desconocida           | 42 (8,2)      | 1 (0,6)            | 41 (12,2)           | <b>&lt;0,001</b> |

**Tabla 4.1.** Tabla comparativa entre las variables demográficas y características basales de cada grupo de estudio (pre-rCI vs. Post-rCI)

pre-rCI: periodo pre-INTERVENCIÓN, post-rCI: periodo post - INTERVENCIÓN, RIQ: rango intercuartílico, mRS: escala modificada de Rankin

### **Análisis comparativo de las variables asociadas a la clínica y la atención médica de los pacientes entre los grupos a estudio (pre-rCI vs post-rCI)**

Al comparar las variables asociadas a la clínica y la atención médica de los pacientes entre ambos grupos, se puede observar que hubo, de forma estadísticamente significativa, un mayor porcentaje de pacientes que llegaron al hospital traídos por el servicio de Emergencias – 061 (41,5% vs. 70,9%,  $p < 0,001$ ) y un mayor tiempo desde la detección de los síntomas hasta la llegada al hospital (74 vs. 80,5 minutos;  $p = 0,046$ ) en los pacientes atendidos durante el periodo post – rCI.

Los pacientes del grupo post – rCI también tuvieron una menor proporción de infartos cerebrales con puntuaciones mayores de 8 en la escala ASPECTS (86,6% vs. 69,2%,  $p < 0,001$ ), además de una menor proporción de FBL-iv (99,4% vs. 74,3%,  $p < 0,001$ ) y mayor de TEV (2,3% vs. 51,4%,  $p < 0,001$ ) en comparación con los tratamientos de reperfusión administrados en el periodo pre – rCI. La tasa de pacientes con ictus

isquémico que recibieron algún tratamiento de reperfusión fue significativamente mayor en el periodo post – rCI en comparación con la del periodo pre – rCI (12,7% vs. 20,4%,  $p < 0,001$ ). (Tabla 4.2).

|  | Total (n=491) | Pre-rCI (n=176) | Post-rCI (n=315)    | P                |
|--|---------------|-----------------|---------------------|------------------|
| Horario de guardia (%)                           | 349 (71,1)    | 126 (71,6)      | 223 (70,8)          | 0,849            |
| Urgencias 061, n=485 (%)                         | 292 (60,2)    | 73 (41,5)       | 219 (70,9)          | <b>&lt;0,001</b> |
| Tiempo dS – P en minutos, n = 480, mediana (RIQ) | 78 (51 - 120) | 74 (49 - 115)   | 80,5 (52,8 - 128,3) | <b>0,046</b>     |
| NIHSS, n=490, mediana (RIQ)                      | 11 (6 - 18)   | 11 (6 - 17)     | 12 (6 - 18)         | 0,231            |
| NIHSS > 15 (%)                                   | 162 (33,1)    | 50 (28,4)       | 112 (35,7)          | 0,101            |
| Tipo de ictus (clasificación OCSP) (%)           |               |                 |                     |                  |
| TACI   | 225 (45,8)    | 73 (41,5)       | 152 (48,3)          | 0,148            |
| PACI   | 174 (35,4)    | 71 (40,3)       | 103 (32,7)          | 0,09             |
| LACI   | 34 (6,9)      | 13 (7,4)        | 21 (6,7)            | 0,763            |
| POCI   | 58 (11,8)     | 19 (10,8)       | 39 (12,4)           | 0,602            |
| ASPECTS, n=433 (RIQ)                             | 10 (9 - 10)   | 10 (9 - 10)     | 9 (8 - 10)          | <b>&lt;0,001</b> |
| 9 - 10 (%)                                       | 327 (75,5)    | 136 (86,6)      | 191 (69,2)          | <b>&lt;0,001</b> |
| 5 - 8 (%)  | 106 (24,5)    | 21 (13,4)       | 85 (30,8)           | <b>&lt;0,001</b> |
| Fibrinolisis intravenosa (%)                     | 409 (83,3)    | 175 (99,4)      | 234 (74,3)          | <b>&lt;0,001</b> |
| Trombectomía mecánica (%)                        | 166 (33,8)    | 4 (2,3)         | 162 (51,4)          | <b>&lt;0,001</b> |
| Etiología del ictus (TOAST) (%)                  |               |                 |                     |                  |
| Ateroesclerosis de gran vaso                     | 40 (8,1)      | 11 (6,3)        | 29 (9,2)            | 0,251            |
| Cardioembólico                                   | 181 (36,9)    | 62 (35,2)       | 119 (37,8)          | 0,574            |
| Pequeño vaso                                     | 24 (4,9)      | 6 (3,4)         | 18 (5,7)            | 0,256            |
| Otras causas                                     | 18 (3,5)      | 7 (4,0)         | 11 (3,5)            | 0,784            |
| Causa indeterminada                              | 228 (46,4)    | 90 (51,1)       | 138 (43,9)          | 0,119            |

**Tabla 4.2.** Tabla comparativa entre las variables asociadas a la clínica y la atención médica de los pacientes de cada grupo de estudio (pre-rCI vs. Post-rCI)

pre-rCI: periodo pre-INTERVENCIÓN, post-rCI: periodo post - INTERVENCIÓN, RIQ: rango intercuartílico, dS – P: detección de síntomas - Llegada al hospital, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project, TACI: infarto completo de circulación anterior, PACI: infarto parcial de circulación anterior, LACI: infarto lacunar, POCI: infarto de circulación posterior, ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.

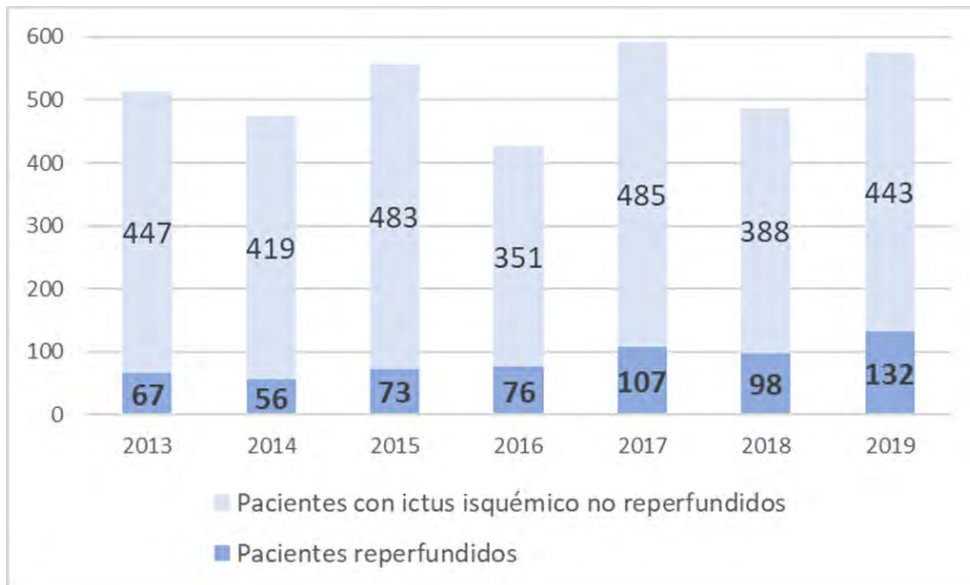
## **Análisis estadístico de las variables resultado**

### **Indicadores de proceso**

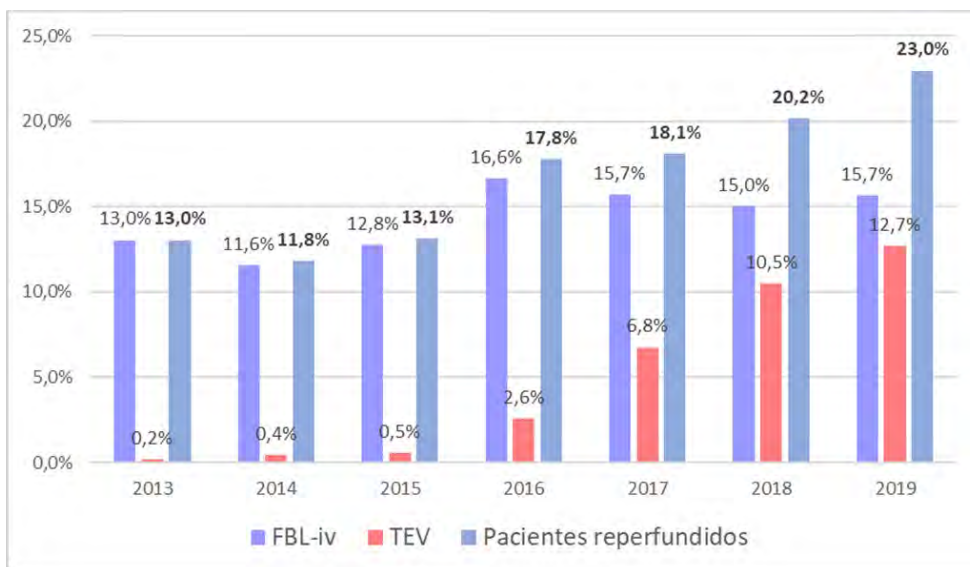
#### **Tasa de pacientes con ictus isquémico que recibieron tratamiento de reperfusión**

Durante el periodo de estudio (2013 – 2019) se observó un aumento progresivo del número y la proporción de pacientes con ictus isquémico que recibieron tratamientos de reperfusión pertenecientes al área de referencia del HUMS.

En números absolutos, en el 2019 se administraron 1,97 veces más tratamientos de reperusión que en el 2013 y en lo que respecta a la proporción de pacientes con ictus isquémico que recibieron alguno de estos tratamientos, en el 2019 fue 1,76 veces mayor que en el 2013. (Figuras 4.20A y 4.20B).



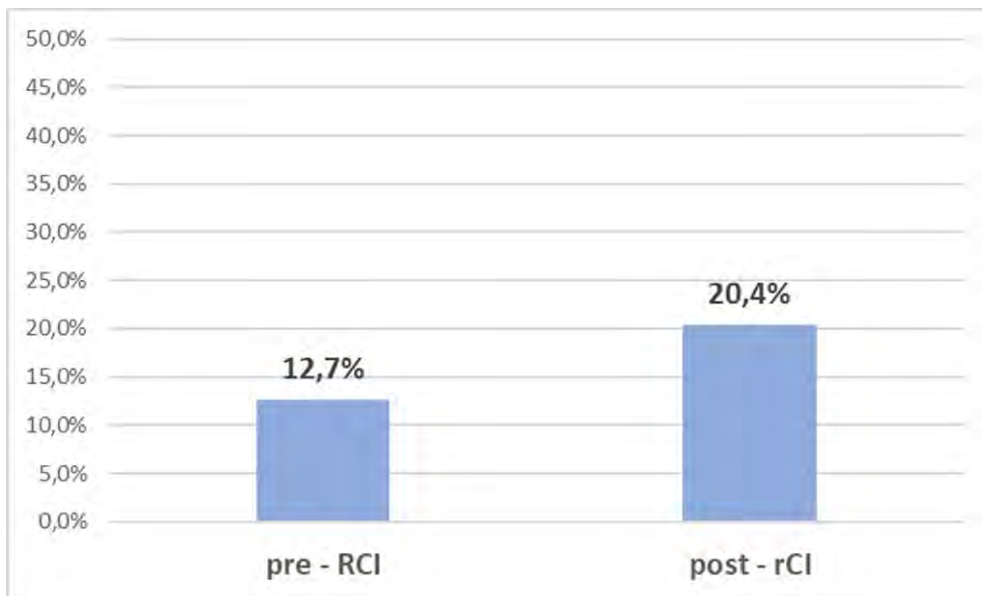
**Figura 4.20A.** Número de pacientes pertenecientes al área de referencia del Hospital Universitario Miguel Servet con ictus isquémico que recibieron tratamientos de reperusión durante el periodo de estudio distribuidos por año.



**Figura 4.20B.** Proporción de pacientes pertenecientes al área de referencia del Hospital Universitario Miguel Servet con ictus isquémico que recibieron tratamientos de reperusión durante el periodo de estudio distribuidos por año.

FBL-iv: fibrinólisis intravenosa, TEV: tratamiento endovascular

Al comparar la tasa de pacientes con ictus isquémico que recibieron tratamientos de reperfusión en ambos grupos de estudio, se observa que en el periodo post - rCI hubo, de forma estadísticamente significativa, una mayor proporción de pacientes tratados en comparación con el periodo pre - rCI (**Figura 4.21 y Tabla 4.3**).



**Figura 4.21.** Proporción de pacientes con ictus isquémico, pertenecientes del área de referencia del Hospital Universitario Miguel Servet, que recibieron tratamientos de reperfusión en cada periodo de estudio.

pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post - rCI: post INTERVENCIÓN

|   | Total           | Pre-rCI         | Post-rCI        | p                |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| <b>Tasa de pacientes que recibieron tratamientos de reperfusión (%)</b> | 491/2932 (16,7) | 176/1387 (12,7) | 315/1545 (20,4) | <b>&lt;0,001</b> |

**Tabla 4.3.** Tabla comparativa de la tasa de pacientes con ictus isquémico, pertenecientes al área de referencia del HUMS, que recibieron tratamientos de reperfusión en ambos periodos de estudio (pre - rCI vs. Post - rCI)

pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post rCI: post INTERVENCIÓN, HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet

#### Tiempos de atención hospitalaria:

##### Tiempo puerta – TC:

La mediana de tiempo puerta – TC fue de 25 minutos en total y en ambos grupos de estudio. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas al realizar el análisis comparativo en base al tipo de tratamiento de reperfusión recibido (FBL-iv o TEV). Conviene especificar que sólo 4 pacientes recibieron TEV en el periodo pre – rCI.

En la **Figura 4.23** puede observarse una representación gráfica en la que aparecen todos los tiempos puerta – TC y la mediana de tiempo puerta – TC por año durante el periodo de estudio (2013 – 2019).

|   | Total (n=491)  | Pre-rCI (n=176)  | Post-rCI (n=315) | p     |
|---|----------------|------------------|------------------|-------|
| <b>Tiempo puerta - TC en minutos , mediana (RIQ)</b>  | 25 (16 - 36)   | 25 (17 - 39)     | 25 (15 - 35)     | 0,258 |
| Tiempo puerta - TC en pacientes con FBL-iv (n = 409)* | 25 (17 - 37)   | 25 (17 - 39)     | 26 (16,8 - 35)   | 0,822 |
| Tiempo puerta - TC en pacientes con TEV (n = 166)^    | 22 (14 - 30,3) | 26 (19,8 - 75,8) | 22 (14 - 30,3)   | 0,307 |

**Tabla 4.4.** Tabla comparativa de los tiempos puerta - TC entre los periodos pre -rCI y post-rCI de forma global y específica para los pacientes que recibieron FBL-iv y para los que recibieron TEV.

TC: Tomografía cerebral, RIQ: rango intercuartílico, FBL-iv: fibrinólisis intravenosa, TEV: tratamiento endovascular, pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post rCI: post INTERVENCIÓN.

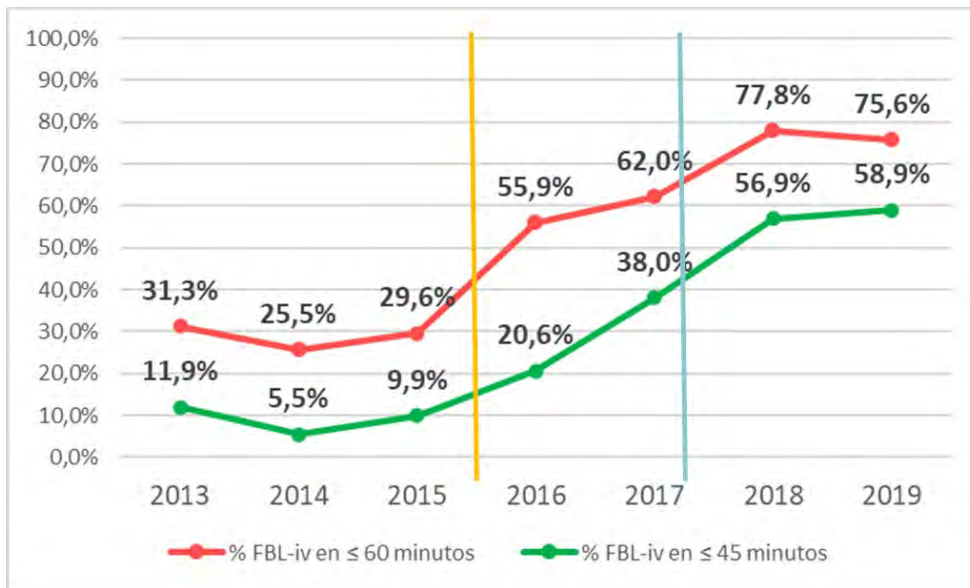
\*De los pacientes que recibieron FBL-iv, 175 lo hicieron en el periodo pre - rCI y 234 en el post rCI

^De los pacientes que recibieron TEV, 4 lo hicieron en el periodo pre - rCI y 162 en el post rCI

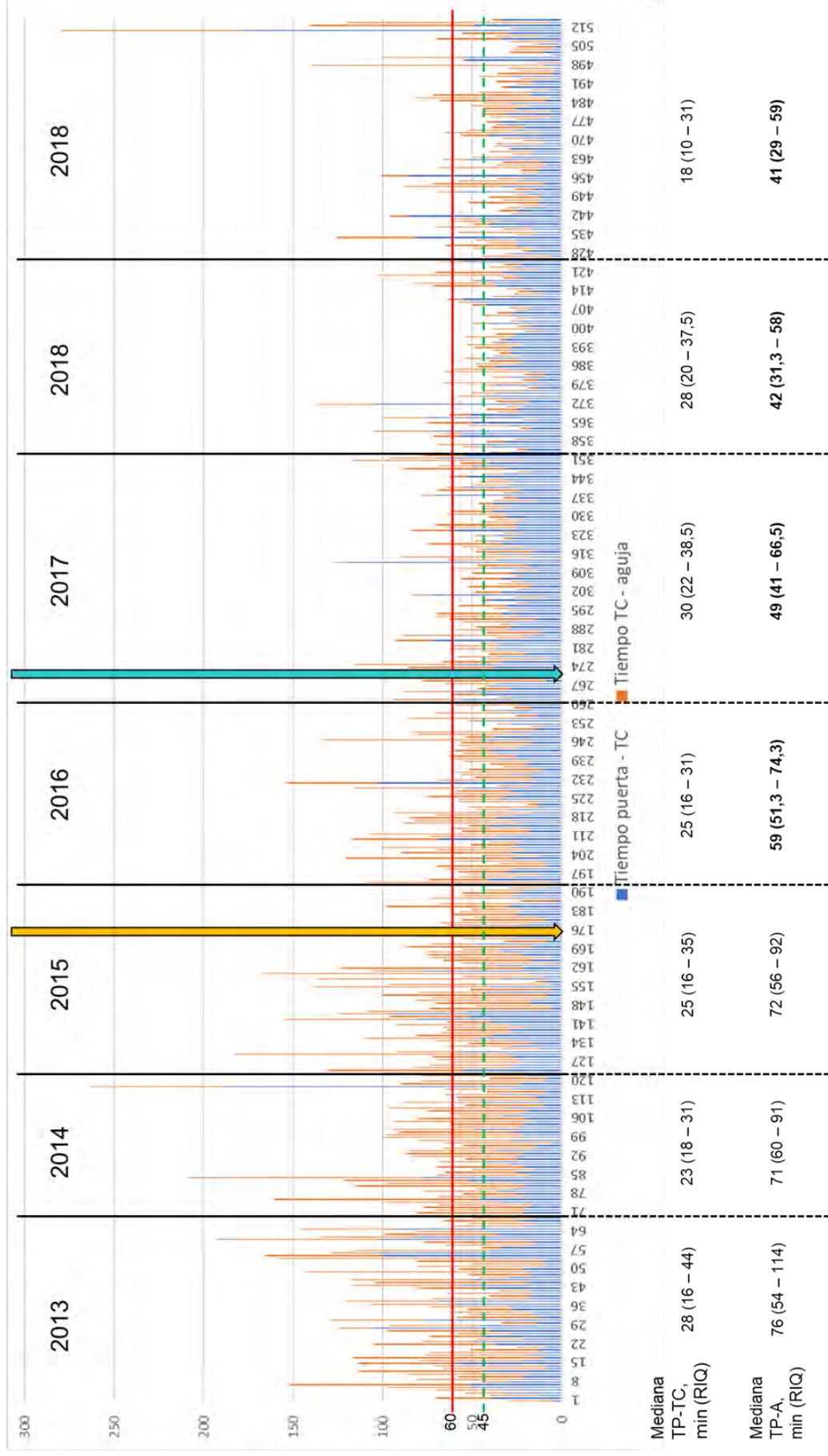
#### Tiempo puerta- aguja:

De los 520 pacientes fibrinolizados en la muestra global, no se pudo recuperar la hora de inicio de FBL-iv en 5 pacientes (0,8%), 3 de ellos en el periodo INTERVENCIÓN y 2 de ellos en el post – rCI (0,5% del total de ambos grupos).

A partir del 2016 se observó un aumento progresivo de la proporción de pacientes fibrinolizados en los primeros 60 y 45 minutos desde su llegada al hospital. En el 2019, estas fueron respectivamente 2,4 y 4,9 veces mayores que en el 2013 (**Figura 4.22**). La mediana de tiempos puerta – aguja también fue disminuyendo a partir del 2016, de modo que en el 2019 fue de 41 minutos (RIQ 29 – 59) frente a los 76 minutos (RIQ 54 – 114) que era en el 2013 (**Figura 4.23**).



**Figura 4.22.** Proporción de pacientes fibrinolizados en 60 minutos o menos y en 45 minutos o menos, distribuidos por año durante el periodo de estudio. La línea naranja marca el fin del periodo pre-rCI y la celeste el inicio del periodo post-rCI



**Figura 4.23.** Gráfica comparativa de los tiempos puerta-TC y puerta - aguja de todos los pacientes incluidos en el estudio, con sus medianas especificadas por año.

La flecha naranja marca el fin del periodo pre-rCI y la celeste el inicio del periodo post-rCI

TC: tomografía computarizada, TP-TC: tiempo puerta - TC, TP-A: tiempo puerta - aguja, RIQ: rango intercuartílico



Al realizar el análisis comparativo entre los grupos del estudio, se observó un menor tiempo puerta – aguja en el grupo post – rCI, así como un mayor porcentaje de pacientes fibrinolizados en los primeros 60 y 45 minutos desde su llegada al hospital respecto al grupo pre – rCI (74 vs. 45 minutos, 26,3% vs. 72,8% y 8,6% vs. 52,2% respectivamente). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en los tres casos ( $p < 0,001$ ) (**Tabla 4.5**).

|  | Total<br>(n=407/409) | Pre-rCI<br>(n=175//175) | Post-rCI<br>(n=232/234) | p                |
|--|----------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
| <b>Tiempo puerta - aguja en minutos, mediana (RIQ)</b>       | 58 (40 - 79)         | 74 (59 - 98)            | 45 (33 - 63)            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Pacientes con tiempos puerta - aguja ≤ 60 minutos (%)</b> | 215 (52,8)           | 46 (26,3)               | 169 (72,8)              | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Pacientes con tiempos puerta - aguja ≤ 45 minutos (%)</b> | 136 (33,4)           | 15 (8,6)                | 121 (52,2)              | <b>&lt;0,001</b> |

**Tabla 4.5.** Tabla comparativa de los tiempos puerta - aguja entre los periodos pre- rCI y post rCI pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post rCI: post INTERVENCIÓN, RIQ: rango intercuartílico.

Al analizar la asociación de las variables estudiadas con obtener tiempos puerta - aguja de 60 minutos o menos, se encontró una relación estadísticamente significativa con el hecho de ser traído por el 061 y las etiologías “pequeño vaso” y “otras causas”, según clasificación TOAST. También hubo una asociación estadísticamente significativa, pero con una menor probabilidad de obtener tiempos puerta – aguja de 60 minutos o menos, con el presentar un ictus de hora de inicio desconocida y la etiología indeterminada según clasificación TOAST (**Tabla 4.6**).

En cuanto a la asociación de las variables estudiadas con obtener tiempos puerta - aguja de 45 minutos o menos, se encontró una relación estadísticamente significativa con el hecho de ser traído por el 061, tener una expresión clínica de TACI según clasificación OCSP, puntuar más de 15 en la escala NIHSS y la etiología otras causas según clasificación TOAST. También hubo una asociación estadísticamente significativa, pero con una menor probabilidad de obtener tiempos puerta – aguja de 45 minutos o menos, con puntuar  $> 8$  en la escala ASPECTS y la etiología indeterminada según clasificación TOAST (**Tabla 4.6**).

|                                    | TP-A < 60 min (%) |                   |                  | TP-A < 45 min (%) |                    |                  |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|
|                                    |                   | OR (IC 95%)       | p                |                   | OR (IC 95%)        | p                |
| Edad mayor de 80 años              | 88 (55)           | 1,1 (0,77 - 1,70) | 0,503            | 54 (33,8)         | 1,0 (0,67 - 1,54)  | 0,953            |
| Sexo masculino                     | 102 (50,2)        | 1,2 (0,84 - 1,83) | 0,278            | 66 (32,5)         | 1,1 (0,73 - 1,66)  | 0,65             |
| Factores de riesgo vascular        |                   |                   |                  |                   |                    |                  |
| Hipertensión arterial              | 149 (53,4)        | 1,1 (0,70 - 1,61) | 0,783            | 94 (33,7)         | 1,02 (0,65 - 1,58) | 0,943            |
| Diabetes mellitus                  | 58 (54,7)         | 1,1 (0,70 - 1,72) | 0,67             | 39 (36,8)         | 1,2 (0,76 - 1,92)  | 0,415            |
| Dislipidemia                       | 98 (55,7)         | 1,2 (0,82 - 1,80) | 0,334            | 59 (33,5)         | 1,0 (0,66 - 1,51)  | 0,983            |
| Fibrilación auricular              | 68 (53,1)         | 1,0 (0,67 - 1,54) | 0,96             | 40 (31,3)         | 0,9 (0,55 - 1,34)  | 0,501            |
| Ictus previo                       | 44 (62,0)         | 1,6 (0,93 - 2,64) | 0,093            | 31 (43,7)         | 1,7 (1,01 - 2,85)  | 0,053            |
| Enfermedad coronaria previa        | 31 (50)           | 0,9 (0,51 - 1,49) | 0,614            | 22 (35,5)         | 1,1 (0,63 - 1,95)  | 0,73             |
| Enfermedad vascular periférica     | 14 (63,6)         | 1,6 (0,65 - 3,89) | 0,301            | 9 (40,9)          | 1,4 (0,58 - 3,35)  | 0,454            |
| Tabaquismo                         | 30 (60)           | 1,3 (0,76 - 2,53) | 0,295            | 20 (40)           | 1,4 (0,75 - 2,52)  | 0,305            |
| Enolismo                           | 11 (68,8)         | 2,0 (0,69 - 5,88) | 0,214            | 5 (31,3)          | 0,9 (0,31 - 2,63)  | 0,841            |
| mRS previo de 0 - 1                | 169 (51,2)        | 0,7 (0,42 - 1,14) | 0,15             | 110 (33,3)        | 1,3 (0,88 - 2,03)  | 0,829            |
| Hora de inicio desconocida         | 6 (28,6)          | 0,3 (0,13 - 0,89) | <b>0,022</b>     | 3 (14,3)          | 0,3 (0,09 - 1,09)  | 0,055            |
| Horario de guardia                 | 158 (54,1)        | 1,2 (0,77 - 1,81) | 0,453            | 101 (34,6)        | 1,2 (0,74 - 1,86)  | 0,493            |
| Urgencias 061                      | 148 (64,9)        | 3,1 (2,04 - 4,61) | <b>&lt;0,001</b> | 106 (46,5)        | 4,3 (2,68 - 6,86)  | <b>&lt;0,001</b> |
| NIHSS > 15                         | 69 (59,5)         | 1,4 (0,94 - 2,24) | 0,095            | 50 (43,1)         | 1,7 (1,14 - 2,79)  | <b>0,01</b>      |
| Tipo de ictus (clasificación OCSF) |                   |                   |                  |                   |                    |                  |
| TACI                               | 100 (59,9)        | 1,6 (1,08 - 2,40) | 0,19             | 71 (42,5)         | 1,9 (1,29 - 2,98)  | <b>0,001</b>     |
| PACI                               | 74 (47,4)         | 0,7 (0,47 - 1,04) | 0,08             | 43 (27,6)         | 0,64 (0,41 - 0,99) | 0,052            |
| LACI                               | 21 (61,8)         | 1,5 (0,72 - 3,05) | 0,282            | 11 (32,4)         | 0,9 (0,45 - 1,99)  | 0,874            |
| POCI                               | 21 (41,2)         | 0,6 (0,32 - 1,06) | 0,072            | 12 (23,5)         | 0,6 (0,29 - 1,13)  | 0,104            |
| ASPECTS                            |                   |                   |                  |                   |                    |                  |
| 9 - 10                             | 155 (53,3)        | 0,7 (0,43 - 1,28) | 0,279            | 94 (32,3)         | 0,5 (0,31 - 0,93)  | <b>0,024</b>     |
| Etiología del ictus (TOAST)        |                   |                   |                  |                   |                    |                  |
| Ateroesclerosis de gran vaso       | 15 (48,4)         | 0,8 (0,39 - 1,71) | 0,597            | 12 (38,7)         | 1,3 (0,60 - 2,71)  | 0,529            |
| Cardioembólico                     | 79 (58,5)         | 1,4 (0,92 - 2,12) | 0,112            | 53 (39,3)         | 1,5 (0,95 - 2,24)  | 0,088            |
| Pequeño vaso                       | 18 (75,0)         | 2,8 (1,10 - 7,25) | <b>0,026</b>     | 11 (45,8)         | 1,7 (0,76 - 3,98)  | 0,19             |
| Otras causas                       | 12 (80,0)         | 13,34)            | <b>0,032</b>     | 9 (60,0)          | 3,1 (1,08 - 8,91)  | <b>0,027</b>     |
| Causa indeterminada                | 92 (45,3)         | 0,5 (0,37 - 0,80) | <b>0,002</b>     | 52 (25,6)         | 0,5 (0,32 - 0,74)  | <b>0,001</b>     |

**Tabla 4.6.** Asociación de las distintas características, descritas en los grupos de estudio, con tiempos puerta - aguja  $\leq 60$  y  $\leq 45$  minutos

TP-A: tiempo puerta – aguja, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, mRS: escala modificada de Rankin, OCSF: Oxfordshire Community Stroke Project, TACI: infarto completo de circulación anterior, PACI: infarto parcial de circulación anterior, LACI: infarto lacunar, POCI: infarto de circulación posterior, ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, IC: intervalo de confianza.

Al realizar el análisis multivariante, ajustando el modelo estadístico en base a las variables asociadas de forma significativa con un tiempo puerta – aguja de 60 minutos

o menos y a aquellas que presentaban una distribución diferente entre ambos grupos de estudio, se obtuvo que el ser atendido en el periodo post – rCI estuvo independientemente asociado con tener un tiempo puerta – aguja menor o igual a 60 minutos (OR 8,61; IC 95% 5,06 – 14,64; p <0,001) (**Tabla 4.7**).

|   | OR          | IC 95%         | p                |
|---|-------------|----------------|------------------|
| <b>Periodo post intervención (post - rCI)</b> | <b>8,61</b> | (5,06 - 14,64) | <b>&lt;0,001</b> |
| Dislipidemia                                  | 0,81        | (0,49 - 1,36)  | 0,427            |
| Tabaquismo                                    | 1,02        | (0,47 - 2,24)  | 0,957            |
| <b>Hora de inicio conocido</b>                | <b>5,67</b> | (1,89 - 17,04) | <b>0,002</b>     |
| ASPECTS 9 - 10                                | 1,09        | (0,55 - 2,16)  | 0,811            |
| <b>Traído por el 061</b>                      | <b>1,92</b> | (1,13 - 3,25)  | <b>0,015</b>     |
| TACI (OCSP)                                   | 1,51        | (0,87 - 2,62)  | 0,146            |
| pequeño vaso (TOAST)                          | 1,93        | (0,63 - 5,92)  | 0,251            |
| otras causas (TOAST)                          | 9,34        | (0,97 - 90,51) | 0,054            |
| indeterminado (TOAST)                         | 0,83        | (0,49 - 1,41)  | 0,486            |

**Tabla 4.7.** Análisis multivariante de las variables asociadas a tiempos puerta - aguja de 60 minutos o menos.

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project, TACI: infarto completo de circulación anterior, TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

El mismo resultado se obtuvo al realizar el mismo análisis estadístico multivariante para obtener un tiempo puerta – aguja menor o igual a 45 minutos (OR 12,02; IC 95% 6,29 – 22,99; p <0,001) (**Tabla 4.8**)

|   | OR           | IC 95%         | p                |
|---|--------------|----------------|------------------|
| <b>Periodo post intervención (post - rCI)</b> | <b>12,02</b> | (6,29 - 22,99) | <b>&lt;0,001</b> |
| Dislipidemia                                  | 0,59         | (0,34 - 1,03)  | 0,062            |
| Tabaquismo                                    | 1,024        | (0,45 - 2,32)  | 0,955            |
| <b>Hora de inicio conocido</b>                | <b>6,7</b>   | (1,66 - 27,07) | <b>0,008</b>     |
| ASPECTS 9 - 10                                | 0,703        | (0,35 - 1,42)  | 0,327            |
| <b>Traído por el 061</b>                      | <b>2,522</b> | (1,38 - 4,60)  | <b>0,003</b>     |
| TACI (OCSP)                                   | 1,508        | (0,74 - 3,09)  | 0,262            |
| otras causas (TOAST)                          | 4,608        | (0,73 - 28,95) | 0,103            |
| <b>indeterminado (TOAST)</b>                  | <b>0,546</b> | (0,32 - 0,94)  | <b>0,03</b>      |
| NIHSS > 15                                    | 1,092        | (0,52 - 2,29)  | 0,817            |

**Tabla 4.8.** Análisis multivariante de las variables asociadas a tiempos puerta - aguja de 45 minutos o menos.

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project, TACI: infarto completo de circulación anterior, TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

Al realizar un análisis de regresión lineal múltiple en cuanto a factores predictores de mejores tiempos puerta – aguja, se observa que ser atendido en el periodo post – rCI estuvo asociado a ser atendido 30,09 minutos más rápido, en comparación con el periodo pre – rCI (**Tabla 4.9**).

|                                      | B      | IC 95%          | t     | p              |
|--------------------------------------|--------|-----------------|-------|----------------|
| Periodo de Intervención (post - rCI) | -30,09 | -36,50 a -23,68 | -9,23 | < <b>0,001</b> |
| Hora de inicio conocido              | -27,16 | -41,35 a 12,97  | -3,8  | < <b>0,001</b> |
| Traído por el 061                    | -13,53 | -19,84 a -7,22  | -4,2  | < <b>0,001</b> |

**Tabla 4.9:** Resultado del análisis de regresión lineal múltiple por pasos para predictores de menores tiempos puerta - aguja\*

F = 46,127; p <0,001. R2 ajustado = 0,251; FIV entre 1,04 y 1,11

\*Las variables introducidas en el modelo fueron las que demostraron una asociación significativa con TPA ≤ 45 minutos

IC: intervalo de confianza, FIV: factor de varianza inflada, TPA: tiempo puerta - aguja

A continuación, se detallan los resultados de los análisis multivariantes para obtener tiempos puerta – aguja menores o iguales a 60 minutos (**Tabla 4.10**) y menores o iguales a 45 minutos (**Tabla 4.11**) en cada uno de los periodos de estudio (pre – rCI y post rCI).

|                         | Análisis bivalente |        | OR   | Análisis multivariante |                |
|-------------------------|--------------------|--------|------|------------------------|----------------|
|                         | n (%)              | p      |      | IC 95%                 | p              |
| pre - rCI               |                    |        |      |                        |                |
| Traído por 061          | 26 (35,6)          | 0,024  | 1,68 | 0,82 - 3,45            | 0,155          |
| Antecedente de FA       | 23 (38,3)          | 0,012  | 2,23 | 1,09 - 4,58            | <b>0,029</b>   |
| Pequeño vaso (TOAST)    | 4 (66,7)           | 0,044  | 3,58 | 0,58 - 22,15           | 0,17           |
| Indeterminado (TOAST)   | 16 (17,8)          | 0,006  | 0,45 | 0,22 - 0,94            | <b>0,033</b>   |
| post - rCI              |                    |        |      |                        |                |
| Traído por 061          | 122 (78,7)         | 0,005  | 1,87 | 0,97 - 3,61            | 0,064          |
| TACI (OCSP)             | 76 (80,9)          | 0,024  | 1,7  | 0,85 - 3,39            | 0,135          |
| Hora de inicio conocido | 163 (76,9)         | <0,001 | 6,49 | 2,3 - 18,31            | < <b>0,001</b> |

**Tabla 4.10:** Factores asociados a tiempos puerta - aguja de 60 minutos o menos por periodo de estudio (pre - rCI y post - rCI)

pre - rCI: periodo pre - INTERVENCIÓN, post - rCI: periodo post - INTERVENCIÓN, OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project, TACI: infarto completo de circulación anterior, TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, FA: fibrilación auricular, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

|                         | Análisis bivariante |         | Análisis multivariante |              |              |
|-------------------------|---------------------|---------|------------------------|--------------|--------------|
|                         | n (%)               | p       | OR                     | IC 95%       | p            |
| pre - rCI               |                     |         |                        |              |              |
| Ictus previo            | 6 (19,4)            | 0,029   | 2,13                   | 0,65 - 6,96  | 0,211        |
| TACI (OCSP)             | 11 (15,1)           | 0,031   | 4,37                   | 1,14 - 16,78 | <b>0,032</b> |
| indeterminado (TOAST)   | 3 (3,3)             | 0,008   | 0,28                   | 0,07 - 1,06  | 0,06         |
| post - rCI              |                     |         |                        |              |              |
| Traído por O61          | 96 (61,9)           | < 0,001 | 2,67                   | 1,41 - 5,03  | <b>0,002</b> |
| NIHSS > 15              | 43 (65,2)           | 0,012   | 1,48                   | 0,65 - 3,35  | 0,351        |
| TACI (OCSP)             | 60 (63,8)           | 0,003   | 1,3                    | 0,62 - 2,74  | 0,492        |
| Indeterminado (TOAST)   | 49 (43,4)           | 0,009   | 0,59                   | 0,34 - 1,04  | 0,069        |
| Hora de inicio conocido | 118 (55,7)          | 0,001   | 5,9                    | 1,58 - 22,07 | <b>0,008</b> |

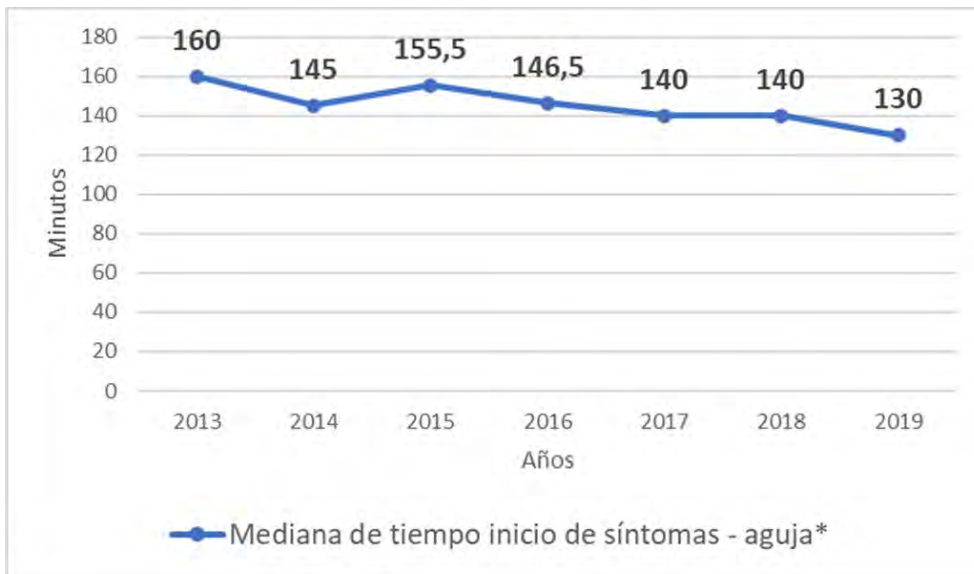
**Tabla 4.11:** Factores asociados a tiempos puerta - aguja de 45 minutos o menos por periodo de estudio (pre - rCI y post - rCI)

pre - rCI: periodo pre - INTERVENCIÓN, post - rCI: periodo post - INTERVENCIÓN, , OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project, TACI: infarto completo de circulación anterior, TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, OR: odds ratio, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, IC: intervalo de confianza

#### Tiempo inicio de síntomas – aguja

De los 483 pacientes con hora de inicio de los síntomas conocida que recibieron FBL - iv, se pudo determinar el tiempo inicio de los síntomas – aguja en 477 pacientes. Dos pacientes en el periodo pre – rCI y uno en el post – rCI no tenían registrada la hora de inicio de los síntomas. Dos pacientes del periodo post – rCI y uno en el de la INTERVENCIÓN no tenían registrada la hora de inicio de la FBL – iv (en total un porcentaje de pérdida del 1,2% del global de la muestra y un 1,3% del total de ambos grupos).

En la **Figura 4.24.** se puede observar que hubo un descenso progresivo en las medianas de los tiempos inicio de síntomas – aguja durante el periodo de estudio a partir del 2016.



**Figura 4.24.** Mediana de tiempos desde el inicio de síntomas hasta la administración de la FBL - iv por año durante el periodo de estudio.

\*Ictus isquémicos con hora de inicio conocida

La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la administración de FBL-iv fue significativamente menor en el grupo post – rCI, con un mayor porcentaje de pacientes que recibieron FBL-iv en la primera hora y media de iniciados los síntomas respecto al grupo pre – rCI (**Tabla 4.12**).

|  | Total<br>(n=383/388)* | Pre-rCI<br>(n=172/174) | Post-rCI<br>(n=211/214) | p                |
|--|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| <b>Tiempo inicio de síntomas - aguja, mediana (RIQ)</b>                                  | 148 (108,5 - 190)     | 156,5 (130 - 195,5)    | 135 (92 - 187)          | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Pacientes fibrinolizados en los primeros 90 minutos de iniciados los síntomas (%)</b> | 58 (15,1)             | 6 (3,5)                | 52 (24,6)               | <b>&lt;0,001</b> |

**Tabla 4.12.** Tabla comparativa de los tiempos inicio de síntomas - aguja entre los periodos pre - rCI y post – CI

pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post rCI: post INTERVENCIÓN, RIQ: rango intercuartílico.

\*Para este análisis sólo se tomó en cuenta los pacientes con hora de inicio de síntomas conocida

Al analizar la asociación de las variables estudiadas con obtener tiempos inicio de síntomas - aguja de 90 minutos o menos (en los pacientes de hora de inicio conocida), se encontró una relación estadísticamente significativa con el hecho de ser traído por el 061, puntuar más de 15 en la escala NIHSS, puntuar 0 a 1 en la escala mRS (excelente situación funcional previa al ictus) y tener una expresión clínica de TACI

según clasificación OCSP. También hubo una asociación estadísticamente significativa, pero con una menor probabilidad de obtener tiempos inicio de síntomas - aguja de 90 minutos o menos, con una expresión clínica de PACI según clasificación OCSP y la etiología indeterminada según clasificación TOAST (**Tabla 4.13**).

|                                    | TIS-A ≤ 90 min<br>(%) | OR (IC 95%)        | p                 |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|
| Edad mayor de 80 años              | 19 (12,8)             | 0,54 (0,31 - 0,94) | 0,297             |
| Sexo masculino                     | 28 (14,5)             | 0,88 (0,53 - 1,47) | 0,726             |
| Factores de riesgo vascular        |                       |                    |                   |
| Hipertensión arterial              | 37 (14,3)             | 0,98 (0,57 - 1,68) | 0,498             |
| Diabetes mellitus                  | 13 (13,1)             | 0,80 (0,43 - 1,48) | 0,517             |
| Dislipidemia                       | 29 (17,4)             | 1,26 (0,76 - 2,11) | 0,286             |
| Fibrilación auricular              | 16 (13,3)             | 0,78 (0,44 - 1,37) | 0,504             |
| Ictus previo                       | 13 (20,3)             | 1,34 (0,71 - 2,56) | 0,206             |
| Enfermedad coronaria previa        | 12 (20,0)             | 1,40 (0,72 - 2,72) | 0,253             |
| Enfermedad vascular periférica     | 5 (23,8)              | 1,69 (0,61 - 4,72) | 0,341             |
| Tabaquismo                         | 9 (19,6)              | 1,40 (0,67 - 2,94) | 0,372             |
| Enolismo                           | 4 (26,7)              | 2,2 (0,77 - 6,31)  | 0,259             |
| mRS previo de 0 - 1                | 53 (17,3)             | 3,8 (1,50 - 9,80)  | <b>0,02</b>       |
| Horario de guardia                 | 44 (16,1)             | 1,29 (0,71 - 2,32) | 0,428             |
| Urgencias 061                      | 48 (22,1)             | 2,93 (1,60 - 5,37) | <b>&lt; 0,001</b> |
| NIHSS > 15                         | 27 (25,0)             | 2,10 (1,25 - 3,54) | <b>0,001</b>      |
| Tipo de ictus (clasificación OCSP) |                       |                    |                   |
| TACI                               | 33 (20,9)             | 1,81 (1,08 - 3,02) | <b>0,009</b>      |
| PACI                               | 15 (10,3)             | 0,66 (0,38 - 1,14) | <b>0,037</b>      |
| LACI                               | 4 (12,9)              | 0,66 (0,23 - 1,91) | 0,717             |
| POCI                               | 6 (12,5)              | 0,77 (0,32 - 1,88) | 0,585             |
| ASPECTS 9 - 10                     | 42 (15,2)             | 1,15 (0,57 - 2,32) | 0,691             |
| Etiología del ictus (TOAST)        |                       |                    |                   |
| Ateroesclerosis de gran vaso       | 2 (6,9)               | 0,70 (0,24 - 2,04) | 0,282             |
| Cardioembólico                     | 26 (20)               | 1,34 (0,80 - 2,24) | 0,057             |
| Pequeño vaso                       | 5 (20,8)              | 1,31 (0,48 - 3,56) | 0,385             |
| Otras causas                       | 5 (33,3)              | 2,20 (0,77 - 6,31) | 0,06              |
| Causa indeterminada                | 20 (10,8)             | 0,66 (0,39 - 1,12) | <b>0,022</b>      |

**Tabla 4.13.** Asociación de las distintas características, descritas en los grupos de estudio, con tiempos inicio de síntomas - aguja ≤ 90 minutos en pacientes con ictus de hora de inicio conocida

TIS - A: tiempo inicio de síntomas - aguja, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, mRS: escala modificada de Rankin, OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project, TACI: infarto completo de circulación anterior, PACI: infarto parcial de circulación anterior, LACI: infarto lacunar, POCI: infarto de circulación posterior, ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, IC: intervalo de confianza.

Al realizar el análisis multivariante, ajustando el modelo estadístico en base a las variables asociadas de forma significativa con un tiempo inicio de síntomas – aguja de 90 minutos o menos en pacientes con ictus isquémico de hora de inicio conocida y a aquellas que presentaban una distribución diferente entre ambos grupos de estudio, se obtuvo que el ser atendido en el periodo post – rCI estuvo independientemente asociado con tener un tiempo inicio de síntomas – aguja menor o igual a 90 minutos (OR 9,68; IC 95% 3,80 – 24,64; p <0,001) (**Tabla 4.14**).

|  | OR          | IC 95%         | p                 |
|--|-------------|----------------|-------------------|
| Periodo post intervención (post - rCI) indeterminado (TOAST) | <b>9,68</b> | (3,80 - 24,64) | <b>&lt; 0,001</b> |
| TACI (OCSP)  | 0,59        | (0,30 - 1,15)  | 0,119             |
| PACI (OCSP)  | 1,16        | (0,42 - 3,26)  | 0,773             |
| PACI (OCSP)  | 1,10        | (0,43 - 2,82)  | 0,848             |
| mRS previo 0 o 1   | <b>4,29</b> | (1,54 - 11,97) | <b>0,005</b>      |
| NIHSS > 15   | <b>2,88</b> | (1,20 - 6,93)  | <b>0,018</b>      |
| Traído por el 061  | <b>2,33</b> | (1,02 - 5,33)  | <b>0,045</b>      |
| Dislipidemia   | 1,06        | (0,56 - 2,0)   | 0,869             |
| Tabaquismo   | 1,30        | (0,53 - 3,21)  | 0,565             |

**Tabla 4.14.** Análisis multivariante de las variables asociadas a tiempos inicio de síntomas - aguja de 90 minutos o menos en pacientes con ictus de hora de inicio conocida

TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project, TACI: infarto completo de circulación anterior, PACI: infarto parcial de circulación anterior, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

## Indicadores de impacto en salud

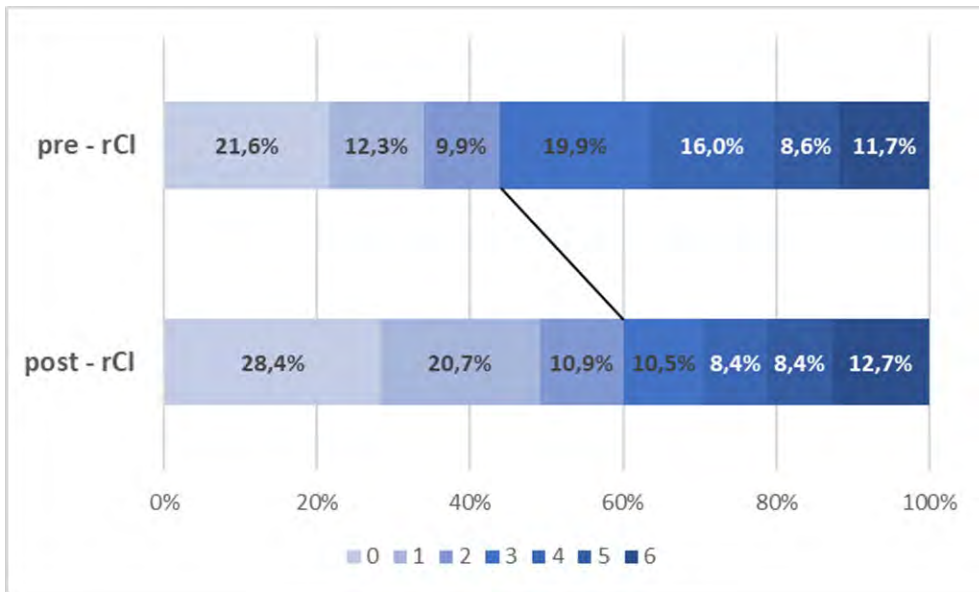
### Pronóstico funcional a tres meses:

Como ya se explicó en el apartado de Material y Métodos, para determinar la situación funcional a tres meses entre los grupos a estudio, se analizaron aquellos pacientes que previamente al ictus, no tuviesen peor situación funcional que la variable resultado. En las fuentes consultadas, no estaba registrado el mRS a tres meses en 6 pacientes de los 443 pacientes que puntuaban mRS 0 – 2 previo al ictus (1,4%), Y en cuanto a los 404 pacientes con mRS previo de 0 – 1, fueron 4 los perdidos durante el seguimiento (0,99%).

Los pacientes con ictus isquémico que contaban con una buena situación funcional previa (mRS 0 – 2) y recibieron algún tratamiento de reperfusión en el periodo post – rCI, tuvieron un mayor porcentaje de puntuaciones 0 a 2 en la escala mRS a tres



meses, en comparación con los tratados en el periodo pre – rCI (43,8% vs. 60%, p = 0,001) (Figura 4.25 y Tabla 4.15).



**Figura 4.25.** Gráfica comparativa de la situación funcional (puntuación en la escala mRS) a tres meses entre los pacientes tratados en el periodo pre – rCI y el post – rCI con una buena situación funcional (mRS 0 – 2) previa al ictus.

pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post - rCI: post INTERVENCIÓN, mRS: escala modificada de Rankin.

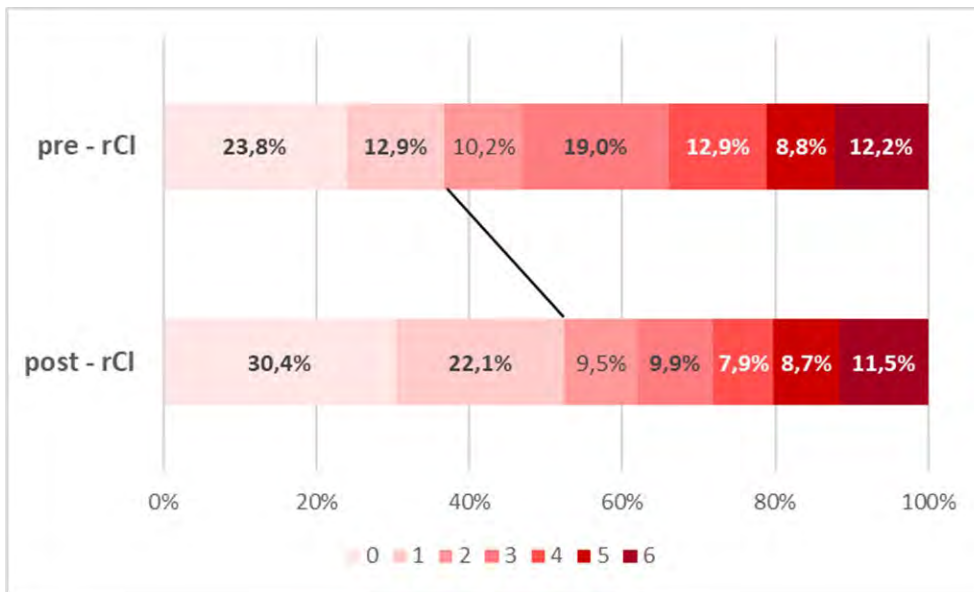
|                                   | Total<br>(n=437/443)* | Pre-rCI<br>(n=162/164) | Post-rCI<br>(n=275/279) | p            |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|--------------|
| <b>mRS 0 – 2 a tres meses (%)</b> | 236 (54)              | 71 (43,8)              | 165 (60)                | <b>0,001</b> |

**Tabla 4.15.** Tabla comparativa en relación con tener una excelente situación funcional (mRS 0 - 2) a 3 meses

pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post rCI: post INTERVENCIÓN, mRS: escala modificada de Rankin

\*En análisis parte del número total de pacientes con un mRS previo al ictus isquémico de 0, 1 ó 2

También se observó un mayor porcentaje de pacientes con una excelente situación funcional a tres meses (mRS 0 – 1) en aquellos tratados durante el periodo post – rCI y que no tuvieran puntuaciones mayores a 1 en la escala mRS previo al ictus (Figura 4.26 y Tabla 4.16).



**Figura 4.26.** Gráfica comparativa de la situación funcional (puntuación en la escala mRS) a tres meses entre los pacientes tratados en el periodo pre – rCI y el post – rCI con una excelente situación funcional (mRS 0 – 1) previa al ictus.

pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post - rCI: post INTERVENCIÓN, mRS: escala modificada de Rankin.

|                                   | Total<br>(n=400/404)* | Pre-rCI<br>(n=147/148) | Post-rCI<br>(n=253/256) | p            |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|--------------|
| <b>mRS 0 – 1 a tres meses (%)</b> | 187 (46,8)            | 54 (36,7)              | 133 (52,6)              | <b>0,002</b> |

**Tabla 4.16.** Tabla comparativa en relación con tener una excelente situación funcional (mRS 0 - 1) a 3 meses

pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post rCI: post INTERVENCIÓN, mRS: escala modificada de Rankin

\*En análisis parte del número total de pacientes con un mRS previo al ictus isquémico de 0 ó 1

Al analizar la asociación de las variables estudiadas con obtener un mRS menor o igual a 2 a los tres meses (en pacientes con una buena situación funcional previa), se encontró una relación estadísticamente significativa con puntuar > 8 en la escala ASPECTS, las etiologías “pequeño vaso” e “indeterminado” según clasificación TOAST y el no tener un TACI, según clasificación OCSP. Tener más de 80 años, el sexo masculino, ser traído por el 061, puntuar más de 15 en la escala NIHSS, tener un TACI según clasificación OCSP y la etiología cardioembólica según clasificación TOAST, tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la probabilidad de obtener una puntuación mayor de 2 en la escala mRS a tres meses (dependencia funcional) (Tabla 4.17).

En cuanto a la asociación de las variables estudiadas, con obtener una puntuación menor o igual a 1 en la escala mRS a los tres meses (en pacientes con una excelente situación funcional previa), se encontró una relación estadísticamente significativa con puntuar > 8 en la escala ASPECTS, la etiología indeterminada según clasificación TOAST y el tener un PACI según clasificación OCSP. Hubo una asociación estadísticamente significativa, con la probabilidad de tener un peor pronóstico funcional a tres meses (mRS > 1) en aquellos pacientes mayores 80 años, de sexo masculino, traídos por el 061, con puntuaciones mayores de 15 en la escala NIHSS y expresión clínica de TACI según clasificación OCSP (**Tabla 4.17**).

|                                    | mRS ≤ 1 a tres meses |                    |         | mRS ≤ 2 a tres meses |                    |         |
|------------------------------------|----------------------|--------------------|---------|----------------------|--------------------|---------|
|                                    |                      | OR (IC 95%)        | p       |                      | OR (IC 95%)        | p       |
| Edad mayor de 80 años              | 40 (31,7)            | 0,40 (0,26 - 0,63) | < 0,001 | 60 (39,7)<br>131     | 0,41 (0,28 - 0,62) | < 0,001 |
| Sexo masculino                     | 107 (52,2)           | 0,64 (0,43 - 0,95) | 0,025   | (58,7)               | 0,68 (0,46 - 0,99) | 0,042   |
| Factores de riesgo vascular        |                      |                    |         |                      |                    |         |
|                                    |                      |                    |         | 170                  |                    |         |
| Hipertensión arterial              | 133 (48,0)           | 1,18 (0,77 - 1,81) | 0,447   | (56,1)               | 1,32 (0,88 - 1,98) | 0,185   |
| Diabetes mellitus                  | 56 (52,3)            | 1,36 (0,87 - 2,12) | 0,176   | 68 (56,2)<br>116     | 1,13 (0,74 - 1,72) | 0,569   |
| Dislipidemia                       | 91 (48,4)            | 1,13 (0,77 - 1,68) | 0,532   | (56,0)               | 1,17 (0,80 - 1,70) | 0,418   |
| Fibrilación auricular              | 65 (46,4)            | 0,98 (0,65 - 1,48) | 0,925   | 80 (53)              | 0,94 (0,63 - 1,39) | 0,755   |
| Ictus previo                       | 37 (45,1)            | 0,92 (0,57 - 1,50) | 0,74    | 48 (55,8)            | 1,10 (0,68 - 1,76) | 0,707   |
| Enfermedad coronaria previa        | 31 (50,8)            | 1,21 (0,70 - 2,09) | 0,489   | 38 (53,5)            | 0,98 (0,59 - 1,63) | 0,929   |
| Enfermedad vascular periférica     | 12 (50,0)            | 1,15 (0,50 - 2,62) | 0,742   | 15 (51,7)            | 0,91 (0,43 - 1,93) | 0,799   |
| Tabaquismo                         | 32 (57,1)            | 1,63 (0,92 - 2,88) | 0,093   | 36 (60,0)            | 1,33 (0,76 - 2,31) | 0,316   |
| Enolismo                           | 9 (52,9)             | 1,30 (0,49 - 3,43) | 0,601   | 9 (52,9)             | 0,96 (0,36 - 2,53) | 0,928   |
| Hora de inicio desconocida         | 10 (31,3)            | 0,49 (0,23 - 1,07) | 0,067   | 14 (42,4)<br>171     | 0,60 (0,30 - 1,24) | 0,165   |
| Horario de guardia                 | 132 (45,7)           | 0,86 (0,55 - 1,33) | 0,487   | (54,3)<br>133        | 1,04 (0,69 - 1,58) | 0,85    |
| Urgencias 061                      | 103 (42,4)           | 0,63 (0,42 - 0,94) | 0,025   | (50,2)               | 0,68 (0,46 - 0,99) | 0,049   |
| NIHSS > 15                         | 32 (24,2)            | 0,23 (0,15 - 0,37) | < 0,001 | 40 (27,8)            | 0,19 (0,12 - 0,30) | < 0,001 |
| Tipo de ictus (clasificación OCSP) |                      |                    |         |                      |                    |         |
|                                    |                      |                    |         |                      |                    | <       |
| TACI                               | 53 (30,1)            | 0,29 (0,19 - 0,44) | < 0,001 | 67 (34,5)<br>111     | 0,23 (0,15 - 0,35) | 0,001   |
| PACI                               | 86 (61,0)            | 2,45 (1,61 - 3,73) | < 0,001 | (69,4)               | 2,76 (1,83 - 4,16) | 0,001   |
| LACI                               | 19 (57,6)            | 1,61 (0,78 - 3,30) | 0,193   | 24 (72,7)            | 2,42 (1,10 - 5,32) | 0,025   |
| POCI                               | 29 (58,0)            | 1,68 (0,92 - 3,06) | 0,088   | 34 (68,0)<br>167     | 1,95 (1,04 - 3,64) | 0,035   |
| ASPECTS 9 - 10                     | 132 (49,6)           | 2,20 (1,31 - 3,70) | 0,003   | (57,0)               | 2,23 (1,39 - 3,60) | 0,001   |
| Etiología del ictus (TOAST)        |                      |                    |         |                      |                    |         |
| Aterosclerosis de gran vaso        | 12 (33,3)            | 0,54 (0,26 - 1,11) | 0,091   | 18 (47,4)            | 0,75 (0,38 - 1,46) | 0,39    |
| Cardioembólico                     | 59 (40,7)            | 0,68 (0,45 - 1,03) | 0,067   | 73 (45,1)            | 0,56 (0,38 - 0,83) | 0,004   |
| Pequeño vaso                       | 15 (62,5)            | 1,97 (0,84 - 4,63) | 0,111   | 19 (79,2)            | 3,43 (1,26 - 9,37) | 0,011   |
| Otras causas                       | 8 (44,4)             | 0,91 (0,35 - 2,35) | 0,841   | 10 (55,6)<br>116     | 1,07 (0,41 - 2,76) | 0,893   |
| Causa indeterminada                | 93 (52,5)            | 1,52 (1,02 - 2,26) | 0,039   | (59,5)               | 1,49 (1,02 - 2,19) | 0,039   |

**Tabla 4.17.** Asociación de las distintas características, descritas en los grupos de estudio, con la situación funcional a tres meses (mRS ≤ 1 y mRS ≤ 2)

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, mRS: escala modificada de Rankin, OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project, TACI: infarto completo de circulación anterior, PACI: infarto parcial de circulación anterior, LACI: infarto lacunar, POCI: infarto de circulación posterior, ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, IC: intervalo de confianza

Al realizar el análisis multivariante, ajustando el modelo estadístico en base a las variables asociadas de forma significativa con una puntuación de 2 o menos en la escala mRS y a aquellas que presentaban una distribución diferente entre ambos grupos de estudio, se obtuvo que el ser atendido en el periodo post – rCI estuvo independientemente asociado con tener un buen pronóstico funcional a tres meses (mRS ≤ 2) (OR 3,22; IC 95% 1,85 – 5,58; p <0,001) (**Tabla 4.18**).

|   | OR   | IC 95%         | p                 |
|---|------|----------------|-------------------|
| <b>Periodo post intervención (post - rCI)</b> | 3,22 | (1,85 - 5,58)  | <b>&lt; 0,001</b> |
| Tabaquismo                                    | 0,78 | (0,38 - 1,62)  | 0,508             |
| Dislipidemia                                  | 1,22 | (0,75 - 1,98)  | 0,416             |
| Traído por el 061                             | 1,16 | (0,66 - 2,03)  | 0,601             |
| <b>Mayores de 80 años</b>                     | 0,33 | (0,20 - 0,55)  | <b>&lt; 0,001</b> |
| Sexo masculino                                | 0,68 | (0,42 - 1,11)  | 0,121             |
| <b>NIHSS &gt; 15</b>                          | 0,31 | (0,16 - 0,59)  | <b>&lt; 0,001</b> |
| ASPECTS > 8                                   | 1,56 | (0,87 - 2,82)  | 0,137             |
| TACI (OCSP)                                   | 0,73 | (0,18 - 2,87)  | 0,647             |
| PACI (OCSP)                                   | 1,62 | (0,45 - 5,90)  | 0,464             |
| Cardioembólico (TOAST)                        | 1,41 | (0,64 - 3,10)  | 0,396             |
| Pequeño vaso (TOAST)                          | 3,09 | (0,56 - 17,16) | 0,198             |
| Indeterminado (TOAST)                         | 2,18 | (1,00 - 4,75)  | 0,05              |
| Hora de inicio desconocida                    | 0,58 | (0,23 - 1,44)  | 0,239             |

**Tabla 4.18.** Análisis multivariante de las variables asociadas a puntuaciones de mRS ≤ 2 a tres meses en pacientes con una buena situación funcional previa

TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project, TACI: infarto completo de circulación anterior, PACI: infarto parcial de circulación anterior, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza.

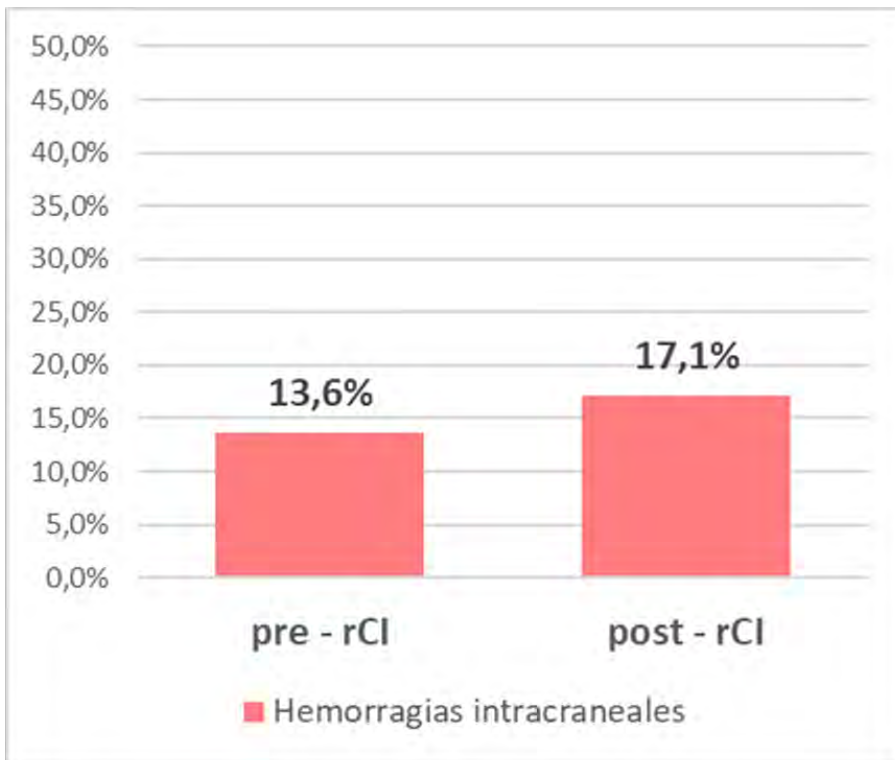
Se obtuvo el mismo resultado al realizar el análisis estadístico multivariante para obtener una puntuación menor o igual a 1 en la escala mRS a tres meses en aquellos pacientes con una excelente situación funcional previa al ictus isquémico (OR 12,02; IC 95% 6,29 – 22,99; p <0,001) (**Tabla 4.19**)

|   | OR   | IC 95%        | p                 |
|---|------|---------------|-------------------|
| <b>Periodo post intervención (post - rCI)</b> | 3,16 | (1,81 - 5,49) | <b>&lt; 0,001</b> |
| Tabaquismo                                    | 1,10 | (0,53 - 2,28) | 0,799             |
| Dislipidemia                                  | 1,08 | (0,66 - 1,75) | 0,767             |
| Traído por el 061                             | 0,95 | (0,55 - 1,66) | 0,865             |
| <b>Mayores de 80 años</b>                     | 0,39 | (0,23 - 0,66) | <b>&lt; 0,001</b> |
| Sexo masculino                                | 0,68 | (0,42 - 1,12) | 0,128             |
| <b>NIHSS &gt; 15</b>                          | 0,34 | (0,17 - 0,69) | <b>0,003</b>      |
| ASPECTS > 8                                   | 1,50 | (0,80 - 2,81) | 0,204             |
| TACI (OCSP)                                   | 0,70 | (0,27 - 1,81) | 0,456             |
| PACI (OCSP)                                   | 1,15 | (0,50 - 2,62) | 0,748             |
| <b>indeterminado TOAST)</b>                   | 1,68 | (1,02 - 2,77) | <b>0,041</b>      |
| Hora de inicio desconocida                    | 0,41 | (0,16 - 1,06) | 0,067             |

**Tabla 4.19.** Análisis multivariante de las variables asociadas a puntuaciones de mRS  $\leq$  1 a tres meses en pacientes con una excelente situación funcional previa TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project, TACI: infarto completo de circulación anterior, PACI: infarto parcial de circulación anterior, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

#### Hemorragias intracraneales:

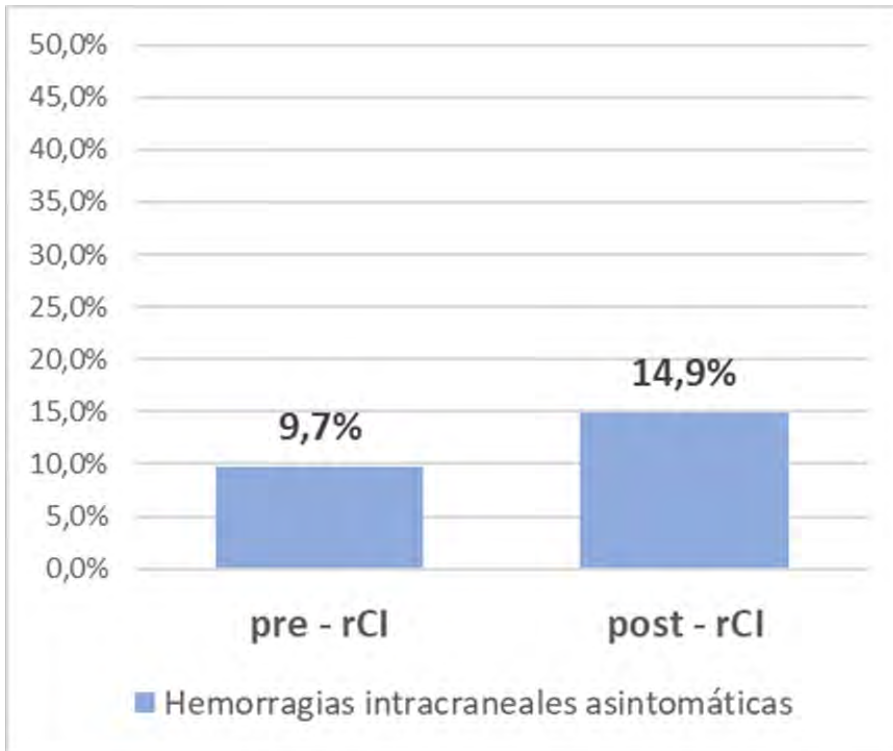
No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el total de hemorragias intracraneales (sintomáticas y asintomáticas) ocurridas como complicación de los tratamientos de reperfusión entre los grupos de estudio (**Figura 4.27, Tabla 4.20**)



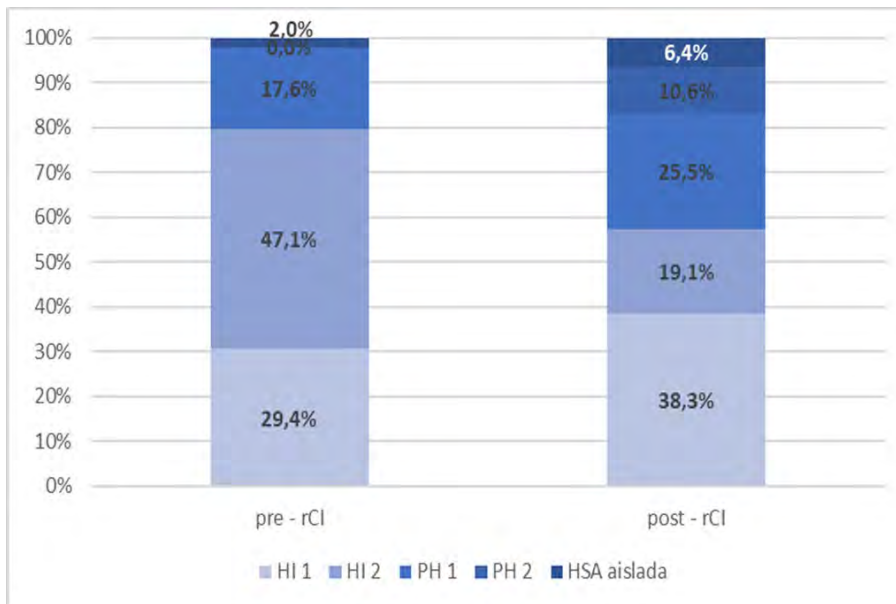
**Figura 4.27.** Porcentaje de hemorragias intracraneales tras recibir tratamientos de reperfusión en cada grupo de estudio (pre – rCI y post – rCI)  
pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post - rCI: post INTERVENCIÓN,

#### Hemorragias intracraneales asintomáticas:

Al comparar la incidencia de hemorragias cerebrales asintomáticas (según la definición establecida por el estudio SITS – MOSTS), se observa que hubo una mayor proporción de ellas tras recibir tratamientos de reperfusión (FBL – iv y/o TEV) durante el periodo post – rCI en comparación con el pre – rCI, sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística (9,7% vs. 14,9%,  $p = 0,097$ ) (**Figura 4.28A, Tabla 4.20**). Respecto al tipo de hemorragia intraparenquimatosa asintomática, se usó la clasificación establecida en el estudio ECASS, encontrando que el tipo más prevalente en el periodo pre – rCI fueron las HI 1 y HI 2, mientras que en el periodo post – rCI fueron las HI1 y PH 1 (**Figura 4.28B, Tabla 4.20**).



**Figura 4.28A.** Porcentaje de hemorragias intracraneales asintomáticas tras recibir tratamientos de reperfusión en cada grupo de estudio (pre – rCI y post – rCI)  
 pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post - rCI: post INTERVENCIÓN,



**Figura 4.28B.** Distribución de los distintos tipos de sangrado en los pacientes con hemorragia intracraneal asintomática de cada grupo de estudio (pre – rCI y post – rCI).

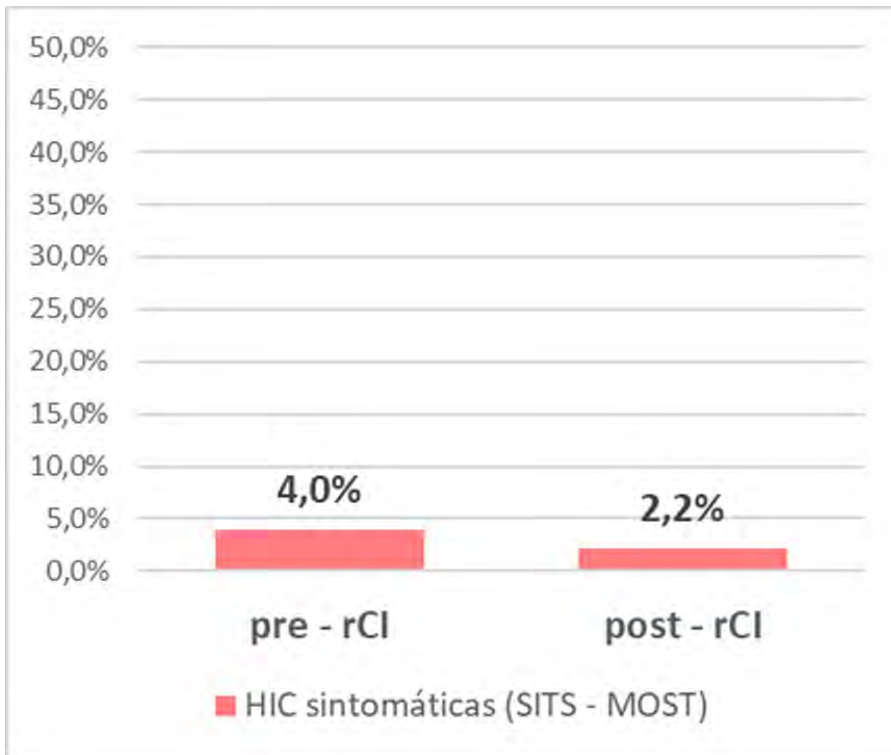
Las hemorragias intraparenquimatosas están distribuidas según la clasificación establecida en el estudio ECASS

pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post - rCI: post INTERVENCIÓN, HSA: hemorragia subaracnoidea



Hemorragias intracraneales sintomática:

Al comparar las hemorragias cerebrales sintomáticas (según la definición establecida por el estudio SITS – MOSTS), se observa que hubo una menor proporción de ellas tras recibir tratamientos de reperfusión (FBL – iv y/o TEV) durante el periodo post – rCI en comparación con el pre – rCI, sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística (4,0% vs. 2,2%,  $p = 0,262$ ) (Figura 4.29, Tabla 4.20).



**Figura 4.29.** Hemorragias intracraneales sintomáticas tras recibir tratamientos de reperfusión en cada grupo de estudio (pre – rCI y post – rCI)  
pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post - rCI: post INTERVENCIÓN,  
HIC: hemorragia intracerebral

|   | Total<br>(n=491) | Pre-rCI<br>(n=176) | Post-rCI<br>(n=315) | p     |
|---|------------------|--------------------|---------------------|-------|
| <b>Hemorragias intracraneales (%)</b>                     | 78 (15,9)        | 24 (13,6)          | 54 (17,1)           | 0,308 |
| <b>Hemorragias intracraneales<br/>asintomáticas*^ (%)</b> | 64 (13,0)        | 17 (9,7)           | 47 (14,9)           | 0,097 |
| HI 1  | 23 (35,9)        | 5/17 (29,4)        | 18/47 (38,3)        | -     |
| HI 2  | 17 (26,6)        | 8/17 (47,1)        | 9/47 (19,1)         | -     |
| PH 1  | 15 (23,4)        | 3/17 (17,6)        | 12/47 (25,5)        | -     |
| PH 2  | 5 (7,8)          | 0/17 (0)           | 5/47 (10,6)         | -     |
| HSA aislada   | 4 (6,3)          | 1/17 (2,0)         | 3/47 (6,4)          | -     |
| <b>Hemorragia cerebral sintomática* (%)</b>               | 14 (2,9)         | 7 (4,0)            | 7 (2,2)             | 0,262 |

**Tabla 4.20.** Tabla comparativa respecto a la incidencia de hemorragias intracraneales tras recibir tratamiento de reperusión

\*Para clasificar las hemorragias intracraneales como sintomáticas o asintomáticas se utilizó el criterio establecido en el estudio SITS-MOST.

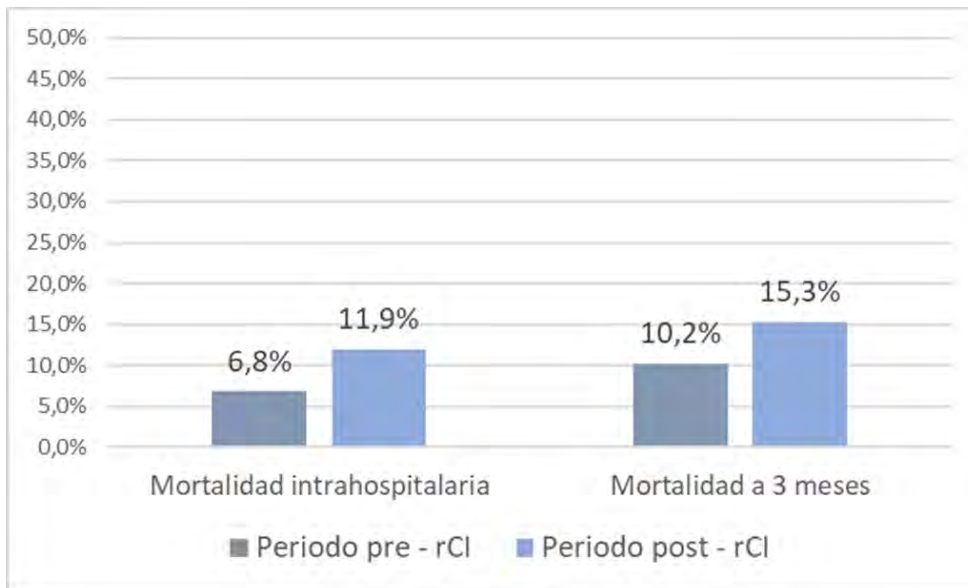
^La distribución de los tipos de transformaciones hemorrágicas intraparenquimatosas se hizo en base a la establecida en el estudio ECASS.

pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post rCI: post INTERVENCIÓN, HSA: hemorragia subaracnoidea, SITS - MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study, ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study.

#### Mortalidad durante el ingreso hospitalario y a tres meses:

De los 491 pacientes del total de grupos a estudio, no se pudo encontrar datos que permitieran determinar la situación vital a tres meses en un paciente del periodo post – rCI (0,2%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria, ni la ocurrida a 3 meses entre los grupos a estudio (pre – rCI y post – rCI).



**Figura 4.30.** Mortalidad intrahospitalaria y a tres meses en los periodos de estudio (pre – rCI y post – rCI)  
pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post - rCI: post INTERVENCIÓN.

|                              | Total (n=491) | Pre-rCI (n=176) | Post-rCI (n=315) | p     |
|------------------------------|---------------|-----------------|------------------|-------|
| Mortalidad intrahospitalaria | 44/491 (9,0)  | 12/176 (6,8)    | 32/315 (10,2)    | 0,214 |
| Mortalidad a tres meses*     | 69/490 (14,1) | 21/176 (11,9)   | 48/314 (15,3)    | 0,306 |

**Tabla 4.21.** Tabla comparativa respecto a la mortalidad intrahospitalaria y a tres meses entre el periodo pre - rCI y post-rCI

pre - rCI: pre INTERVENCIÓN, post rCI: post INTERVENCIÓN

\*No se encontraron datos que permitan determinar la situación vital a tres meses en un paciente del periodo post - rCI

## **5. DISCUSIÓN**

## 5. DISCUSIÓN

### Sobre las características de la muestra

Entre el 1 de enero del 2013 y el 31 de diciembre del 2019, 609 pacientes con ictus isquémico, atendidos en la Urgencia y pertenecientes al área de referencia del HUMS, recibieron algún tratamiento de reperfusión durante la fase hiperaguda de su enfermedad. El impacto producido por cualquier acción dirigida a mejorar un proceso asistencial no suele ocurrir inmediatamente después de su implantación, más aún si son un conjunto de intervenciones dirigidas a producir un cambio profundo y radical del sistema de atención habitual. La implantación de estas intervenciones suele ocurrir de forma progresiva y entrelazada entre sí, por eso en este estudio se compara periodos de atención (pre – rCI y post -rCI) en vez de intentar buscar el impacto de cada intervención de forma individual, a la vez que se considera a la implantación de la última medida de la reingeniería de la atención del Código Ictus en el HUMS como el inicio del periodo post – rCI.

Dicho esto, también es importante describir el proceso de “transformación” que ocurre durante el periodo de implantación de las distintas medidas destinadas a producir el cambio profundo que se busca y como poco a poco se van configurando los resultados obtenidos. Por este motivo, a pesar de comparar el periodo pre – rCI versus el post – rCI, también se describe en este estudio los datos globales de la muestra y los resultados obtenidos en el periodo de implantación de la reingeniería de la atención al Código Ictus en el HUMS.

Las características de la muestra global son similares a las observadas en el total de los pacientes de ambos grupos a estudio. Al comparar ambos grupos se observan diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con antecedentes de dislipidemia (37,5% vs. 50,8%,  $p = 0,005$ ) y tabaquismo (8,5% vs. 16,8%,  $p = 0,011$ ).

También hubo una diferencia en el porcentaje de pacientes con ictus de hora de inicio desconocida (0,6% vs. 12,2%,  $p < 0,001$ ) (**Tabla 4.1**) y en la puntuación obtenida en la escala ASPECTS, de modo que los pacientes del periodo post – rCI tuvieron un menor porcentaje de ictus isquémicos con escasa área infartada en la neuroimagen (ASPECTS > 8) previa a la administración del tratamiento de reperfusión en comparación con los del periodo pre - rCI (69,2% vs. 86,6%,  $p < 0,001$ ) (**Tabla 4.2**).

Las diferencias observadas entre ambos grupos podrían corresponder en parte a los cambios en los criterios de inclusión para recibir tratamientos de reperfusión que se realizaron durante el periodo de estudio (por ejemplo, el no saber la hora de inicio de los síntomas fue un criterio de exclusión durante casi todo el periodo pre – rCI y la incorporación del TC de perfusión para la toma de decisiones llegó al final del mismo). El mayor porcentaje de dislipemia y tabaquismo en el grupo post – rCI podría corresponder a un mejor registro de los antecedentes que tenían los pacientes, pues a partir del 2015, se instauró en el Servicio de Neurología una plantilla para realizar la nota de ingreso/historia clínica de los pacientes con ictus isquémico, esta plantilla finalmente contribuiría a la creación de la plantilla predefinida que tiene la historia clínica electrónica del Sistema Aragonés de Salud (que fue puesta en marcha en el 2018).

No hubo diferencias significativas entre las otras características de los grupos a estudio, incluyendo la gravedad del ictus isquémico (medida por la escala NIHSS), el síndrome de presentación (según la clasificación OCSP) ni en la etiología del ictus (según la clasificación TOAST) (**Tabla 4.1 y 4.2**).

### **Sobre las características e indicadores de la atención del Código Ictus**

La atención de los pacientes en el Código Ictus es un ejemplo de lo que es un proceso asistencial multidisciplinar y como tal, se ve influenciado por múltiples factores que pueden variar desde la mentalidad de las personas implicadas (incluido el paciente) hasta la distribución de los recursos económicos asignados al proceso asistencial (242). Como todo proceso asistencial, se encuentra inmerso en un ciclo de mejora continua que obliga a medir, analizar y modificar los circuitos asistenciales en busca de conseguir resultados óptimos en salud. Esto no suele ser una tarea sencilla, demanda un proceso de cuidadosa planificación y de una cultura institucional adecuada, tal y como se ha podido ver en la experiencia de otros trabajos (207,219,220,222,223,246). En el 2004, al ponerse en marcha el Proceso Específico para la Asistencia del Ictus en el HUMS, se empezó a registrar la actividad asistencial respecto a los tratamientos de reperfusión en los pacientes con ictus isquémico, de estos registros se obtiene que en ese entonces, sólo se fibrinolizaban menos de 25 pacientes por año, cifra que cambiaría tras la inauguración de la Unidad de Ictus (2007), duplicando este número

en los años siguientes e inclusive llegando a triplicarlo en el 2011 (76 pacientes), pero sin conseguir aumentar este número a partir de entonces, al punto que en el 2013 sólo el 13% de los pacientes ingresados por ictus isquémico en el HUMS recibieron tratamiento de reperusión (**Figura 4.20B**). Otro dato importante es que a pesar de los constantes esfuerzos por parte del personal asistencial, desde el 2004 hasta el 2015, no se consiguió en ningún momento medianas de tiempo puerta – aguja menores de 60 minutos, objetivo presente en las recomendaciones internacionales desde 1996 (206) y que es relevante para la atención del ictus isquémico pues como ya se ha demostrado, los tratamientos de reperusión son más efectivos cuanto más pronto se administren ((8,179,191,192).

Esta situación y la llegada del TEV como parte del abordaje terapéutico del ictus isquémico, con la consiguiente necesidad de su adecuada implantación en los circuitos de atención del Código Ictus, hicieron que en el 2015 se produjera una reestructuración, mediante una reingeniería de procesos, de la atención hiperaguda del ictus isquémico en el HUMS.

Para mejorar un proceso asistencial, es necesario verlo en su conjunto, teniendo en cuenta sus partes o subprocessos, la contribución de cada una y la interrelación entre ellas, sin perder de vista el objetivo final del proceso, ni pasar por alto todas las acciones o eventos externos que pueden influir en él.

La implantación de las intervenciones que formaron parte del proceso de reingeniería ocurrió de forma progresiva a partir de septiembre del 2015. Sin embargo, no podemos hablar de su implementación completa hasta marzo del 2017. Como ya se ha comentado, esta situación no es inusual y se prevé en cualquier proceso de reingeniería (242,244), de hecho Meretoja y colaboradores, demoraron aproximadamente 13 años en implementar, progresiva y sistemáticamente, sus 12 medidas para acortar los tiempos puerta – aguja en su hospital (219).

Inicialmente (antes de planificar la reingeniería de proceso) se buscó mejorar los resultados obtenidos en los tiempos de atención intentando motivar al personal médico (neurólogos principalmente), además de recordarles activamente cuales eran los objetivos de tiempo puerta – aguja y proveyéndoles de resultados mensuales en las sesiones de Servicio; todo esto con la idea de hacer “mejor” lo que ya se venía haciendo, pero tras una mejoría inicial, no se consiguió alcanzar los objetivos

propuestos. La razón de este fracaso podría deberse a un error de enfoque, pues se centraba en sólo un eslabón de la cadena asistencial y en que la motivación del personal, siendo que es un elemento importante en todo proceso, no es suficiente por sí sola para conseguir unos resultados mantenidos en el tiempo. En esta línea, desde el principio del proceso de reingeniería en la atención del Código Ictus del HUMS se abordaron a todas las personas implicadas en el proceso asistencial (incluido el 061 y el propio paciente o población en general (**Figura 3.3**))

En comparación con el periodo pre – rCI, durante el periodo post – rCI (tras terminar la implantación del conjunto de medidas diseñadas para mejorar la atención del Código Ictus), hubo un marcado aumento de la proporción de pacientes tratados mediante FBL-iv y/o TEV que llegó al hospital traído por el servicio de Emergencias Sanitarias – 061 (41,5% vs. 70,9%,  $p < 0,001$ ), alcanzando así, una cifra comparable a otras regiones de España (248,249).

El acudir al hospital mediante el 061, permite realizar distintas acciones dirigidas a acortar los tiempos de atención hospitalaria, como es la activación directa del neurólogo de guardia, de modo que este pueda estar en Urgencias esperando al paciente y pueda poner en marcha una serie de pre – avisos dirigidos a despejar o canalizar el tránsito del paciente por los distintos ambientes hospitalarios en los que se continuará con la atención sanitaria (diagnóstica – terapéutica) lo más rápido posible.

En nuestra muestra, el ser traído por el 061, influyó de forma independiente y significativa en conseguir mejores tiempos puerta – aguja (**tabla 4.7, 4.8, y 4.9**) e inicio de síntomas – aguja (esto último en pacientes con ictus de hora de inicio conocida) (**tabla 4.14**), a pesar del aumento en los tiempos extrahospitalarios (desde la detección de los síntomas hasta la llegada al hospital) que hubo en el grupo post – rCI (74 vs. 80,5 minutos,  $p = 0,046$ ). De hecho, al analizar los factores asociados a tiempos puerta – aguja menores o iguales a 60 y 45 minutos por periodo de estudio, se observó que, aunque ser traído por el 061 se asoció a mejores tiempos puerta – aguja en el conjunto de ambos grupos de estudio, sólo se asoció a una mayor probabilidad de conseguir administrar la FBL – iv en los primeros 45 minutos desde la llegada del paciente a la Urgencia en el periodo post – rCI (tabla). Esto podría deberse a la incorporación del sistema de avisos y pre – avisos como parte de la reingeniería de la atención del Código Ictus en el HUMS, permitiendo al neurólogo estar en el vital esperando al



paciente a su llegada al hospital (a diferencia de lo que ocurría en el periodo pre – rCI). Por otro lado, el no estar asociado de forma significativa a tiempos puerta – aguja menores o iguales a 60 minutos, puede sugerir que, a pesar de no contar con la ventaja del pre - aviso por parte del 061, el resto de las medidas establecidas nos permitiría aun así conseguir estos tiempos asistenciales.

Estos resultados se correlacionan con los hallados por otros autores, como Iglesias y colaboradores, quienes encontraron que ser traído al hospital por las ambulancias (en el contexto de un “Código Ictus extrahospitalario”) influye significativamente en obtener mejores TPA (250). El aumento en los tiempos extrahospitalarios en el contexto de un incremento en el porcentaje de pacientes reperfundidos traídos por el 061 durante el periodo post – rCI, podría deberse a que el mayor número de pacientes trasladados al hospital usando los servicios del 061 haya supuesto cierto grado de sobrecarga en sus unidades, considerando, que a fecha 2019, seguían disponiendo de recursos similares a lo que tenían en el 2015 (251). Además, también hay que tener en cuenta que en este estudio se desconoce el momento de alerta del sistema sanitario por parte del paciente, por lo que el análisis de los tiempos extrahospitalarios (detección de síntomas – puerta) incluye el tiempo de reacción por parte del paciente y por consiguiente este aumento de tiempo extrahospitalario podría depender en parte del tiempo de reacción del paciente y no solo del 061. Independientemente de esto, como ya se ha explicado previamente, el beneficio obtenido en el acortamiento de los tiempos puerta – aguja permitió conseguir en total, mejores tiempos inicio de síntomas – aguja a pesar de estas demoras extrahospitalarias (**Tabla 4.12**).

La incorporación de la atención del Código Ictus dentro del marco de un proceso asistencial basado en la eliminación de pasos innecesarios y la creación de circuitos multidisciplinares coordinados, ha demostrado conseguir una optimización de los tiempos asistenciales (208,219,223). En nuestra muestra, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la mediana de tiempos puerta – aguja del periodo pre – rCI y el post – rCI (74 vs. 45 minutos,  $p < 0,001$ ), siendo 30,09 minutos más rápido en el periodo post – rCI en comparación con el periodo pre – rCI (**Tabla 4.9**). También hubo una diferencia estadísticamente significativa para el porcentaje de pacientes fibrinolizados en los primeros 60 minutos (26,3% vs. 72,8%,  $p < 0,001$ ) y 45 minutos (8,6% vs. 52,2%,  $p < 0,001$ ) desde su llegada al hospital a favor del periodo post – rCI

(**Tabla 4.5**) Esta mejoría en los tiempos puerta – aguja, ocurrió de forma significativa e independiente a las características de cada grupo de estudio (**Tabla 4.7 y 4.8**).

La mejora de estos tiempos se dio desde el inicio de la implantación de la reingeniería de procesos (septiembre 2015), de ahí que ya en el 2016 se observa una disminución en la mediana de tiempos puerta – aguja y un aumento en el porcentaje de pacientes fibrinolizados antes de transcurridos los 60 y 45 minutos respectivamente desde su llegada a la Urgencia (**Figura 4.22 y 4.23**). Esta mejoría siguió dándose progresivamente, de modo que en los últimos dos años (2018 y 2019) se consiguió, por primera vez en más de 10 años, cumplir con las recomendaciones internacionales de ese entonces (segunda fase de la iniciativa Target: Stroke) (207).

También se encontró una asociación significativa y de forma independiente de mejores tiempos puerta - aguja con el ser traído por el 061 (tal y como ya se ha explicado en párrafos anteriores) y con presentar un ictus de hora de inicio conocida. Esto último podría explicarse por el hecho de que, en estos casos, ya desde el principio se parte con la certeza de saber que el paciente se encuentra dentro del periodo de ventana de alguno de los tratamientos de reperusión y no se insiste tanto en preguntas que nos permitan determinar la hora de inicio de los síntomas o la hora en la que fue visto asintomático por última vez antes de etiquetarlo como de hora de inicio desconocida. Además, hay que tomar en cuenta que, en los casos de hora de inicio desconocida, de haberse administrado FBL-iv, habrá sido después de realizar un TC de perfusión, lo cual demanda más tiempo que realizar solo el TC basal sin contraste (**Tabla 4.7, 4.8, 4.10 y 4.11**) (252).

Los ictus de etiología indeterminada estuvieron asociados de forma significativa con un menor porcentaje de pacientes fibrinolizados en los primeros 45 minutos desde su llegada al hospital. Esto podría deberse a que, ante la ausencia de una causa clara de ictus (como podría ser una fibrilación auricular, por ejemplo), los casos con una clínica más dudosa podrían caer con más facilidad dentro de la sospecha de ictus mimic, lo que obligaría a realizar una exploración y anamnesis con más detenimiento y por consiguiente, más demora para determinar si el paciente tiene verdaderamente un ictus isquémico. Esta demora no impresiona de haber sido mucha, pues esta asociación no se presentó con tener un menor porcentaje de pacientes fibrinolizados

en los primeros 60 minutos de tiempo puerta – aguja, ni tampoco al configurar el modelo de regresión lineal múltiple para el conjunto de ambos grupos de estudio.

Al analizar, los grupos de estudio por separado, en el grupo pre – rCI se observó que el antecedente de fibrilación auricular y los ictus con clínica de TACI según clasificación OCSP, estuvieron asociados a unos tiempos puerta – aguja igual o menores a 60 y 45 minutos respectivamente. En el caso de la fibrilación auricular, de forma opuesta a lo comentado previamente, el tener una etiología conocida de ictus isquémico podría haber influido en el neurólogo tratante, durante el periodo pre-rCI, a estar más seguro de que la clínica del paciente fuese secundaria a un evento isquémico cerebral, máxime si se trata de un síndrome TACI, altamente sugestivo de que estamos ante un evento isquémico de la arteria cerebral media y por consiguiente que actuase con menos dudas y mayor rapidez. En todo caso estas hipótesis no dejan de ser meramente especulativa (**Tabla 4.7, 4.8, 4.10 y 4.11**).

El tiempo puerta – aguja está compuesto por los tiempos puerta – TC y TC – aguja. La presencia del neurólogo en la Urgencia a la llegada del paciente, podría hacernos pensar que influiría en disminuir los tiempos puerta - TC, sin embargo, esto no se dio en nuestra muestra (**Figura 4.23, Tabla 4.4**). Probablemente no hubo un cambio significativo en estos tiempos porque en el periodo pre - rCI, el paciente iba a la sala del escáner muchas veces solo con la valoración del médico de Urgencias (el Código Ictus se activaba primero al busca de la Urgencia y ellos avisaban al neurólogo de guardia) y a la llegada del neurólogo o el paciente ya había vuelto del escáner o se encontraba de camino con la exploración neurológica o la historia clínica pendientes de completar. La presencia del neurólogo a la llegada del paciente sí permitió adelantar todos estos pasos antes de llevarlo al escáner y por consiguiente poder realizar la FBL-iv en la misma mesa del escáner, acortando así los tiempos TC – aguja, que, si bien no fueron recogidos de forma específica en este estudio, es sensato suponer que si el acortamiento de los tiempos puerta – aguja no fue acosta de los tiempos puerta – TC, tendrá que haber sido por un acortamiento de los tiempos TC – aguja. Esperar a los resultados de la analítica sanguínea en todos los pacientes antes de administrar la FBL - iv, esperar a ingresar en la Unidad de Ictus u otra área distinta a la sala del escáner para administrar el fármaco o posibles demoras en la adquisición

del consentimiento informado, se encuentran de las causas reconocidas de empeoramiento de tiempos TC – aguja (250). En el HUMS, no esperar a los resultados de la analítica sanguínea, antes de administrar la FBL – iv es algo que ya se venía haciendo durante el periodo pre – rCI (**Tabla 3.1**). Sin embargo, las otras dos causas de posible demora sólo consiguieron abordarse tras la reingeniería de procesos. La FBL – iv en la mesa del escáner es una medida eficaz, que ha demostrado ser segura, además de disminuir los TPA (219).

La estrategia de llevar al paciente directo a la sala del escáner sin realizar el cambio de camilla en el vital buscaba reducir los tiempos puerta – TC (219), pero desgraciadamente esta medida fue la única de las planteadas en el proceso de reingeniería que no llegó a cumplirse de forma sistemática al final de este estudio. Podrían ser varias las causas detrás de esto, como el hecho de que la Urgencia del hospital sólo disponga de un escáner dedicado a las pruebas diagnósticas urgentes, por lo que con cierta frecuencia está ocupado a la llegada de los pacientes al hospital, otra causa puede ser la falta de costumbre de explorar y preparar al paciente en la cama del 061 al mismo tiempo que se está pendiente de otras tareas (y la tensión asociada a esto que incluye el miedo a pasar por alto detalles importantes). En la actualidad, esta medida se va realizando con más normalidad y frecuencia, de hecho, se encuentra dentro de los objetivos de mejora para este año, por lo que se espera que a mediano – corto plazo se consiga establecer de forma sistemática en la atención hiperaguda de los pacientes con ictus isquémico que llegan al HUMS.

No hubo diferencia entre el porcentaje de pacientes atendidos durante el horario de guardia en ambos grupos (71,6% vs. 70,8%,  $p = 0,849$ ). El ser atendido en horario de guardia no estuvo asociado de forma significativa con peores tiempos puerta – aguja en el conjunto de ambos grupos de estudio, a diferencia de lo publicado por Meretoja y colaboradores respecto a su experiencia en Melbourne, donde solo consiguieron una diferencia estadísticamente significativa a favor de mejores tiempos puerta - aguja en las fibrinolisis realizadas en horario laboral (220). Esta aparente homogeneidad en los tiempos de atención del Código Ictus entre el horario laboral y el de guardia también ha sido descrita en la serie de Iglesias y colaboradores (250). En nuestro hospital probablemente se consiguió gracias a la capacitación recibida de forma sistemática por parte del personal que participa en el proceso asistencia de este proceso, en especial a

los neurólogos que llevan el busca del Código Ictus. Esta homogeneidad se vería reforzada con el establecimiento de la GNV Aragón.

Dentro de los otros factores descritos en algunas series que puedan influir en los tiempos de atención hospitalaria se encuentran la edad, el sexo y la puntuación en la escala NIHSS (213). Esto se ha explicado por razones conductuales o de percepción en los médicos tratantes. En nuestra muestra no se encontró una asociación significativa entre estas variables y el TPA.

La finalidad de acortar los tiempos de atención hospitalaria en el Código Ictus es conseguir administrar los tratamientos de reperfusión lo más pronto posible. Este objetivo se consiguió con la implementación de las medidas planteadas en la reingeniería de la atención del Código Ictus en el HUMS. Los pacientes con ictus isquémico de hora de inicio conocida, que recibieron FBL – iv en el periodo post – rCI, tuvieron de forma significativa e independiente a las características de ambos grupos de estudio, unos menores tiempos inicio de síntomas – aguja en comparación con los del periodo pre – rCI (156,5 vs. 135 minutos). Esto también se manifestó en un mayor porcentaje de pacientes tratados en los primeros 90 minutos desde el inicio de los síntomas durante el periodo post – rCI (**Tabla 4.12 y 4.14**), dato que es relevante considerando que los mejores resultados de la FBL – iv se consiguen en este periodo de tiempo (179).

También se observó una asociación, de forma independiente y estadísticamente significativa, entre puntuar más de 15 en la escala NIHSS y tener una excelente situación funcional previa (mRS 0 – 1), con conseguir un mayor porcentaje de pacientes fibrinolizados en los primeros 90 minutos de iniciados los síntomas (**Tabla 4.14**). Estas variables no estuvieron asociadas de forma independiente con menores tiempos puerta – aguja, por lo que se podría deducir que el acortamiento del tiempo inicio de síntomas – aguja en estos pacientes es a costa de los tiempos extrahospitalarios. De ser así, estos mejores tiempos extrahospitalarios podrían deberse a que los cuadros clínicos graves en pacientes con una excelente situación funcional previa podrían aumentar la percepción de urgencia, tanto por el paciente y familiares, como por el personal sanitario que provee de la atención médica extrahospitalaria (253).

Las diferentes publicaciones que describen una mejoría en sus indicadores de proceso tras la implantación de un conjunto de medidas implementadas de forma sistemática, coinciden en buena parte. Sin embargo, no llegan a coincidir del todo (219,223,254), pues como ya se ha comentado previamente, existen características estructurales e idiosincráticas propias de cada Centro, que obliga a buscar alternativas individuales para cada hospital. A la hora de planificar, no es lo mismo tener la sala del escáner en una planta distinta a la Urgencia hospitalaria o que la sala de neurointervencionismo se encuentre en otro edificio. Todo esto puede influir en que mantener en el tiempo los resultados conseguidos, sea tan difícil de lograr (208,224). En nuestro estudio se puede observar que existe una tendencia a continuar mejorando o por lo menos mantener, los resultados obtenidos (Figura 4.20B y 4.22). El nuevo marco organizativo creado con la reingeniería en la atención del Código Ictus en el HUMS podría haber contribuido a qué, en el 2021 (6 años después), la mediana de TPA siga manteniéndose dentro de las recomendaciones de la segunda fase de la iniciativa Target: Stroke (fuente: memoria anual del PAIA 2019).

El HUMS se encuentra integrado dentro del Sistema Aragonés de Salud, y como tal desempeña un rol que trasciende a su área de referencia directa. Así, hay que tomar en cuenta que las medidas diseñadas para implantar el TEV en el hospital, se hicieron con el propósito último de ser el centro de referencia para toda la Comunidad Autónoma.

Durante el periodo pre – rCI el número de pacientes con ictus isquémico que recibieron TEV y cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio fue de 4, de hecho, menos del 1% de pacientes ingresados por ictus isquémico en el HUMS recibieron TEV entre los años 2013 y 2015 (**Figura 4.20B**). Esta cifra es demasiado pequeña como para comparar los resultados obtenidos en el periodo pre-rCI con los del periodo post-rCI. Sin embargo, vale la pena describir la evolución de estos resultados durante todo el periodo de estudio. Para empezar, esta proporción casi inexistente de pacientes con ictus isquémico que recibieron TEV fue cambiando progresivamente tras el inicio de la implantación de las medidas planteadas en la reingeniería de la atención al Código Ictus, al punto de que, en el 2019, el 12,7% de los ictus isquémicos pertenecientes al área de referencia del HUMS fueron tratados

mediante TEV, proporción que se asemeja e inclusive supera a lo descrito en otros trabajos nacionales e internacionales (255,256). Disponer de un número adecuado de personal sanitario en el equipo de neurointervencionismo (neurointervencionistas, enfermería, anestesiastas) permitió una cobertura las 24 horas del día y los 7 días de la semana configurando una de las medidas más importantes para poder aumentar el número de TEVs realizados en el hospital. La adecuada capacitación y posterior implementación de la guardia de neurovascular Aragón, reforzó esta medida, pues como hemos comentado, al igual que con la FBL-iv, los pacientes no se teletransportan hasta el área donde recibirán el tratamiento de reperfusión, lo hacen a través de una cadena asistencial que empieza en el momento que el paciente sufre un ictus y continúa inclusive después de recibido el tratamiento de reperfusión. En esta cadena, el neurólogo que lleva el busca de neurovascular se encarga de asegurarse que todo paciente con ictus isquémico, candidato para TEV, fluya de forma ordenada dentro del sistema sanitario y en una ventana terapéutica adecuada. Esto se hace siguiendo circuitos de atención previamente instaurados y de forma protocolizada.

Los tiempos puerta - inge también mejoraron una vez iniciada la implantación de las medidas de reingeniería en la atención del Código Ictus, estas incluían actualizar el protocolo de TEV estableciendo un circuito asistencial para estos pacientes. En este estudio, se observó que a partir del 2015 aumentó, de forma progresiva, la proporción de pacientes que recibieron TEV con tiempos puerta – inge menores a 120 minutos, pasando de 0% en el 2013 a 75,3% en el 2019 (cumpliendo con las recomendaciones internacionales para ese año) (210,211). Esta mejoría se observaba ya en el 2015, pero hay que tener en cuenta que en ese año la mayoría de TEVs se realizaron tras el inicio de la implantación de la reingeniería en la atención del Código Ictus en el HUMS, y de hecho los 2 pacientes que recibieron TEV ese año previo a la implantación de estas medidas, tuvieron tiempos puerta - inge mayores de 120 minutos.

Otro objetivo a tener en cuenta en el TEV, es conseguir reperfusiones exitosas del territorio vascular afectado y hacerlo en el menor tiempo posible. La proporción de reperfusiones angiográficamente exitosas y completas encontradas en nuestra muestra (**Figura 4.18A y 4.18B**) son similares a las descritas en los principales ECAs publicados al respecto (91,92,150,159,160).

Lo recomendable es que la duración del procedimiento sea menor a 60 minutos, pues se ha encontrado una asociación entre procedimientos más prolongados y un peor pronóstico (257). Este hallazgo se basa en que, además de contribuir a un aumento en el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión, procedimientos más prolongados se correlacionan con dificultades por parte del neurointervencionista para conseguir reperfundir el territorio vascular afectado, lo cual a su vez puede asociarse a complicaciones peri-procedimiento.

Los mayores porcentajes de reperfusión exitosa y la reducción de los tiempos de procedimiento se relacionan con la experiencia adquirida por el equipo de neurointervencionismo, experiencia que va aumentando conforme más tratamientos se van realizando. De hecho, concentrar los casos en unos pocos hospitales, que acumulen suficiente experiencia es una recomendación de las guías internacionales (258,259). Los primeros años tras el inicio de la implantación de las medidas de reingeniería en la atención del Código Ictus del HUMS (2016 – 2017), la mediana de los tiempos de procedimiento fueron 70 y 75 minutos respectivamente. Entre enero del 2013 y marzo del 2017 (mes en que se implantó la guardia de neurointervencionismo disponible las 24 horas del día, los 7 días de la semana), se habían realizado menos de 25 trombectomías mecánicas en pacientes pertenecientes al área de referencia del HUMS y con un mínimo porcentaje de trasladados desde otro hospital, por lo que la experiencia adquirida durante este tiempo, si bien valiosa, seguía siendo escasa. En los dos años siguientes (2018 y 2019) esta mediana bajó hasta 40,5 y 40 minutos respectivamente. En el 2019 se realizaron 73 TEVs en pacientes pertenecientes al área de referencia del HUMS, conformando aproximadamente la mitad de las realizadas ese año (fuente: memoria anual del PAIA 2019). Teniendo en cuenta que son tres los neurointervencionistas que realizan guardias, en el 2019 cada uno hizo casi el doble del total de TEVs de los realizados entre 2013 y 2017.

Durante el periodo post – rCI, hubo un recambio en los neurointervencionistas que hacían guardias, sin embargo, siguiendo los criterios planteados en el proceso de reingeniería en la atención del Código Ictus, se buscó mantener el grado de experiencia adquirido, quedando el equipo de guardia conformado por dos neurorradiólogos intervencionistas (una con más de 20 años de experiencia como neurointervencionista, participando desde el inicio de la implantación del TEV en el HUMS; el otro



proveniente de un hospital con un mayor número de TEVs por año que nuestro centro) y un neurólogo intervencionista (formado desde el 2016 en nuestro hospital, con una participación directa o indirecta en casi la totalidad de TEVs realizados durante su periodo de formación).

Merece la pena mencionar que los procedimientos que se realizan en sala de neurointervencionismo, no solo dependen del neurointervencionista, el equipo lo conforma también un anestesista y personal de enfermería adecuadamente capacitada. En este sentido, también se consiguió disponer de un anestesista y un número adecuado de enfermeras entrenadas disponible de forma específica para las guardias.

Tener un protocolo definido y agrupar las acciones médicas dentro de procesos asistenciales nos permite medir nuestros resultados (ya sea mediante indicadores de proceso o resultados en salud). Esto es fundamental para mantener un proceso de mejora continua. No se registraba la duración de los TEVs en los pacientes con ictus isquémico antes de iniciar la implantación de las medidas concebidas en la reingeniería de la atención al Código Ictus. Esto ocurrió de forma ocasional durante el periodo pre – rCI (menos del 5% de los pacientes), pero con la actualización del protocolo del TEV en el HUMS realizada en el 2015, se creó una base de datos prospectiva para el registro de los resultados de proceso y en salud obtenidos en los pacientes que recibieron TEV. La evidencia actual sobre el beneficio del TEV en el manejo hiperagudo del ictus isquémico, existe sobre todo para las oclusiones presentes en territorio vascular cerebral anterior (carótida interna, ACM y ACA) (47,162), territorio que se ve más frecuentemente afectado en los ictus isquémicos en comparación con la circulación posterior (ACP, territorio vertebrobasilar) (260,261). Ambas razones explicarían la distribución de los segmentos arteriales obstruidos en los pacientes que recibieron TEV en nuestra muestra (**Figura 4.17A y 4.17B**), la cual es similar a otras series contemporáneas como la del registro multicéntrico prospectivo de terapias de reperfusión en Cataluña (SONIIA) (256).

Además de mejorar la calidad de atención que recibieron los pacientes con ictus isquémico tratados mediante FBL – iv y/o TEV durante el periodo de estudio (ya sea por una mejora en los tiempos de atención o por el rediseño de circuitos asistenciales

en el contexto de la creación de un sistema de mejora continua), también se consiguió un aumento progresivo de porcentaje de pacientes reperfundidos y no solo por la mejora del acceso al TEV, pues también se observó un incremento en el porcentaje de pacientes con ictus isquémico que fueron fibrinolizados. Así, en el periodo post – rCI, se reperfundieron 20,4% de los pacientes con ictus isquémico pertenecientes al área de referencia directa del HUMS, frente al 12,7% de los pacientes que lo fueron durante el periodo pre – rCI (**Figura 4.21 y Tabla 4.3**). En el 2019, esta proporción alcanzó el 23%, cifra que es superior al 17% publicada para Cataluña en el 2016 (262), pero hay que tener en cuenta que no es lo mismo comparar los resultados de un hospital con los de toda una Comunidad Autónoma, en donde conseguir cumplir con los estándares de calidad es más complicado y está influenciado por distintas variables y dificultades.

### **Sobre los resultados obtenidos en Salud**

Existe una amplia literatura sobre la gestión de procesos, su implementación y el desarrollo de indicadores de calidad. Sin embargo, no hay que perder de vista que la finalidad de todo proceso es llegar al resultado y en lo que respecta a la atención sanitaria, el impacto en la salud de los pacientes es el resultado más importante.

En esta línea, y considerando que los ictus isquémicos se encuentran dentro de las principales causas de discapacidad a nivel mundial, la mejora en la calidad de atención del Código Ictus, que incluye tener mejores tiempos asistenciales e implementar de forma eficiente nuevos tratamientos (como lo fue el TEV en el 2015), busca mejorar la situación funcional de los pacientes tras sufrir un ictus isquémico.

Al comparar nuestros grupos de estudio, se observó que el grupo de pacientes post – rCI, tuvo un mayor porcentaje de pacientes con situación funcional buena y excelente a tres meses, en comparación con el grupo pre – rCI de forma independientemente significativa (mRS  $\leq$  2: OR 3,22; 60% vs. 43,8%;  $p = 0,001$  y mRS  $\leq$  1: OR: 3,16; 52,6% vs. 36,7%;  $p = 0,002$ ). Estos datos sugieren que el proceso de reingeniería en la atención del Código Ictus en el HUMS, estuvo asociado a un impacto favorable en los pacientes con ictus isquémico pertenecientes a su área de referencia directa. Este hallazgo, va en la misma línea de lo obtenido en otros trabajos, donde se confirma que, tras establecer una serie de medidas de forma estudiada y sistematizada, se puede conseguir mejorar la atención hiperaguda del ictus isquémico, alcanzando los objetivos

asistenciales establecidos por las guías y recomendaciones internacionales, lo cual repercute de forma significativa en el pronóstico de los pacientes tratados (179,219,223).

Las puntuaciones obtenidas en la mRS a tres meses de los pacientes de este estudio son particularmente altas en comparación con otros trabajos. En el metaanálisis de la iniciativa HERMES, el porcentaje de pacientes que alcanzó una buena situación funcional a tres meses tras recibir TEV fue del 46%, similar proporción se obtuvo en el metaanálisis AURORA (45,9%) (47,161). Hay que tener en cuenta, que en la actualidad la FBL-iv aislada (sin TEV) ha quedado relegada en su mayoría a casos en los que no se observa trombo proximal o que presentan oclusión de alguna rama distal, donde es difícil de llegar mediante cateterismo. Es razonable pensar que el buen pronóstico funcional de estos casos contribuyera a aumentar el porcentaje de pacientes en nuestra muestra con independencia funcional a tres meses, en comparación a si sólo analizamos a aquellos casos graves candidatos a TEV, como fue el caso de los metaanálisis previamente mencionados. Sin embargo, no podemos perder de vista la posibilidad de estar “hipertratando” buenos casos (75% de los pacientes con ictus de circulación anterior en nuestra muestra tuvieron puntuaciones ASPECTS de 9 – 10) y dejando de lado a aquellos casos complicados que también se podrían beneficiar de los tratamientos de reperfusión, aunque este fuera solo marginal.

La edad mayor a 80 años y el presentar un ictus moderado - grave o grave (NIHSS > 15), estuvieron asociados a un peor pronóstico funcional a tres meses. Esta asociación, se ha descrito en otros trabajos independientemente de si los pacientes con ictus isquémico reciben tratamientos de reperfusión o no (263). También se encontró una asociación significativa para una menor probabilidad de mantener un mRS  $\leq 1$  a tres meses, con tener un ictus de etiología indeterminada. La categoría de ictus de etiología indeterminada abarca un diverso conjunto de posibilidades, que incluye ictus isquémicos con dos etiologías (por ejemplo, un paciente con una estenosis carotídea sintomática de más del 50% de su luz y que además presente una fibrilación auricular), pacientes con estudio etiológico incompleto y otros con una causa no detectada, como puede ser una fibrilación auricular paroxística no objetivada durante el ingreso. Por lo tanto, en esta heterogeneidad de pacientes existe la posibilidad de tener casos complejos o etiologías mal tratadas, lo cual podría haber influido en nuestra muestra

para que a tres meses de ocurrido el ictus isquémico, existiera un menor porcentaje de pacientes con una excelente situación funcional ( $mRS \leq 1$ ) en este grupo etiológico. Sin embargo, al igual que lo mencionado con su asociación a  $TPA > 45$  minutos, esta hipótesis también sería meramente especulativa.

Una de las complicaciones más temidas en los tratamientos de reperusión del ictus isquémico es la hemorragia intracraneal o transformación hemorrágica del infarto. De ellas, las definidas como “sintomáticas”, son las que se ha descrito que repercuten en el pronóstico funcional de los pacientes. Algunos trabajos han asociado el tener TPA de 60 minutos o menos con un menor porcentaje de HIC sintomáticas (214), y en lo que respecta al TEV, Mazighi y colaboradores encontraron una asociación entre una mayor probabilidad de desarrollar HIC con cada 30 minutos de demora en los tiempos inicio de síntomas – reperusión (192). En general, ninguno de los ECAs obtuvo diferencias significativas entre el porcentaje de HIC sintomática de los pacientes con TEV versus el del mejor tratamiento médico (47,91,150,151).

En este estudio, el porcentaje de HIC fue mayor en el periodo post – rCI (13,6% vs. 17,1%), sin embargo, en lo que respecta a las sintomáticas (según la definición del estudio SITS – MOST) el porcentaje de las ocurridas durante el periodo post – rCI fue de casi la mitad de las que ocurrieron en el periodo pre – rCI (4,0% vs. 2,2%). En ninguno de los dos casos esta diferencia fue estadísticamente significativa. Como ya se ha comentado previamente, hay una serie de definiciones de HIC sintomática en la literatura (**Tabla 1.5**). Escogimos la del estudio SITS – MOST por estar entre las más usadas y porque a nuestro criterio es de las que mejor se correlaciona con un empeoramiento clínico secundario a la HIC. Mazighi y colaboradores usaron una definición más cercana a la usada en el estudio ECASS II (**Tabla 1.5**). Pudiera ser que bajo esta definición más inclusiva (y que por consiguiente recoge un mayor número de pacientes dentro de sus criterios de inclusión) se hubiera conseguido una significancia estadística en la diferencia de HIC sintomáticas de nuestra muestra.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de mortalidad intrahospitalaria y a tres meses entre ambos grupos a estudio (6,8% vs. 11,9%,  $p = 0,214$  y 10,2% vs. 15,3%,  $p = 0,306$ ). Resultado que es similar a lo obtenido en otros estudios y ECAs de FBL-iv versus placebo o TEV y mejor tratamiento médico versus sólo

mejor tratamiento médico (47,86). Algunos autores si describen una disminución de la mortalidad del TEV del ictus isquémico al conseguir mejores tiempos puerta – reperusión (192). En nuestra muestra se observa una progresiva disminución de los tiempos de atención en el TEV una vez iniciada la implantación de las medidas propuestas en la reingeniería de procesos de la atención al Código Ictus en el HUMS, pero debido al escaso número de pacientes que recibieron esta terapia y la ausencia de registro de tiempos puerta – ingre o de la duración del procedimiento en el periodo pre – rCI no es imposible realizar una comparación al respecto entre los periodos de estudio.

En los pacientes con ictus isquémico tratados mediante FBL-iv y/o TEV, existe una relación favorable entre el pronóstico funcional y la celeridad con la que se administre el tratamiento. Esta relación tiene que ver con conseguir reperfundir el territorio vascular afectado antes que termine produciéndose un daño irreversible (infarto cerebral). En el caso de la FBL – iv, los mejores resultados se obtienen en la primera hora y media de iniciados los síntomas (179). En nuestro estudio, se consiguió una mejoría significativa en los tiempos de atención hospitalaria contribuyendo a un mayor porcentaje de pacientes fibrinolizados en la primera hora y media de iniciados los síntomas durante el periodo post – rCI (**Tabla 4.12**), lo cual podría hacernos suponer que se correspondió con un mayor número de reperfusiones exitosas precoces (por protocolo, a menos que el paciente fuera candidato a TEV, no se realizó angioTC tras inicio de la FBL-iv como para confirmar esta suposición).

Hay que tener en cuenta que aquellos trombos de gran tamaño o que producen obstrucciones de territorios vasculares intracraneales proximales, sólo consiguen ser lisados en el 4 a 21% de los casos tras recibir únicamente FBL-iv (264), este porcentaje puede subir a alrededor del 80% mediante el TEV (47,162) (**Figura 4.18A y 4.18B**). En el periodo pre – rCI sólo el 2,3% de los pacientes recibieron TEV frente al 51,4% en el periodo post – rCI. Esto pudo contribuir a mejorar la tasa global de reperfusiones exitosas en los ictus isquémicos tratados en el HUMS tras la reingeniería de la atención al Código Ictus.

Las complicaciones hemorrágicas sintomáticas pueden empeorar el pronóstico funcional de los pacientes, pero no hubo una diferencia estadísticamente significativa

entre ambos grupos. Además, el aumento del porcentaje de hemorragias asintomáticas, también podría estar asociado a un mayor porcentaje de reperfusiones exitosas (en posible relación con el mayor porcentaje de TEV durante este periodo) en comparación con el periodo pre – rCI (**Tabla 4.20**), pues si bien la reperfusión es esencial para la supervivencia tisular, también puede asociarse a transformaciones hemorrágicas debido a la inducción de radicales libres de oxígeno, una respuesta inflamatoria con producción de citoquinas y/o hiperemia reactiva debido a la pérdida de la autorregulación vascular (265)

En base a lo expuesto, la mejoría del pronóstico funcional a tres meses, en los pacientes con ictus isquémico que recibieron tratamientos de reperfusión tras la implantación de las medidas de la reingeniería de la atención del Código Ictus en el HUMS, podría deberse principalmente a un aumento del porcentaje de pacientes con ictus isquémico que alcanzaron una reperfusión exitosa en el periodo post – rCI frente a lo que ocurría durante el periodo pre - rCI.

La finalidad de los procesos es conseguir resultados y a su vez, para conseguir resultados es imprescindible diseñar e implantar procesos. En este sentido, otro beneficio que trajo consigo el proceso de reingeniería de la atención al Código Ictus en el HUMS, fue reforzar y consolidar un proceso de mejora continua para la atención al ictus en este hospital, proceso que ha permitido conseguir acreditaciones nacionales e internacionales que confirman que, hoy en día, el HUMS se ha convertido en un Centro de atención especializada y de referencia para el ictus isquémico (266).

### **Líneas de mejora**

Todo proceso debe concebirse, dentro de un sistema de mejora continua, como un camino a la excelencia y en este sentido, “siempre se puede ser mejor”. Nuestros resultados cumplen con los objetivos planteados en la segunda fase de la iniciativa Target: Stroke (que era la que estaba vigente desde el 2014 hasta el 2019). Sin embargo, en el 2020, estos objetivos pasaron a una tercera fase de exigencia, en la que se exige que al menos un 85% de pacientes tratados con FBL – iv tenga un T-PA  $\leq$  60 minutos, 75% un T-PA  $\leq$  45 minutos y al menos 50% un T-PA de 30 minutos o menos. En lo que respecta a TEV, se precisa como objetivo que un 50% o más de los pacientes tratados tenga un tiempo puerta – dispositivo (tiempo entre que el paciente llega

urgencias y se realiza el primer pase de trombectomía) de 90 minutos o menos, para aquellos que llegan directamente al centro que realiza el procedimiento, y de 60 minutos o menos, para los transferidos desde otros hospitales (209).

Como se puede ver, estos objetivos son más exigentes y de hecho, nuestros resultados no los alcanzan, por lo que hace falta seguir mejorando al respecto. En este sentido, es fundamental mantener la comunicación y capacitación que se viene dando de forma sistemática al personal que participa en la atención del Código Ictus, abordando casos difíciles, revisiones bibliográficas y haciendo un análisis situacional de los circuitos de atención en busca de dificultades y oportunidades de mejora.

En lo que respecta a los T-PA, existe un margen de mejora a nivel de los tiempos puerta – TC, y en este sentido, conseguir implantar de forma sistemática la única medida que no pudimos terminar de implementar durante el periodo del estudio (el no cambiar de camilla al paciente a su llegada a la Urgencia y pasar directamente al escáner), es sumamente importante. De hecho, el mejor T-PA obtenido en nuestra muestra fue de 9 minutos, y fue en un paciente en el que se aplicó esta modalidad de atención.

Los objetivos para los tiempos asistenciales en el TEV también se han vuelto más exigentes. Considerando que en nuestra muestra, más de la mitad de los pacientes que recibieron TEV también recibieron FBL – iv, la mejora de los T-PA tendría que repercutir en una mejora de los tiempos puerta – ingle. Otra medida que facilitaría mejorar los tiempos puerta – ingle, sería establecer un sistema de pre – avisos y traslados más coordinados, como el no esperar a ver el trombo en el angioTC para activar al equipo de neurointervencionismo (por ejemplo, ante la presencia del signo de la cerebral media hiperdensa en la TC cerebral basal) o el no esperar a que esté la sala completamente montada para trasladar al paciente. En este último apartado, el disponer de equipos previamente montados con todo el material de sala también acortaría estos tiempos.

La reciente adquisición de un software actualizado para el procesamiento de la neuroimagen de perfusión también contribuirá a acortar los tiempos asistenciales en los ictus de hora de inicio desconocida o en los que entran dentro de una ventana terapéutica ampliada, pues el software que dispone el escáner de la Urgencia del HUMS demora más de 5 minutos en realizar este procesamiento en comparación con

softwares más modernos, que lo hacen en menos de 2 minutos y con una mayor precisión.

La implementación de un segundo arco de fluoroscopia, que dispondrá de un software moderno y actualizado, también permitirá implementar nuevos circuitos de atención como el “Código – Angio”, que consiste en traslados del paciente directo a la sala de neurointervencionismo tras la alerta del 061, en donde podría realizarse directamente la TC cerebral y administración de FBL – iv en aquellos pacientes con alta sospecha de oclusión de gran vaso (267).

Por último, la ampliación de la Unidad de Ictus del HUMS, también nos brinda una oportunidad para mejorar la asistencia sanitaria a nuestros pacientes. Esta ampliación esta diseñada no solo como un cambio estructural, sino también en la dinámica de atención a los pacientes más allá de la etapa hiperaguda del ictus.

### **Limitaciones del estudio**

El presente estudio se ha diseñado como un estudio observacional, de cohortes retrospectivo antes - después. Por lo que presenta las limitaciones asociadas a este tipo de diseño, la pérdida de pacientes durante seguimiento es una de ellas. En general, se considera que pérdidas mayores del 20% en el seguimiento afectan a la validez del estudio, pero en este trabajo las pérdidas fueron relativamente bajas y en ningún caso superior al 5% de la muestra, para la variable estudiada. Por otro lado, el carácter retrospectivo del estudio hace que los resultados dependan en gran medida de la calidad con que se hayan recogido los datos, pudiendo haber una infraestimación de algunos factores de riesgo vascular (como puede ser el tabaquismo o enolismo por ausencia de homogeneidad en su definición entre otras razones) o sobreestimación de la gravedad del ictus. Sin embargo, el hecho de la existencia de una base de datos de registro prospectivo para las variables resultado durante el periodo de estudio minimiza razonablemente esta probabilidad.

Otra limitación es la posibilidad de sobrestimar el beneficio del conjunto de intervenciones analizadas, por lo que, para minimizar este sesgo, se ha intentado determinar características basales y la presencia de otros factores que puedan haber



contribuido o influido en las variables resultado, asegurándonos que no tuvieran una distribución asimétrica entre los grupos pre y post-rCI y, de tenerla, ajustar el modelo multivariante teniendo en cuenta estas variables.

También existe la posibilidad de no haber conseguido evaluar determinadas circunstancias que pudieran actuar como factores de confusión, entre ellos podrían encontrarse la presencia de multimorbilidad o polifarmacia junto con la interacción que ambos puedan tener con los tratamientos de reperfusión, o el porcentaje de pre – avisos en los pacientes traídos por el 061.

Otro detalle a tener en cuenta es que en este estudio sólo se abordaron pacientes con ictus isquémico que recibieron tratamientos de reperfusión, dejando de lado el análisis de aquellos que no recibieron dichos tratamientos, pero que también fueron atendidos dentro de los circuitos asistenciales del Código Ictus.

Finalmente, nos es difícil determinar qué intervención fue la más relevante o tuvo más impacto dentro de la reingeniería de procesos realizada en la atención del Código Ictus en el HUMS, pues como ya se ha explicado, la implementación de estas medidas fue progresiva y en ocasiones superponiéndose en el tiempo entre ellas.

## **6. CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

El conjunto de intervenciones implementadas en el HUMS, a manera de una reingeniería del proceso de atención del Código Ictus, consiguió mejorar los tiempos asistenciales, aumentar la tasa de pacientes que recibieron tratamientos de reperfusión y obtener mejores resultados en el pronóstico funcional a tres meses, sin que hubieran cambios en la mortalidad, ni en el porcentaje de hemorragias intracerebrales sintomáticas, en los pacientes con ictus isquémico pertenecientes a su área de referencia directa.

En concreto, se consiguió:

Aumentar la tasa de pacientes con ictus isquémico pertenecientes al área de referencia directa del HUMS, que recibieron tratamientos de reperfusión, pasando de 12,7% a 20,4%.

Disminuir la mediana de tiempos puerta – aguja de 74 a 45 minutos, logrando que 72,8% y 52,2% de pacientes fibrinolizados recibieran este tratamiento en menos de 60 y 45 minutos respectivamente.

Aumentar de 46,8% a 60% la proporción de pacientes que recibieron tratamientos de reperfusión y se quedaron con una buena situación funcional a tres meses y de 36,7% a 52,6% la de aquellos con una excelente situación funcional a tres meses, sin que estos resultados se asocien a cambios significativos en la mortalidad ni en el porcentaje de hemorragias intracerebrales sintomáticas.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sacco R, Kasner S, Broderick J, Caplan L, Connors J, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
2. Engelhardt E. Apoplexia, doença cerebrovascular e acidente vascular cerebral: Evolução histórica dos termos e definições. *Dement e Neuropsychol*. 2017;11(4):449–53.
3. Arboix A, Fabregas MG, Martí-Vilalta JL. Los ictus a finales del siglo XIX y principios del siglo XX : una aproximación clínica y terapéutica. *Neurosci Hist*. 2013;1(1):6–11.
4. Nader-Kawachi JA, Herrera-García JC, Arias-Sánchez E, Martínez L, González S, López-Martínez C, et al. ICTUS: nuevo término universal en una muestra poblacional. *Rev Invest Med Sur Mex Rev Invest Med Sur Mex Julio-Septiembre*. 2013;20(203):146–50.
5. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439–58.
6. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151–210.
7. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2429–37.
8. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2019;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8>
9. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. 1th edició. Díez-Tejedor E, editor. Barcelona: Prous Science; 2006.
10. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association stroke council; council on cardiovascular surgery and anesthesia; council on cardio. *Stroke*. 2009;40(6):2276–93.
11. Fonseca AC, Merwick Á, Dennis M, Ferrari J, Ferro JM, Kelly P, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):CLXIII–CLXXXVI.
12. Yang Y, Wang A, Zhao X, Wang C, Liu L, Zheng H, et al. - The Oxfordshire Community Stroke Project classification system predicts clinical. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1049–56.
13. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle J, Biller J, Love BB GD. Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
14. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke.

- Cerebrovasc Dis. 2009;27(5):502–8.
15. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The causative classification of stroke system. *Stroke*. 2007;38(11):2979–84.
  16. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688–97.
  17. Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang DZ. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front Neurol*. 2011;FEB(February):1–5.
  18. Sobrino García P, García Pastor A, García Arratibel A, Vicente Peracho G, Rodríguez Cruz PM, Pérez Sánchez JR, et al. Clasificación etiológica del ictus isquémico: Comparación entre la nueva clasificación A-S-C-O y la clasificación del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2013;28(7):417–24.
  19. Díez-Tejedor E, Del Brutto O, Álvarez-Sabín J, Muñoz M, Abiusi G. Classification of the cerebrovascular diseases. Sociedad Iberoamericana de ECV. *Rev Neurol*. 2001;33(5):455–64.
  20. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Earley CJ, Feeser BR, et al. Cerebral infarction in young adults: The Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998;50(4):890–4.
  21. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521–6.
  22. Wardlaw JM, Dennis MS, Lindley RI, Sellar RJ, Warlow CP. The validity of a simple clinical classification of acute ischaemic stroke. *J Neurol*. 1996;243(3):274–9.
  23. Al-Buhairi AR, Phillips SJ, Llewellyn G, Jan MMS. Prediction of infarct topography using the Oxfordshire Community Stroke Project classification of stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1998;7(5):339–43.
  24. Mead GE, Wardlaw JM, Dennis MS, Lewis SC, Warlow CP. Relationship between pattern of intracranial artery abnormalities on transcranial Doppler and Oxfordshire Community Stroke Project clinical classification of ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(3):714–9.
  25. Naylor AR, Sandercock PAG, Sellar RJ, Warlow CP. Patterns of vascular pathology in acute, first-ever cerebral infarction. *Scott Med J*. 1993;38(2):41–4.
  26. 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.
  27. Landau W, Nassief A. Editorial comment-time to burn the TOAST. *Stroke*. 2005;36(4):902–4.
  28. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):493–501.
  29. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, Brown WM, Case LD, Kissela BM, et al. Interobserver Agreement in the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Classification of Stroke Based on Retrospective Medical Record Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006;15(6):266–72.

30. Kolominsky-Rabas P, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann P. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735–40.
31. Ambrose E, Gould T, Uttley D. Jamie Ambrose. *Bmj*. 2006;332(7547):977.
32. NINDS tPA Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–7.
33. Hacke W, Kaste M, Bluhmkl E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–29.
34. 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). *Lancet*. 1998;352(9136):1245–51.
35. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS Trial: Results for Patients Treated Within 3 Hours of Stroke Onset. *Stroke*. 2002;33(2):493–6.
36. Na DG, Kim EY, Ryoo JW, Lee KH, Roh HG, Kim SS, et al. CT sign of brain swelling without concomitant parenchymal hypoattenuation: Comparison with diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2005;235(3):992–8.
37. Mainali S, Wahba M, Eljovich L. Detection of Early Ischemic Changes in Noncontrast CT Head Improved with “Stroke Windows.” *ISRN Neurosci*. 2014;2014:1–4.
38. Riedel CH, Zoubie J, Ulmer S, Gierthmuehlen J, Jansen O. Thin-slice reconstructions of nonenhanced CT images allow for detection of thrombus in acute stroke. *Stroke*. 2012;43(9):2319–23.
39. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the Art Imaging of Acute Stroke. *RadiogGaphics*. 2006;26:75–95.
40. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, et al. Acute Stroke: Usefulness of Early CT Findings before Thrombolytic Therapy. *Radiology*. 1997;205:327–33.
41. Smith AGG, Hill chris rowl A. Imaging assessment of acute ischaemic stroke: A review of radiological methods. *Br J Radiol*. 2018;91(1083):1–11.
42. 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). *J Am Med Assoc*. 1995;274(13):1017–25.
43. Barber P, Demchuk A, Zhang J, Buchan A. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*. 2000;355:1670–4.
44. Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, Tomlinson G, et al. Alberta stroke program early CT scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(10):1975–80.
45. Esmael A, Elsherief M, Eltoukhy K. Predictive Value of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) in the Outcome of the Acute Ischemic Stroke and Its Correlation with Stroke Subtypes, NIHSS, and Cognitive Impairment. *Stroke Res Treat*. 2021;2021:9–18.
46. González RG, Lev MH, Goldmacher G V., Smith WS, Payabvash S, Harris GJ, et al.

- Improved outcome prediction using CT angiography in addition to standard ischemic stroke assessment: Results from the STOPStroke study. *PLoS One*. 2012;7(1):7–12.
47. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723–31.
  48. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med*. 2022;1–11.
  49. Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, Hill MD, Dzialowski I, Mueller P, et al. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke*. 2008;39(9):2485–90.
  50. Bal S, Bhatia R, Menon BK, Shobha N, Puetz V, Dzialowski I, et al. Time dependence of reliability of noncontrast computed tomography in comparison to computed tomography angiography source image in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015;10(1):55–60.
  51. Prakkamakul S, Yoo AJ. ASPECTS CT in Acute Ischemia: Review of Current Data. *Top Magn Reson Imaging*. 2017;26(3):103–12.
  52. Seok WY, Oh YB, Phil HL, Wen YL. Internal and cortical border-zone infarction: Clinical and diffusion-weighted imaging features. *Stroke*. 2006;37(3):841–6.
  53. Jensen-Kondering U. Hyperdense artery sign on computed tomography in acute ischemic stroke. *World J Radiol*. 2010;2(9):354.
  54. Bouthillier A, Van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: A new classification. *Neurosurgery*. 1996;38(3):425–33.
  55. Menon BK, Goyal M. Imaging paradigms in acute ischemic stroke: A pragmatic evidence-based approach1. *Radiology*. 2015;277(1):7–12.
  56. Hjort N, Christensen S, Sølling C, Ashkanian M, Wu O, Røhl L, et al. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(3):462–5.
  57. Purushotham A, Campbell BC V, Straka M, Mlynash M, Olivot J, Bammer R, et al. Apparent diffusion coefficient threshold for delineation of ischemic core. *Int J Stroke*. 2016;10(3):348–53.
  58. Kranz PG, Eastwood JD. Does diffusion-weighted imaging represent the ischemic core? An evidence-based systematic review. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(6):1206–12.
  59. Demeestere J, Wouters A, Christensen S, Lemmens R, Lansberg MG. Review of perfusion imaging in acute ischemic stroke: From time to tissue. *Stroke*. 2020;1017–24.
  60. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krützelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009;65(6):724–32.
  61. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Sakai K, Iwanaga T. FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci [Internet]*. 2010;293(1–2):39–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2010.03.011>
  62. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR imaging



- findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics*. 2012;32(5):1285–97.
63. Astrup J, Siesjo BK, Simon L. Thresholds in Cerebral Ischemia — The Ischemic Penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723–5.
  64. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(9):3001–5.
  65. Vagal A, Aviv R, Sucharew H, Reddy M, Hou Q, Michel P, et al. Collateral clock is more important than time clock for tissue fate a natural history study of acute ischemic strokes. *Stroke*. 2018;49(9):2102–7.
  66. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003;34(9):2279–84.
  67. Cao W, Yassi N, Sharma G, Yan B, Desmond PM, Davis SM, et al. Diagnosing acute lacunar infarction using CT perfusion. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2016;29:70–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2016.01.001>
  68. Amukotuwa S, Straka M, Aksoy D, Fischbein N, Desmond P, Albers G, et al. Cerebral blood flow predicts the infarct core new insights from contemporaneous diffusion and perfusion imaging. *Stroke*. 2019;50(10):2783–9.
  69. Mokin M, Levy EI, Saver JL, Siddiqui AH, Goyal M, Bonafé A, et al. Predictive Value of RAPID Assessed Perfusion Thresholds on Final Infarct Volume in SWIFT PRIME (Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment). *Stroke*. 2017;48(4):932–8.
  70. Lin L, Bivard A, Krishnamurthy V, Levi CR, Parsons MW. Whole-brain CT perfusion to quantify acute ischemic penumbra and core. *Radiology*. 2016;279(3):876–87.
  71. Yu Y, Han Q, Ding X, Chen Q, Ye K, Zhang S, et al. Defining Core and Penumbra in Ischemic Stroke: A Voxel- and Volume-Based Analysis of Whole Brain CT Perfusion. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep20932>
  72. Bivard A, Levi C, Krishnamurthy V, Hislop-Jambrich J, Salazar P, Jackson B, et al. Defining acute ischemic stroke tissue pathophysiology with whole brain CT perfusion. *J Neuroradiol* [Internet]. 2014;41(5):307–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2013.11.006>
  73. D’Esterre CD, Boesen ME, Ahn SH, Pordeli P, Najm M, Minhas P, et al. Time-dependent computed tomographic perfusion thresholds for patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46(12):3390–7.
  74. Hoving JW, Marquering HA, Majoie CBLM, Yassi N, Sharma G, Liebeskind DS, et al. Volumetric and spatial accuracy of computed tomography perfusion estimated ischemic core volume in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(10):2368–75.
  75. Bivard A, Levi C, Spratt N, Parsons M. Perfusion CT in acute stroke. *Radiology*. 2013;267(02):543–50.
  76. Campbell BCV, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(10):2648–53.
  77. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Optimal tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*.

- 2009;40(2):469–75.
78. Zaro-Weber O, Fleischer H, Reiblich L, Schuster A, Moeller-Hartmann W, Heiss WD. Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with 15O-positron emission tomography. *Ann Neurol*. 2019;85(6):875–86.
  79. Siegler JE, Messé SR, Sucharew H, Kasner SE, Mehta T, Arora N, et al. Noncontrast CT versus Perfusion-Based Core Estimation in Large Vessel Occlusion: The Blood Pressure after Endovascular Stroke Therapy Study. *J Neuroimaging*. 2020;30(2):219–26.
  80. Albers GW. Use of imaging to select patients for late window endovascular therapy. *Stroke*. 2018;49(9):2256–60.
  81. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006;60(5):508–17.
  82. Arenillas JF, Cortijo E, García-Bermejo P, Levy EI, Jahan R, Liebeskind D, et al. Relative cerebral blood volume is associated with collateral status and infarct growth in stroke patients in SWIFT PRIME. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(10):1839–47.
  83. Wheeler H, Mlynash M, Inoue M, Tipirnini A, Liggins J, Bammer R, et al. The growth rate of early DWI lesions is highly variable and associated with penumbral salvage and clinical outcomes following endovascular reperfusion. *Int J Stroke*. 2015;10(5):723–9.
  84. Olivot JM, Mlynash M, Inoue M, Marks MP, Wheeler HM, Kemp S, et al. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 cohort. *Stroke*. 2014;45(4):1018–23.
  85. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): A prospective cohort study. *Lancet Neurol [Internet]*. 2012;11(10):860–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70203-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70203-X)
  86. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929–35.
  87. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):299–309.
  88. Lansberg MG, Lee J, Christensen S, Straka M, De Silva DA, Mlynash M, et al. RAPID automated patient selection for reperfusion therapy: A pooled analysis of the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET) and the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Stroke*. 2011;42(6):1608–14.
  89. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795–803.

90. Lansberg MG, Christensen S, Kemp S, Mlynash M, Mishra N, Federau C, et al. CT perfusion to predict Response to Recanalization in Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2017;81(6):849–56.
91. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285–95.
92. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009–18.
93. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11–20.
94. Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(6):625–9.
95. Menon BK, Smith EE, Modi J, Patel SK, Bhatia R, Watson TWJ, et al. Regional leptomeningeal score on CT angiography predicts clinical and imaging outcomes in patients with acute anterior circulation occlusions. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(9):1640–5.
96. Tan JC, Dillon WP, Liu S, Adler F, Smith WS, Wintermark M. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Ann Neurol*. 2007;61(6):533–43.
97. Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: Correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(3):525–31.
98. Dastre A. Fibrinolyse dans le sang. *Arch physiol norm path*. 1893;5:661–3.
99. Garner RL, Tillett WS. Biochemical studies on the fibrinolytic activity of hemolytic streptococci: I. Isolation and characterization of fibrinolysin. *J Exp Med*. 1934;60(2):239–54.
100. Christensen LR. Streptococcal fibrinolysis: A proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin. *J Gen Physiol*. 1945;28(4):363–83.
101. Sussman B, Fitch T. Thrombolysis With Fibrinolysin in Cerebral Arterial Occlusion. *J Am Med Assoc*. 1958;167(14):1705–9.
102. Berge E, Whiteley W, Audebert H, Marchis GM De, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Vol. 6, *European Stroke Journal*. 2021. I–LXII.
103. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. Vol. 50, *Stroke*. 2019. 344–418 p.
104. Sukumaran P, Poulse EK. A Review on Recombinant Tissue Plasminogen Activator: *In Vitro* Synthesis and Its Use in Treatment of Acute Ischemic Stroke. *OALib*. 2014;01(03):1–6.
105. Gurman P, Miranda OR, Nathan A, Washington C, Rosen Y, Elman NM.

- Recombinant tissue plasminogen activators (rtPA): A review. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(3):274–85.
106. 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;369(9558):275–82.
  107. Clarke Haley EJ, Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MCW, Kongable GL, et al. Urgent Therapy for Stroke. *Stroke.* 1989;23:641–5.
  108. Acheampong P, Ford GA. Pharmacokinetics of alteplase in the treatment of ischaemic stroke. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(2):271–81.
  109. Seifried E, Tanswell P, Ellbruck D, Haerer W, Schmidt A. Pharmacokinetics and haemostatic status during consecutive infusions of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 1989;61(3):497–501.
  110. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): A randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9834):2352–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60768-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60768-5)
  111. Yamaguchi T, Hayakawa T, Kiuchi H. Intravenous Tissue Plasminogen Activator Ameliorates the Outcome of Hyperacute Embolic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1993;3:269–72.
  112. Yamaguchi T, Kikuchi H, Hayakawa T. Clinical Efficacy and Safety of Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Embolic Stroke: A Randomized, Double-Blind, Dose-Comparison Study of Duteplase. *Thrombolytic Ther Acute Ischemic Stroke III.* 1995;223–9.
  113. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. 1992;42:976–82.
  114. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke.* 2006;37(7):1810–5.
  115. Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke.* 2010;41(9):1984–9.
  116. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T. Effects of 0.6 mg/kg Intravenous Alteplase on Vascular and Clinical Outcomes in Middle Cerebral Artery Occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke.* 2010;41(3):461–5.
  117. Kim BJ, Han MK, Park TH, Park SS, Lee KB, Lee BC, et al. Low-Versus Standard-Dose Alteplase for Ischemic Strokes Within 4.5 Hours: A Comparative Effectiveness and Safety Study. *Stroke.* 2015;46(9):2541–8.
  118. Liu MD, Ning WD, Wang RC, Chen W, Yang Y, Lin Y, et al. Low-dose versus standard-dose tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke in asian populations a meta-analysis. *Med (United States).* 2015;94(52):1–8.

119. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee T-H, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2313–23.
120. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018;378(17):1573–82.
121. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1099–107.
122. Haley EC, Thompson JLP, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: Results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010;41(4):707–11.
123. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): A phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(4):368–76. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70017-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70017-7)
124. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NORTEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):781–8.
125. Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials. *Stroke*. 2019;50(8):2156–62.
126. Bivard A, Huang X, Levi CR, Spratt N, Campbell BCV, Cheripelli BK, et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization. *Neurology*. 2017;89(1):62–7.
127. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion before Thrombectomy in Patients with Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke: The EXTEND-IA TNK Part 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1257–65.
128. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *Am J Neuroradiol*. 1983;4(3):401–4.
129. Zeumer H, Hiindgen R, Ferbert A, Ringelstein EB. Local intraarterial fibrinolytic therapy in inaccessible internal carotid occlusion. *Neuroradiology*. 1984;26:315–7.
130. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke*. 1988;19(7):802–12.
131. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, Zoppo GJD. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988;19(10):1216–22.
132. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29(1):4–11.
133. Tirschwell D. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *J Am Med*

- Assoc. 2000;283(16).
134. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38(10):2633–9.
  135. Broderick J. Combined Intravenous and Intra-Arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004;35(4):904–11.
  136. Broderick JP. The Interventional Management of Stroke (IMS) II study. *Stroke*. 2007;38(7):2127–35.
  137. Ueda T, Sakaki S, Nochide I, Kumon Y, Kohno K, Ohta S. Angioplasty after intra-arterial thrombolysis for acute occlusion of intracranial arteries. *Stroke*. 1998;29(12):2568–74.
  138. Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, Kawano H, Wakisaka S. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: An alternative option to intra-arterial thrombolysis. *Stroke*. 2002;33(12):2872–6.
  139. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, et al. MERCI 1: A phase 1 study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia. *Stroke*. 2004;35(12):2848–53.
  140. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40(8):2761–8.
  141. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Perez De La Ossa N, et al. Mechanical thrombectomy with the solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: A pilot study. *Stroke*. 2010;41(8):1836–40.
  142. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, et al. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke*. 2010;41(11):2559–67.
  143. Costalat V, Machi P, Lobotesis K, Maldonado I, Vendrell JF, Riquelme C, et al. Rescue, combined, and stand-alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the solitaire device: A prospective 50-patient single-center study: Timing, safety, and efficacy. *Stroke*. 2011;42(7):1929–35.
  144. Rohde S, Haehnel S, Herweh C, Pham M, Stampfl S, Ringleb PA, et al. Mechanical thrombectomy in acute embolic stroke: Preliminary results with the revive device. *Stroke*. 2011;42(10):2954–6.
  145. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9849):1231–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61299-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61299-9)
  146. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241–9.
  147. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N*

- Engl J Med. 2013;368(10):893–903.
148. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914–23.
  149. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914–23.
  150. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019–30.
  151. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296–306.
  152. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(11):1138–47. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30177-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30177-6)
  153. Martins SO, Mont’Alverne F, Rebello LC, Abud DG, Silva GS, Lima FO, et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2316–26.
  154. Mocco J, Zaidat OO, Von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, et al. Aspiration Thrombectomy after Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke*. 2016;47(9):2331–8.
  155. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: The ASTER randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(5):443–52.
  156. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10175):998–1008.
  157. Nogueira RG, Frei D, Kirmani JF, Zaidat O, Lopes D, Turk AS, et al. Safety and efficacy of a 3-dimensional stent retriever with aspiration-based thrombectomy vs aspiration-based thrombectomy alone in acute ischemic stroke intervention a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):304–11.
  158. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018;17(10):895–904.
  159. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21.
  160. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–18.
  161. Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, Demchuk AM, Martins SO, Mocco J, et al.

- Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2021;6736(21):1–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01341-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01341-6)
162. Mocco J, Siddiqui AH, Fiorella D, Alexander MJ, Arthur AS, Baxter BW, et al. POSITIVE: Perfusion imaging Selection of Ischemic stroke patients for endovascular therapy. *J Neurointerv Surg*. 2021;1–8.
  163. Wang Y, Wu X, Zhu C, Mossa-Basha M, Malhotra A. Bridging Thrombolysis Achieved Better Outcomes Than Direct Thrombectomy after Large Vessel Occlusion: An Updated Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;(2006):356–65.
  164. Zi W, Qiu Z, Li F, Sang H, Wu D, Luo W, et al. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients with Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;325(3):234–43.
  165. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, et al. Effect of Mechanical Thrombectomy without vs with Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome among Patients with Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;325(3):244–53.
  166. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1981–93.
  167. Podlasek A, Dhillon PS, Butt W, Grunwald IQ, England TJ. Direct mechanical thrombectomy without intravenous thrombolysis versus bridging therapy for acute ischemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2021;16(6):621–31.
  168. Mohammaden MH, Haussen DC, Nogueira RG. Therapeutic Advancements in the Endovascular Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke Vasc Interv Neurol*. 2021;1(1):1–16.
  169. Brekenfeld C, Mattle HP, Schroth G. General is better than local anesthesia during endovascular procedures. *Stroke*. 2010;41(11):2716–7.
  170. Gupta R. Local is better than general anesthesia during endovascular acute stroke interventions. *Stroke*. 2010;41(11):2718–9.
  171. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M, Menon BK, Dippel DWJ, Demchuk AM, et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):47–53.
  172. Schönenberger S, Hendén PL, Simonsen CZ, Uhlmann L, Klose C, Pfaff JAR, et al. Association of General Anesthesia vs Procedural Sedation with Functional Outcome among Patients with Acute Ischemic Stroke Undergoing Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(13):1283–93.
  173. Feil K, Herzberg M, Dorn F, Tiedt S, Küpper C, Thunstedt DC, et al. General anesthesia versus conscious sedation in mechanical thrombectomy. *J Stroke*. 2021;23(1):103–12.
  174. Liu X, Dai Q, Ye R, Zi W, Liu Y, Wang H, et al. Endovascular treatment versus



- standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):115–22.
175. Langezaal LCM, van der Hoeven EJRJ, Mont’Alverne FJA, de Carvalho JJF, Lima FO, Dippel DWJ, et al. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1910–20.
  176. Campbell BCV, Meretoja A, Donnan GA, Davis SM. Twenty-Year History of the Evolution of Stroke Thrombolysis With Intravenous Alteplase to Reduce Long-Term Disability. *Stroke.* 2015;46(8):2341–6.
  177. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset the ATLANTIS study: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 1999;282(21):2019–26.
  178. Atlantis T, Study PA, Investigators G. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363(9411):768–74.
  179. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010;375(9727):1695–703.
  180. Fatovich DM, Milne WK. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 hours after acute ischaemic stroke: Trial reanalysis adjusted for baseline imbalances. *BMJ Evidence-Based Med.* 2020;25(5):172–9.
  181. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2019;394(10193):139–47.
  182. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;379(7):611–22.
  183. Koga M, Yamamoto H, Inoue M, Asakura K, Aoki J, Hamasaki T, et al. Thrombolysis with Alteplase at 0.6 mg/kg for Stroke with Unknown Time of Onset: A Randomized Controlled Trial. *Stroke.* 2020;1530–8.
  184. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2020;396(10262):1574–84.
  185. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue asymptomatic or symptomatic? *Stroke.* 2001;32(6):1330–5.
  186. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010;9(9):866–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70165-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70165-4)
  187. Bozzao L, Angeloni U, Bastianello S, Fantozzi LM, Pierallini A, Fieschi C. Early angiographic and CT findings in patients with hemorrhagic infarction in the distribution of the middle cerebral artery. *Am J Neuroradiol.* 1991;12(6):1115–

- 21.
188. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43(9):2293–9.
189. Von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The heidelberg bleeding classification: Classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke*. 2015;46(10):2981–6.
190. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(12):e343–61.
191. Saver JL, Goyal M, Van Der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(12):1279–88.
192. Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, Khatri P, Skoloudik D, Mokin M, et al. Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: A collaborative pooled analysis. *Circulation*. 2013;127(19):1980–5.
193. Maier B, Desilles JP, Mazighi M. Intracranial Hemorrhage After Reperfusion Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients. *Front Neurol*. 2020;11(December):1–16.
194. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904–9.
195. 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(7783):1144.
196. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg PJ, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke*. 2010;41(11):2568–74.
197. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: The multicenter rt-PA acute stroke survey. *Circulation*. 2002;105(14):1679–85.
198. Miller DJ, Simpson JR, Silver B, Silver B. Safety of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Review of Complications, Risk Factors, and Newer Technologies. *The Neurohospitalist*. 2011;1(3):138–47.
199. Krishnan R, Mays W, Elijovich L. Complications of Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Neurology*. 2021;97:S115–25.
200. Akins PT, Amar AP, Pakbaz RS, Fields JD. Complications of endovascular treatment for acute stroke in the SWIFT trial with Solitaire and Merci devices. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(3):524–8.
201. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of

- endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. *Int J Stroke*. 2018;13(4):348–61.
202. Nogueira RG, Jovin TG, Haussen DC, Gupta R, Jadhav A, Budzik RF, et al. Influence of time to endovascular stroke treatment on outcomes in the early versus extended window paradigms. *Int J Stroke*. 2021;0(0):1–10.
  203. Rudd AG, Bladin C, Carli P, De Silva DA, Field TS, Jauch EC, et al. Utstein recommendation for emergency stroke care. *Int J Stroke*. 2020;15(5):555–64.
  204. Pérez Lázaro C, Santos Lasaosa S, Velázquez Benito A, Bellosta Diago E, Tejero Juste C, Iñíguez Martínez C. Conocimiento de la enfermedad vascular cerebral en la población de Zaragoza. *Rev Neurol*. 2017;64(01):17.
  205. Patel MD, Rose KM, Obrien EC, Rosamond WD. Prehospital notification by emergency medical services reduces delays in stroke evaluation: Findings from the North Carolina stroke care collaborative. *Stroke*. 2011;42(8):2263–8.
  206. Marler J, Winters Jones P, Emr M. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Proceedings of National Symposium on Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke. NIH publication. 1997. No. 97-4239.6.
  207. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: The design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's target: Stroke initiative. *Stroke*. 2011;42(10):2983–9.
  208. Xian Y, Xu H, Lytle B, Blevins J, Peterson ED, Hernandez AF, et al. Use of Strategies to Improve Door-to-Needle Times with Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice: Findings from Target: Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(1):1–8.
  209. American Heart Association. Target: Stroke Phase III [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://www.heart.org/en/professional/quality-improvement/target-stroke/introducing-target-stroke-phase-iii>
  210. Leifer D, Bravata DM, Connors JJ, Hinchey JA, Jauch EC, Johnston SC, et al. Metrics for measuring quality of care in comprehensive stroke centers: Detailed follow-up to brain attack coalition comprehensive stroke center recommendations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. *Stroke*. 2011;42(3):849–77.
  211. Sacks D, Black CM, Cognard C, Connors JJ, Frei D, Gupta R, et al. Multisociety consensus quality improvement guidelines for intraarterial catheter-directed treatment of acute ischemic stroke, from the American Society of Neuroradiology, Canadian Interventional Radiology Association, Cardiovascular and Interventional Rad. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(2):151–63.
  212. English JD, Yavagal DR, Gupta R, Janardhan V, Zaidat OO, Xavier AR, et al. Mechanical Thrombectomy-Ready Comprehensive Stroke Center Requirements and Endovascular Stroke Systems of Care: Recommendations from the Endovascular Stroke Standards Committee of the Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN). *Interv Neurol*. 2015;4(3–4):138–50.
  213. Mikulík R, Kadlecová P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Švigelj V, et al. Factors influencing in-hospital delay in treatment with intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2012;43(6):1578–83.
  214. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda M V., et

- al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: Patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation*. 2011;123(7):750–8.
215. Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, Willeit J, Matošević B, Seyfang L, et al. Stroke thrombolysis: Having more time translates into delayed therapy: Data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke*. 2010;41(9):2001–4.
216. Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM, et al. The “golden hour” and acute brain ischemia: Presenting features and lytic therapy in >30 000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*. 2010;41(7):1431–9.
217. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947.
218. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Circulation*. 2007;115(20):478–534.
219. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012;79(4):306–13.
220. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology*. 2013;81(12):1071–6.
221. Van Schaik SM, Van Der Veen B, Van Den Berg-Vos RM, Weinstein HC, Bosboom WMJ. Achieving a door-to-needle time of 25 minutes in thrombolysis for acute ischemic stroke: A quality improvement project. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2014;23(10):2900–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.025>
222. Zinkstok SM, Beenen LF, Luitse JS, Majoie CB, Nederkoorn PJ, Roos YB. Thrombolysis in stroke within 30 minutes: Results of the acute brain care intervention study. *PLoS One*. 2016;11(11):1–14.
223. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, Díaz Otero F, Vázquez Alen P, Martín Gómez MA, Simón Campo P, et al. A new protocol reduces median door-to-needle time to the benchmark of 30 minutes in acute stroke treatment. *Neurol (English Ed)*. 2021;36(7):487–94.
224. Hasnain MG, Paul CL, Attia JR, Ryan A, Kerr E, D’Este C, et al. Door-to-needle time for thrombolysis: A secondary analysis of the TIPS cluster randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(12):1–9.
225. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(16):1632–40.
226. Davalos A, Castillo J, Martinez-Vila E. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke*. 1995;26(12):2233–7.
227. Gillum LA, Johnston SC. Characteristics of academic medical centers and ischemic stroke outcomes. *Stroke*. 2001;32(9):2137–42.
228. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas J, Calleja S, Castillo J, Dávalos A, et al. Plan

- de asistencia sanitaria al ICTUS II. 2010. *Neurología*. 2011;26(7):383–96.
229. Langhorne P. How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke*. 1997;28(11):2139–44.
  230. Langhorne P. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9).
  231. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet*. 2007;369(9558):299–305.
  232. Rønning OM, Guldvog B. Stroke units versus general medical wards, I: Twelve- and eighteen-month survival: A randomized, controlled trial. *Stroke*. 1998;29(1):58–62.
  233. Fuentes B, Díez-Tejedor E. Stroke units: Many questions, some answers. *Int J Stroke*. 2009;4(1):28–37.
  234. Aboderin I, Venables G. Stroke management in Europe. Pan European Consensus Meeting on Stroke Management. *J Intern Med* [Internet]. 1996;240(4):173–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918507>
  235. Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg declaration 2006 on European Stroke Strategies. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2–3):229–41.
  236. Stroke Alliance for Europe. Ictus: Plan de Atención en Europa 2018 - 2030 [Internet]. [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2019/05/sap-spanish-s.pdf>
  237. Instituto Aragonés de Estadística. Padrón municipal de habitantes. Cifras oficiales de población a 1 de enero de 2021 [Internet]. [cited 2021 Dec 30]. Available from: <https://www.aragon.es/-/cifras-oficiales-de-poblacion>
  238. Comité técnico de Plan de Ictus de Aragón. Plan de Atención al Ictus en Aragón. Actualización 2019 - 2022. Gobierno de Aragón. Dirección General de Asistencia Sanitaria, editor. INO Reproducciones, S.A.; 2018.
  239. Pérez Hernández A, Rodríguez Pérez M del C, Marcelino Rodríguez I, Cuevas Fernández FJ, Domínguez Coello S, Almeida González D, et al. Incidence and mortality of cerebrovascular disease in Spain: 1,600,000 hospital admissions between 2001 and 2015. *Int J Stroke*. 2022;174749302210864.
  240. Gobierno de Aragón. Mortalidad en aragón 2019 [Internet]. [cited 2021 Dec 30]. Available from: [https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/MORTALIDAD\\_ARAGON\\_2019.pdf/7a258cc8-f497-f270-1289-a3adf13359ff?t=1629288272079](https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/MORTALIDAD_ARAGON_2019.pdf/7a258cc8-f497-f270-1289-a3adf13359ff?t=1629288272079)
  241. Marta Moreno J, Bestué Cardiel M, Giménez Muñoz A, Palacín Larroy M. Programa de Atención al Ictus en Aragón (PAIA). Estrategia del cambio y resultados en el periodo 2009-2014. *Neurología*. 2018;33(5):301–12.
  242. Morera Guitart J, Ortega Moreno Á, Sánchez Sánchez C, Escudero Torrella J, Marta Moreno J. Manual de gestión para neurólogos. 1ra ed. Ediciones SEN, editor. Madrid; 2012. 975 p.
  243. Rodríguez P. Calidad asistencial: marco teórico y desarrollo histórico. In: Universidad Menéndez Pelayo, editor. Evaluación de la calidad de la asistencia sanitaria. Santander; 1997. p. 29–43.
  244. Hammer M, Champy J. El camino del cambio. In: Editorial Norma S.A., editor. Reingeniería. Barcelona; 1994. p. 33–52.

245. Tejada Meza H, Saldaña Inda I, Serrano Ponz M, Ara JR, Marta Moreno J. Impact of a series of measures for optimisation hospital code stroke care on door-to-needle times. *Neurologia*. 2020;
246. Sanjuan E, Girón P, Calleja L, Rodríguez-Samaniego MT, Santana K, Rubiera del Fueyo M. Implementación de un protocolo de transferencia directa y movilización del equipo de ictus para reducir los tiempos de reperusión. *Emergencias*. 2019;(31):385–90.
247. Saber H, Saver JL. Distributional Validity and Prognostic Power of the National Institutes of Health Stroke Scale in US Administrative Claims Data. *JAMA Neurol*. 2020;77(5):606–12.
248. García-Cabo C, Benavente L, Martínez-Ramos J, Pérez-Álvarez, Trigo A, Calleja S. Análisis del primer año del nuevo protocolo de código ictus en Asturias. Experiencia de un único centro. *Neurologia*. 2018;33(2):121–8.
249. Urra X, Abilleira S, Dorado L, Ribó M, Cardona P, Millán M, et al. Mechanical thrombectomy in and outside the REVASCAT trial: Insights from a concurrent population-based stroke registry. *Stroke*. 2015;46(12):3437–42.
250. Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, García Arratibel A, Sobrino García P, Díaz Otero F, Romero Delgado F, et al. Identificación de los factores que influyen en el retraso intrahospitalario del inicio de trombólisis intravenosa en el ictus agudo en un hospital terciario. *Neurologia*. 2016;31(7):452–8.
251. Gerencia de Urgencias y Emergencias de Aragón. Memoria de responsabilidad social de Aragón [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 25]. p. 1–70. Available from: [https://www.aragon.es/documents/20127/16324947/Memoria\\_RSA\\_061.pdf/87150043-25be-145f-fda9-accf7aa849cd?t=1569933712731](https://www.aragon.es/documents/20127/16324947/Memoria_RSA_061.pdf/87150043-25be-145f-fda9-accf7aa849cd?t=1569933712731)
252. Mowla A, Doyle J, Lail NS, Rajabzadeh-Oghaz H, Deline C, Shirania P, et al. Delays in door-to-needle time for acute ischemic stroke in the emergency department: A comprehensive stroke center experience. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;376:102–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.003>
253. Muñío-Iranzo ML, Marta-Enguita J, Marta-Moreno J, Gasch-Gallén A, Sampériz-Murillo M. Casuística de códigos ictus atendidos por 061 ARAGÓN en el período 2010-2016. Factores que influyen en los tiempos de respuesta y de acceso a la fibrinólisis. *Rev Neurol*. 2019;69(10):409–16.
254. Palazón-Cabanes B, López-Picazo-Ferrer J, Morales-Ortiz A, Tomás-García N. ¿Por qué se retrasa el tratamiento de reperusión en pacientes con código ictus? Un análisis cualitativo. *Rev Calid Asist*. 2016;31(6):347–55.
255. Aroor SR, Asif KS, Potter-Vig J, Sharma A, Menon BK, Inoa V, et al. Mechanical Thrombectomy Access for All? Challenges in Increasing Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the United States. *J Stroke*. 2022;24(1):41–8.
256. Pérez De La Ossa N, Abilleira S, Dorado L, Urra X, Ribó M, Cardona P, et al. Access to Endovascular Treatment in Remote Areas: Analysis of the Reperfusion Treatment Registry of Catalonia. *Stroke*. 2016;47(5):1381–4.
257. Alawieh A, Vargas J, Fargen KM, Langley EF, Starke RM, De Leacy R, et al. Impact of Procedure Time on Outcomes of Thrombectomy for Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):879–90.
258. Pierot L, Jayaraman M V., Szikora I, Hirsch JA, Baxter B, Miyachi S, et al. Standards of practice in acute ischemic stroke intervention: International recommendations. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(11):1121–6.

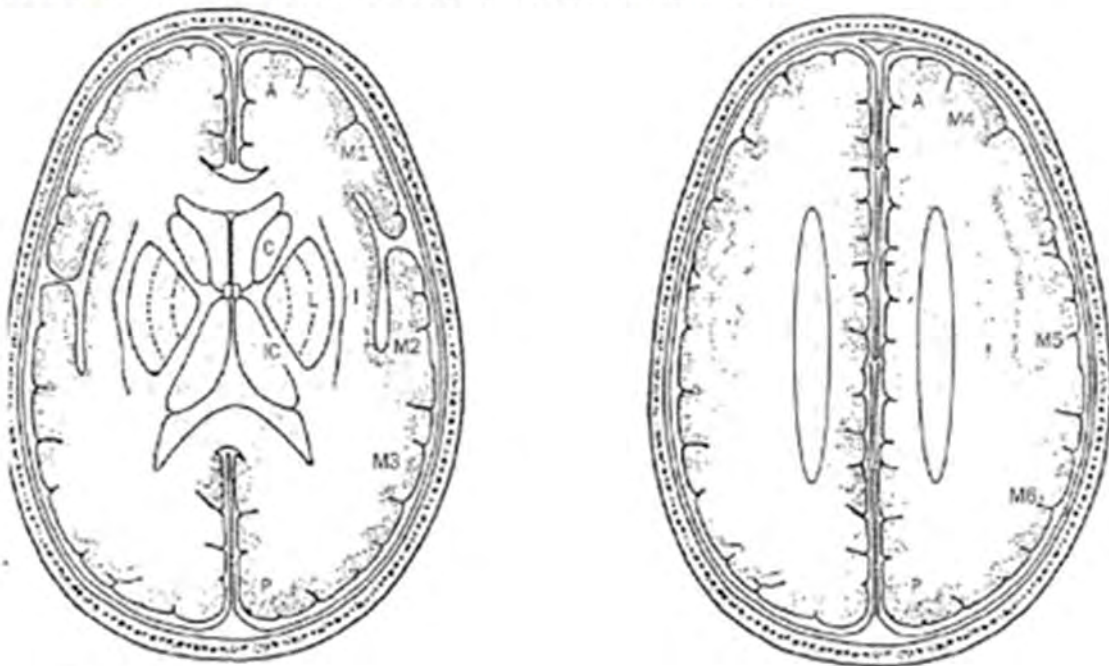
259. Gupta R, Horev A, Nguyen T, Gandhi D, Wisco D, Glenn BA, et al. Higher volume endovascular stroke centers have faster times to treatment, higher reperfusion rates and higher rates of good clinical outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2013;5(4):294–7.
260. El-Sherif M, Esmael A, Elazzouny AA. A comparative clinical study of the characteristics of patients with posterior and anterior circulation ischemic strokes. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2016;53(2):65–9.
261. Arboix A, Arbe G, García-Eroles L, Oliveres M, Parra O, Massons J. Infarctions in the vascular territory of the posterior cerebral artery: Clinical features in 232 patients. *BMC Res Notes* [Internet]. 2011;4(1):329. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/4/329>
262. Vivanco-Hidalgo RM, Abilleira S, Salvat-Plana M, Ribera A, Gallofré G, Gallofré M. Innovation in systems of care in acute phase of ischemic stroke. The experience of the catalan stroke programme. *Front Neurol*. 2018;9(JUN):1–6.
263. Grube MM, Koennecke HC, Walter G, Meisel A, Sobesky J, Nolte CH, et al. Influence of Acute Complications on Outcome 3 Months after Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2013;8(9):1–8.
264. Seners P, Turc G, Maier B, Mas JL, Oppenheim C, Baron JC. Incidence and Predictors of Early Recanalization after Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(9):2409–12.
265. Hayakawa M. Reperfusion-Related Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurol Neurosci*. 2015;37:62–77.
266. European Stroke Organization. ESO Certification Map [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <http://eso-certification.org/european-database>
267. Requena M, Ren Z, Ribo M. Direct Transfer to Angiosuite in Acute Stroke: Why, When, and How? *Neurology*. 2021;97(20):S34–41.





### CUANTIFICACION TAMAÑO INFARTO (ASPECTS)

ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) (9-10) es un protocolo de valoración basado en la puntuación de 10 áreas de interés del territorio de la ACM. La puntuación obtenida mediante este sistema se correlaciona inversamente con la gravedad del Ictus en la escala NIHSS. El valor obtenido es predictivo del pronóstico funcional del Ictus y de la hemorragia cerebral sintomática; con una sensibilidad 0.78 y especificidad 0.96 para el pronóstico funcional.



#### Puntuación

1:C: Cabeza del N. Caudado.

2:L: N. Lentiforme.

3:IC: Cápsula interna.

4:I: Corteza Insular.

5:M1: " " anterior irrigada por la ACM.

6:M2: " " de la ACM, lateral a la corteza insular.

7:M3: " " posterior de la ACM.

8,9,10: M4, M5, M6: son las cortezas anterior, lateral y posterior del territorio de la

ACM respectivamente, unos 2 cm por encima de los territorios M1, M2 y M3.

Escalas para cuantificar el grado de reperfusión vascular tras el TEV (TICI, mTICI, eTICI)

| Grado | TICI   | mTICI  | eTICI   |
|-------|--|--|---|
| 0/1   | sin o mínima reperfusión                                     | sin o mínima reperfusión                                     | sin o mínima reperfusión  |
| 2a    | Reperfusión anterógrada en <50% del territorio vascular      | Reperfusión anterógrada en <50% del territorio vascular      | Reperfusión anterógrada en <50% del territorio vascular   |
| 2b    | Reperfusión anterógrada de 2/3 o más del territorio vascular | Reperfusión anterógrada de 50% o más del territorio vascular | Reperfusión anterógrada de 50% o más del territorio vascular  |
| 2c    | -  | -  | Reperfusión casi-completa del territorio vascular (escasas oclusiones cortico-distales o flujo lento) |
| 3     | Reperfusión completa   | Reperfusión completa   | Reperfusión completa  |

ESCALA MODIFICADA DE RANKIN

| Grado | Descripción   |
|-------|---|
| 0     | <b>Sin síntomas</b>   |
| 1     | <b>No hay discapacidad significativa pese a los síntomas</b><br>(es capaz de llevar a cabo las actividades que realizaba anteriormente)           |
| 2     | <b>Ligera discapacidad</b><br>(incapaz de llevar a cabo todas las tareas que realizaba previamente, pero puede llevar sus asuntos sin asistencia) |
| 3     | <b>Discapacidad moderada</b><br>(requiere alguna ayuda, pero puede caminar sin asistencia)  |
| 4     | <b>Discapacidad moderadamente severa</b><br>(incapaz de andar sin asistencia e incapaz de atender sus necesidades corporales sin ayuda)           |
| 5     | <b>Discapacidad severa</b><br>(incapaz de levantarse de la cama, incontinente y requiriendo constante atención y asistencia sanitaria)            |
| 6     | <b>Muerte</b>   |

Grados de transformación hemorrágica según clasificación ECASS II

|     |   |
|-----|---|
| HI1 | Petequias de pequeño tamaño en los márgenes del infarto                         |
| HI2 | Petequias confluentes en el interior del infarto sin efecto ocupante de espacio |
| PH1 | Hematoma 30% o menos del área de infarto con leve efecto masa                   |
| PH2 | Hematoma denso en más del 30% del área de infarto con efecto de masa relevante  |

HI: Infarto hemorrágico, PH: Hematoma parenquimatoso

ANEXO II: Distribución de funciones al personal sanitario que interviene en la atención del ictus isquémico determinadas en la reingeniería de la atención al Código Ictus del HUMS.

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <p><b>Médico de Urgencias</b></p>   | <p>Esperar al paciente en Vitales.<br/>         Transmitir a enfermería la activación del CI.<br/>         Activar CI en los casos que no hayan sido activados desde el 061.<br/>         Gestionar el ingreso de los datos del paciente al sistema de admisión.<br/>         Completar anamnesis y antecedentes que falten (en busca de posibles contraindicaciones para tratamiento de reperusión).<br/>         Estabilización de constantes vitales del paciente de ser necesario<br/>         Realizar peticiones de exámenes auxiliares.<br/>         Acompañar el paciente al escáner o sala de neurointervencionismo en casos de inestabilidad hemodinámica.</p>  |
| <p><b>Neurólogo de guardia*</b></p> | <p>Recibir llamada de 061, pedir datos del paciente, estimar hora de llegada.<br/>         Realizar pre - aviso a Neurorradiólogo de guardia y a médico de Urgencias.<br/>         Revisar historia clínica y antecedentes del paciente.<br/>         Esperar al paciente en Vitales.<br/>         Evaluar al paciente antes de la realización de la TC.<br/>         Proporcionar información y solicitar consentimiento informado a paciente o familiares.<br/>         Llamar al Neurorradiólogo para confirmar/desactivar CI.<br/>         Indicar si se realiza cambio de camilla o se va directo al escáner.<br/>         Gestionar y acompañar al paciente durante su traslado a las distintas áreas de diagnóstico - tratamiento (TC - Vitales - Sala de NI).<br/>         Indicar la administración de rTPA en la mesa del escáner inmediatamente tras la TC basal en los casos que corresponda.<br/>         De ser candidato a TEV llamar a neurointervencionista de guardia.<br/>         Transmitir información del caso clínico al equipo de NI.<br/>         Recibir al paciente a su llegada a la UI.</p> |
| <p><b>Enfermeras de vitales</b></p> | <p>Al activarse el CI, comprobar disponibilidad de elementos necesarios para administrar FBL – iv.<br/>         Asistir para el paso del paciente a la camilla de vitales y cambio de ropa.<br/>         Colocar vías venosas periféricas de no estar puestas (nro 18) y extraer sangre para analítica.<br/>         Monitorizar al enfermo (Monitor ECG, Sat O2, etc).<br/>         Llevar medicación (por ejemplo, fibrinolítico) al escáner.<br/>         Acompañar el paciente en los traslados a las distintas áreas diagnóstico - terapéuticas (TC - vitales - Sala de NI).<br/>         Asistir en la administración de la FBL – iv.<br/>         Asistir para el paso del paciente a la mesa de neurointervencionismo.</p>  |
| <p><b>Celador de urgencias</b></p>  | <p>Acudir a Vitales.<br/>         Asistir en el cambio de ropa del paciente.<br/>         Trasladar al paciente a destino siguiente y asistir para el paso a la camilla correspondiente y los procedimientos que requiera enfermería de dicho destino.</p>  |

|   |  |
|---|--|
|   | Acompañar al paciente durante su traslado a las distintas áreas de diagnóstico - tratamiento (TC - Vitales - Sala de NI).  |
| <b>Neurorradiólogo de guardia</b>       | Determinar la ocupación de la sala del escáner al momento de la activación del Ci <sup>a</sup> .<br>Indicar momento de traslado del paciente al escáner y a cuál.<br>Dirigir el estudio de neuroimagen en la sala del escáner.<br>Informar al neurólogo de guardia "en tiempo real" de los hallazgos de la neuroimagen.  |
| <b>Enfermería del escáner</b>           | Avisar a Vitales el momento en el que se puede trasladar al paciente al escáner (previa indicación del Neurorradiólogo de guardia).<br>Recibir y preparar al paciente para realizar pruebas de neuroimagen.<br>Administrar FBL - iv según indicación de neurólogo de guardia en los casos indicados.   |
| <b>Neurointervencionista de guardia</b> | Confirmar la viabilidad del TEV en los pacientes que lo tengan indicado.<br>Avisar a anestesiista y enfermería de guardia.<br>Gestionar montaje de la sala de NI.<br>Avisar a neurólogo de guardia para traslado del paciente a sala de NI.<br>Realizar TEV.<br>Informar a familiares de resultados del procedimiento (en conjunto con neurólogo de guardia).  |
| <b>Anestesiista de guardia</b>          | Gestionar preparación de medicación a administrar durante el procedimiento.<br>Dirigir traslado de paciente a mesa de NI.<br>Decidir en conjunto con Neurointervencionista tipo de anestesia a administrar al paciente (sedación consciente o anestesia general).<br>Manejo anestésico del paciente durante el procedimiento.<br>Una vez terminado el procedimiento, decidir en conjunto con Neurointervencionista y neurólogo de guardia destino de salida del paciente (UI, UCI o vitales).  |
| <b>Enfermería de NI</b>                 | Encender ordenadores y arco de fluoroscopia.<br>Preparar el material y la mesa de NI.<br>Asistir en la preparación de la medicación a administrar durante el procedimiento.<br>Meter los datos del paciente en el ordenador.<br>Asistir en el paso del paciente a la mesa de NI.<br>Asistir durante el TEV del paciente y proporcionar el material que se vaya solicitando.<br>Colocar vendaje compresivo en sitio de punción y asistir en la preparación del paciente para su traslado al destino de salida del paciente.<br>Avisar a supervisora de enfermería y a personal de limpieza al terminar TEV. |

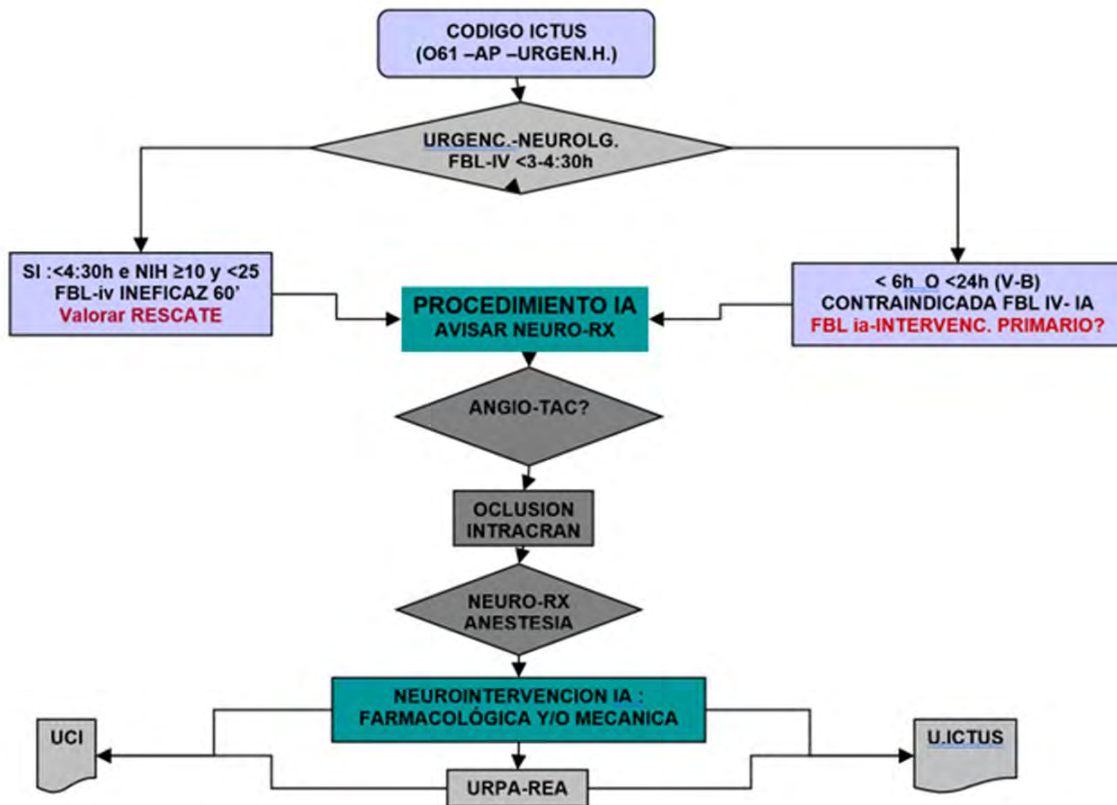
\* El neurólogo es el gestor global del procesos asistencial del Código Ictus y como tal, velará para que se cumplan de forma adecuada las acciones especificadas en esta tabla

<sup>a</sup>El Código Ictus es una emergencia médica por lo que tiene prioridad para el uso del escáner

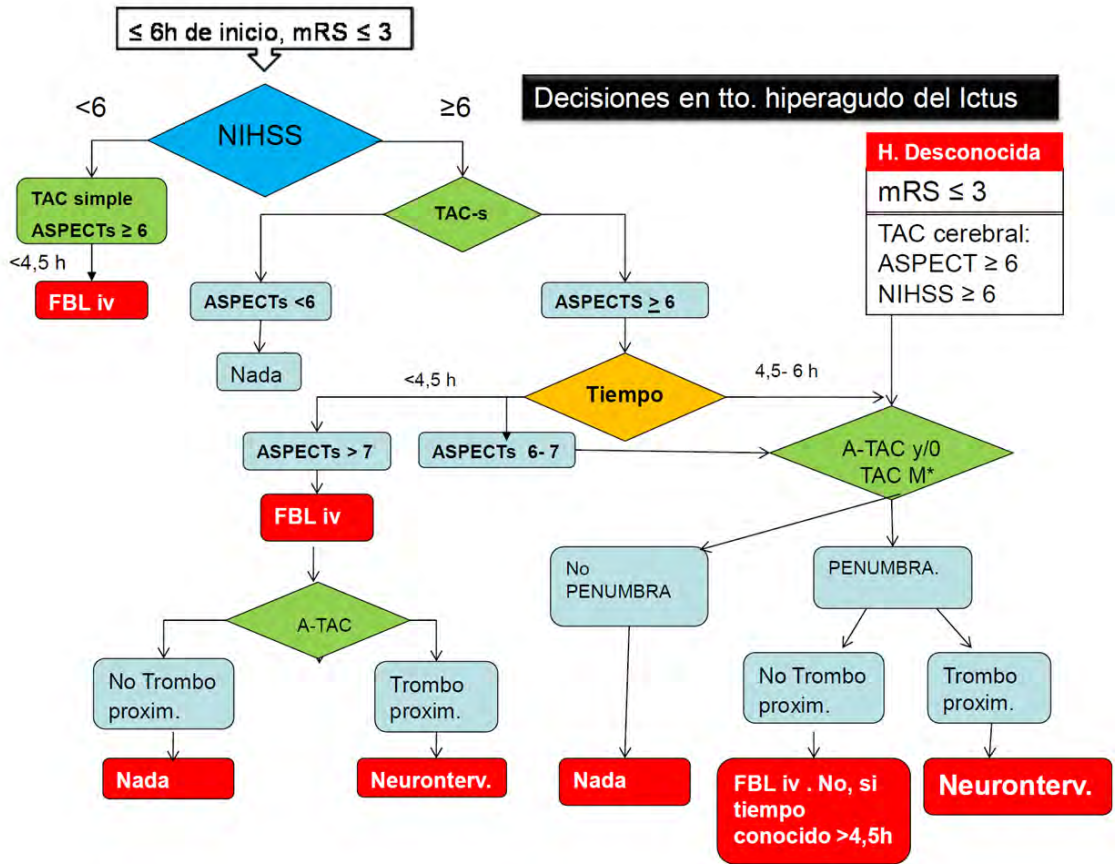
CI: código ictus, NI: neurointervencionismo, UI: undiad de ictus, UCI: unidad de cuidados intensivos, FBL - iv: fibrinólisis intravenosa, TEV: tratamiento endovascular, TC: tomografía computarizada, ECG: electorcardiograma, rTPA: activador del plasminógeno tisular recombinado

ANEXO III: Algoritmos diagnósticos – terapéuticos de la atención al Código Ictus respecto a los tratamientos de reperfusión en el HUMS vigentes durante el periodo de estudio (2013 - 2019)

Tratamientos de reperfusión del ictus isquémico (2013 – 2014)

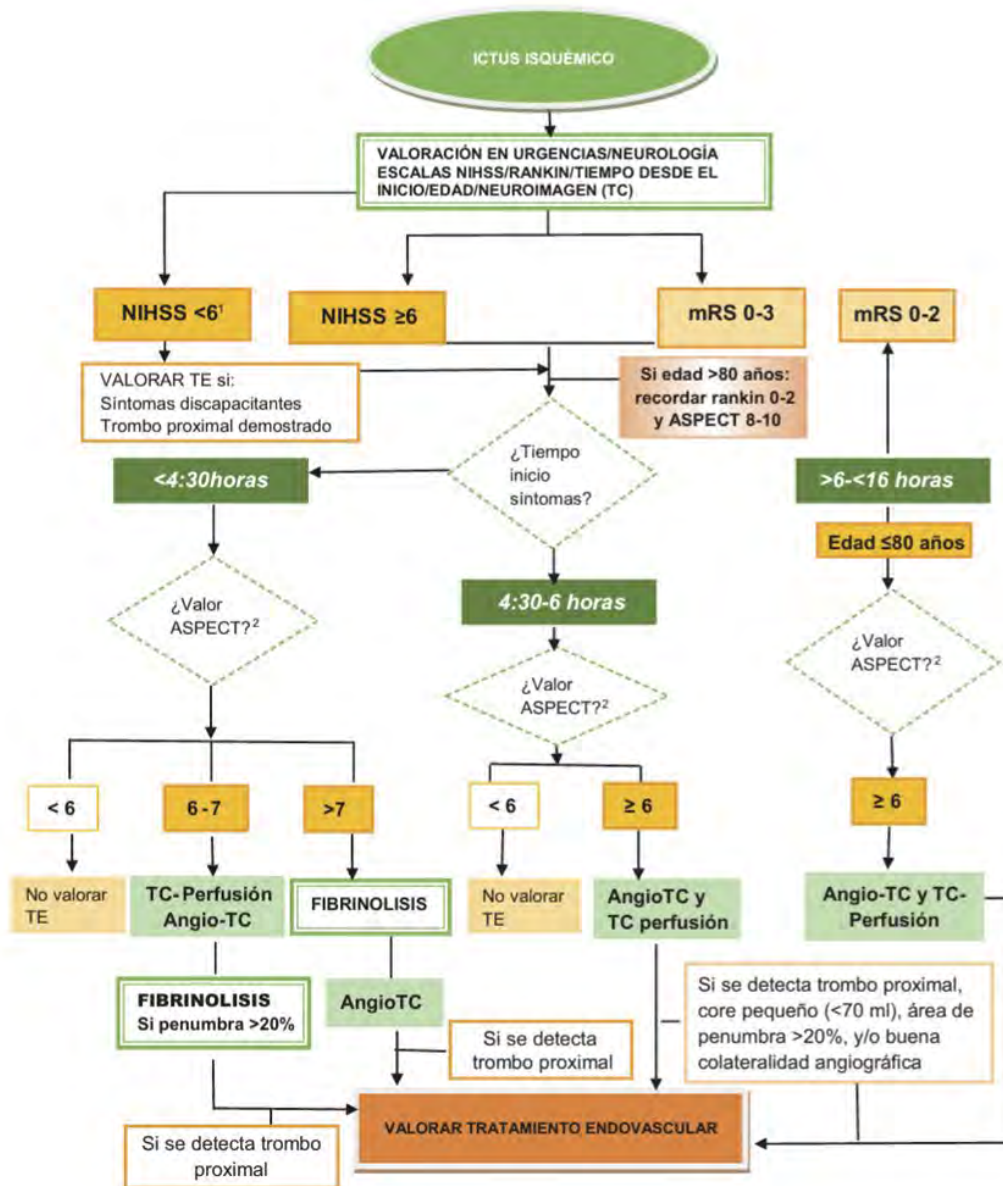


Tratamientos de reperusión del ictus isquémico (2015 – 2017)



En pacientes mayores de 80 años para el TE se requiere ASPECTS 8-10 y mRS 0-2

Tratamientos de reperusión del ictus isquémico (2018 – 2019)

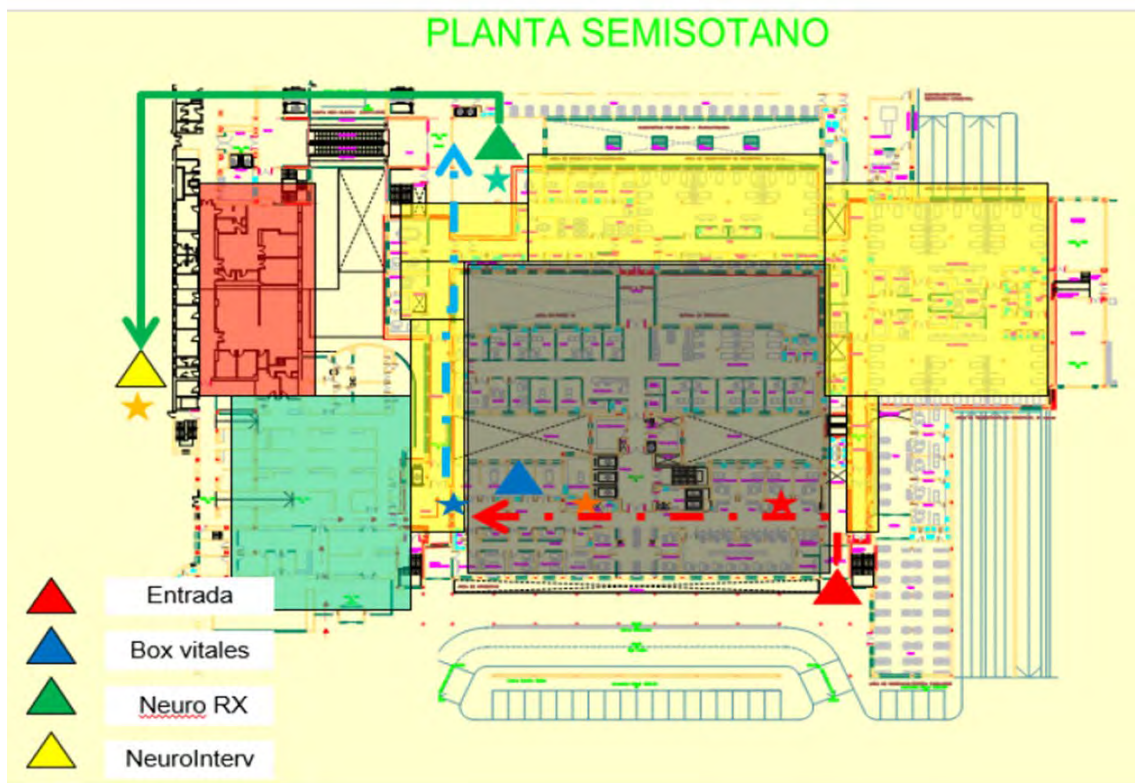


<sup>1</sup> NIHSS <6, valorar de forma individual

<sup>2</sup> En aquellos pacientes alejados del centro de referencia no demorar la decisión de traslado por valorar TC perfusión, confirmar trombo en AngioTC

Elaborado por: Comité técnico de Plan de Ictus de Aragón. Plan de Atención al Ictus en Aragón. Actualización 2019 - 2022.

ANEXO IV: Mapa de la Urgencia (planta – 1) del HUMS y trayecto del paciente durante la atención del Código Ictus





## ANEXO V: Cartel recordatorio de la activación al Código Ictus

# CÓDIGO ICTUS

## Activación desde Triage o BOX URG

Se activará CÓDIGO ICTUS ante cualquier paciente sin límite de edad, con buena calidad de vida previa, que presente uno o más síntomas de focalidad neurológica de <6 horas de evolución

- Desviación de la comisura bucal**
- Trastorno del lenguaje** (emisión, comprensión o repetición de palabras)
- Trastorno del habla** (disartria)
- Perdida de fuerza y/o sensibilidad en extremidades** (hemicorporal o una extremidad)
- Alteración visual** (hemianopsia, diplopia, ...)

➔ **TRASLADO A BOX VITALES**  
**PRIORIDAD 2**

Servicio Neurología

La instauración puede ser aguda, progresiva o fluctuante.  
No excluir sintomatología que se presenta al despertar (sin hora de inicio clara)  
El médico de urgencias comprueba que es un ictus y avisa al Neurologo

# CÓDIGO ICTUS

## Activación desde Hospitalización

Se activará CÓDIGO ICTUS ante cualquier paciente sin límite de edad, con buena calidad de vida previa, que presente uno o más síntomas de focalidad neurológica de <6 horas de evolución

- Desviación de la comisura bucal**
- Trastorno del lenguaje** (emisión, comprensión o repetición de palabras)
- Trastorno del habla** (disartria)
- Perdida de fuerza y/o sensibilidad en extremidades** (hemicorporal o una extremidad)
- Alteración visual** (hemianopsia, diplopia, ...)

➔ **Neurólogo de Guardia**

Servicio Neurología

La instauración puede ser aguda, progresiva o fluctuante.  
No excluir sintomatología que se presenta al despertar (sin hora de inicio clara)  
No excluir sintomatología transitoria (AIT's) Elevado riesgo de recurrencia