



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

Tesis Doctoral

**VALIDACIÓN DE LA ESCALA RACE TRAS SU
IMPLEMENTACIÓN EN CATALUÑA: UNA HERRAMIENTA
CLÍNICA PARA LA IDENTIFICACIÓN PREHOSPITALARIA
DE LOS PACIENTES CON UN ICTUS ISQUÉMICO AGUDO
POR UNA OCLUSIÓN ARTERIAL DE GRAN VASO**

Doctorando

David Carrera Giraldo

Directora

Natalia Pérez de la Ossa Herrero

Tutor

Antoni Dávalos Errando

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

2018

Glosario de acrónimos

3I-SS	<i>3-Item Stroke Scale</i>
AB	Arteria basilar
ACA	Arteria cerebral anterior
ACI	Arteria carótida interna
ACM	Arteria cerebral media
ACP	Arteria cerebral posterior
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIT	Ataque isquémico transitorio
ASA	<i>American Stroke Association</i>
ATLANTIS	<i>Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke</i>
AV	Arteria vertebral
BAC	<i>Brain Attack Coalition</i>
BADISEN	Banco de Ictus de la Sociedad Española de Neurología
BASICS	<i>Basilar Artery International Cooperation Study</i>
BEST-MSU	<i>Benefits of Stroke Treatment Delivered Using a Mobile Stroke Unit</i>
CI	Código ictus
CPI	Centro primario de ictus
CPSSS	<i>Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale</i>
CTI	Centro terciario de ictus
DAWN	<i>Diffusion-Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo</i>
DEFUSE	<i>Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution</i>
DTC	Doppler/dúplex transcraneal
DTSA	Doppler/dúplex de troncos supraaórticos

DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
EAN	<i>European Academy of Neurology</i>
EANS	<i>European Association of Neurosurgical Societies</i>
ECASS	<i>European Cooperative Acute Stroke Study</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPITHET	<i>The Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial</i>
ESC	<i>European Stroke Council</i>
ESCAPE	<i>Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times</i>
ESMINT	<i>European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy</i>
ESNR	<i>European Society of Neuroradiology</i>
ESO	<i>European Stroke Organisation</i>
ETE	Ecocardiograma transesofágico
ETT	Ecocardiograma transtorácico
EuSEM	<i>European Society of Emergency Medicine</i>
EXTEND-IA	<i>Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-arterial</i>
FAST-ED	<i>Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination</i>
GFAP	<i>Glial fibrillary acidic protein</i>
HC	Hospital comarcal sin teleictus
HC-TI	Hospital comarcal con teleictus
HUGTIP	Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
IC	Intervalo de confianza
IMS III	<i>Interventional Management of Stroke III</i>
INE	Instituto Nacional de Estadística
LACI	<i>Lacunar Infarct</i>
LAMS	<i>Los Angeles Motor Scale</i>
LAPSS	<i>Los Angeles Prehospital Stroke Screen</i>

MR CLEAN	<i>Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands</i>
MR RESCUE	<i>Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy</i>
mRS	<i>Modified Rankin Scale</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
OAGV	Oclusión arterial de gran vaso
OCSP	<i>Oxfordshire Community Stroke Project</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PACI	<i>Partial Anterior Circulation Infarct</i>
PASS	<i>Prehospital Acute Stroke Severity</i>
PDMVC	<i>Pla Director de la Malaltia Vasculat Cerebral</i>
PISTE	<i>Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation</i>
POCI	<i>Posterior Circulation Infarct</i>
PROACT	<i>Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism</i>
PWI	<i>Perfusion Weighted Imaging</i>
RACE	<i>Rapid Arterial Occlusion Evaluation</i>
RAP	Riesgo atribuible poblacional
REVASCAT	<i>Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset</i>
RM	Resonancia magnética
r-proUK	<i>Recombinant prourokinase</i>
rt-PA	<i>Recombinant tissue plasminogen activator</i>
SEN	Sociedad Española de Neurología
SEM	Sistema de Emergencias Médicas

SITS-MOST	<i>Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study</i>
SNIS	<i>Society of NeuroInterventional Surgery</i>
STRATIS	<i>Systematic Evaluation of Patients Treated with Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke</i>
SUH	Servicio de Urgencias Hospitalarias
SWIFT PRIME	<i>Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment</i>
SYNTHESIS	<i>Intra-arterial Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke</i>
TACI	<i>Total Anterior Circulation Infarct</i>
TC	Tomografía computerizada
THERAPY	<i>Randomized Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke</i>
THRACE	<i>THRombectomy des Artères CErebrales</i>
TICA	<i>Terminal internal carotid artery</i>
TM	Trombectomía mecánica
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TTS	Técnico en transporte sanitario
VAN	<i>Vision, Aphasia and Neglect</i>
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
WAKE-UP	<i>Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke</i>

Índice

1.Introducción.....	1
1.1. Generalidades sobre el ictus.....	2
1.1.1. Definición.....	2
1.1.2. Epidemiología.....	3
1.1.3. Factores de riesgo.....	4
1.1.4. Etiología.....	5
1.1.5. Clínica.....	6
1.1.6. Escalas clínicas.....	8
1.2. Ictus isquémico agudo por oclusión arterial de gran vaso.....	10
1.3. Tratamiento del ictus isquémico agudo.....	11
1.3.1. Neurólogos vasculares y unidades de ictus.....	11
1.3.2. Fibrinólisis intravenosa.....	12
1.3.3. Fibrinólisis intraarterial y trombectomía mecánica.....	17
1.4. Niveles asistenciales del ictus isquémico agudo.....	20
1.4.1. Hospitales comarcales con teleictus.....	21
1.4.2. Centros primarios de ictus y centros terciarios de ictus.....	22
1.5. Código ictus y sistema de emergencias médicas.....	24
1.5.1. Código ictus.....	24
1.5.2. Sistema de emergencias médicas.....	25
1.5.3. Orígenes de activación del código ictus.....	27
1.5.4. Circuitos de traslado del código ictus.....	28
1.6. Valoración prehospitalaria del ictus isquémico agudo.....	32
1.6.1. Escalas clínicas.....	32
1.6.2. Biomarcadores séricos.....	37
1.6.3. Unidades de ictus móviles.....	38
1.7. Escala RACE.....	39

1.7.1. Diseño de la escala RACE.....	39
1.7.2. Validación de la escala RACE	41
1.8. Modelo asistencial del ictus isquémico agudo en Cataluña	43
2. Hipótesis y objetivos	45
3. Metodología	49
3.1. Metodología del objetivo principal	50
3.1.1. Implementación y validación de la escala RACE en Cataluña	50
3.1.2. Diseño del estudio	51
3.1.3. Período de estudio.....	52
3.1.4. Población de estudio.....	53
3.1.5. Variables de resultado	53
3.1.6. Análisis estadístico.....	54
3.2. Metodología del objetivo secundario (1).....	55
3.2.1. Clasificación de las áreas geográficas.....	55
3.2.2. Diseño del estudio	56
3.2.3. Período de estudio.....	57
3.2.4. Población de estudio.....	57
3.2.5. Variables de resultado	57
3.2.6. Análisis estadístico.....	58
3.3. Metodología del objetivo secundario (2).....	59
3.3.1. Diseño del estudio	59
3.3.2. Período de estudio.....	60
3.3.3. Población de estudio.....	60
3.3.4. Variables de resultado	60
3.3.5. Análisis estadístico.....	61
4. Resultados	63
4.1. Resultados del objetivo principal	64
4.1.1. Población de estudio.....	64

4.1.1.1. Criterios de inclusión	64
4.1.1.2. Características clínicas	67
4.1.2. Distribución de la escala RACE.....	67
4.1.3. Validación de la escala RACE	70
4.1.3.1. Correlación de la escala RACE con la NIHSS	70
4.1.3.2. Capacidad de la escala RACE para predecir una OAGV	71
4.1.3.3. Capacidad de la escala RACE para predecir una TM.....	74
4.1.4. Caracterización de los pacientes mal clasificados por la escala RACE	76
4.1.4.1. Falsos positivos.....	77
4.1.4.2. Falsos negativos	80
4.2. Resultados del objetivo secundario (1)	83
4.2.1. Población de estudio.....	83
4.2.1.1. Criterios de inclusión	83
4.2.1.2. Características clínicas	85
4.2.2. Acceso a los tratamientos de revascularización según el nivel asistencial del hospital receptor	85
4.2.2.1. Tratamiento con fibrinólisis intravenosa	87
4.2.2.2. Tratamiento con trombectomía mecánica	87
4.2.2.3. Tiempos de acción	88
4.2.2.4. Pronóstico funcional	90
4.2.3. Acceso a los tratamientos de revascularización según el tiempo estimado de traslado desde el hospital receptor hasta el CTI de referencia	90
4.2.3.1. Tratamiento con fibrinólisis intravenosa	92
4.2.3.2. Tratamiento con trombectomía mecánica	92
4.2.3.3. Tiempos de acción	93
4.2.3.4. Pronóstico funcional	95
4.3. Resultados del objetivo secundario (2)	96
4.3.1. Población de estudio.....	96

4.3.1.1. Criterios de inclusión	96
4.3.1.2. Características clínicas	97
4.3.2. Comparación de la escala RACE con las versiones simplificadas	97
5. Discusión.....	101
5.1. Comentario general	102
5.2. Implementación y validación de la escala RACE	102
5.3. Escala RACE: una herramienta clínica de uso prehospitalario	103
5.3.1. Validación prospectiva y prehospitalaria.....	104
5.3.2. Alta capacidad predictiva	105
5.3.3. Simplicidad.....	105
5.3.4. Buena correlación interobservador.....	106
5.4. Optimización de la escala RACE.....	107
5.5. Puntos de corte de la escala RACE	108
5.5.1. Falsos positivos (<i>overtriage</i>).....	109
5.5.2. Falsos negativos (<i>undertriage</i>).....	110
5.6. Tratamiento y pronóstico de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo por una OAGV	111
5.7. Nuevos circuitos de traslado del CI: el modelo <i>mothership</i>	113
5.7.1. Ictus hemorrágicos.....	114
5.7.2. Aumento del tiempo hasta la fibrinólisis intravenosa	115
5.7.3. Reducción del tiempo hasta la trombectomía mecánica.....	116
5.7.4. Repercusión en los recursos de transporte del SEM y en la carga de trabajo de los CTI.....	116
5.8. Limitaciones	117
6. Conclusiones.....	119
7. Líneas de futuro	121
8. Bibliografía	123
9. Anexos	143

9.1. Anexo 1.....144

9.2. Anexo 2.....148

Summary

Both treatment and prognosis of patients with acute ischaemic stroke depend on how quickly they receive the proper neurological care. This is especially true in patients with acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion, because dependency and mortality rates are very high, and because certain treatment options are only available in comprehensive stroke centers. With the current organization of the stroke code in Catalonia, many of these patients are initially attended in non-comprehensive stroke centers, requiring their subsequent transfer to a comprehensive stroke center. This delays (or prevents) their treatment and makes their prognosis worse.

Prehospital use of a clinical scale can help to identify patients with large vessel occlusion earlier and establish a more efficient transfer circuit. The RACE scale, developed by our research group, is one of the few clinical scales prospectively validated in the prehospital level to assess the severity of the stroke and predict the presence of a large vessel occlusion.

The main purpose of this thesis is:

- a)** To implement the RACE scale in the protocol of urgent attention to the stroke code of Catalonia and to revalidate it as a clinical tool able to identify in the prehospital setting patients with acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion and patients who are candidates for a mechanical thrombectomy.*
- b)** To describe the territorial differences that exist in Catalonia in the access to mechanical thrombectomy and in the prognosis of patients with the clinical suspicion of acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion.*

Resumen

Tanto el tratamiento como el pronóstico de los pacientes con un ictus isquémico agudo dependen de la rapidez con la que reciben una atención neurológica apropiada. Esto es especialmente cierto en los pacientes con un ictus isquémico agudo por una oclusión arterial de gran vaso, porque las tasas de dependencia y mortalidad son muy altas, y porque ciertas opciones terapéuticas sólo están disponibles en los centros terciarios de ictus. Con la organización actual del código ictus en Cataluña, muchos de estos pacientes son atendidos inicialmente en centros no-terciarios de ictus, requiriendo posteriormente su traslado a un centro terciario de ictus. Esto retrasa (o impide) su tratamiento y empeora su pronóstico.

El uso prehospitalario de una escala clínica puede ayudar a identificar a los pacientes con una oclusión arterial de gran vaso de forma precoz y a establecer un circuito de traslado más eficiente. La escala RACE, desarrollada por nuestro grupo de investigación, es una de las pocas escalas clínicas validadas de forma prospectiva a nivel prehospitalario para evaluar la gravedad del ictus y predecir la presencia de una oclusión arterial de gran vaso.

La finalidad principal de esta tesis es:

- a)** Implementar la escala RACE en el protocolo de atención urgente al código ictus de Cataluña y revalidarla como una herramienta clínica capaz de identificar en el ámbito prehospitalario a los pacientes con un ictus isquémico agudo por una oclusión arterial de gran vaso, así como a los pacientes candidatos a una trombectomía mecánica.

- b)** Describir las diferencias territoriales que existen en Cataluña en el acceso a la trombectomía mecánica y en el pronóstico de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo por una oclusión arterial de gran vaso.

1. Introducción

1. Introducción

Nuestro conocimiento sobre la anatomía y la fisiología del cerebro ha crecido de forma exponencial en los últimos dos siglos. Además, la posibilidad de estudiar el cerebro y su vascularización mediante técnicas de imagen rápidas y seguras para los pacientes se ha hecho una realidad en las últimas décadas. De este modo, los neurólogos hemos podido progresar en la evaluación, el tratamiento y la prevención de las enfermedades cerebrovasculares, y la neurología vascular se ha consolidado como una subespecialidad dentro de la neurología. En los últimos años, los avances en las opciones terapéuticas para la reperusión cerebral de los pacientes con un ictus isquémico agudo han supuesto un cambio radical en su pronóstico funcional, y están motivando una continua reorganización de los circuitos asistenciales para poder ofrecerles el mejor tratamiento disponible en el menor tiempo posible.

1.1. Generalidades sobre el ictus

1.1.1. Definición

El progreso y la globalización de la Medicina nos obligan a buscar definiciones que estén actualizadas y que sean universales. Estas son especialmente importantes en los estudios epidemiológicos y en los ensayos clínicos. Recientemente, la *American Heart Association* (AHA) y la *American Stroke Association* (ASA) han definido el ictus como «un episodio de disfunción neurológica presumiblemente causado por una isquemia o por una hemorragia, que persiste durante ≥ 24 horas o hasta la muerte, pero sin suficiente evidencia para clasificarlo como una de las dos»¹. Por lo tanto, la naturaleza de los ictus puede ser isquémica o hemorrágica.

En el ictus isquémico, una arteria cerebral se ocluye y provoca una isquemia en el tejido cerebral que irriga. Si la isquemia no revierte, ocasiona un infarto. La AHA / ASA han definido el ictus isquémico como «un episodio de disfunción neurológica causado por un infarto focal a nivel cerebral, espinal o retiniano» y el ataque isquémico transitorio (AIT) como «un episodio transitorio de disfunción neurológica causado por una isquemia focal a nivel cerebral, espinal o retiniano, pero sin infarto»^{1, 2}.

En el ictus hemorrágico, en cambio, una arteria cerebral se rompe y provoca una hemorragia en el tejido cerebral circundante, en el sistema ventricular o en el espacio subarac-

noideo. La AHA / ASA han definido el ictus por una hemorragia intracerebral como «el desarrollo rápido de signos clínicos de disfunción neurológica atribuibles a una hemorragia en el parénquima cerebral o en el sistema ventricular no causada por un traumatismo» y el ictus por una hemorragia subaracnoidea como «el desarrollo rápido de signos clínicos de disfunción neurológica y/o cefalea atribuibles a una hemorragia en el espacio subaracnoideo no causada por un traumatismo»¹.

1.1.2. Epidemiología

El ictus es la segunda causa de muerte más frecuente en el mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 15 millones de personas sufren un ictus cada año, de las cuales 5 millones fallecen y 5 millones quedan permanentemente discapacitadas^{3,4}.

En España, el ictus es la causa de muerte más frecuente en las mujeres y la segunda causa de muerte más frecuente en la población general. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), las enfermedades cerebrovasculares causaron 27 579 defunciones en 2014, de las cuales 16 006 fueron mujeres⁵. Además, es la causa más frecuente de discapacidad en el adulto y la segunda causa más frecuente de demencia en la población general⁶.

La incidencia del ictus está disminuyendo en muchos países desarrollados, en gran parte gracias a un mejor control de la tensión arterial y a un menor consumo de tabaco. Sin embargo, el número absoluto de ictus sigue creciendo por el envejecimiento progresivo de la población^{3,4}.

España no escapa a esta tendencia. En la actualidad hay una incidencia de 187 casos por cada 100 000 habitantes/año (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 180-194) y una prevalencia del 4.9 % en la población ≥ 65 años (IC del 95 %: 4.3-5.5)^{7,8}. Se calcula que para el año 2025 unos 1 200 000 españoles habrán sobrevivido a un ictus, de los cuales más de 500 000 tendrán alguna discapacidad⁶.

Las enfermedades cerebrovasculares tienen un elevado impacto social y económico en la población general. Se estima que el coste medio por cada paciente que sobrevive a un ictus es de 17 618 euros tras el primer año, 14 453 euros tras el segundo año y 12 924 euros tras el tercer año⁹. Sin embargo, un análisis reciente de López-Bastida *et al.* indica

que estas cifras podrían ser superiores, alcanzando un gasto medio de 27 711 euros por cada paciente/año en aquellos pacientes con un ictus agudo que ingresan en una unidad de ictus ¹⁰.

1.1.3. Factores de riesgo

Se han identificado diez factores de riesgo para padecer un ictus comunes a todas las regiones del mundo (**Tabla 1**): la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, una razón entre la apolipoproteína B y la apolipoproteína A1 (ApoB/ApoA1) elevada, el nivel de actividad física, el tipo de dieta, un índice cintura-cadera elevado, el estrés psicosocial, el consumo de tabaco, el consumo excesivo de alcohol y ciertas cardiopatías. En conjunto, estos diez factores de riesgo explican el 90 % de los ictus ¹¹.

Tabla 1. Factores de riesgo para padecer un ictus

Factores de riesgo	Prevalencia (%)	OR	RAP (%)
Hipertensión arterial	47.4	2.98	47.9
Diabetes mellitus	22.0	1.16	3.9
Razón ApoB/ApoA1 elevada	33.0	1.84	26.8
Actividad física regular ^a	16.3	0.60	35.8
Dieta saludable ^a	33.0	0.60	23.2
Índice cintura-cadera elevado	32.9	1.44	18.6
Estrés psicosocial	-	2.20	17.4
Tabaquismo	22.4	1.67	12.4
Alcoholismo	2.5	2.09	5.8
Cardiopatías	5.0	3.17	9.1

OR: *odds ratio*; RAP: riesgo atribuible poblacional

^a Factores de protección

Adaptado de O'Donnell *et al.* ¹¹

Datos recientes demuestran una elevada prevalencia de estos factores de riesgo en la población española asistida en atención primaria. Así, el 47.4 % de esta población tiene hipertensión arterial, el 19 % tiene diabetes mellitus y el 50.3 % dislipemia. Además, el 29.7 % es sedentaria y el 33 % obesa, mientras que el 18 % fuma y el 11.8 % bebe en exceso ¹².

1.1.4. Etiología

En España, los ictus isquémicos suponen un 81 % del total de ictus ⁷. Según la clasificación etiológica del *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST), la causa de los ictus isquémicos puede ser aterotrombótica (35 %), cardioembólica (20 %), lacunar (18 %), infrecuente (3 %) o indeterminada (24 %) ^{7, 13}.

Se clasifica un infarto cerebral como aterotrombótico cuando se evidencia una oclusión o una estenosis ≥ 50 % en la arteria extracraneal o en la arteria intracraneal de gran calibre correspondiente, en ausencia de otra etiología, o cuando se objetiva una estenosis < 50 % en la arteria intracraneal de gran calibre correspondiente y ≥ 2 factores de riesgo cerebrovascular (> 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia o tabaquismo), en ausencia de otra etiología.

Se cataloga como cardioembólico cuando se evidencia una cardiopatía embolígena (trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis mitral o aórtica, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia cardiaca focal después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio en los tres meses previos, hipocinesia cardiaca global o discinesia), en ausencia de otra etiología.

Los infartos lacunares son infartos cerebrales con un diámetro máximo de 15 mm, localizados en el territorio vascular de las arterias perforantes y causados por lipohialinosis o microateromatosis. Suelen cursar con uno de los cinco síndromes lacunares clásicos: síndrome motor puro, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, ataxia-hemiparesia y disartria-mano torpe. Se clasifica un infarto cerebral como lacunar cuando tiene estas características, en ausencia de otra etiología.

Se cataloga como infarto cerebral de causa infrecuente cuando se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico y lacunar, y se ha identificado una etiología poco frecuente (arteriopatías no ateroscleróticas o enfermedades sistémicas).

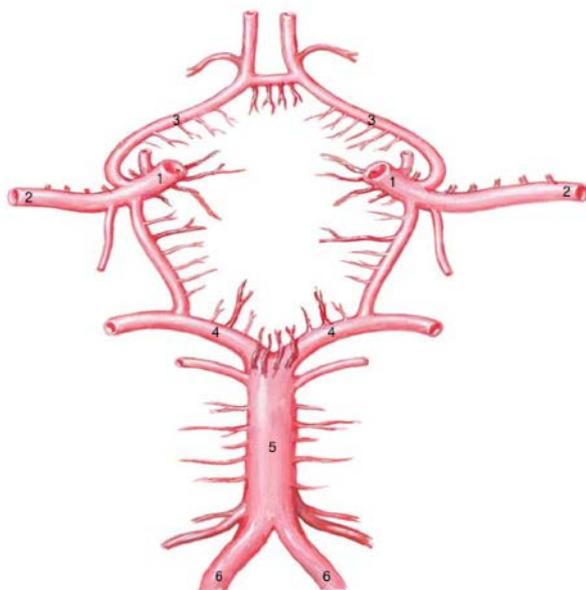
Se clasifica como infarto cerebral de causa indeterminada cuando se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico, lacunar e infrecuente, o se han identificado varias etiologías posibles ^{13, 14}.

Por otra parte, las hemorragias intracerebrales suponen un 16 % del total de ictus y las hemorragias subaracnoideas un 3 % ⁷. La angiopatía hipertensiva y la angiopatía amiloide son las responsables de la mayor parte de las hemorragias intracerebrales, mientras que los aneurismas cerebrales lo son de la mayoría de las hemorragias subaracnoideas.

1.1.5. Clínica

El cuadro clínico que provoca un ictus depende de la localización y del tamaño del infarto o de la hemorragia. En el caso concreto del ictus isquémico, la sintomatología que causa la oclusión de una arteria depende de su tamaño (*gran vaso versus* pequeño vaso) y de su localización en la circulación cerebral (*circulación anterior o carotídea versus* circulación posterior o vertebrobasilar) (**Figura 1** y **Figura 2**).

Figura 1. Arterias cerebrales de gran calibre



Circulación anterior o carotídea:

1. Arterias carótidas internas
2. Arterias cerebrales medias
3. Arterias cerebrales anteriores

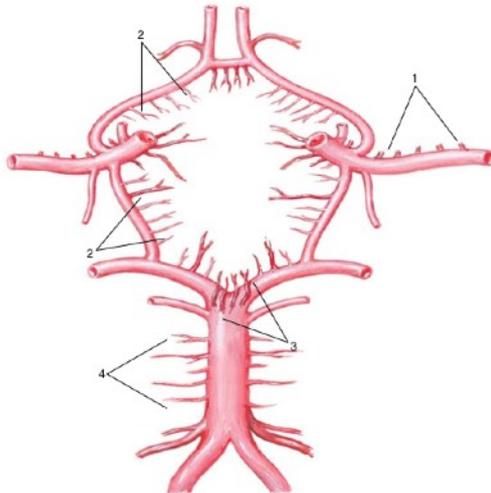
Circulación posterior o vertebrobasilar:

4. Arterias cerebrales posteriores
5. Arteria basilar
6. Arterias vertebrales

Adaptado de Netter *et al.* ¹⁵

Según la clasificación semiológica y topográfica del *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP), entre los pacientes con un ictus isquémico se pueden reconocer cuatro síndromes clínicos diferentes en función del territorio vascular afectado (**Tabla 2**): *Total Anterior Circulation Infarct* (TACI), *Partial Anterior Circulation Infarct* (PACI), *Posterior Circulation Infarct* (POCI) y *Lacunar Infarct* (LACI) ¹⁶.

Figura 2. Arterias cerebrales de pequeño calibre



1. Arterias lenticuloestriadas
2. Arterias perforantes
3. Arterias paramedianas
4. Arterias pontinas

Adaptado de Netter *et al.* ¹⁵

La semiología permite, por lo tanto, distinguir si el paciente presenta un ictus isquémico agudo por la oclusión de un pequeño vaso (LACI) o de un gran vaso (TACI, PACI, POCI). También permite diferenciar si el gran vaso ocluido está en la circulación anterior (TACI, PACI) o en la circulación posterior (POCI).

Tabla 2. Clasificación del *Oxfordshire Community Stroke Project*

TACI	<p>Se cumplen los siguientes criterios:</p> <p>Disfunción cerebral superior (afasia, acalculia, agnosia, etc.)</p> <p>Hemiparesia y/o hemihipoestesia</p> <p>Hemianopsia homónima</p>
PACI	<p>Se cumple uno de los siguientes criterios:</p> <p>2 de los 3 criterios de TACI</p> <p>Disfunción cerebral superior aislada</p> <p>Paresia y/o hipoestesia de una extremidad aislada</p>
POCI	<p>Se cumple alguno de los siguientes criterios:</p> <p>Disfunción de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral</p> <p>Déficit motor y/o sensitivo bilateral</p> <p>Disfunción oculomotora</p> <p>Disfunción cerebelosa</p> <p>Hemianopsia homónima aislada</p>
LACI	<p>Se cumple uno de los siguientes criterios:</p> <p>Síndrome motor puro</p> <p>Síndrome sensitivo puro</p> <p>Síndrome sensitivo-motor</p> <p>Hemiparesia-ataxia</p> <p>Disartria-mano torpe</p> <p>Trastorno del movimiento focal y agudo</p>

1.1.6. Escalas clínicas

Las escalas clínicas permiten describir la situación y monitorizar la evolución de los pacientes con un ictus, transforman el lenguaje clínico en datos numéricos y facilitan tanto su intercambio con otros profesionales médicos como su análisis con programas estadísticos. Con ese objetivo se diseñó la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), una escala que actualmente se utiliza de forma amplia a nivel hospitalario, especialmente en las unidades de ictus (**Tabla 3**).

La NIHSS permite valorar la gravedad y el pronóstico del paciente. Adams *et al.* observaron en 1 281 pacientes con un ictus isquémico agudo que cada punto adicional en la NIHSS disminuía la posibilidad de un pronóstico excelente un 24 % a los 7 días y un 17 % a los 3 meses ¹⁷. Schlegel *et al.* estudiaron a 94 pacientes con un ictus agudo y objetivaron que su destino al alta se correlacionaba con su puntuación al ingreso, de modo que la mayoría (81 %) de los pacientes con una puntuación en la NIHSS ≤ 5 volvía a su domicilio, casi la mitad (48 %) de los pacientes con una puntuación en la NIHSS entre 6 y 13 precisaba un centro de convalecencia y la mitad (50 %) de los pacientes con una puntuación en la NIHSS >13 precisaba un centro de larga estancia ($p < 0.001$) ¹⁸.

La NIHSS también permite predecir la situación del parénquima cerebral afectado y del vaso intracraneal responsable. Su puntuación se correlaciona tanto con el volumen del infarto cerebral como con la presencia de una oclusión arterial. Montaner *et al.* observaron en 72 pacientes con un ictus isquémico agudo en el territorio vascular de la arteria cerebral media que su puntuación en la NIHSS se correlacionaba con el volumen del infarto en la TC craneal ($r = 0.79$, $p < 0.001$) ¹⁹. Recientemente, Heldner *et al.* han estudiado a 2 152 pacientes con un ictus isquémico agudo y han evidenciado que cuanto mayor es su puntuación en la NIHSS más alta es su probabilidad de presentar una oclusión arterial. En las primeras 6 horas de evolución, la presencia de una oclusión arterial es hasta 8 veces más probable en los pacientes con una puntuación entre 9 y 12 que en los pacientes con una puntuación entre 0 y 4 ²⁰. No obstante, no hay un consenso sobre el punto de corte ideal en la puntuación de la NIHSS para predecir la presencia de una oclusión arterial, pues diferentes series de pacientes muestran distintos puntos de corte. Por ejemplo, Fischer *et al.* estudiaron a 226 pacientes con un ictus isquémico agudo y evidenciaron que una puntuación ≥ 12 en la NIHSS predecía la presencia de una oclusión arterial en la arteriografía cerebral con un valor predictivo positivo (VPP) del 91 % ²¹.

Tabla 3. Ítems y puntuaciones de la NIHSS

Nivel de consciencia	Vigil	0
	Somnoliento	1
	Estuporoso	2
	Comatoso	3
Preguntas	Responde ambas correctamente	0
	Responde una correctamente	1
	No responde ninguna correctamente	2
Órdenes	Obedece ambas correctamente	0
	Obedece una correctamente	1
	No obedece ninguna correctamente	2
Mirada	Normal	0
	Parálisis parcial de la mirada	1
	Parálisis total de la mirada	2
Campos visuales	Normales	0
	Cuadrantanopsia	1
	Hemianopsia	2
	Ceguera	3
Parálisis facial	Ausente	0
	Ligera	1
	Parcial	2
	Completa	3
Parálisis braquial	No claudica	0
	Claudica	1
	Realiza algún esfuerzo contra gravedad	2
	No realiza ningún esfuerzo contra gravedad	3
	No realiza ningún movimiento	4
Parálisis crural	No claudica	0
	Claudica	1
	Realiza algún esfuerzo contra gravedad	2
	No realiza ningún esfuerzo contra gravedad	3
	No realiza ningún movimiento	4
Dismetría	Ausente	0
	Presente en una extremidad	1
	Presente en dos extremidades o más	2
Sensibilidad	Normal	0
	Hipoestesia ligera o moderada	1
	Hipoestesia severa o anestesia	2
Lenguaje	Normal	0
	Afasia ligera o moderada	1
	Afasia severa	2
	Afasia global	3
Disartria	Ausente	0
	Ligera o moderada	1
	Severa o anartria	2
Agnosias	Ausentes	0
	Afecta a una modalidad	1
	Afecta a dos modalidades o más	2
Total		0-42

1.2. Ictus isquémico agudo por oclusión arterial de gran vaso

Se entiende por oclusión arterial de gran vaso (OAGV) la oclusión de cualquiera de las siguientes arterias (**Figura 1**): arteria carótida interna (ACI), arteria cerebral media (ACM), arteria cerebral anterior (ACA), arteria basilar (AB), arteria vertebral (AV) o arteria cerebral posterior (ACP). También se incluyen las oclusiones en tándem de la ACI y la ACM.

El ictus isquémico agudo por una OAGV merece una consideración especial tanto por su frecuencia como por su gravedad. Las OAGV causan entre un 28 % y un 46 % de los ictus isquémicos y un 13 % de los AIT ^{22, 23}. El pronóstico de estos pacientes es sombrío, con 4.5 veces más posibilidades de morir y 3 veces menos probabilidades de recuperarse funcionalmente ²².

Sin embargo, la historia natural del ictus isquémico agudo por una OAGV no está bien establecida. Hay poca información sobre el curso de esta enfermedad, y la mayor parte proviene de aquellos estudios y ensayos clínicos donde los análisis *post hoc* han reportado el pronóstico de los pacientes en los que las terapias de revascularización cerebral no han resultado eficaces. Se ha asumido, por lo tanto, que la evolución de los pacientes tratados sin éxito es equiparable a la evolución natural, pero esta información puede estar sesgada, por ejemplo, por la selección de pacientes o por la falta de enmascaramiento ²⁴.

Hasta un 86.7 % de los pacientes con una OAGV presentan una oclusión en una arteria de la circulación anterior ²². Solo dos estudios han analizado específicamente la evolución natural de estos pacientes. Hernández-Pérez *et al.* evaluaron a 120 pacientes consecutivos con un ictus isquémico agudo y una OAGV en la circulación carotídea que se diagnosticaron por dúplex transcraneal y que no recibieron tratamiento de revascularización. El 92.3 % de los pacientes con una oclusión de la ACI terminal y el 87 % de los pacientes con una oclusión de la ACM proximal tuvieron mal pronóstico (*modified Rankin Scale* [mRS] >2 a los 3 meses). Además, el 23.1 % y el 11.6 % habían fallecido a los 3 meses, respectivamente ²⁵. Por su parte, Lima *et al.* estudiaron a 126 pacientes consecutivos con un ictus isquémico agudo y una OAGV en la circulación carotídea que se diagnosticaron por angio-TC intracraneal y que tampoco recibieron tratamiento de revascularización. En los pacientes con una oclusión de la ACI terminal o de la ACM proximal la tasa de mal pronóstico (mRS >2) y de mortalidad a los 6 meses fue del 61.5 % y del 23.1 %, respectivamente ²⁶.

Entorno a un 13.3 % de los pacientes con una OAGV presentan una oclusión en una arteria de la circulación posterior, y solo un 2 % tiene una oclusión de la AB ²¹. Esta última, aunque es poco frecuente, tiene mal pronóstico. Según los datos incluidos en el registro prospectivo y multicéntrico del *Basilar Artery International Cooperation Study* (BASICS), de los 210 pacientes que presentaban una oclusión de la AB y que no recibieron tratamiento de revascularización, el 81 % tuvo mal pronóstico (mRS >2) y el 39 % había fallecido al cabo de un mes ²⁷. Recientemente, Dias *et al.* han estudiado a 63 pacientes consecutivos con una oclusión de la AB y de los 29 pacientes que no recibieron tratamiento de revascularización 24 (83 %) fallecieron y solo 2 (7 %) tuvieron buen pronóstico (mRS ≤3) ²⁸.

La evolución de un paciente con un ictus isquémico agudo depende de varios factores, pero resulta evidente que la presencia de una OAGV es un predictor importante de mayor mortalidad y peor pronóstico. Afortunadamente, en los últimos años se han hecho grandes avances en la forma de identificar y tratar a estos pacientes.

1.3. Tratamiento del ictus isquémico agudo

El ictus agudo es una urgencia neurológica. Los mecanismos lesionales que desencadena una isquemia o una hemorragia a nivel cerebral progresan de forma rápida y ofrecen un corto período de tiempo durante el que se pueden aplicar tratamientos con eficacia.

En ese sentido, el abordaje terapéutico de los pacientes con un ictus isquémico agudo ha experimentado un cambio radical en los últimos años gracias al desarrollo de terapias que persiguen la recanalización de la arteria cerebral ocluida y la reperfusión del tejido cerebral isquémico. Sin embargo, la estrecha ventana terapéutica que ofrece el ictus isquémico agudo supone una carrera contrarreloj en la que «tiempo es cerebro».

1.3.1. Neurólogos vasculares y unidades de ictus

El ictus es una enfermedad compleja que requiere una atención inmediata y se beneficia de una asistencia especializada. La intervención precoz de neurólogos expertos en enfermedades cerebrovasculares mejora la evolución de los pacientes y reduce los costes del proceso. Un estudio realizado en hospitales españoles demuestra que los pacientes que ingresan con un ictus agudo y son evaluados por un neurólogo dentro de las primeras 6 horas de evolución presentan un mejor pronóstico funcional y una menor es-

tancia hospitalaria ²⁹. Otro estudio español confirma que la atención neurológica reduce la discapacidad, la mortalidad, las complicaciones intrahospitalarias y las recurrencias vasculares de estos pacientes ³⁰.

Esa atención inmediata y especializada debe llevarse a cabo en un entorno adecuado. En 1995, la Oficina Regional para Europa de la OMS y el *European Stroke Council* (ESC) organizaron una reunión de consenso en la que también participaron otras sociedades internacionales de neurología y terapia ocupacional. Elaboraron la Declaración de Helsingborg, en la que se establece la unidad de ictus como la unidad específica de cuidados no intensivos en la que deben tratarse los pacientes con un ictus agudo ³¹. Desde entonces, el beneficio del ingreso en una unidad de ictus ha quedado ampliamente demostrado. Un metaanálisis reciente confirma que los pacientes con un ictus agudo, tanto isquémico como hemorrágico, tienen más probabilidades de sobrevivir, de volver a casa y de recuperar su independencia funcional si son atendidos en una unidad de ictus ³².

1.3.2. Fibrinólisis intravenosa

La fibrinólisis intravenosa busca la recanalización de la arteria cerebral ocluida y la reperusión del tejido cerebral isquémico mediante la administración intravenosa de un activador recombinante del plasminógeno tisular (en inglés: *recombinant tissue plasminogen activator* o rt-PA).

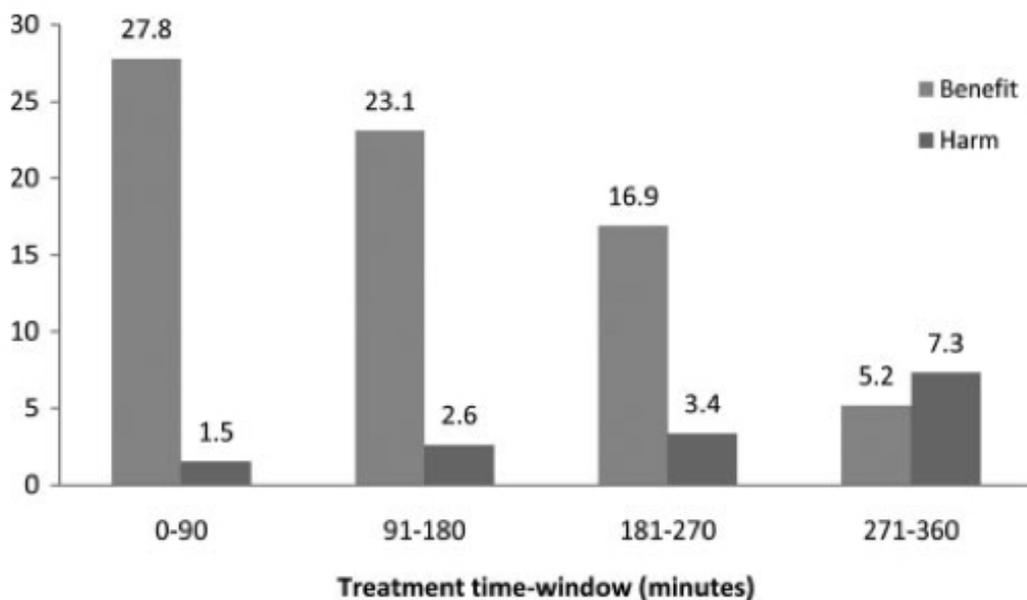
En 1995, dos ensayos clínicos (NINDS 1 y NINDS 2) demostraron que la administración de rt-PA por vía intravenosa en pacientes con un ictus isquémico de menos de 3 horas de evolución era segura y eficaz. Comparados con los pacientes tratados con placebo, los pacientes tratados con rt-PA tuvieron al menos un 30 % más de probabilidades de estar asintomáticos o de tener un déficit neurológico mínimo a los 3 meses, y aunque la tasa de hemorragia intracraneal sintomática fue mayor (6.4 % *versus* 0.6 %; $p < 0.001$) el porcentaje de mortalidad fue similar (17 % *versus* 21 %; $p = 0.3$) ³³.

Posteriormente, cuatro ensayos clínicos (ECASS I, ECASS II, ATLANTIS A y ATLANTIS B) exploraron la seguridad y la eficacia del mismo tratamiento en pacientes con un ictus isquémico de hasta 6 horas de evolución. Sus resultados no fueron positivos, principalmente porque incluyeron pocos pacientes tratados dentro de las 3 primeras horas de evolución ^{34, 35, 36, 37}. Sin embargo, al restringir el análisis a esa ventana de tiempo, los resultados fueron similares a los reportados en los estudios NINDS 1 y NINDS 2 ^{38, 39}.

Un análisis conjunto de los 2 775 pacientes incluidos en los seis ensayos clínicos confirmó la eficacia de la fibrinólisis intravenosa y demostró que cuanto antes se administra el rt-PA mayor es su beneficio. Así, en los pacientes tratados en los primeros 90 minutos de evolución la probabilidad de tener buen pronóstico aumentó 2.8 veces; en los pacientes tratados entre los 91 y los 180 minutos de evolución aumentó 1.6 veces; y en los tratados entre los 181 y los 270 minutos de evolución aumentó 1.4 veces. El pronóstico no mejoró cuando se administró entre los 271 y los 360 minutos de evolución (**Figura 3**)^{40, 41}.

La alteplasa es el rt-PA que se utilizó en estos ensayos clínicos. La *European Medicines Agency* (EMA) aprobó el fármaco en 2002 con dos condiciones. La primera fue que se iniciara un estudio observacional de seguridad: el SITS-MOST. El estudio confirmó que la alteplasa es tan segura y eficaz en la práctica clínica como en los ensayos clínicos⁴². La segunda, que se pusiera en marcha un ensayo clínico para evaluar los resultados de la fibrinólisis intravenosa entre las 3 y las 4.5 horas de evolución del ictus: el ECASS 3. El estudio demostró que una mayor proporción de pacientes tienen un pronóstico favorable con alteplasa que con placebo (52.4 % *versus* 45.2 %; $p = 0.04$). Aunque la incidencia de hemorragia intracraneal sintomática fue superior (2.4 % *versus* 0.2 %; $p = 0.008$), la mortalidad no difirió significativamente (7.7 % *versus* 8.4 %; $p = 0.68$)⁴³.

Figura 3. Número de pacientes beneficiados y perjudicados por cada 100 pacientes tratados con fibrinólisis intravenosa en cada ventana temporal

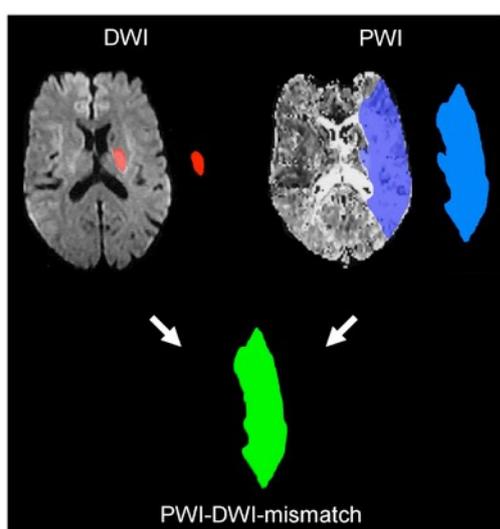


Reproducido de Lansberg *et al.*⁴¹

A la luz de estos resultados, las guías de la AHA / ASA, de la *European Stroke Organisation* (ESO) y de la Sociedad Española de Neurología (SEN) recomiendan la fibrinólisis intravenosa en pacientes con un ictus isquémico de menos de 4.5 horas de evolución ^{44, 45, 46}. Este tratamiento tiene, no obstante, algunas limitaciones.

En primer lugar, la fibrinólisis intravenosa ofrece una estrecha ventana terapéutica y se están haciendo esfuerzos para conseguir tratar a los pacientes más allá de ese período de tiempo. En ese sentido, las técnicas de neuroimagen multimodal permiten conocer la viabilidad del parénquima cerebral hipoperfundido y seleccionar a los pacientes con un ictus isquémico de más de 4.5 horas de evolución candidatos a fibrinólisis intravenosa.

Figura 4. Concepto de *mismatch* PWI-DWI

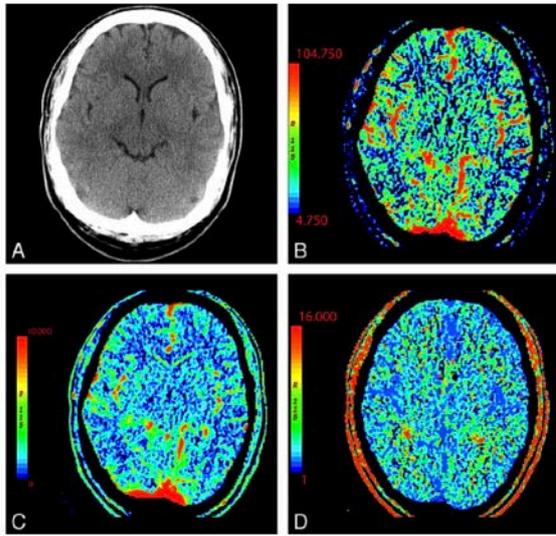


El área en rojo de la DWI representa la zona de infarto, mientras que el área en azul de la PWI representa la zona de isquemia. La diferencia entre ambas áreas representa el tejido en riesgo, isquémico pero no infartado, y por lo tanto viable. Salvar este tejido es el objetivo de las terapias de revascularización cerebral.

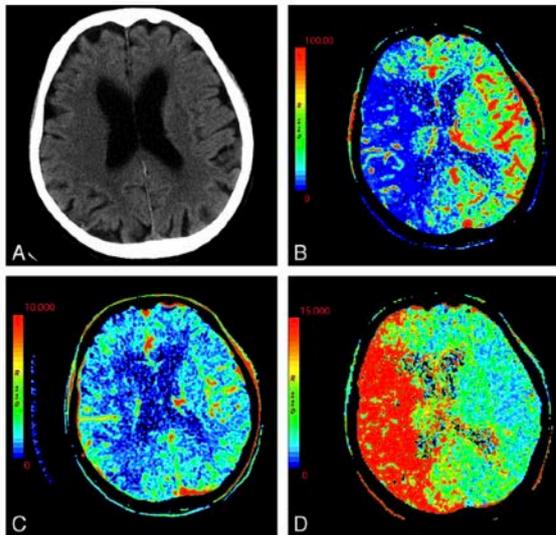
Reproducido de Rimmele *et al.* ⁵³

La resonancia magnética (RM) multiparamétrica puede discriminar el área de tejido cerebral isquémico pero viable (visible en la secuencia de perfusión o *Perfusion Weighted Imaging* [PWI]) del área de tejido cerebral infartado e inviable (visible en la secuencia de difusión o *Diffusion Weighted Imaging* [DWI]). La tomografía computarizada (TC) de perfusión también permite diferenciar el área de isquemia (visible en las secuencias *Mean Transit Time* [MTT] y *Cerebral Blood Flow* [CBF]) y el área de infarto (visible en la secuencia *Cerebral Blood Volume* [CBV]). En los pacientes con una diferencia significativa entre el volumen de tejido cerebral isquémico y el volumen de tejido cerebral infartado (concepto de *mismatch*, **Figura 4** y **Figura 5**), incluso en aquellos con más de 4.5 horas de evolución, la fibrinólisis intravenosa supone un aumento en la tasa de reperfusión, una

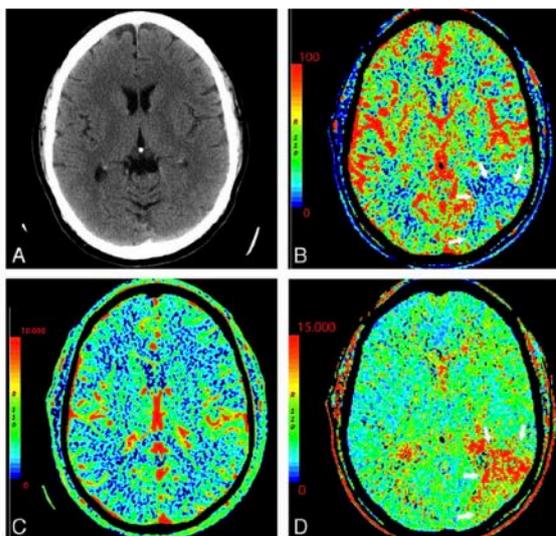
Figura 5. Concepto de *mismatch* CBV-MTT



TC craneal sin signos de isquemia aguda (**A**). TC craneal de perfusión mostrando una perfusión cerebral normal y simétrica (**B, C, D**).



TC craneal sin signos de isquemia aguda (**A**). TC craneal de perfusión mostrando una alteración superponible en el CBF (**B**), en el MTT (**D**) y en el CBV (**C**). El área de isquemia es igual al área de infarto, y por lo tanto no hay *mismatch*.



TC craneal sin signos de isquemia aguda (**A**). TC craneal de perfusión mostrando una alteración en el CBF (**B**, flechas) y en el MTT (**D**, flechas) que no aparece en el CBV (**C**). El área de isquemia es superior al área de infarto, y por lo tanto sí hay *mismatch*.

Reproducido de Lui *et al.* ⁵⁴

disminución en el volumen del infarto y una mejoría en el pronóstico del paciente ^{47, 48, 49, 50, 51}. Así, un análisis conjunto de los 174 pacientes incluidos en un estudio prospectivo y en un ensayo clínico (DEFUSE y EPITHET, respectivamente) demostró que los pacientes con un ictus isquémico agudo tratados con rt-PA intravenoso entre las 3 y las 6 horas de evolución tenían 5.6 veces más probabilidades de presentar un pronóstico favorable (mRS ≤ 2) con la reperusión si tenían *mismatch* en la RM cerebral previa a la fibrinólisis intravenosa. Estos pacientes, además, desarrollaban infartos cerebrales de menor volumen (10 ± 23 mL con la reperusión *versus* 40 ± 44 mL sin ella; $p < 0.001$) ⁵⁰. El ensayo clínico WAKE-UP, publicado recientemente, ha demostrado que en los pacientes con un ictus isquémico agudo de cronología incierta, el tratamiento con rt-PA intravenoso guiado por la presencia de *mismatch* consigue un pronóstico favorable (mRS < 2) con mayor frecuencia que el placebo (53.3 % *versus* 41.8 %; $p = 0.02$) ⁵².

En segundo lugar, la fibrinólisis intravenosa ofrece unas tasas de recanalización arterial relativamente bajas, siendo del 46.2 % en las primeras 24 horas tras la administración del rt-PA ⁵⁵. La recanalización de la arteria cerebral ocluida es uno de los principales factores pronósticos en el ictus isquémico agudo. De conseguirse, el paciente tiene entre 4 y 5 veces más probabilidades de alcanzar una buena situación funcional y entre 4 y 5 veces menos posibilidades de morir ⁵⁵. Sin embargo, lograr la recanalización arterial con la fibrinólisis intravenosa es difícil, especialmente en los ictus isquémicos en los que la oclusión arterial ha ocurrido en un gran vaso. Saqqur *et al.* estudiaron a 335 pacientes con un ictus isquémico agudo que fueron tratados con fibrinólisis intravenosa y observaron que la tasa de recanalización arterial en las primeras 2 horas tras la administración del rt-PA fue del 5.9 % en la ACI terminal, del 30 % en la ACM proximal, del 27 % en las oclusiones en tándem de la ACI y la ACM, y del 30 % en la AB. El pronóstico fue favorable (mRS ≤ 1) sólo en el 18 %, el 25 %, el 21 % y el 25 % de estos pacientes, respectivamente ⁵⁶. Un metaanálisis reciente que ha incluido 26 estudios y 2 063 pacientes ha revelado unas cifras similares (**Tabla 4**) ⁵⁷.

Tabla 4. Tasas de recanalización arterial con fibrinólisis intravenosa

Tipo de recanalización arterial	ACM proximal	ACM distal	ACI terminal	AB	Cualquier oclusión
Parcial o completa (%)	35	52	13	13	33
Completa (%)	21	38	4	4	20

Adaptado de Seners *et al.* ⁵⁷

Por ese motivo se están investigando nuevos rt-PA que sean más eficaces y que puedan administrarse dentro de ventanas terapéuticas más amplias, como la tenecteplasa o la desmoteplasa. Un análisis conjunto y reciente de dos ensayos clínicos evidencia que los pacientes con un ictus isquémico agudo y una oclusión arterial completa que son tratados con tenecteplasa tienen una tasa de recanalización arterial mayor (71 % *versus* 43 %; $p < 0.001$), una tasa de hemorragia intracraneal sintomática menor (0 % *versus* 3 %; $p < 0.04$) y un pronóstico funcional mejor (mRS ≤ 1 , OR 4.82, IC del 95 %: 1.02-7.84) que los pacientes que son tratados con alteplasa ⁵⁸. En ese mismo sentido, un ensayo clínico recientemente publicado confirma que en los pacientes con un ictus isquémico de menos de 4.5 horas de evolución, el tratamiento con tenecteplasa consigue la reperusión con más frecuencia (22 % *versus* 10 %; $p = 0.03$) y un pronóstico mejor (mRS mediana de 2 *versus* 3; $p = 0.04$) que el tratamiento con alteplasa ⁵⁹. Además, dos metaanálisis también recientes objetivan que la desmoteplasa tiene un perfil de seguridad aceptable y una tasa de reperusión favorable en los pacientes con un ictus isquémico de hasta 9 horas de evolución ^{60, 61}.

1.3.3. Fibrinólisis intraarterial y trombectomía mecánica

El tratamiento endovascular también pretende recanalizar la arteria cerebral ocluida y reperfundir el tejido cerebral isquémico, en este caso mediante la administración intraarterial de un rt-PA (fibrinólisis intraarterial) o el uso de un dispositivo endovascular (trombectomía mecánica). Ambas modalidades ofrecen una ventana de tratamiento más amplia y una tasa de recanalización más alta que la fibrinólisis intravenosa.

En 1998, el ensayo clínico PROACT I demostró que la administración intraarterial de prouroquinasa recombinante (en inglés: *recombinant prourokinase* o r-proUK) a nivel de la obstrucción arterial en pacientes con un ictus isquémico agudo por una oclusión proximal en la ACM conseguía altas tasas de recanalización arterial y de recuperación funcional ⁶². Un segundo ensayo clínico (PROACT II) confirmó la seguridad y la eficacia de la fibrinólisis intraarterial. Pese a un aumento en la frecuencia de hemorragias intracraneales sintomáticas (10 % *versus* 2 %; $p = 0.06$), la fibrinólisis intraarterial con r-proUK dentro de las 6 primeras horas de evolución de un ictus isquémico agudo por una oclusión proximal en la ACM consiguió una mayor proporción de pacientes con una recanalización total o parcial (66 % *versus* 18 %; $p = 0.001$) y con un pronóstico favorable a los 3 meses (mRS ≤ 2 , 40 % *versus* 25 %; $p = 0.04$) ⁶³.

En los últimos años, la fibrinólisis intraarterial se ha visto desplazada por la trombectomía mecánica. Entre 2004 y 2012 se realizaron tres ensayos clínicos que compararon la fibrinólisis intravenosa con la fibrinólisis intraarterial y/o la trombectomía mecánica (SYNTHESIS, IMS III, MR RESCUE) ^{64, 65, 66}. Sus resultados no fueron positivos, principalmente porque no se evaluó sistemáticamente la presencia de *mismatch* ni de oclusión arterial, el tiempo entre la neuroimagen inicial y la recanalización arterial fue demasiado largo y las tasas de recanalización arterial obtenidas con los dispositivos de trombectomía mecánica utilizados fueron demasiado bajas ^{67, 68}. Más tarde, entre 2010 y 2014, se realizaron otros cinco ensayos clínicos (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT) con el mismo objetivo pero con un diseño mejor y con unos dispositivos nuevos para la trombectomía mecánica que demostraron un aumento en la tasa de recanalización arterial y de pronóstico favorable ^{69, 70, 71, 72, 73}. Dos metaanálisis recientes, uno de los cuales reúne los 1 287 pacientes incluidos en estos cinco ensayos clínicos, han confirmado que la trombectomía mecánica mejora el pronóstico de los pacientes con un ictus isquémico agudo por una OAGV ^{74, 75}. Tres ensayos clínicos más (THERAPY, THRACE, PISTE), realizados entre 2010 y 2015, han aportado nuevos datos en la misma dirección (**Tabla 5**) ^{76, 77, 78}.

El beneficio clínico que ofrece la trombectomía mecánica es sustancial: en comparación con el mejor tratamiento médico, que incluye la fibrinólisis intravenosa, por cada 100 pacientes tratados mediante una trombectomía mecánica, 38 tienen un pronóstico mejor y 20 más consiguen la independencia funcional (mRS ≤ 2). El número de pacientes que se necesita tratar con una trombectomía mecánica para reducir la discapacidad ≥ 1 puntos en la mRS en un paciente es 2.6, y para conseguir la independencia funcional (mRS ≤ 2) en un paciente es 4.25 ^{74, 75}. Los análisis preliminares del registro observacional, prospectivo y multicéntrico *Systematic Evaluation of Patients Treated with Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke* (STRATIS), publicados recientemente, han demostrado que estos resultados, obtenidos en el marco de los ensayos clínicos, se reproducen en el ámbito de la práctica clínica ⁷⁹.

En base a estos resultados, las guías de la AHA / ASA y de la ESO recomiendan la trombectomía mecánica en pacientes con un ictus isquémico por una OAGV de menos de 6 horas de evolución ^{80, 81}. Los pacientes candidatos a la fibrinólisis intravenosa deben recibirla previamente.

Tabla 5. Tabla-resumen de los ensayos clínicos sobre la trombectomía mecánica

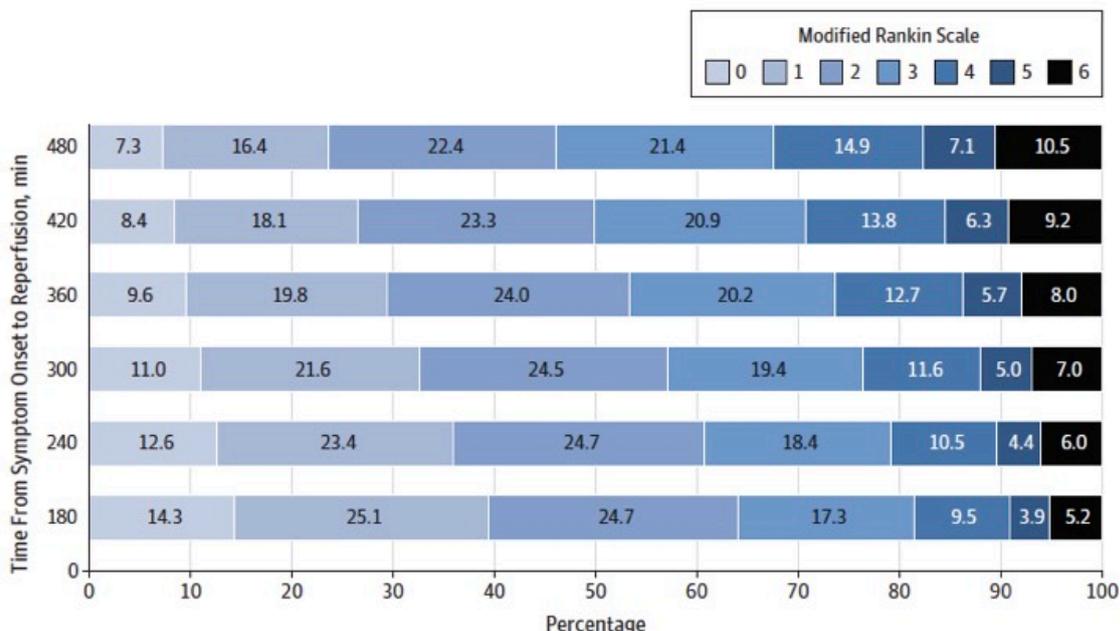
Estudio	n	Tratamiento	Recanalización arterial (%)	Pronóstico favorable (%)	Hemorragia sintomática (%)	Mortalidad (%)
SYNTHESIS	362	TEV vs. FIV	-	42 vs. 46	6 vs. 6	14 vs. 10
IMS III	656	FIV+TEV vs. FIV	41	41 vs. 39	6 vs. 6	19 vs. 22
MR RESCUE	118	STD+TEV vs. STD	27	19 vs. 20	5 vs. 4	19 vs. 24
MR CLEAN	500	STD+TEV vs. STD	59	33 vs. 19 *	8 vs. 6	21 vs. 22
ESCAPE	315	STD+TEV vs. STD	72	53 vs. 29 *	4 vs. 3	10 vs. 19 *
SWIFT PRIME	196	STD+TEV vs. STD	88	60 vs. 35 *	0 vs. 3	9 vs. 12
EXTEND-IA	70	STD+TEV vs. STD	86	71 vs. 40 *	0 vs. 6	9 vs. 20
REVASCAT	206	STD+TEV vs. STD	66	44 vs. 28 *	2 vs. 2	18 vs. 16
THERAPY	108	FIV+TEV vs. FIV	73	38 vs. 30	9 vs. 10	12 vs. 24
THRACE	402	FIV+TEV vs. FIV	69	53 vs. 42 *	2 vs. 2	12 vs. 13
PISTE	65	FIV+TEV vs. FIV	87	51 vs. 40	0 vs. 0	21 vs. 13

TEV: terapia endovascular; FIV: fibrinólisis intravenosa; STD: tratamiento estándar

* Diferencias estadísticamente significativas

Sin embargo, aunque la trombectomía mecánica consigue una tasa de recanalización arterial y de pronóstico favorable superior a la fibrinólisis intravenosa, su beneficio clínico también se ve limitado por su ventana terapéutica. Un análisis conjunto de los 634 pacientes tratados por vía endovascular en cinco de los once ensayos clínicos publicados (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT) demuestra que cuanto antes se realiza la trombectomía mecánica mayor es su beneficio clínico. Así, la probabilidad de independencia funcional ($mRS \leq 2$) a los 3 meses disminuye de un 64.1 % cuando el tiempo entre el inicio de la sintomatología y la recanalización de la arteria es de 180 minutos, a un 46.1 % cuando ese tiempo es de 480 minutos (**Figura 6**). La trombectomía mecánica se asocia con un mejor pronóstico cuando el procedimiento se inicia en las primeras 7 horas y 18 minutos de evolución del ictus isquémico. Su beneficio clínico es máximo cuando el tiempo entre el inicio de la sintomatología y el inicio del procedimiento es inferior a las 2 horas, y deja de ser significativo después de las 7.3 horas. Cada hora de retraso en la recanalización arterial supone mayor discapacidad (OR 0.84, IC del 95 %: 0.76-0.93) y menor independencia funcional (OR 0.81, IC del 95 %: 0.71-0.92). Por cada 9 minutos de retraso en la recanalización arterial, 1 de cada 100 pacientes tratados sufre un incremento en su discapacidad ≥ 1 puntos en la mRS ⁸².

Figura 6. Relación entre el tiempo hasta la recanalización arterial y el pronóstico funcional



Reproducido de Saver *et al.* ⁸²

Por ese motivo, igual que con la fibrinólisis intravenosa, se está recurriendo a técnicas de neuroimagen multimodal para tratar a los pacientes más allá de la ventana terapéutica establecida. Bajo esta premisa se pusieron en marcha dos ensayos clínicos (DEFUSE 3 y DAWN) que pretendían demostrar que los pacientes con *mismatch* pueden beneficiarse del tratamiento endovascular hasta las 16 y hasta las 24 horas de evolución, respectivamente ^{83, 84}. Ambos ensayos clínicos, recientemente publicados, han confirmado que los pacientes con un ictus isquémico por una OAGV de más de 6 horas de evolución que presentan *mismatch* tienen una tasa de independencia funcional (mRS ≤ 2) a los 3 meses superior si son tratados con trombectomía mecánica (45 % *versus* 17 % y 49 % *versus* 13 %, respectivamente; $p < 0.001$) ^{85, 86}. Así, por cada 2 pacientes tratados, un paciente más consigue una puntuación mejor en la mRS a los 3 meses; y por cada 2.8 pacientes tratados, un paciente más alcanza la independencia funcional a los 3 meses ⁸⁶.

1.4. Niveles asistenciales del ictus isquémico agudo

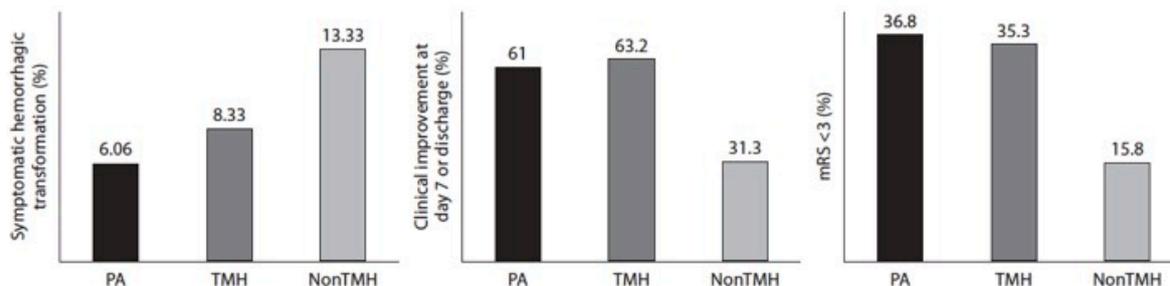
El tratamiento de los pacientes con un ictus isquémico agudo ha experimentado una complejidad creciente a lo largo de los últimos años. Hoy en día requiere un conocimiento, una experiencia, una tecnología y una infraestructura de las que no disponen todos los hospitales.

Según su nivel asistencial en el manejo del ictus isquémico agudo, los hospitales pueden clasificarse en cuatro categorías: hospitales comarcales sin teleictus (HC), hospitales comarcales con teleictus (HC-TI), centros primarios de ictus (CPI) y centros terciarios de ictus (CTI).

1.4.1. Hospitales comarcales con teleictus

Los HC-TI disponen de sistemas de telemedicina que permiten evaluar a los pacientes con un ictus isquémico agudo y tratarlos con rt-PA endovenoso bajo la supervisión por videoconferencia de un neurólogo experto en patología cerebrovascular localizado a kilómetros de distancia. También permiten seleccionar para su traslado a centros de ictus aquellos pacientes que pueden beneficiarse de terapias endovasculares y de tratamientos neuroquirúrgicos.

Figura 7. Proporción de pacientes con transformación hemorrágica, mejoría clínica e independencia funcional tras la trombectomía mecánica según el centro hospitalario que los selecciona para el tratamiento endovascular



PA: centro de ictus; TMH: hospital comarcal con teleictus; NonTMH: hospital comarcal sin teleictus

Reproducido de Pedragosa *et al.*⁸⁹

Desde que se introdujo, a finales de los años 90, varios estudios han demostrado que el teleictus permite explorar al paciente, visualizar su neuroimagen y decidir sobre su tratamiento y/o traslado a un centro de ictus⁸⁷. Un metaanálisis reciente muestra que no hay diferencias en las tasas de hemorragia intracraneal sintomática, independencia funcional

y muerte entre los pacientes tratados con fibrinólisis intravenosa en un centro de ictus o en un centro con teleictus ⁸⁸. Además, Pedragosa *et al.* han demostrado que los pacientes seleccionados para someterse a una trombectomía mecánica en un centro de ictus y en un HC-TI tienen un pronóstico similar y mejor que los pacientes seleccionados en un HC (**Figura 7**) ⁸⁹. En comparación con el manejo habitual, el teleictus es una medida coste-efectiva que tiene la capacidad de reducir la importante disparidad geográfica que actualmente presenta el tratamiento del ictus isquémico agudo ⁹⁰.

1.4.2. Centros primarios de ictus y centros terciarios de ictus

Los CPI disponen de unidades de ictus y de expertos en patología cerebrovascular que pueden ofrecer el tratamiento estándar, incluyendo el rt-PA intravenoso, a los pacientes que ingresan por un ictus isquémico agudo. Los CTI, además, disponen de técnicas de neuroimagen multimodal, terapias endovasculares y tratamientos neuroquirúrgicos.

La *Brain Attack Coalition* (BAC) ha recogido una serie de recomendaciones sobre las características que deben cumplir tanto los CPI como los CTI (**Tabla 6**) ^{91, 92}. Los centros de ictus que cumplen estas directrices han demostrado que mejoran el pronóstico de los pacientes con un ictus agudo, aumentando la tasa de fibrinólisis intravenosa y reduciendo el riesgo de muerte y discapacidad (**Tabla 7**). Los pacientes tratados en un CPI tienen un 11 % menos de posibilidades de morir (OR 0.89, IC del 95 %: 0.84-0.94), un 11 % menos de probabilidades de estar institucionalizados (OR 0.89, IC del 95 %: 0.83-0.96) y un 16 % más de posibilidades de estar en su domicilio un año después del ictus (OR 1.16, IC del 95 %: 1.10-1.23), en comparación con los pacientes tratados en un HC. El pronóstico de los pacientes tratados en un CTI es aún mejor, con un 16 % menos de probabilidades de morir (OR 0.84, IC del 95 %: 0.80-0.89), un 13 % menos de probabilidades de estar institucionalizados (OR 0.87, IC del 95 %: 0.82-0.93) y un 22 % más de probabilidades de estar en su domicilio un año después del ictus (OR 1.22, IC del 95 %: 1.17-1.28), en comparación con los pacientes tratados en un HC. El número de pacientes que deben ingresar en un centro de ictus para que un paciente más esté en su domicilio un año después del ictus es 40 para los CPI y 29 para los CTI ⁹³.

Esta mejoría en el pronóstico es tan cierta para los ictus isquémicos como para los ictus hemorrágicos. Iihara *et al.* evaluaron retrospectivamente a 53 170 pacientes con un ictus agudo y evidenciaron que cuantas más características propias de un CTI presentaba el centro hospitalario donde ingresaba el paciente menor era su tasa de mortalidad intra-

hospitalaria, independientemente de si presentaba un ictus isquémico, una hemorragia intracerebral o una hemorragia subaracnoidea ⁹⁴. Por su parte, McKinney *et al.* estudiaron retrospectivamente a 36 981 pacientes con un ictus hemorrágico y objetivaron que los pacientes que ingresaban en un CTI tenían una tasa de mortalidad inferior que los pacientes que ingresaban en un CPI o un HC (**Tabla 8**) ⁹⁵.

Tabla 6. Elementos recomendados en los CPI/CTI

Elemento	CPI	CTI
Protocolos	+	+
Registro de ictus	+	+
Equipo de ictus ^a	+	
Neurólogo		+
Unidad de ictus	+	+
Unidad de cuidados intensivos		+
Sistema de Emergencias Médicas	+	+
Servicio de Urgencias	+	+
Neurorradiólogo intervencionista		+
Neurocirujano	+	+
Cirujano vascular		+
Rehabilitación	+	+
Técnicas de imagen	+	+
TC, angio-TC, RM, angio-RM	+	+
Arteriografía cerebral		+
DTSA, DTC		+
ETT, ETE	+	+

DTSA: doppler/dúplex de troncos supraaórticos; DTC: doppler/dúplex transcraneal; ETT: ecocardiograma transtorácico; ETE: ecocardiograma transesofágico

^a Equipo formado por expertos en patología cerebrovascular (no necesariamente neurólogos)

Adaptado de Alberts *et al.* ^{91, 92}

Tabla 7. Tratamiento y pronóstico del ictus isquémico según el nivel asistencial

	CTI	CPI	HC
Fibrinólisis (%)	2.2	0.7	0.1
Mortalidad (%)	16.6	19.1	27.3
Institucionalización (%)	8.8	9.6	13.2

Adaptado de Meretoja *et al.* ⁹³

Tabla 8. Mortalidad del ictus hemorrágico según el nivel asistencial

	CTI	CPI/HC	p
Intrahospitalaria (%)	31.2	33.5	<0.001
1 mes (%)	31.4	35.8	<0.001
3 meses (%)	35.0	40.3	<0.001
1 año (%)	39.3	45.7	<0.001

Adaptado de McKinney *et al.* ⁹⁵

1.5. Código ictus y sistema de emergencias médicas

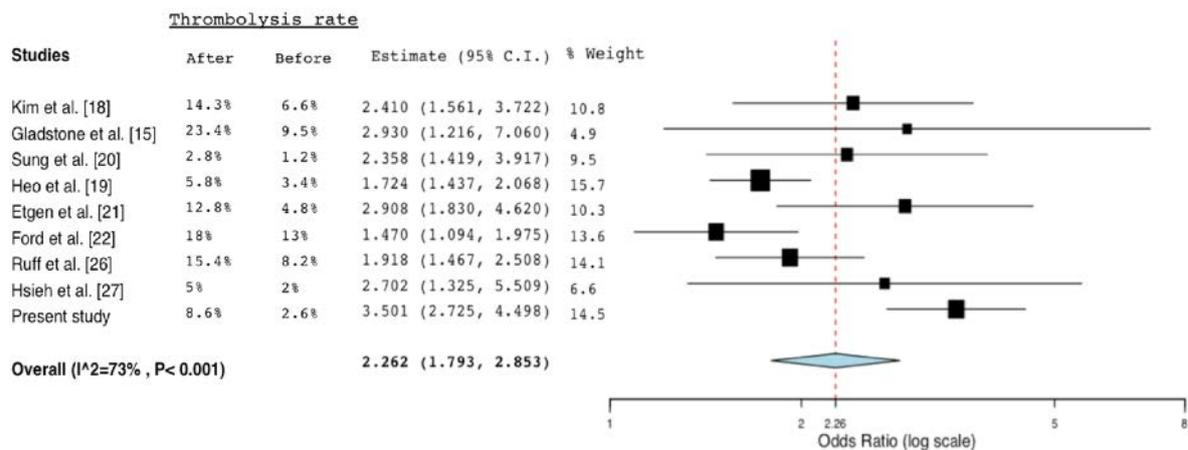
La estrecha ventana terapéutica que ofrece el tratamiento del ictus isquémico agudo motiva una sólida organización prehospitalaria que asegure que los pacientes que sufren un ictus agudo sean rápidamente identificados y trasladados a un hospital preparado, así como una buena coordinación intrahospitalaria que garantice que sean rápidamente valorados y tratados por el especialista adecuado.

1.5.1. Código ictus

El código ictus (CI) es una protocolización de la cadena asistencial del ictus agudo. La organización y el funcionamiento del mismo implica a profesionales tanto del ámbito prehospitalario (técnicos en transporte sanitario [TTS], enfermeras y médicos de los sistemas de emergencias médicas) como del ámbito hospitalario (médicos de los servicios de urgencias hospitalarias y neurólogos). Requiere unos criterios de activación para identificar a los pacientes adecuados y unos circuitos de traslado para dirigirlos a los hospitales apropiados. El objetivo es optimizar el tiempo que transcurre entre que el paciente es identificado hasta que es valorado y tratado.

La introducción del CI ha facilitado el acceso de los pacientes con un ictus isquémico agudo al tratamiento con fibrinólisis intravenosa. Un metaanálisis reciente revela que tras su implantación el número de pacientes tratados con rt-PA es dos veces mayor (**Figura 8**) y su pronóstico tiende a ser mejor ⁹⁶.

Figura 8. Tasa de fibrinólisis intravenosa antes y después del código ictus



Reproducido de Chen *et al.* ⁹⁶

1.5.2. Sistema de emergencias médicas

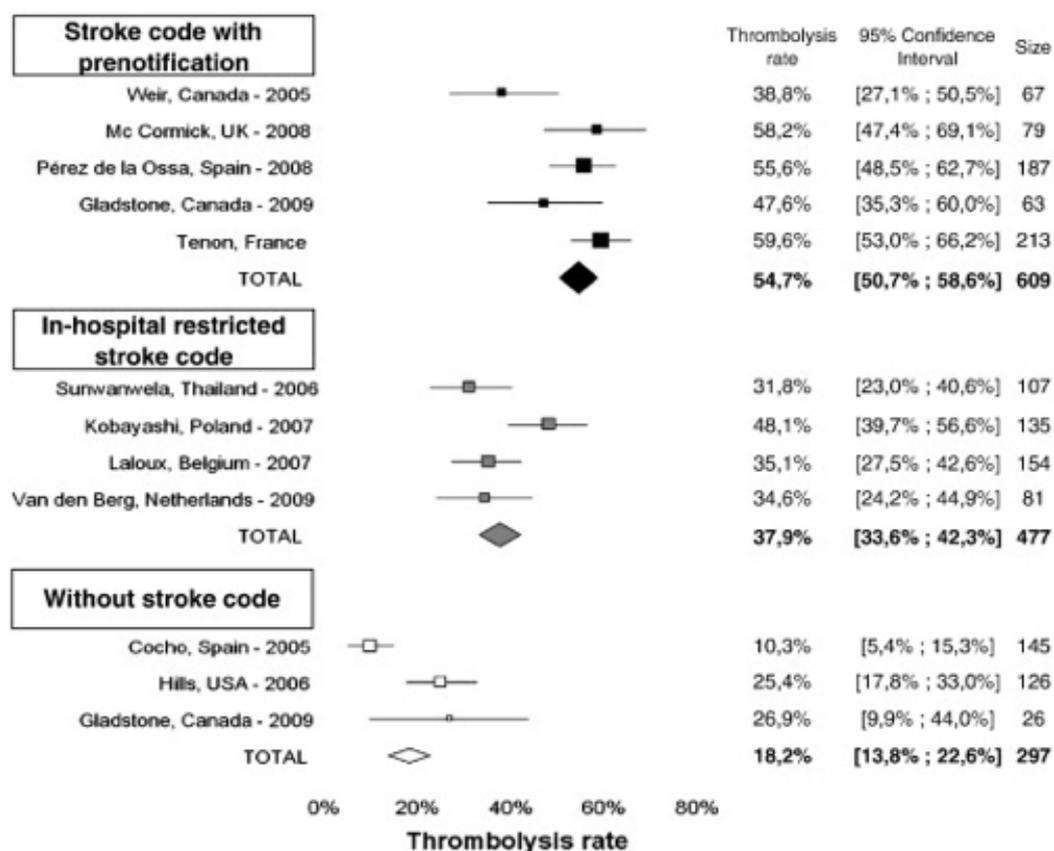
El sistema de emergencias médicas (SEM) es un servicio integrado por un equipo de profesionales, incluyendo teleoperadores, médicos, enfermeros y técnicos en transporte sanitario, cuyo objetivo fundamental es dar una respuesta asistencial rápida y eficiente a las urgencias y emergencias sanitarias extrahospitalarias.

Consta de un centro coordinador y de varios recursos móviles, incluyendo ambulancias con soporte vital básico, ambulancias con soporte vital avanzado y helicópteros. El centro coordinador recibe y gestiona las demandas de asistencia, dando la respuesta más adecuada en cada caso, ya sea ofreciendo un consejo telefónico o activando el recurso móvil más apropiado.

Igual que en otras patologías, el SEM juega un papel fundamental como primer eslabón en la cadena asistencial del ictus isquémico agudo. Una revisión sistemática de Dalloz *et al.* muestra que la activación del CI por el SEM con prenotificación telefónica al hospital

receptor aumenta la tasa de fibrinólisis intravenosa (**Figura 9**)⁹⁷. Un análisis de Ekundayo *et al.* de los datos de 204 591 pacientes ingresados por un ictus agudo aporta información en la misma línea, confirmando que aquellos pacientes que son transportados por el SEM llegan antes (OR 2.00, IC del 95 %: 1.93-2.08), se valoran antes (OR 1.89, IC del 95 %: 1.78-2.00) y se tratan antes (OR 1.44, IC del 95 %: 1.28-1.63) y en mayor proporción (67 % *versus* 44 %) ⁹⁸.

Figura 9. Tasa de fibrinólisis intravenosa en función del código ictus



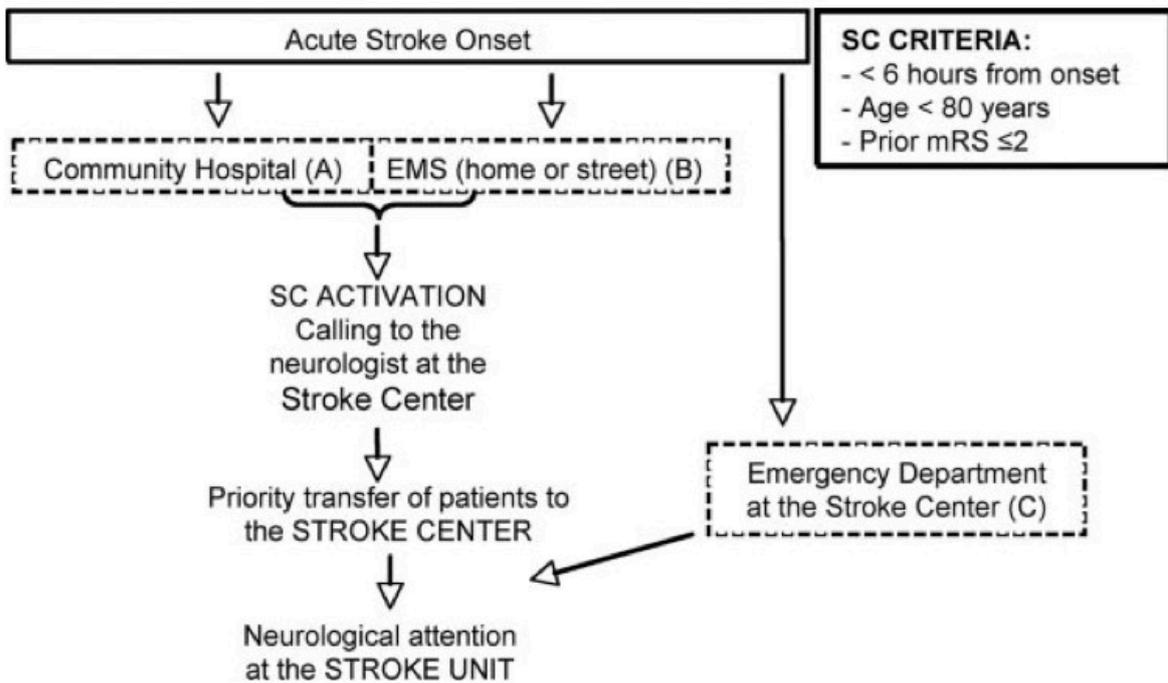
Reproducido de Dalloz *et al.*⁹⁷

Las guías de la AHA / ASA y de la ESO recomiendan que los profesionales del SEM reciban la formación apropiada para optimizar la identificación y el manejo prehospitalario de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus agudo, haciendo una mención especial a la utilidad de las escalas clínicas. También recomiendan que el SEM implemente un protocolo de CI que incluya circuitos de atención prioritaria y de traslado preferente con prenotificación telefónica al hospital receptor ^{99, 100}.

1.5.3. Orígenes de activación del código ictus

La activación del CI puede tener tres orígenes diferentes (**Figura 10**). En primer lugar, puede ser activado por el SEM cuando identifica a un paciente con la sospecha de un ictus agudo a nivel prehospitalario. En ese caso, se procede a su traslado directo a un centro de ictus, previa notificación por vía telefónica. En segundo lugar, puede ser activado por el servicio de urgencias de un HC. En esa situación, se procede a organizar su traslado secundario mediante el SEM a un centro de ictus, de nuevo previa notificación por vía telefónica. En tercer lugar, puede ser activado por el servicio de urgencias hospitalarias (SUH) de un centro de ictus.

Figura 10. Orígenes de la activación del código ictus



Reproducido de Pérez de la Ossa *et al.* ¹⁰¹

Un estudio de Pérez de la Ossa *et al.* demuestra que el origen de la activación del CI tiene repercusión sobre el tratamiento y el pronóstico del paciente. La llegada de un paciente con un ictus agudo a un HC y su posterior traslado a un centro de ictus supone un

retraso en su valoración neurológica y en su eventual tratamiento. En comparación, los pacientes que llegan inicialmente a un centro de ictus, ya sea por medios propios o trasladados por el SEM, tienen más probabilidades de recibir tratamiento y de evolucionar favorablemente (**Tabla 9**)¹⁰¹.

Tabla 9. Tratamiento, tiempo de evolución y pronóstico del ictus isquémico según el origen de la activación del código ictus

	HC	SEM	SUH	p
Fibrinólisis, %	27	54	46	<0.001
Tiempo, mediana [p25-p75]^a	165 [135-179]	125 [100-157]	135 [105-160]	<0.001
Pronóstico favorable, OR (IC)^b	1	2.93 (1.28-6.67)	2.42 (1.17-4.99)	0.01

^a Tiempo en minutos entre el inicio de los primeros síntomas y el inicio de la fibrinólisis intravenosa

^b mRS ≤ 2

Adaptado de Pérez de la Ossa *et al.*¹⁰¹

1.5.4. Circuitos de traslado del código ictus

Hasta hace unos años, cuando el único tratamiento disponible para el ictus isquémico agudo era la fibrinólisis intravenosa, la mejor opción para el paciente era su traslado rápido y directo al centro hospitalario más cercano con capacidad para administrar rt-PA. Los circuitos del CI se organizaron a nivel regional con esa mentalidad. Con la llegada de la trombectomía mecánica, sin embargo, se ha abierto un debate sobre a qué hospital debe derivarse cada paciente.

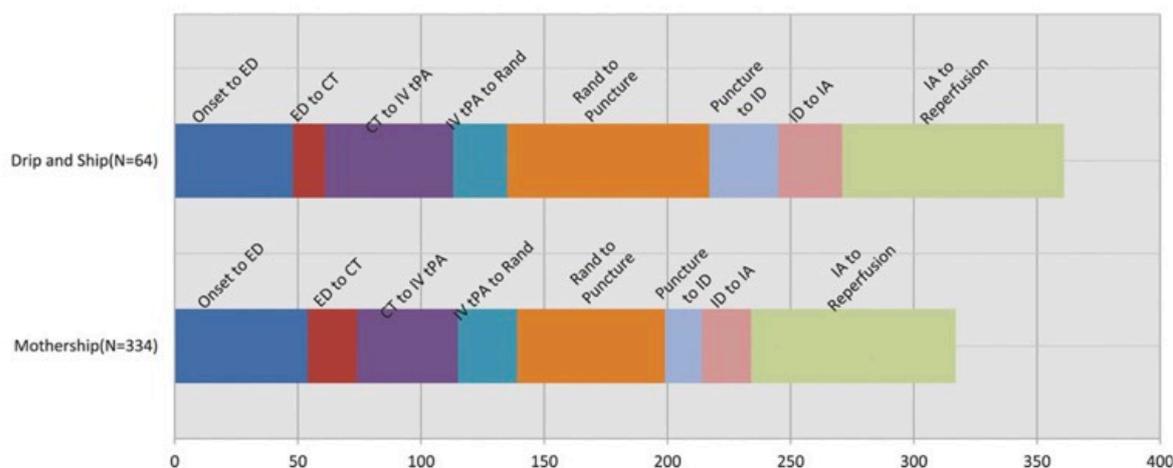
Todos los pacientes con un ictus isquémico agudo pueden beneficiarse de su ingreso en un centro de ictus o en un centro con teleictus. Sin embargo, los pacientes con un ictus isquémico agudo y una OAGV pueden beneficiarse especialmente de su ingreso en un CTI donde, además del tratamiento con rt-PA, pueden recibir otras modalidades terapéuticas más avanzadas y eficaces, como la trombectomía mecánica. Por ese motivo, y con frecuencia, estos pacientes acaban siendo trasladados por el SEM de forma secundaria desde un HC-TI o un CPI a un CTI.

En ese sentido, se ha detectado una falta de equidad en el acceso al tratamiento endovascular, generada por razones logísticas y geográficas. Un estudio realizado en Cataluña demuestra que la tasa de trombectomía mecánica es 3 veces menor en la población

que reside en áreas lejanas a un CTI, ya que inicialmente son atendidas en otros centros hospitalarios. En esa población, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento endovascular es hasta 120 minutos mayor ¹⁰². Por lo tanto, se están proponiendo nuevos circuitos de traslado que permitan mejorar el acceso a la trombectomía mecánica de aquellos pacientes que viven lejos de un CTI. Por desgracia, y de momento, la seguridad y la eficacia de las alternativas planteadas no tienen el respaldo de ningún ensayo clínico.

Se han propuesto dos posibles circuitos de traslado. El primero consiste en trasladar a los pacientes con un ictus agudo directamente a un CPI para que, en caso de necesitarlo, reciban el tratamiento fibrinolítico lo más rápido posible, y posteriormente trasladarlos a un CTI si precisan tratamiento endovascular (circuito *drip and ship*). Este circuito prioriza el acceso rápido a la fibrinólisis intravenosa, dado que el tiempo juega en contra de su eficacia. El segundo consiste en trasladarlos directamente a un CTI para que, en caso de necesitarlo, reciban el tratamiento endovascular lo más rápido posible (circuito *mother-ship*). Este circuito, en cambio, favorece el acceso rápido a la trombectomía mecánica, puesto que el tiempo también juega en su contra y, además, es un tratamiento más eficaz que la fibrinólisis intravenosa ante las OAGV.

Figura 11. Intervalos de tiempo: *drip and ship* vs. *mother-ship*



ED: servicio de urgencias; Rand: randomización; Puncture: punción inguinal; ID: identificación del trombo; IA: inicio del tratamiento endovascular

Adaptado de Goyal *et al.* ¹⁰⁴

Priorizar la fibrinólisis intravenosa supone, en la mayor parte de los casos, retrasar la trombectomía mecánica. En la cohorte de pacientes del estudio ESCAPE, por ejemplo, el tiempo entre el inicio de los síntomas del ictus y la llegada a un centro con capacidad endovascular fue, de media, un 42 % (34 minutos) más largo entre los pacientes que recibieron rt-PA intravenoso en un centro y fueron posteriormente trasladados (circuito *drip and ship*) que en los pacientes que fueron trasladados a un CTI directamente (circuito *mothership*)¹⁰³. A su vez, retrasar la trombectomía mecánica supone, en muchos casos, demorar la recanalización arterial. En la cohorte de pacientes del estudio IMS III, por ejemplo, los pacientes trasladados según el circuito *drip and ship* tuvieron un tiempo entre el inicio de los síntomas y la reperusión arterial 21 minutos más largo (**Figura 11**)¹⁰⁴.

Sin embargo, aunque el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de la trombectomía mecánica es sistemáticamente superior en los pacientes que se trasladan de forma secundaria a un CTI, el impacto que eso tiene sobre su pronóstico no está claro, y hay datos contradictorios sobre cuál de los dos circuitos de traslado es más eficaz (**Tabla 10**)

105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112.

Tabla 10. Comparación entre los circuitos *drip and ship* y *mothership*

	Inicio sintomatología - inicio trombectomía (min)		p	Buen pronóstico ^a (%)		p
	DS	MS		DS	MS	
Weber, 2016	233	150	<0.001	35.7	44	0.08
Park, 2016	305	200	<0.001	22.5 ^b	27.4 ^b	0.39
Hiyama, 2016	268 ^c	244 ^c	0.21	44.4	46.4	-
Sun, 2013	301	177	<0.001	29	51	<0.003
Park, 2016	300	219	<0.001	46.4	50.6	0.70
Pfaff, 2017	293	178	<0.001	50	35.1	0.50
Gerschenfeld, 2017	248	189	<0.001	61	50.8	0.26
Froehler, 2017	311 ^c	202 ^c	<0.001	52.2	60	0.02

DS: *drip and ship*; MS: *mothership*

^a mRS ≤2

^b mRS <2

^c Inicio de la sintomatología - recanalización de la arteria

Milne *et al.* han analizado recientemente esta cuestión utilizando modelos matemáticos de probabilidad que tienen en cuenta las curvas de decaimiento de la eficacia tanto de la fibrinólisis intravenosa como de la trombectomía mecánica, así como la distancia a los diferentes centros de ictus de varias regiones de Norteamérica. Sus resultados sugieren que el circuito *drip and ship* consigue unos resultados mejores o similares al circuito *mothership* cuando el CPI está lejos del CTI o cuando está cerca pero puede asegurar un tiempo entre la llegada del paciente y la administración del rt-PA (o tiempo puerta-aguja) inferior a 30 minutos ¹¹³.

En cambio, según los resultados del registro STRATIS, recientemente publicados, el pronóstico de los pacientes atendidos directamente en un CTI es mejor que el pronóstico de los pacientes atendidos tras ser trasladados desde otro centro hospitalario. El 60 % consiguen la independencia funcional (mRS ≤ 2 , *versus* 52.2 %, OR 1.38, IC del 95 %: 1.06-1.79, $p = 0.02$) y el 47.4 % consiguen un pronóstico excelente (mRS ≤ 1 , *versus* 38 %, OR 1.47, IC del 95 %: 1.13-1.92, $p = 0.005$). Los autores, además, elaboraron un modelo hipotético de by-pass del centro sin capacidad endovascular: así, de los pacientes que recibieron el rt-PA en un CPI y posteriormente se trasladaron a un CTI, el 95.1 % habría podido recibir el rt-PA igualmente en el CTI, y aunque la fibrinólisis intravenosa se habría administrado 12 minutos más tarde, la trombectomía mecánica se habría realizado 91 minutos antes ¹¹².

A la espera de nueva información que ayude a discernir qué circuito de traslado es más eficaz, diversas sociedades internacionales han publicado recomendaciones que plantean el traslado directo a un CTI en determinadas situaciones. El programa *Mission: Lifeline* de la ASA / AHA recomienda que los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico y una OAGV de menos de 6 horas de evolución sean trasladados directamente a un CTI si no supone >15 minutos extra de traslado y no significa sobrepasar la ventana terapéutica de la fibrinólisis intravenosa ¹¹⁴. La *Society of NeuroInterventional Surgery* (SNIS) recomienda que los pacientes con la sospecha clínica de una OAGV candidatos a fibrinólisis intravenosa sean trasladados directamente a un CTI si no supone >15-30 minutos extra de traslado, y que los pacientes con la sospecha clínica de una OAGV no candidatos a fibrinólisis intravenosa sean trasladados directamente a un CTI ¹¹⁵. La ESO, en consenso con otras sociedades europeas de relevancia neurológica como la *European Academy of Neurology* (EAN), la *European Association of Neurosurgical Societies* (EANS), la *European Society of Emergency Medicine* (EuSEM), la *European Society of*

Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) y la *European Society of Neuroradiology* (ESNR), recomiendan que cuando la distancia a un CPI sea considerablemente menor que la distancia a un CTI (>30-45 minutos), los pacientes candidatos a fibrinólisis intravenosa sean trasladados mediante un circuito *drip and ship*, mientras que cuando la distancia a un CPI sea similar a la distancia a un CTI (< 30-45 minutos), los pacientes con una contraindicación para la fibrinólisis intravenosa o con la sospecha de una OAGV sean trasladados mediante un circuito *mothership* ^{116, 117}.

En todas las recomendaciones descritas, la sospecha de una OAGV se establece en base al uso de una escala clínica, un elemento que en los últimos años ha ido ganando una gran importancia en la valoración prehospitalaria de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus agudo.

1.6. Valoración prehospitalaria del ictus isquémico agudo

Dado que el beneficio clínico del tratamiento endovascular depende en gran medida del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio de la trombectomía mecánica, la idea de desarrollar herramientas de selección prehospitalaria que permitan detectar a los pacientes con una OAGV y derivarlos a un CTI, evitando así los retrasos ocasionados por los traslados interhospitalarios, resulta muy interesante.

En ese sentido, se está trabajando en tres vías diferentes: las escalas clínicas, los marcadores biológicos y las unidades de ictus móviles.

1.6.1. Escalas clínicas

Se han elaborado varias escalas clínicas con la capacidad para predecir la presencia de una OAGV a nivel prehospitalario: la *3-Item Stroke Scale* (3I-SS), la *Los Angeles Motor Scale* (LAMS), la escala *Rapid Arterial occlusion Evaluation* (RACE), la *Cincinnati Pre-hospital Stroke Severity Scale* (CPSSS), la escala *Prehospital Acute Stroke Severity* (PASS), la escala *Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination* (FAST-ED) y la escala *Vision, Aphasia and Neglect* (VAN) ^{118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127}.

La 3I-SS está diseñada a partir de una selección y una modificación arbitrarias de tres ítems de la NIHSS. Singer *et al.* la validaron de forma prospectiva en 83 pacientes con un ictus isquémico agudo de la circulación cerebral anterior valorados por neurólogos a nivel

hospitalario. Una puntuación ≥ 4 determinó los pacientes que presentaban una OAGV con una sensibilidad del 67 % y una especificidad del 92 % ¹¹⁸.

La LAMS constituye la exploración motora de la *Los Angeles Prehospital Stroke Screen* (LAPSS). No incorpora, por tanto, ningún ítem que evalúe funciones corticales. Nazliel *et al.* la validaron de forma retrospectiva en 119 pacientes con un ictus isquémico agudo de la circulación cerebral anterior valorados por neurólogos a nivel hospitalario. Una puntuación ≥ 4 identificó a los pacientes que presentaban una OAGV con una sensibilidad del 81 % y una especificidad del 89 % ¹¹⁹. Recientemente, Noorian *et al.* la han validado de forma prospectiva en 94 pacientes con un ictus agudo valorados por técnicos en transporte sanitario (TTS) a nivel prehospitalario. El mismo punto de corte determinó los pacientes que presentaban una OAGV con una sensibilidad del 76 % y una especificidad del 65 % ¹²⁰.

La escala RACE está diseñada a partir de una selección y una modificación de seis de los ítems de la NIHSS que más se asociaron con la presencia de una OAGV en una serie retrospectiva de 654 pacientes con un ictus isquémico agudo de la circulación cerebral anterior. Pérez de la Ossa *et al.* la validaron de forma prospectiva en 357 pacientes con un ictus agudo valorados por TTS a nivel prehospitalario. Una puntuación ≥ 5 predijo los pacientes que presentaban una OAGV con una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 68 % ¹²¹.

La CPSSS está diseñada a partir de una selección y una simplificación de tres ítems de la NIHSS, escogidos mediante un análisis basado en árboles de clasificación y regresión de los datos de los 624 pacientes incluidos en los ensayos clínicos NINDS 1 y NINDS 2. Katz *et al.* la validaron de forma retrospectiva usando los datos de los 303 pacientes del ensayo clínico IMS III. Una puntuación ≥ 2 determinó los pacientes con una OAGV con una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 40 % ¹²². Kummer *et al.* la validaron, de nuevo de forma retrospectiva, en 664 pacientes con un ictus isquémico agudo valorados por neurólogos a nivel hospitalario. El mismo punto de corte identificó a los pacientes con una OAGV con una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 86.8 % ¹²³. Recientemente, McMullan *et al.* la han validado de forma prospectiva en 54 pacientes valorados por TTS a nivel prehospitalario, obteniendo unos resultados similares (sensibilidad del 71 % y especificidad del 70 %) ¹²⁴.

La escala PASS está diseñada a partir de una selección y una simplificación de tres de los ítems de la NIHSS que más se asociaron con la presencia de una OAGV en una serie retrospectiva de 3 127 pacientes con un ictus isquémico agudo. La escala se diseñó utilizando los datos hospitalarios de dos tercios de los pacientes y se validó retrospectivamente usando los del tercio restante. Una puntuación ≥ 2 determinó la presencia de una OAGV con una sensibilidad del 61 % y una especificidad del 83 %. Hastrup *et al.* compararon su eficacia con la de la 3I-SS, la LAMS, la escala RACE y la CPSSS en esa misma cohorte de pacientes, y ninguna fue superior a la escala PASS ¹²⁵.

La escala FAST-ED está diseñada a partir de una selección y una simplificación de cinco ítems de la NIHSS que se asocian con la presencia de una OAGV. Lima *et al.* la validaron retrospectivamente en 727 pacientes con un ictus isquémico agudo valorados por neurólogos a nivel hospitalario. Una puntuación ≥ 4 identificó los pacientes que presentaban una OAGV con una sensibilidad del 60 % y una especificidad del 89 %. En esa misma cohorte de pacientes, la escala FAST-ED fue más precisa que la escala RACE y la CPSSS (área bajo la curva [ABC] en un análisis *Receiver Operating Characteristic* [ROC]: ABC de la escala FAST-ED = 0.81, como referencia; ABC de la escala RACE = 0.77, $p = 0.02$; ABC de la CPSS = 0.75, $p = 0.002$) ¹²⁶.

Finalmente, la escala VAN incluye cuatro ítems (debilidad en el brazo, alteraciones en la visión, afasia y negligencia) que se puntúan de forma cualitativa (presente o ausente). Teleb *et al.* la validaron de forma prospectiva en 62 pacientes con un ictus agudo valorados por enfermeras a nivel hospitalario. La puntuación «presente» en el ítem «debilidad en el brazo» y al menos en otro de los ítems (paciente VAN-positivo) identificó a los pacientes con una OAGV con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 90 % ¹²⁷.

Aunque el diseño de unas obedece a una selección arbitraria de ítems y el de otras a la identificación estadística de los ítems de la NIHSS que más se relacionan con la presencia de una OAGV en una serie de pacientes, todas usan unos ítems clínicos similares y tienen una sensibilidad y una especificidad parecidas (**Tabla 11** y **Tabla 12**). Sin embargo, la mayoría han sido validadas de forma retrospectiva en series hospitalarias de pacientes seleccionados, que incluían pacientes con ictus isquémicos pero no pacientes con ictus *minor*, ictus hemorrágicos o *stroke mimics*. Esa validación, por tanto, no es aplicable a la realidad del ámbito prehospitalario donde se pretenden utilizar. Además, sólo tres han sido validadas de forma prospectiva a nivel prehospitalario por TTS: la escala RACE, la CPSSS y la LAMS.

Tabla 11. Ítems y puntuaciones de diferentes escalas clínicas prehospitalarias

	3I-SS	LAMS	RACE	CPSSS	PASS	FAST-ED	VAN
Nivel de consciencia	0/1/2			0/1	0/1		
Desviación oculocefálica	0/1/2		0/1	0/2	0/1	0/1/2	
Alteración visual							-/+
Paresia facial		0/1	0/1/2			0/1	
Fuerza en el brazo		0/1/2	0/1/2	0/1	0/1	0/1/2	-/+
Fuerza al apretar el puño		0/1/2					
Fuerza en la pierna			0/1/2				
Hemiparesia	0/1/2						
Afasia			0/1/2			0/1/2	-/+
Negligencia			0/1/2			0/1/2	-/+
Total	0-6	0-5	0-9	0-4	0-3	0-9	-/+

Tabla 12. Sensibilidad y especificidad de diferentes escalas clínicas prehospitalarias

	3I-SS	LAMS	RACE	CPSSS	PASS	FAST-ED	VAN
Punto de corte	≥4	≥4	≥5	≥2	≥2	≥4	+
Sensibilidad	0.67	0.76	0.85	0.83	0.61	0.60	1.00
Especificidad	0.92	0.65	0.68	0.40	0.83	0.89	0.90

Por el momento, la utilidad de las escalas clínicas para seleccionar a los pacientes con una OAGV a nivel prehospitalario no ha sido demostrada. Su principal limitación radica en la necesidad de asumir un cierto porcentaje de falsos negativos (es decir, pacientes con una OAGV y una puntuación baja en la escala clínica, que no se trasladarían a un CTI) y de falsos positivos (es decir, pacientes sin una OAGV y una puntuación alta en la escala clínica, que se trasladarían a un CTI).

Heldner *et al.* aplicaron de forma retrospectiva la 3I-SS, la escala RACE y la CPSSS en una serie de 1 085 pacientes con un ictus isquémico agudo de la circulación cerebral anterior, y aún con el mejor punto de corte para cada escala, 1 de cada 5 pacientes con una OAGV no se habría detectado ¹²⁸. Turc *et al.* hicieron el mismo análisis en una cohorte de 1 004 pacientes con un ictus isquémico agudo y obtuvieron unos resultados similares, concluyendo que al menos un 20 % de las OAGV no se habría detectado. Con los puntos de corte publicados, la 3I-SS, la escala RACE y la CPSSS mostraron una tasa de falsos

negativos del 70 %, el 33 % y el 35 %, respectivamente; y una tasa de falsos positivos del 5 %, el 15 % y el 16 %, respectivamente ¹²⁹. Una revisión sistemática y un metaanálisis de todas las escalas publicadas hasta el momento evidencia que cuando la puntuación en una escala clínica predice la presencia de una OAGV, la probabilidad de presentarla realmente es del 50-60 %, mientras que cuando la puntuación en la escala clínica predice la ausencia de una OAGV, la probabilidad de presentarla igualmente es ≥ 10 % ¹³⁰. Por lo tanto, según estos resultados, en un circuito de traslado *mothership* hasta un 50 % de los traslados al CTI serían innecesarios, porque el paciente no tendría una OAGV y no sería tributario de una trombectomía mecánica.

Otros estudios, sin embargo, respaldan la utilidad de las escalas prehospitalarias. Zhao *et al.* estudiaron a 565 pacientes con un ictus agudo y los estratificaron en dos grupos: pacientes típicos (pacientes con una sintomatología acorde a la presencia o a la ausencia de una OAGV) y pacientes atípicos (el resto). De forma retrospectiva, se aplicaron a dicha cohorte de pacientes las escalas RACE, LAMS, FAST-ED, PASS y CPSSS: la mayoría de las escalas fueron capaces de identificar correctamente a >95 % de los pacientes típicos con o sin una OAGV, pero sólo identificaron correctamente a <20 % de los pacientes atípicos con una OAGV y a <10 % de los pacientes atípicos sin una OAGV. Sin embargo, sólo un 5 % de los pacientes con un ictus isquémico agudo y una OAGV no habría sido derivado directamente a un CTI (retrasando, por tanto, el inicio de la trombectomía mecánica) y sólo un 5 % de los pacientes con un ictus isquémico agudo sin una OAGV habría sido derivado directamente a un CTI (retrasando, por tanto, el inicio de la fibrinólisis intravenosa en un CPI más cercano) ¹³¹. Por su parte, Schlemm *et al.* usaron un modelo probabilístico para simular el impacto que tendría la detección de los pacientes con una OAGV (en base a una puntuación ≥ 5 en la escala RACE) y su derivación directa a un CTI. Según sus resultados, esta estrategia se asociaría con la llegada de un 11.7 % más pacientes a los CTI y un 18.4 % menos de pacientes a los CPI. El número de traslados secundarios se reduciría en un 60.9 %. El tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el inicio de la trombectomía mecánica se reduciría 29.6 minutos, mientras que el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el inicio de la fibrinólisis no se vería afectado. Según estos datos, por lo tanto, esta estrategia podría resultar beneficiosa para los pacientes ¹³².

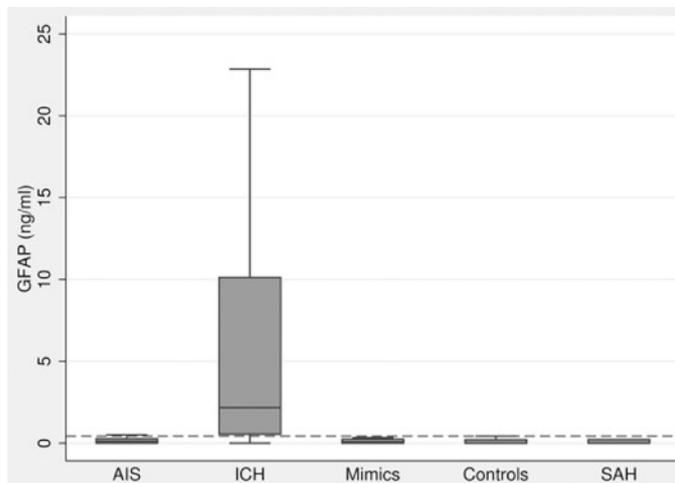
No obstante, ninguno de estos datos favorables proviene de ensayos clínicos que evalúen la seguridad y la eficacia de este tipo de medidas. El ensayo clínico RACECAT,

actualmente en marcha, pretende responder esta cuestión. Su objetivo es evaluar si el traslado directo a un CTI de los pacientes con un ictus agudo y con la sospecha clínica de una OAGV (por una puntuación en la escala RACE ≥ 5), *by-paseando* a los CPI, ofrece un pronóstico clínico mejor en comparación con la transferencia directa al centro de ictus más cercano. La inclusión de pacientes empezó en mayo de 2017 y se prevé que acabe en marzo de 2020 ¹³³.

1.6.2. Biomarcadores séricos

Se están investigando biomarcadores que permitan identificar a los pacientes con un ictus agudo a nivel prehospitalario y diferenciar a los que presentan un ictus isquémico de los que presentan un ictus hemorrágico. Aunque se han descrito varios, sólo la proteína ácida fibrilar glial (en inglés: *glial fibrillary acidic protein* o GFAP) ha demostrado de forma consistente su capacidad para diagnosticar una hemorragia intracerebral y diferenciarla de un ictus isquémico a nivel prehospitalario ^{134, 135}.

Figura 12. Distribución de las concentraciones plasmáticas de GFAP según el diagnóstico



AIS: ictus isquémico; ICH: hemorragia intracerebral; SAH: hemorragia subaracnoidea

Reproducido de Katsanos *et al.* ¹³⁷

Zhang *et al.* realizaron un metaanálisis que incluyó a 638 pacientes y demostró que las concentraciones plasmáticas de GFAP son significativamente más altas en los pacientes con una hemorragia intracerebral, permitiendo diferenciarlos de los pacientes con un ictus isquémico con una sensibilidad del 81.1 % y una especificidad del 97 % ¹³⁶. Reciente-

mente, Katsanos *et al.* han obtenido unos datos aún mejores, mostrando que un punto de corte de 0.43 ng/mL en la concentración plasmática de GFAP es capaz de identificar a los pacientes con una hemorragia intracerebral de menos de 6 horas de evolución con una sensibilidad del 91 % y una especificidad del 97 % (**Figura 12**) ¹³⁷. Esta diferencia en las concentraciones plasmáticas de GFAP es especialmente evidente entre las 2 y las 6 horas desde el inicio de los síntomas, probablemente por la disrupción brusca de las células astrogiales y de la barrera hematoencefálica que genera la hemorragia intracerebral ¹³⁸.

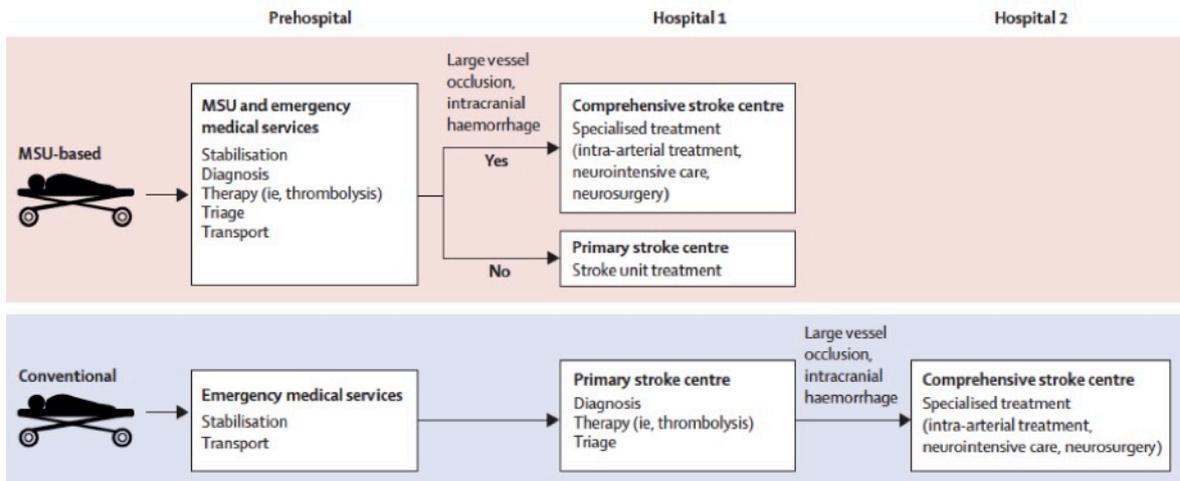
En Cataluña, el estudio Stroke-Chip se desarrolló con la intención de determinar si un panel de biomarcadores séricos era capaz de discriminar a los pacientes con un ictus agudo de los pacientes con un *stroke mimic*, y a los pacientes con un ictus isquémico de los pacientes con un ictus hemorrágico. Aunque se incluyeron 1 308 pacientes con la sospecha clínica de un ictus agudo (71.9 % ictus isquémicos, 14.8 % *stroke mimics* y 13.3 % ictus hemorrágicos) y se analizaron hasta 21 biomarcadores séricos diferentes, estos no resultaron lo suficientemente precisos como para establecer un diagnóstico diferencial en fase aguda ¹³⁹. Cabe destacar que no se determinó la GFAP. En cualquier caso, será necesario seguir buscando biomarcadores séricos que permitan realizar un diagnóstico molecular del ictus agudo.

1.6.3. Unidades de ictus móviles

Las unidades de ictus móviles son ambulancias habilitadas para realizar una analítica de sangre, una prueba de neuroimagen y una conexión por videoconferencia para diagnosticar y tratar a los pacientes a nivel prehospitalario, procediendo posteriormente a su traslado al centro hospitalario más apropiado (**Figura 13**) ¹⁴⁰.

Esta aproximación al manejo prehospitalario de los pacientes con un ictus agudo parece aumentar la tasa de pacientes que reciben fibrinólisis intravenosa más de un 50 % y reducir el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento con rt-PA hasta 29 minutos ¹⁴¹. Además, podría suponer un acceso más rápido a la trombectomía mecánica en los pacientes con una OAGV, que se trasladarían directamente a un CTI, sin significar un retraso en la fibrinólisis intravenosa, que se administraría durante el traslado. No obstante, cada una de estas ambulancias cuesta entorno a 1 000 000 euros, y todavía no han demostrado ser una alternativa eficaz y coste-efectiva. El ensayo clínico BEST-MSU, actualmente en marcha, pretende resolver esta incógnita. La inclusión de pacientes empezó en agosto de 2014 y se prevé que acabe en agosto de 2021 ¹⁴².

Figura 13. Unidades de ictus móviles versus ambulancias convencionales



MSU: unidad de ictus móvil

Reproducido de Fassbender *et al.* 140

1.7. Escala RACE

La escala RACE se diseñó para que los TTS pudieran identificar a nivel prehospitalario a los pacientes que presentan un ictus isquémico agudo de la circulación cerebral anterior y una OAGV.

1.7.1. Diseño de la escala RACE

Entre enero de 2006 y marzo de 2010 ingresaron de forma consecutiva 927 pacientes con un ictus isquémico agudo de la circulación anterior en la Unidad de Ictus del Hospital Universitario *Germans Trias i Pujol* (HUGTIP). Sus datos clínicos y radiológicos se recogieron de forma prospectiva en la base de datos del Banco de Ictus de la Sociedad Española de Neurología (BADISEN).

Analizando de forma retrospectiva la base de datos, se identificaron 654 pacientes en los que se disponía de la puntuación total de la NIHSS, la puntuación de cada ítem de la NIHSS y la valoración de la presencia de una OAGV por dúplex transcraneal. En los 273 pacientes restantes no se disponía de alguno de los tres datos descritos.

Para diseñar la RACE se siguieron tres pasos. En primer lugar, se utilizó la prueba chi-cuadrado para identificar los ítems de la NIHSS que presentaban una mayor asociación con la presencia de una OAGV (**Tabla 13**). Esta prueba se realizó por separado en los pacientes con afectación hemisférica derecha e izquierda.

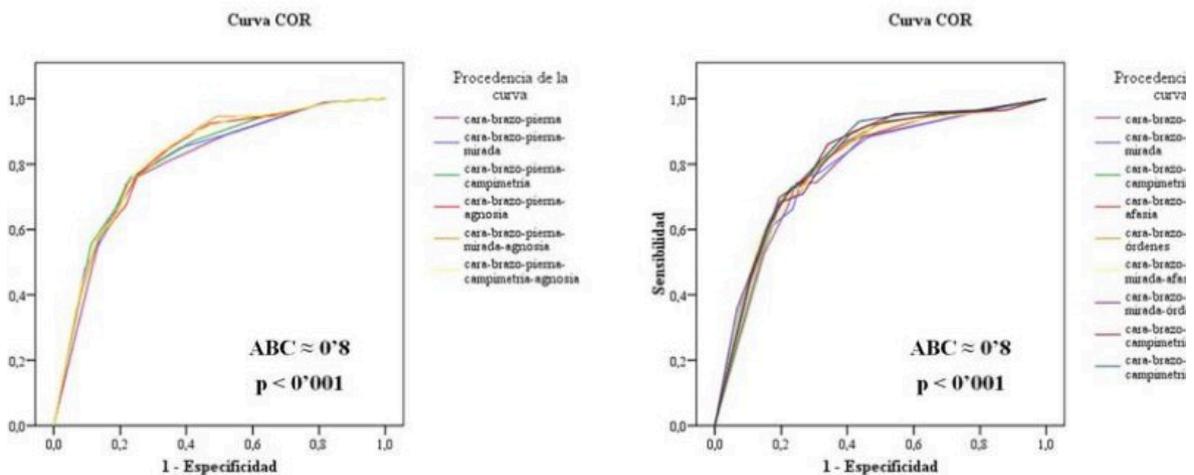
Tabla 13. Asociación entre cada ítem de la NIHSS y la presencia de una OAGV

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

En segundo lugar, se calculó el ABC en un análisis ROC para comparar la capacidad de las diferentes combinaciones de dichos ítems para predecir la presencia de una OAGV (**Figura 14**). Este análisis también se realizó por separado en los pacientes con afectación hemisférica derecha e izquierda.

En tercer lugar, dado que todas las combinaciones mostraban una precisión similar ($ABC \approx 0'8$, $p < 0.001$), se seleccionaron los ítems que podían resultar más sencillos de valorar por los TTS a nivel prehospitalario. Se prescindió de la valoración de la sensibilidad y de los campos visuales, pues puede resultar difícil, especialmente si el paciente presenta un trastorno del lenguaje o un déficit de la atención. Se simplificó la valoración del lenguaje (únicamente se valoran dos órdenes) y las agnosias (únicamente se valoran la anosognosia y la asomatognosia) (**Tabla 14**).

Figura 14. Curvas ROC de diferentes combinaciones de ítems de la NIHSS



1.7.2. Validación de la escala RACE

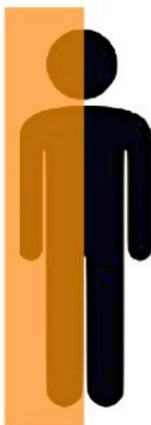
El HUGTIP es el hospital de referencia para los 850 000 habitantes de la región sanitaria Barcelonés Norte y Maresme. El Grupo *La Pau* es una empresa de transporte sanitario que opera en dicha región sanitaria, y sus ambulancias trasladan a la mayoría de los CI que llegan al HUGTIP.

Para la implementación y la validación prospectiva de la escala RACE en el Barcelonés Norte y Maresme se creó un grupo de trabajo formado por dos neurólogos del HUGTIP, dos enfermeras del SEM y la persona responsable del Departamento de Formación del Grupo *La Pau*.

En enero de 2011 se realizaron cuatro sesiones formativas dirigidas a los TTS del Grupo *La Pau* con el objetivo de mejorar sus conocimientos sobre las enfermedades cerebrovasculares e implantar el uso de la escala RACE en su valoración prehospitalaria de los pacientes con la sospecha de un ictus agudo. Posteriormente, se realizaron sesiones de tipo recordatorio con carácter trimestral.

Se elaboró una hoja de calco para recoger los datos de los pacientes, de forma que cuando llegaba un CI al HUGTIP, el técnico guardaba una copia para el registro del Grupo *La Pau* y el neurólogo otra para el registro del HUGTIP. Periódicamente se contrastaron ambos registros para detectar posibles pérdidas.

Tabla 14. Escala RACE

	
<p>Paresia facial derecha</p> <p>Ausente 0</p> <p>Ligera 1</p> <p>Moderada/severa 2</p> <p>Paresia braquial derecha</p> <p>Ausente/ligera 0</p> <p>Moderada 1</p> <p>Severa 2</p> <p>Paresia crural derecha</p> <p>Ausente/ligera 0</p> <p>Moderada 1</p> <p>Severa 2</p> <p>Desviación oculocefálica izquierda</p> <p>Ausente 0</p> <p>Presente 1</p> <p>Afasia</p> <p>Obedece dos órdenes 0</p> <p>Obedece una orden 1</p> <p>No obedece ninguna orden 2</p> <p>Total 0-9</p>	<p>Paresia facial izquierda</p> <p>Ausente 0</p> <p>Ligera 1</p> <p>Moderada/severa 2</p> <p>Paresia braquial izquierda</p> <p>Ausente/ligera 0</p> <p>Moderada 1</p> <p>Severa 2</p> <p>Paresia crural izquierda</p> <p>Ausente/ligera 0</p> <p>Moderada 1</p> <p>Severa 2</p> <p>Desviación oculocefálica derecha</p> <p>Ausente 0</p> <p>Presente 1</p> <p>Agnosia</p> <p>Ausente 0</p> <p>Asomatognosia o anosognosia 1</p> <p>Asomatognosia y anosognosia 2</p> <p>Total 0-9</p>

Entre febrero de 2011 y marzo de 2013, el 40.3 % (357 de 885) de las activaciones extrahospitalarias del CI trasladadas por las ambulancias del Grupo *La Pau* fueron valoradas por TTS mediante la escala RACE. Se registró de forma prospectiva el tiempo de evolución de la sintomatología, la puntuación en la escala RACE según el TTS, la puntuación en la escala NIHSS según el neurólogo de guardia, la presencia de una oclusión arterial, el diagnóstico (ictus isquémico, AIT, ictus hemorrágico, *stroke mimic*) y el tratamiento de revascularización (ninguno, fibrinólisis intravenosa, trombectomía mecánica, ambos). Se consideró como OAGV a las oclusiones de la ACI terminal, la ACM proximal y la AB. También las oclusiones en tándem de la ACI y la ACM.

La puntuación en la escala RACE mostró una buena correlación con la puntuación en la NIHSS ($r = 0.76$; $p < 0.001$). Además, la escala RACE demostró que su capacidad para identificar a los pacientes con una OAGV es comparable a la de la NIHSS (estadístico $c = 0.82$ y 0.85 , respectivamente), ofreciendo una elevada sensibilidad (85 %) y una moderada especificidad (68 %) al establecerse una puntuación ≥ 5 como punto de corte. Se concluyó, por tanto, que los TTS pueden valorar la gravedad de los pacientes con la sospecha de un ictus agudo e identificar aquellos con una mayor probabilidad de tener una OAGV utilizando la escala RACE a nivel prehospitalario ¹²¹.

1.8. Modelo asistencial del ictus isquémico agudo en Cataluña

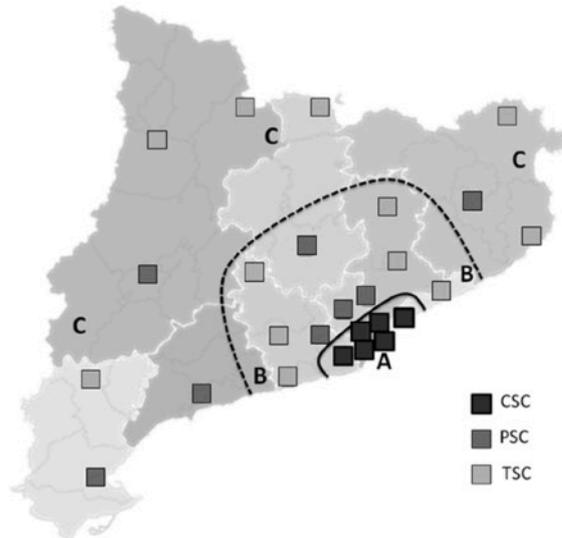
En Cataluña, la organización del CI dibuja un mapa con 12 HC-TI, 8 CPI y 6 CTI, dando cobertura a todo el territorio catalán desde el año 2006 (**Figura 15**) ¹⁰². Todos los CTI están ubicados en el área metropolitana de Barcelona.

El CI se activa ante un paciente previamente independiente con la sospecha clínica de un ictus agudo de cronología incierta o de menos de 8 horas de evolución. La activación del CI puede realizarse por parte del SEM, al identificar un paciente con estas características a nivel extrahospitalario, o por parte de cualquier servicio de urgencias hospitalarias, al identificarlo a nivel intrahospitalario.

Hasta el año 2017, todos los pacientes con la sospecha clínica de un ictus agudo se trasladaban al centro de ictus o al centro con teleictus más cercano, previa notificación telefónica por parte del SEM. Este sistema priorizaba el rápido acceso de los pacientes al tratamiento con rt-PA y fue capaz de aumentar la tasa de fibrinólisis intravenosas de una forma segura y efectiva ¹⁴³. Como contrapartida, se asociaba con marcadas diferencias

en las posibilidades de acceso al tratamiento endovascular según la región, siendo la trombectomía mecánica tres veces más frecuentes entre los pacientes que vivían más cerca de un CTI (área A *versus* áreas B y C, **Figura 15**) ¹⁰².

Figura 15. Red de centros de ictus de Cataluña



Reproducido de Pérez de la Ossa N *et al.* ¹⁰²

Desde el año 2017, con el inicio del ensayo clínico RACECAT, se ha puesto en marcha un circuito nuevo de traslado directo a un CTI de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus agudo y una puntuación ≥ 5 en la escala RACE, cuyo impacto en el pronóstico de los pacientes se comparará de forma aleatorizada con el circuito habitual de traslado al centro de ictus más cercano ¹³³.

2. Hipótesis y objetivos

2. Hipótesis y objetivos

La fibrinólisis intravenosa y la trombectomía mecánica han revolucionado el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con un ictus isquémico agudo. No obstante, su eficacia se ve limitada por su estrecha ventana terapéutica. El tiempo que transcurre desde que el paciente presenta los primeros síntomas hasta que recibe el tratamiento apropiado es crítico, y determina sus probabilidades de recuperación. Aunque se ha reorganizado la atención tanto prehospitalaria como intrahospitalaria de los pacientes con un ictus agudo para facilitar su acceso a los tratamientos de revascularización, aún son muchos los que siguen sin poderlos recibir a tiempo.

El acceso a la fibrinólisis intravenosa se ha generalizado en los últimos años gracias a soluciones como la telemedicina, que han permitido que la administración intravenosa de rt-PA pueda realizarse en centros hospitalario remotos, requiriendo una infraestructura mínima pero garantizando una seguridad y una eficacia máximas. En cambio, el acceso a la trombectomía mecánica se está centralizando porque los hospitales que reúnen las características necesarias para realizar un procedimiento endovascular son pocos. Esta situación está generando una notable disparidad geográfica, de forma que los pacientes que viven lejos de un CTI tienen menos probabilidades de beneficiarse de una trombectomía mecánica que los pacientes que viven cerca.

El marco prehospitalario ofrece una oportunidad única para evaluar a los pacientes con un ictus agudo de forma precoz. Es el lugar correcto y el momento adecuado para identificar a los pacientes con más probabilidades de tener una OAGV y necesitar una trombectomía mecánica, y para tomar decisiones individualizadas y eficientes sobre sus necesidades de tratamiento y sus opciones de traslado. Las escalas prehospitalarias son herramientas clínicas diseñadas a tal efecto. Por lo tanto, organizar circuitos de derivación directa a un CTI en función de la puntuación en una escala prehospitalaria podría paliar la disparidad geográfica del tratamiento endovascular, aumentando el número de pacientes que se benefician de una trombectomía mecánica y reduciendo el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del procedimiento.

La primera hipótesis de esta tesis es que la implementación de la escala RACE en la valoración prehospitalaria de los pacientes con un ictus agudo ofrecerá a los profesionales del SEM de toda Cataluña una herramienta clínica capaz de identificar a los más graves,

con más posibilidades de tener una OAGV y con más probabilidades de someterse a una trombectomía mecánica, mostrando una capacidad predictiva similar a la obtenida en el estudio de validación previo.

La segunda hipótesis es que el modelo asistencial del ictus agudo en Cataluña, con un circuito de traslado tipo *drip and ship*, genera diferencias geográficas en el acceso al tratamiento endovascular de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo y una OAGV. Estos pacientes, identificados mediante una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE, acceden menos y más tarde a la trombectomía mecánica si son valorados inicialmente en un CPI o en un HC-TI.

En los últimos años se han publicado diversas escalas prehospitalarias con diferentes diseños y distintos ítems. La escala RACE valora la presencia de paresia facial (0-2), paresia braquial (0-2), paresia crural (0-2), desviación oculocefálica (0-1) y afasia/agnosia (0-2). Su uso es sencillo y rápido, pero se podría argumentar que resulta más compleja que las otras escalas prehospitalarias porque contiene más ítems e incluye algunos que valoran funciones corticales. Teniendo en cuenta que se diseñó a partir de un análisis exhaustivo y una selección minuciosa de los ítems de la NIHSS más relacionados con la presencia de una OAGV, la tercera hipótesis es que diseñar escalas prehospitalarias más simples generará herramientas clínicas menos válidas.

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

a) Objetivo principal

- Implementar la escala RACE en el protocolo de atención urgente al CI de Cataluña y revalidarla como una herramienta clínica capaz de:
 - Identificar a los pacientes con un ictus isquémico agudo por una OAGV utilizando un punto de corte ≥ 5 en la puntuación prehospitalaria en la escala RACE.
 - Identificar a los pacientes candidatos a una trombectomía mecánica utilizando un punto de corte ≥ 5 en la puntuación prehospitalaria en la escala RACE.

- Caracterizar a los pacientes clasificados de forma incorrecta por su puntuación prehospitalaria en la escala RACE:
 - **Falsos positivos:** pacientes sin una OAGV pero con una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE.
 - **Falsos negativos:** pacientes con una OAGV pero con una puntuación prehospitalaria < 5 en la escala RACE.

b) Objetivo secundario (1)

- Describir las diferencias territoriales que existen en Cataluña en el acceso a la fibrinólisis intravenosa y a la trombectomía mecánica, en el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento, y en el pronóstico funcional de los pacientes con una sospecha clínica de ictus isquémico agudo y OAGV basada en una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE.
 - Según el nivel asistencial donde reciben la primera atención (CTI, CPI, HC-TI).
 - Según el tiempo de traslado a un CTI.

c) Objetivo secundario (2)

- Comparar la capacidad para predecir la presencia de una OAGV en pacientes con la sospecha clínica de un ictus agudo de varias versiones simplificadas de la escala RACE.

3. Metodología

3. Metodología

3.1. Metodología del objetivo principal

3.1.1. Implementación y validación de la escala RACE en Cataluña

Para la implementación y la validación de la escala RACE en Cataluña se constituyó un grupo de trabajo formado por dos neurólogos del HUGTIP y dos enfermeras del SEM.

En primer lugar, se desarrolló un curso *online* dirigido a los TTS y a otros profesionales del SEM. El curso duraba una semana y comprendía seis horas lectivas. Estaba dividido en cuatro módulos que abordaban los aspectos más básicos del ictus, los criterios para activar el CI y las instrucciones para utilizar la escala RACE (**Tabla 15**). Incluía, además, vídeos de casos reales. Se programaron exámenes, tutorías por videoconferencia y encuestas de satisfacción. El curso fue acreditado por el Consejo Catalán de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias y se incluyó dentro del programa de formación obligatoria de todas las empresas de transporte sanitario que operan en Cataluña. La primera edición del curso tuvo lugar entre mayo y septiembre de 2014, y lo completaron un total de 2 850 alumnos. Desde entonces, se han realizando ediciones periódicas con carácter anual.

En segundo lugar, y de forma paralela a la primera edición del curso, se incluyó la puntuación detallada de la escala RACE en el protocolo de recogida de datos del SEM y en su base de datos (el registro SITREM). De este modo, cada vez que se activara un CI se registraría la puntuación del paciente en la escala RACE.

Además, para asegurar la máxima difusión de la escala RACE se apostó por las redes sociales (Facebook y Twitter) y se diseñó una página web con toda la información sobre la escala y el proyecto (<http://www.racescale.org>). También se elaboró una aplicación para *smartphones* con las instrucciones para utilizar la escala, disponible para iOS, Android y Windows Phone. Actualmente, el grupo de trabajo de la escala RACE dispone de 1 179 seguidores en Twitter y 1 284 seguidores en Facebook, y la aplicación para *smartphones* se ha descargado 8 470 veces.

Tabla 15. Estructura del curso «Ictus, Código Ictus y Escala RACE»

Módulo 1: Ictus y opciones terapéuticas

Generalidades sobre el ictus

Opciones terapéuticas en la actualidad

Módulo 2: Código Ictus

Criterios de activación del Código Ictus

Herramienta RAPID

Herramienta RANCOM

Experiencia del Código Ictus en Cataluña

Módulo 3: Escala RACE

Experiencia de la escala RACE en el Barcelonés Norte y Maresme

Vídeo formativo

Casos prácticos

Módulo 4: App de la escala RACE

Aplicación de la escala RACE para smartphones

Tutorial de descarga e instalación

3.1.2. Diseño del estudio

Se realizó un análisis retrospectivo de un registro prospectivo (registro CICAT) de todas las activaciones del CI realizadas en Cataluña en un período de 9 meses.

En Cataluña, el proceso de atención sanitaria empieza con una llamada al 112 o al 061. Los operadores del SEM reciben y gestionan la llamada bajo supervisión médica, dando un consejo sanitario por vía telefónica o activando una ambulancia para la asistencia *in situ*. Cuando la situación del paciente requiere la movilización de una ambulancia, un equipo asistencial formado por TTS, enfermeras y/o médicos se desplaza hasta el lugar del incidente para evaluar al paciente y, si es necesario, trasladarlo a un centro hospitalario. Cuando se identifica a un paciente con la sospecha clínica de un ictus agudo, si cumple ciertos criterios, se activa el CI y se alerta al hospital receptor por vía telefónica. Los datos del paciente se incluyen en la base de datos del SEM (registro SITREM).

El registro CICAT es una base de datos que incluye todas las activaciones del CI desde enero de 2016. Está gestionado y auditado por el *Pla Director de la Malaltia Vascolar*

Cerebral (PDMVC) del Departamento de Salud de Cataluña. Además, está vinculado al registro SITREM, de modo que incorpora la información prehospitalaria de los pacientes, incluyendo su puntuación en la escala RACE. Su diseño permite el registro de los datos de un mismo paciente desde diferentes centros hospitalarios para los casos que son trasladados desde un HC-TI o un CPI a un CTI.

El registro CICAT incluye las siguientes variables:

- a) Nivel prehospitalario:** datos de filiación, hora de aviso al SEM, hora de atención por la unidad asistencial del SEM, lugar de atención por la unidad asistencial del SEM, constantes vitales, puntuación desglosada en la escala RACE.
- b) Nivel hospitalario:** edad, sexo, situación funcional previa (mRS), hora de inicio de los síntomas (o última hora visto asintomático), hora de llegada al primer hospital, puntuación en la NIHSS, hora de la primera neuroimagen, puntuación en la escala ASPECTS, tipo de ictus (ictus isquémico, AIT, ictus hemorrágico, stroke mimic), presencia de una oclusión arterial, lugar de la oclusión arterial, método diagnóstico de la oclusión arterial (DTC/DTSA, angio-TC, angio-RM), tipo de tratamiento de revascularización (ninguno, fibrinólisis intravenosa, trombectomía mecánica, fibrinólisis intravenosa y trombectomía mecánica), motivo de la desestimación de la fibrinólisis intravenosa, motivo de la desestimación de la trombectomía mecánica, hora de inicio de la fibrinólisis intravenosa, traslado interhospitalario, CTI de referencia del paciente, hora de llegada al CTI, hora de la segunda neuroimagen, tipo de tratamiento endovascular, hora de la punción femoral, hora de la recanalización arterial.
- c) Seguimiento:** situación funcional a los tres meses (mRS valorado por evaluadores independientes por vía telefónica).

3.1.3. Período de estudio

Se recogieron datos del 16/01/2016 al 16/06/2016 y del 01/01/2017 al 30/04/2017. La fusión de los datos del registro SITREM con los datos del registro CICAT se interrumpió entre el 16/06/2016 y el 01/01/2017. Además, el inicio del estudio RACECAT en mayo de 2017 supuso un cambio en los circuitos de traslado de los pacientes con la sospecha

clínica de un ictus agudo y con una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE. Por lo tanto, el periodo de estudio fue de 9 meses.

3.1.4. Población de estudio

a) Criterios de inclusión:

Pacientes con:

- sospecha clínica de ictus agudo,
- registro de la puntuación prehospitalaria en la escala RACE,
- traslado a un centro de ictus o a un centro con teleictus tras la activación del CI,
- estudio vascular para descartar la presencia de una oclusión arterial.

b) Criterios de exclusión:

Pacientes sin:

- registro de la puntuación prehospitalaria en la escala RACE,
- estudio vascular para descartar la presencia de una oclusión arterial.

3.1.5. Variables de resultado

a) Puntuación en la escala RACE: puntuada a nivel prehospitalario por el profesional del SEM.

b) Puntuación en la escala NIHSS: puntuada a nivel hospitalario por el neurólogo del centro de ictus.

c) Diagnóstico: ictus isquémico con OAGV, ictus isquémico sin OAGV, AIT, ictus hemorrágico, *stroke mimic*.

d) Presencia de una oclusión arterial: ACI extracraneal, ACI terminal (TICA, del inglés: *terminal internal carotid artery*), ACM, tándem ACM-ACI, ACA, AV, AB, ACP.

e) Presencia de una OAGV:

- **OAGV-1:** TICA, segmento M1 de la ACM (ACM-M1), tándem ACM-ACI, AB.
- **OAGV-2:** TICA, ACM-M1, segmento M2 de la ACM (ACM-M2), tándem ACM-ACI, AB.
- Los pacientes con un ictus isquémico sin OAGV, un AIT, un ictus hemorrágico o un *stroke mimic* fueron clasificados como pacientes sin oclusión arterial.

f) Tratamiento con fibrinólisis intravenosa.

g) Tratamiento con trombectomía mecánica.

h) Situación funcional a los 3 meses: mRS a los 3 meses.

i) Buen pronóstico a los 3 meses: mRS ≤ 2 a los 3 meses.

3.1.6. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático *IBM SPSS Statistics 20*.

Se analizó la correlación entre la puntuación prehospitalaria de la escala RACE y la puntuación hospitalaria de la NIHSS mediante el coeficiente de Spearman. Se evaluó la capacidad de la escala RACE para predecir la presencia de una OAGV y la necesidad de una trombectomía mecánica calculando el ABC mediante un análisis ROC. Una correlación ideal ofrece un valor del ABC de 1.00 mientras que una correlación no mejor que la obtenida por azar ofrece un valor del ABC < 0.50 . Se estudió la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para cada punto de corte de la escala RACE.

Se caracterizó a los pacientes clasificados de forma incorrecta con la escala RACE comparando las características clínicas de:

- a)** los falsos positivos (escala RACE ≥ 5 sin OAGV) con los verdaderos positivos (RACE ≥ 5 con OAGV);

- b) los falsos negativos (escala RACE <5 con OAGV) con los verdaderos positivos (RACE \geq 5 con OAGV) y con los verdaderos negativos (escala RACE <5 sin OAGV).

Se realizó un análisis univariado. Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba chi-cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar cuando tenían una distribución normal y como mediana [percentil 25-percentil 75] cuando no presentaban una distribución normal. Se compararon utilizando la prueba t de Student cuando tenían una distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney cuando no presentaban una distribución normal.

3.2. Metodología del objetivo secundario (1)

3.2.1. Clasificación de las áreas geográficas

Para describir las diferencias territoriales que existen en Cataluña en el acceso a los tratamientos de revascularización, se dividió a la población de estudio en función del tiempo teórico de traslado desde el HC-TI o el CPI de referencia hasta el CTI de referencia. Se estimó el tiempo que tardaría en trasladarse cada paciente desde el primer hospital hasta el segundo utilizando la aplicación de *Google Maps* (**Tabla 16**). Los tiempos se agruparon en tres categorías: < 30 minutos, 30-60 minutos o >60 minutos. Los pacientes que se atendieron inicialmente en un CTI sirvieron de referencia para establecer las comparaciones.

El Hospital *de la Santa Creu i Sant Pau* es un CTI, pero puntualmente ha derivado pacientes al Hospital *Clínic de Barcelona* para valorar tratamiento endovascular. Para el análisis estadístico, esos pacientes se interpretaron como pacientes derivados de un CPI a un CTI.

La Corporación Sanitaria Parc Taulí de Sabadell actúa como un CTI en horario laboral (con la capacidad para realizar procedimientos endovasculares) y como un CPI fuera de horario laboral (con la necesidad de derivar a los pacientes para que se les realice un procedimiento endovascular). Para el análisis estadístico, se consideró un CTI en horario laboral y un CPI fuera de horario laboral.

Tabla 16. Tiempo de traslado entre cada HC-TI/CPI y su CTI de referencia

CPI	CTI	Tiempo
Hospital <i>de la Santa Creu i Sant Pau</i>	Hospital Clínic de Barcelona	13 min
Hospital <i>de Sant Joan Despí Moisès Broggi</i>	Hospital Universitario de Bellvitge	13 min
Hospital Universitario Mútua Terrassa	Hospital Clínic de Barcelona	32 min
Corporación Sanitaria Parc Taulí de Sabadell	Hospital Clínic de Barcelona	35 min
Hospital <i>de Sant Joan de Déu - Fundación Althaia</i>	Hospital Clínic de Barcelona	54 min
Hospital Universitario de Girona Dr Josep Trueta	Hospital Universitario <i>Germans Trias i Pujol</i>	1 hr 04 min
Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona	Hospital Universitario de Bellvitge	1 hr 04 min
Hospital Universitario Arnau de Vilanova	Hospital Universitario <i>Vall d'Hebron</i>	1 hr 39 min
Hospital de Tortosa Verge de la Cinta	Hospital Universitario de Bellvitge	1 hr 48 min
HC-TI	CTI	Tiempo
Hospital de Mataró	Hospital Universitario <i>Germans Trias i Pujol</i>	19 min
Hospital General de Granollers	Hospital Universitario <i>Vall d'Hebron</i>	30 min
Hospital Residencia Sant Camil	Hospital Universitario de Bellvitge	30 min
Hospital Comarcal <i>de l'Alt Penedès</i>	Hospital Universitario de Bellvitge	37 min
Hospital de Igualada	Hospital Universitario de Bellvitge	42 min
Hospital General de Vic	Hospital Universitario <i>Vall d'Hebron</i>	1 hr 08 min
Hospital de Palamós	Hospital Universitario <i>Germans Trias i Pujol</i>	1 hr 15 min
Hospital de Figueres	Hospital Universitario <i>Germans Trias i Pujol</i>	1 hr 25 min
Hospital Comarcal <i>Móra d'Ebre</i>	Hospital Universitario de Bellvitge	1 hr 42 min
Hospital de la Cerdanya	Hospital Clínic de Barcelona	1 hr 54 min
Fundación Sant Hospital <i>de La Seu d'Urgell</i>	Hospital Universitario <i>Vall d'Hebron</i>	2 hr 06 min
Hospital Comarcal del Pallars	Hospital Universitario <i>Vall d'Hebron</i>	2 hr 13 min

3.2.2. Diseño del estudio

Se realizó un análisis retrospectivo de un registro prospectivo (registro CICAT) de todas las activaciones del CI realizadas en Cataluña en un período de 9 meses (ver el apartado 3.1.2. Diseño del estudio).

3.2.3. Período de estudio

Se recogieron datos del 16/01/2016 al 16/06/2016 y del 01/01/2017 al 30/04/2017 (ver el apartado **3.1.3 Período de estudio**).

3.2.4. Población de estudio

a) Criterios de inclusión:

Pacientes con:

- sospecha clínica de ictus agudo,
- registro de la puntuación prehospitalaria en la escala RACE,
- puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE,
- traslado a un centro de ictus o a un centro con teleictus tras la activación del CI.

b) Criterios de exclusión:

Pacientes:

- sin registro de la puntuación prehospitalaria en la escala RACE,
- con puntuación prehospitalaria < 5 en la escala RACE.

3.2.5. Variables de resultado

a) Tratamiento con fibrinólisis intravenosa.

b) Tratamiento con trombectomía mecánica.

c) Nivel asistencial del primer hospital al que llega el paciente: HC-TI, CPI, CTI.

d) Necesidad de traslado interhospitalario para valorar trombectomía mecánica.

- e) **Tiempo estimado de traslado entre el HC-TI o el CPI y el CTI:** <30 minutos, 30-60 minutos, >60 minutos.
- f) **Tiempo entre el inicio de los síntomas y la fibrinólisis intravenosa.**
- g) **Tiempo entre la llegada al primer hospital y la llegada al CTI.**
- h) **Tiempo entre el inicio de los síntomas y la trombectomía mecánica.**
- i) **Tiempo entre el inicio de los síntomas y la recanalización arterial.**
- j) **Situación funcional a los 3 meses:** mRS a los 3 meses.
- k) **Buen pronóstico a los 3 meses:** mRS ≤ 2 a los 3 meses.

3.2.6. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático *IBM SPSS Statistics 20*.

Se comparó la proporción de pacientes tratados con fibrinólisis intravenosa y mediante trombectomía mecánica, los tiempos de asistencia y de tratamiento, el pronóstico funcional a los 3 meses y la tasa de buen pronóstico a los 3 meses según el nivel asistencial del hospital receptor (CTI *versus* CPI o HC-TI) y según el tiempo estimado de traslado del hospital receptor al CTI de referencia (CTI *versus* hospital receptor a <30 minutos, a 30-60 minutos o a >60 minutos).

Se realizó un análisis comparativo de las características basales, el diagnóstico, la presencia de una OAGV, el tratamiento y el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento entre los diferentes grupos de estudio. Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba chi-cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar cuando tenían una distribución normal y como mediana [percentil 25-percentil 75] cuando no presentaban una distribución normal. Se compararon utilizando la prueba t de Student cuando tenían una distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney cuando no presentaban una distribución normal. Para analizar la influencia del nivel asistencial del hospital receptor y del tiempo de traslado del hospital receptor al CTI de referencia con el acceso a los tratamientos de revascularización y con el

buen pronóstico funcional a los 3 meses, se realizó un análisis multivariado mediante una regresión logística binaria, ajustada por la edad y por la puntuación en la NIHSS.

3.3. Metodología del objetivo secundario (2)

3.3.1. Diseño del estudio

Se analizó de nuevo la base de datos utilizada en la validación prospectiva de la escala RACE, que incluía la puntuación desglosada en la escala RACE, la puntuación en la NIHSS y la presencia de una oclusión arterial en 357 pacientes que llegaron a las Urgencias del HUGTIP tras la activación del CI entre febrero de 2011 y marzo de 2013. La puntuación en la escala RACE se obtuvo a nivel prehospitalario por los TTS y la puntuación en la NIHSS se obtuvo a nivel hospitalario por los neurólogos de guardia. La presencia de una OAGV se definió como una oclusión en la ACI terminal, en la ACM proximal, en el tándem ACI-ACM y en la AB, y se evaluó mediante DTC, angio-TC intracraneal, angio-RM intracraneal y/o arteriografía cerebral.

Se realizaron siete versiones más sencillas de la escala RACE. Estas versiones resultaron de la combinación de simplificar la puntuación del ítem «paresia facial» (ausente y presente) y eliminar los ítems «desviación oculocefálica» y/o «afasia/agnosia» (**Tabla 17**).

Tabla 17. Versiones simplificadas de la escala RACE

	RACE	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Paresia facial	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1
	2		2		2		2	
Paresia braquial	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2
Paresia crural	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2
Desviación oculocefálica	0	0	0	0				
	1	1	1	1				
Agnosia/afasia	0	0			0	0		
	1	1			1	1		
	2	2			2	2		

3.3.2. Período de estudio

Se recogieron datos del 01/02/2011 al 31/03/2013. Por lo tanto, el período de estudio fue de 26 meses.

3.3.3. Población de estudio

a) Criterios de inclusión:

Pacientes con:

- sospecha clínica de ictus agudo,
- registro de la puntuación prehospitalaria en la escala RACE (desglosada ítem por ítem),
- traslado a HUGTIP tras la activación del CI.

b) Criterios de exclusión:

Pacientes:

- sin registro de la puntuación prehospitalaria en la escala RACE (desglosada ítem por ítem).

3.3.4. Variables de resultado

a) **Puntuación desglosada en la escala RACE:** según el TTS del SEM.

b) **Puntuación en la NIHSS:** según el neurólogo del HUGTIP.

c) **Puntuación en las versiones simplificadas de la escala RACE.**

d) **Diagnóstico:** ictus isquémico, AIT, ictus hemorrágico, *stroke mimic*.

e) **Presencia de una OAGV:** TICA, ACM-M1, tándem ACM-ACI, AB.

3.3.5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático IBM SPSS Statistics 20.

Se evaluó la capacidad para identificar la presencia de una OAGV de cada versión simplificada de la escala RACE calculando su ABC en un análisis ROC, y se comparó con la de la escala RACE original. Para cada versión simplificada se buscó el punto de corte en su puntuación que mostraba una sensibilidad igual o superior a la de la versión original para predecir la presencia de una OAGV (sensibilidad = 85 % para una puntuación ≥ 5), y se determinó la especificidad y la tasa de pacientes correctamente clasificados.

4. Resultados

4. Resultados

4.1. Resultados del objetivo principal: implementación y validación de la escala RACE en Cataluña

4.1.1. Población de estudio

4.1.1.1. Criterios de inclusión

Durante el período de estudio hubo 2 378 activaciones del CI en Cataluña (**Figura 16**). La escala RACE se utilizó en 1 822 de los 2 378 pacientes (76.6 %). Las características clínicas de las 2 378 activaciones del CI están detalladas en la **Tabla 18**. Los pacientes sin puntuación en la escala RACE (n = 556) fueron ictus de menor gravedad y AIT con mayor frecuencia.

Del total de pacientes evaluados con la escala RACE (n = 1 822), 1 110 fueron ictus isquémicos (60.9 %), 101 fueron AIT (5.5 %), 320 fueron ictus hemorrágicos (17.6 %) y 291 fueron *stroke mimics* (16 %). En 289 de los 1 110 pacientes con un ictus isquémico (26.8 %) no se determinó la presencia de una oclusión arterial mediante un estudio vascular, por lo que fueron excluidos del análisis. Los pacientes sin estudio vascular presentaron mayor edad y menor gravedad. Las características clínicas de los 1 533 pacientes incluidos en el análisis definitivo están detalladas en la **Tabla 19**.

Figura 16. Población de estudio

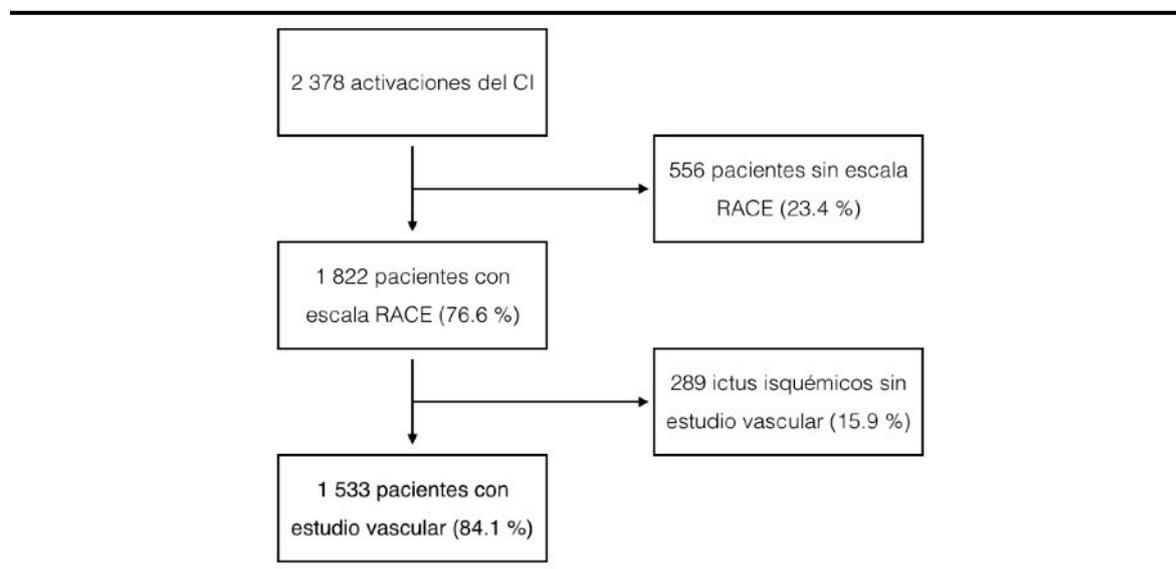


Tabla 18. Características clínicas de la muestra global

	Con RACE n = 1 822	Sin RACE n = 556	p
Edad media (desviación típica)	73.5 (14.1)	73.6 (14.8)	0.975
Varones (%)	957 (52.5)	301 (54.1)	0.505
NIHSS mediana [p25 - p75]	11 [5 - 19]	9 [4 - 18]	0.021
RACE mediana [p25 - p75]	4 [2 - 6]	-	-
Diagnóstico (%)			0.001
Ictus isquémico	1 110 (61)	326 (58.6)	
AIT	101 (5.5)	56 (10.1)	
Ictus hemorrágico	320 (17.6)	76 (13.7)	
Stroke mimic	291 (16)	98 (17.6)	
OAGV (%)			0.408
No	1 513 (83)	474 (85.3)	
ACM-M1	184 (10.1)	43 (7.7)	
TICA	56 (3.1)	20 (3.6)	
TANDEM	57 (3.1)	14 (2.5)	
AB	12 (0.7)	5 (0.9)	
Tratamiento (%)			0.395
Ninguno	1 342 (73.7)	428 (77)	
Solo fibrinólisis intravenosa	251 (13.8)	69 (12.4)	
Solo trombectomía mecánica	113 (6.2)	32 (5.8)	
Ambos	116 (6.4)	27 (4.9)	
Fibrinólisis intravenosa (%)	367 (20.1)	96 (17.3)	0.134
Trombectomía mecánica (%)	229 (12.6)	59 (10.7)	0.216
Primer nivel asistencial (%)			0.062
HC-TI	173 (9.5)	58 (10.4)	
CPI	680 (37.3)	234 (42.1)	
CTI	969 (53.2)	264 (47.5)	
Traslados interhospitalarios (%)	154 (8.5)	42 (7.6)	0.500
Recuperación funcional	n = 628	n = 137	
mRS mediana [percentil 25-75]	3 [1 - 6]	2 [1 - 4]	0.001
mRS ≤2 (%)	230 (36.6)	70 (51.1)	0.002

Tabla 19. Características clínicas de la población de estudio

	RACE con estudio	RACE sin estudio	p
	vascular n = 1 533	vascular n = 289	
Edad media (desviación típica)	72.5 (14.2)	79.2 (12.3)	0.000
Varones (%)	825 (53.8)	132 (45.7)	0.011
NIHSS mediana [p25 - p75]	12 [6 - 19]	8 [3 - 16]	0.000
RACE mediana [p25 - p75]	4 [2 - 6]	4 [2 - 7]	0.445
Diagnóstico (%)			0.000
Ictus isquémico	821 (53.6)	289 (100)	
AIT	101 (6.6)	0 (0)	
Ictus hemorrágico	320 (20.9)	0 (0)	
Stroke mimic	291 (19)	0 (0)	
OAGV (%)			-
No	1 224 (79.8)	-	
ACM-M1	184 (12)	-	
TICA	56 (3.7)	-	
TANDEM	57 (3.7)	-	
AB	12 (0.8)	-	
Tratamiento (%)			0.000
Ninguno	1 118 (72.9)	224 (77.5)	
Solo fibrinólisis intravenosa	186 (12.1)	65 (22.5)	
Solo tratamiento endovascular	113 (7.4)	0 (0)	
Ambos	116 (7.6)	0 (0)	
Fibrinólisis intravenosa (%)	302 (19.7)	65 (22.5)	0.278
Trombectomía mecánica (%)	229 (14.9)	0 (0)	0.000
Primer nivel asistencial (%)			0.000
HC-TI	101 (6.6)	72 (24.9)	
CPI	567 (37)	113 (39.1)	
CTI	865 (56.4)	104 (36)	
Traslados interhospitalarios (%)	110 (7.3)	44 (15.2)	0.000
Recuperación funcional	n = 505	n = 123	
mRS mediana [p25 - p75]	3 [1 - 5]	4 [3 - 6]	0.000
mRS ≤2 (%)	201 (39.8)	29 (23.6)	0.001

4.1.1.2. Características clínicas

En la población de estudio (n = 1 533), la edad media fue 72.5 ± 14.2 años y un 53.8 % fueron hombres. La puntuación mediana en la NIHSS fue 12 [6-19] y en la escala RACE fue 4 [2-6].

La mitad (53.6 %) de los pacientes presentó un ictus isquémico, mientras que el resto tuvo un AIT (6.6 %), un ictus hemorrágico (20.9 %) o un *stroke mimic* (19 %). Se detectó una OAGV en el 20.2 % de los casos, lo que se corresponde con el 37.6 % de los ictus isquémicos, siendo la oclusión del segmento M1 de la ACM la más frecuente (59.5 %).

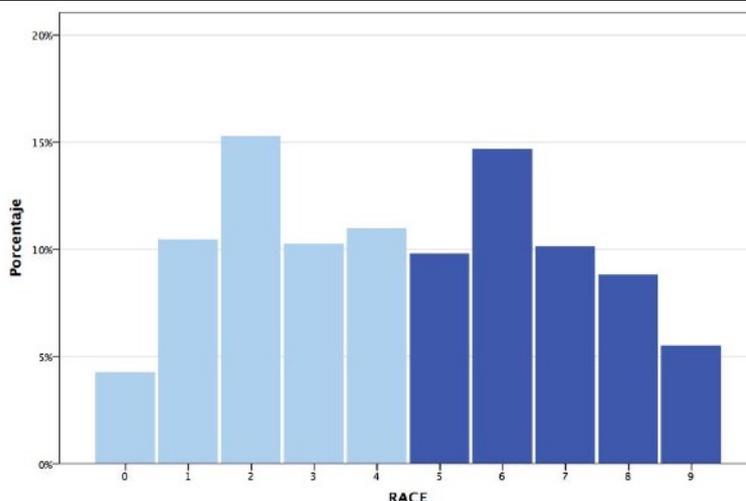
El 27.1 % recibió algún tipo de tratamiento de revascularización, ya fuera solo fibrinólisis intravenosa (12.1 %), fibrinólisis intravenosa seguida de trombectomía mecánica (7.6 %) o solo trombectomía mecánica (7.4 %).

La mitad (56.4 %) de los pacientes llegó inicialmente a un CTI, mientras que el resto llegó primero a un CPI (37 %) o a un HC-TI (6.6 %). Un 16.5 % de los pacientes que llegaron a un HC-TI o a un CPI requirió un traslado secundario a un CTI para valorar el tratamiento con una trombectomía mecánica.

4.1.2. Distribución de la escala RACE

En el **Gráfico 1** se representa la distribución de la puntuación en la escala RACE. La mitad de los pacientes (48.9 %) tuvo una puntuación prehospitalaria ≥ 5 .

Gráfico 1. Distribución de la puntuación en la escala RACE



Los siguientes gráficos muestran la distribución de la puntuación en la escala RACE en función del diagnóstico. En el **Gráfico 2** se ha utilizado la definición OAGV-1, que incluye las oclusiones de la ACM-M1, la TICA, el tándem ACM-ACI y la AB. En el **Gráfico 3**, en cambio, se ha usado la definición OAGV-2, que también incluye las oclusiones de la ACM-M2. Los pacientes con un ictus isquémico por una OAGV-1 (n = 309), un ictus isquémico por una OAGV-2 (n = 397) o un ictus hemorrágico (n = 320) presentaron puntuaciones prehospitalarias más altas en la escala RACE que los pacientes con un ictus isquémico sin una OAGV, un AIT o un *stroke mimic* (p <0.001).

Gráfico 2. Puntuación en la escala RACE según el diagnóstico (OAGV-1)

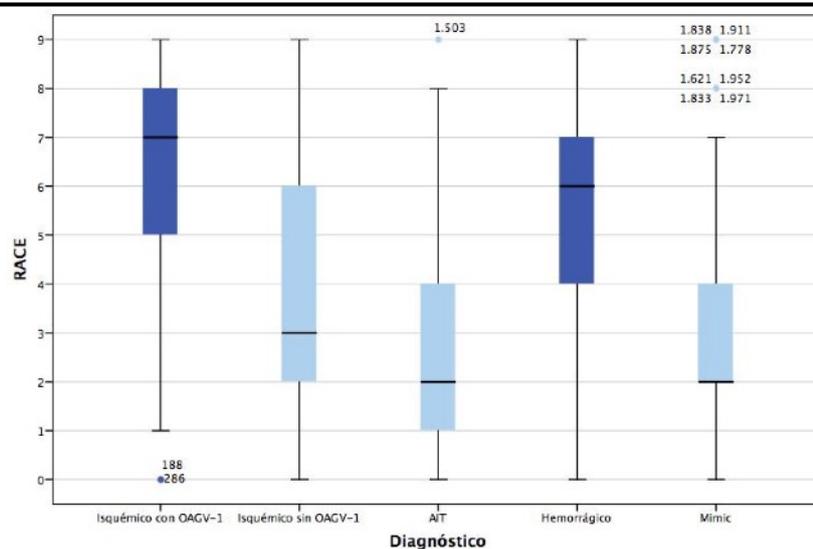
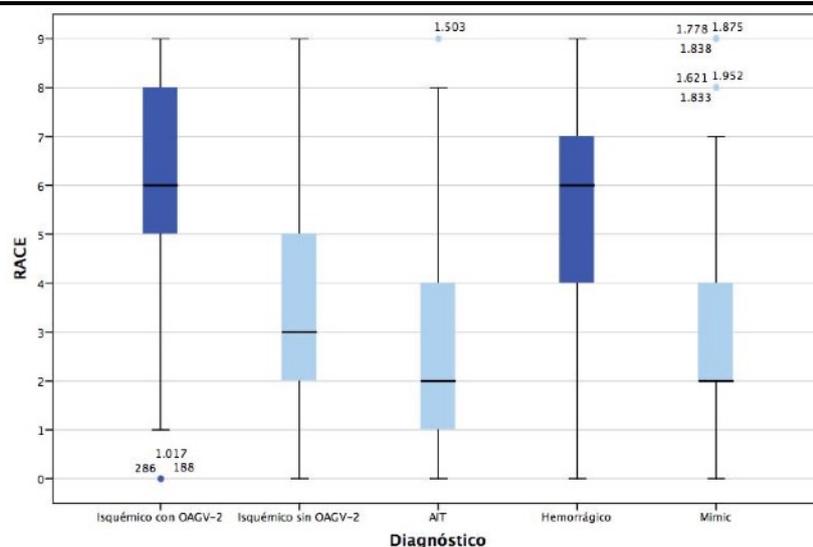


Gráfico 3. Puntuación en la escala RACE según el diagnóstico (OAGV-2)



En el **Gráfico 4** se representa la distribución de la puntuación en la escala RACE en función de la arteria ocluida. Los pacientes con una oclusión en la ACM-M1 o en la TICA tuvieron las puntuaciones más altas (mediana de 7, $p < 0.001$), seguidos por los pacientes con una oclusión en la ACM-M2, en el tándem ACM-ACI o en la AB (mediana de 6). Cabe destacar que el 59.1 % de los pacientes con una oclusión en la ACM-M2 presentaron puntuaciones prehospitalarias ≥ 5 en la escala RACE (**Tabla 20**).

Gráfico 4. Puntuación en la escala RACE según la arteria ocluida

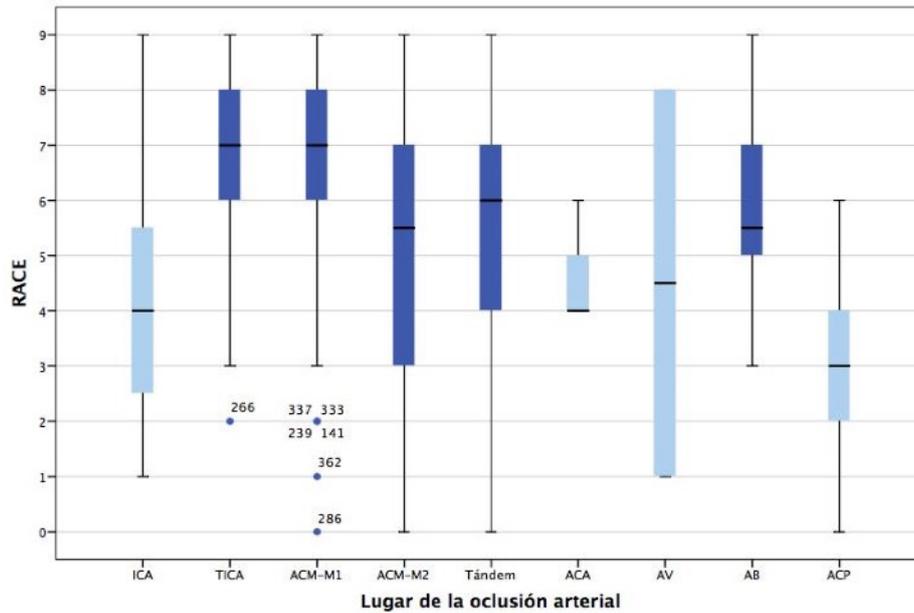
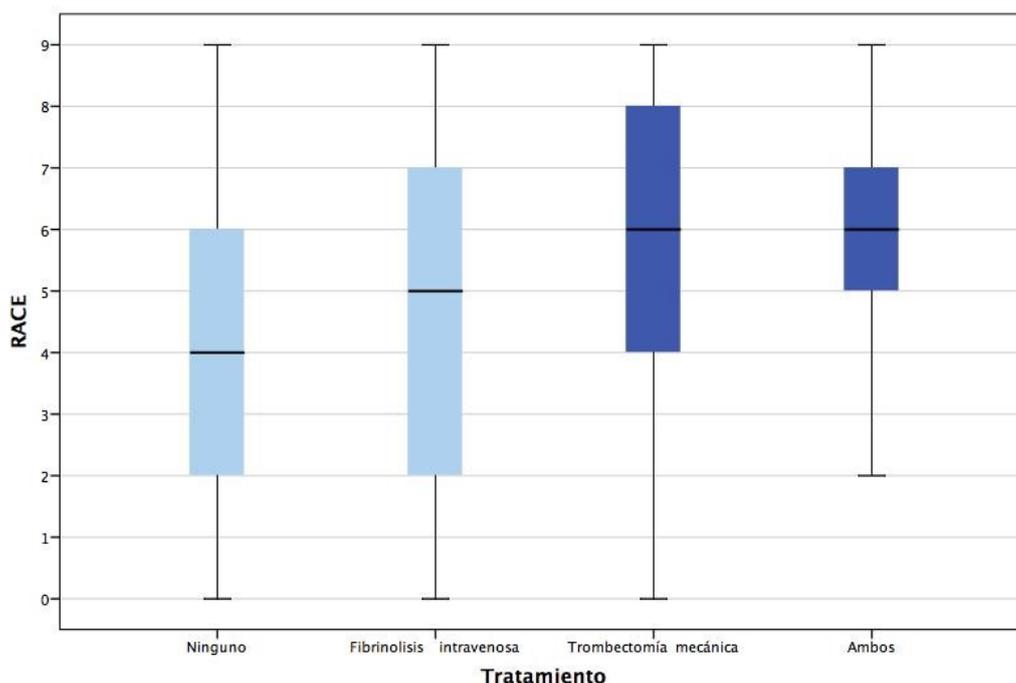


Tabla 20. Puntuación en la escala RACE según la arteria ocluida

Lugar	n	RACE	RACE ≥ 5
		mediana [p25 - p75]	%
ACI	11	4 [2 - 6]	36.4
TICA	56	7 [6 - 8]	89.3
ACM-M1	184	7 [6 - 8]	86.4
ACM-M2	88	6 [3 - 7]	59.1
Tándem ACM-ACI	57	6 [4 - 7]	71.9
ACA	3	4 [4 -]	33.3
AV	2	5 [1 -]	50.0
AB	12	6 [5 - 7]	91.7
ACP	11	3 [2 - 4]	18.2

El **Gráfico 5** muestra la distribución de la puntuación en la escala RACE en función del tratamiento. Los pacientes que recibieron una trombectomía mecánica (n = 229), con o sin fibrinólisis previa, presentaron puntuaciones más altas (mediana de 6, p <0.001) que los pacientes no tratados (mediana de 4) o tratados solo con fibrinólisis intravenosa (mediana de 5).

Gráfico 5. Puntuación de la escala RACE según el tratamiento



4.1.3. Validación de la escala RACE

4.1.3.1. Correlación de la escala RACE con la NIHSS

La puntuación prehospitalaria en la escala RACE mostró una buena correlación con la puntuación hospitalaria en la NIHSS ($r = 0.71$, $p < 0.001$, **Gráfico 6**).

En el **Gráfico 7** se observa que una puntuación en la NIHSS entre 10 y 12, propuesta por algunos autores como un punto de corte óptimo para identificar a los pacientes con una OAGV, se correspondió con una puntuación en la escala RACE entre 4 y 5. El 75 % de los pacientes con una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE tuvo una puntuación hospitalaria ≥ 8 en la NIHSS.

Gráfico 6. Correlación entre la escala RACE y la NIHSS

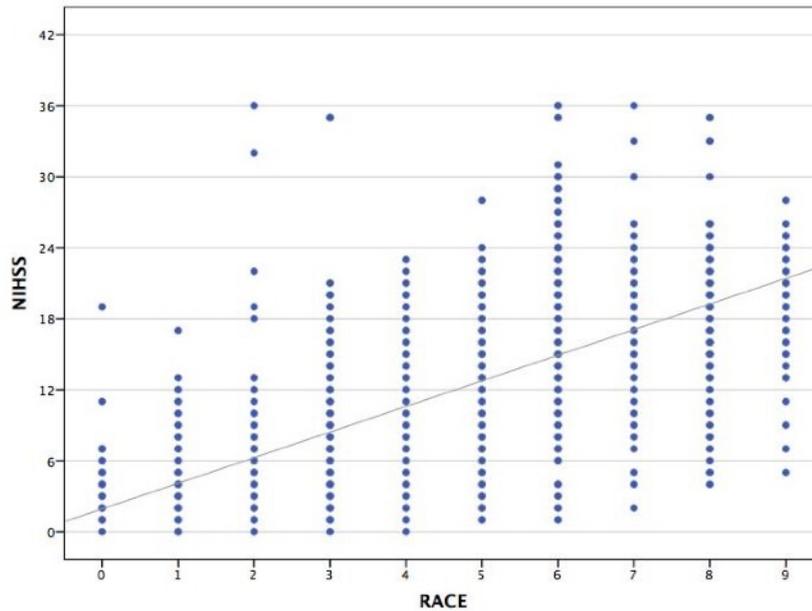
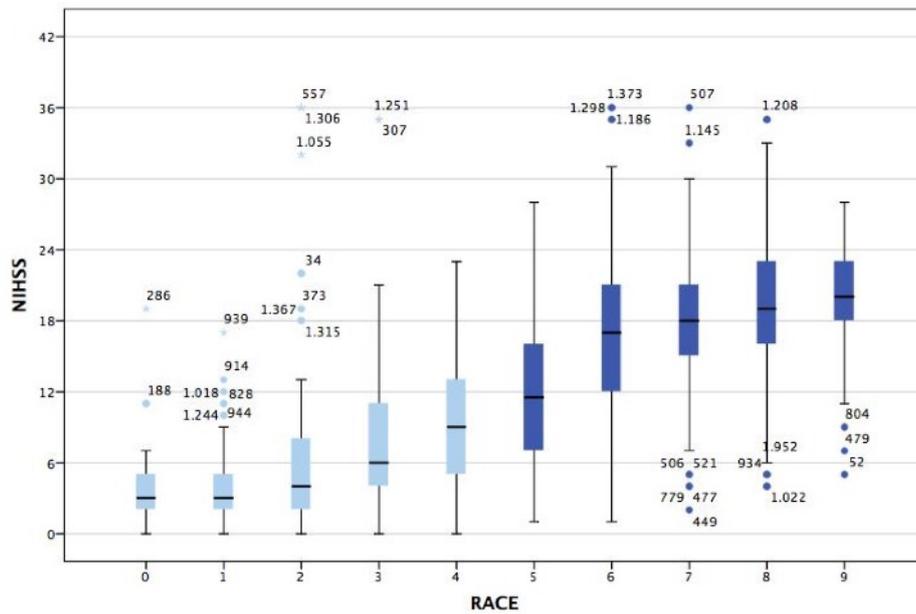


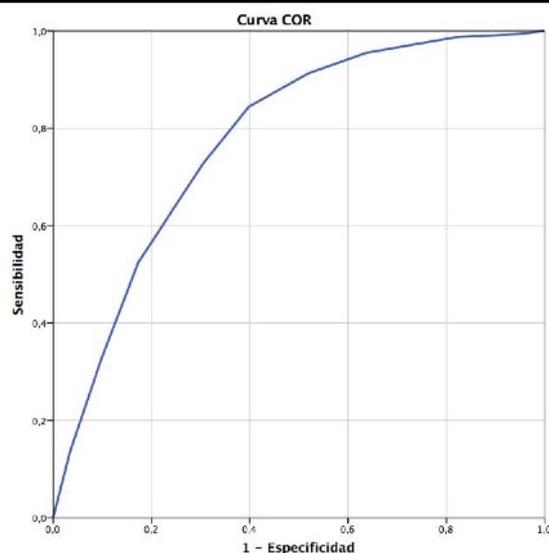
Gráfico 7. Correlación entre la escala RACE y la NIHSS



4.1.3.2. Capacidad de la escala RACE para predecir una OAGV

De los 1 533 pacientes estudiados, 309 (20.2 %) presentaban una OAGV-1, que incluye las oclusiones en el segmento M1 de la ACM, la TACI, el tándem ACM-ACI o la AB. La escala RACE mostró un ABC de 0.78 en la predicción de una OAGV-1 (IC del 95 %: 0.75-0.80, **Gráfico 8**).

Gráfico 8. Curva ROC para la predicción de una OAGV-1



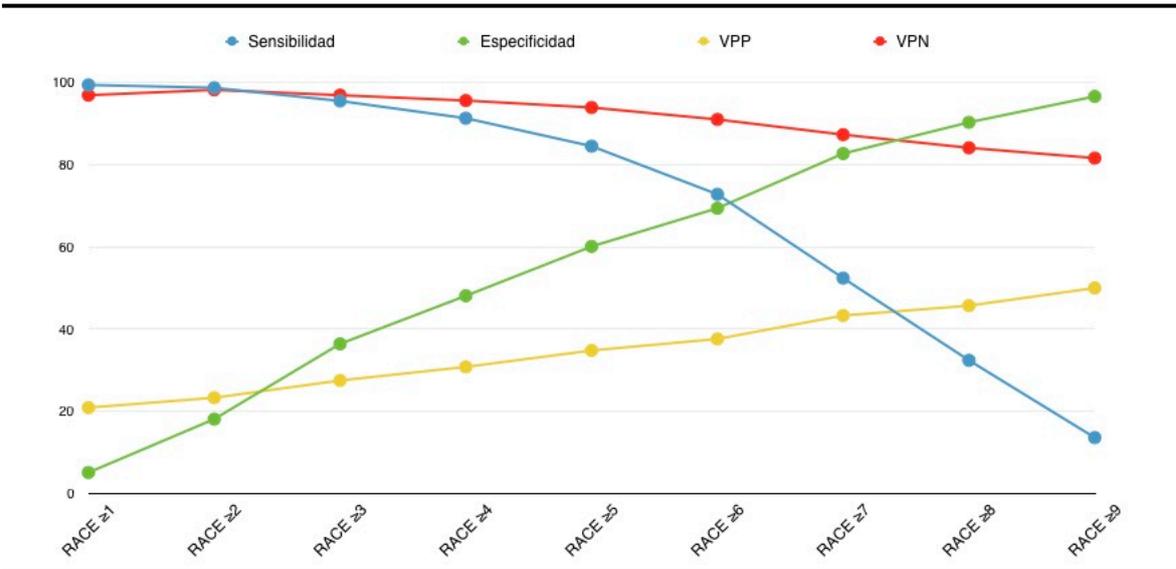
La **Tabla 21** recoge la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) para los diferentes puntos de corte en la escala RACE. Una puntuación prehospitalaria ≥ 5 mostró una sensibilidad del 84.5 %, una especificidad del 60.1 %, un VPP del 34.8 % y un VPN del 93.9.% para predecir la presencia de una OAGV-1.

Tabla 21. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para predecir la presencia de una OAGV-1

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RACE ≥ 1	99.4	5.1	20.9	96.9
RACE ≥ 2	98.7	18.1	23.3	98.2
RACE ≥ 3	95.5	36.4	27.5	96.9
RACE ≥ 4	91.3	48.1	30.8	95.6
RACE ≥ 5	84.5	60.1	34.8	93.9
RACE ≥ 6	72.8	69.4	37.6	91.0
RACE ≥ 7	52.4	82.7	43.3	87.3
RACE ≥ 8	32.4	90.3	45.7	84.1
RACE ≥ 9	13.6	96.6	50.0	81.6

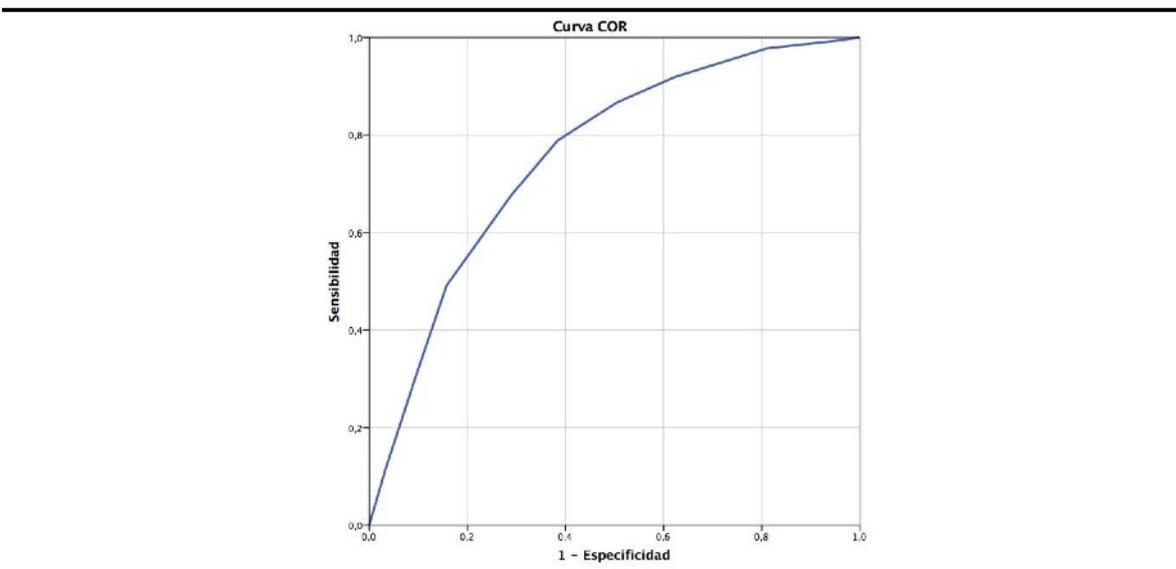
A medida que aumenta el punto de corte en la puntuación prehospitalaria de la escala RACE, disminuye la sensibilidad para detectar una OAGV-1 (siendo <75 % para un puntos de corte ≥ 6) pero aumenta la especificidad y el VPP (**Gráfico 9**).

Gráfico 9. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para predecir la presencia de una OAGV-1



Del total de pacientes, 397 (25.9 %) tenían una OAGV-2, que además incluye las oclusiones en el segmento M2 de la ACM. La escala RACE mostró un ABC de 0.76 en la predicción de una OAGV-2 (IC del 95 %: 0.73-0.78, **Gráfico 10**), ligeramente inferior a la obtenida en la identificación de una OAGV-1.

Gráfico 10. Curva ROC para la predicción de una OAGV-2



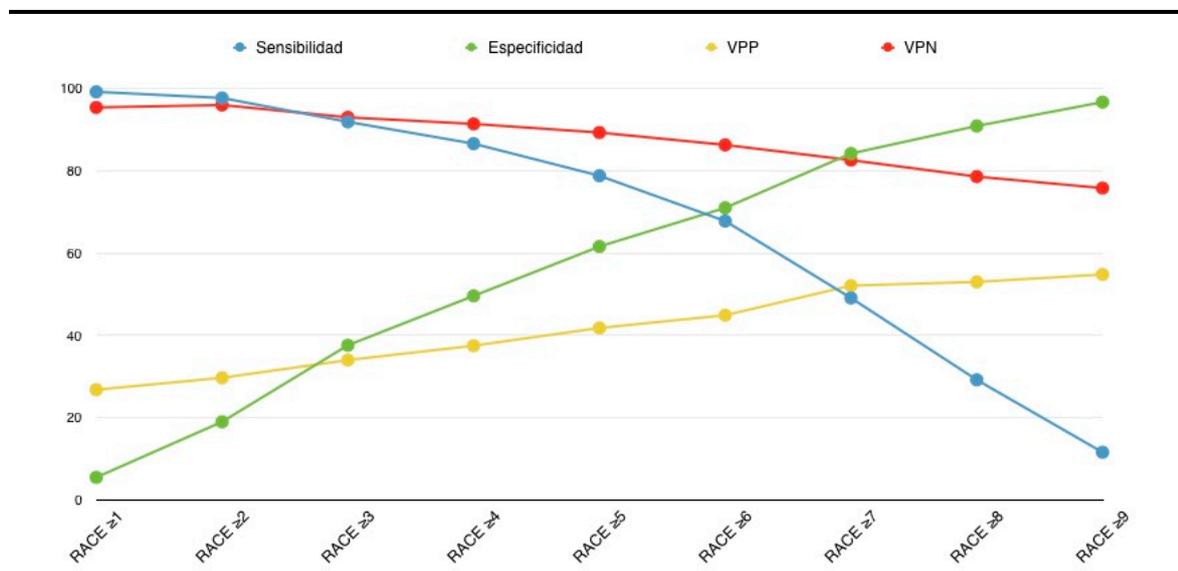
La **Tabla 22** recoge la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) para los diferentes puntos de corte en la escala RACE. Una puntuación prehospitalaria ≥ 5 mostró una sensibilidad del 78.8 %, una especificidad del 61.6 %, un VPP del 41.8 % y un VPN del 89.3 % para predecir la presencia de una

OAGV-2. La sensibilidad para identificar una OAGV-2 es menor que para identificar una OAGV-1, pero el VPP es un 7 % mayor.

Tabla 22. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para predecir la presencia de una OAGV-2

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RACE ≥ 1	99.2	5.5	26.8	95.4
RACE ≥ 2	97.7	19.0	29.7	96.0
RACE ≥ 3	91.9	37.6	34.0	93.0
RACE ≥ 4	86.6	49.6	37.5	91.4
RACE ≥ 5	78.8	61.6	41.8	89.3
RACE ≥ 6	67.8	71.0	44.9	86.3
RACE ≥ 7	49.1	84.2	52.1	82.6
RACE ≥ 8	29.2	90.9	53.0	78.6
RACE ≥ 9	11.6	96.7	54.8	75.8

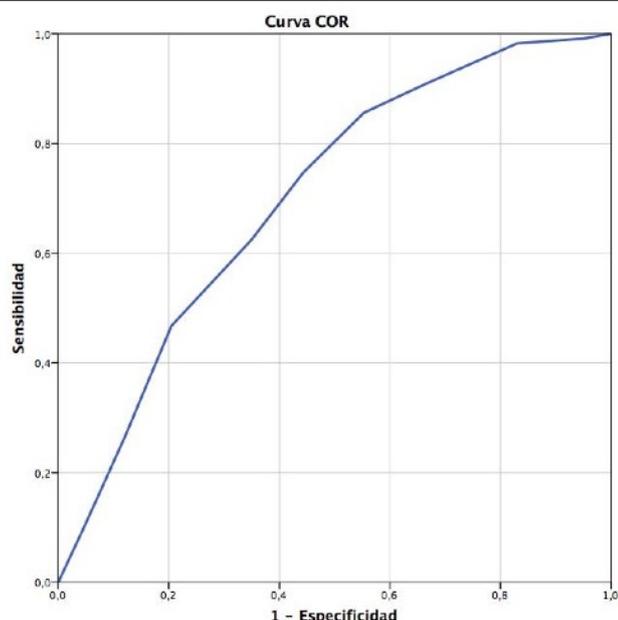
Gráfico 11. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para predecir la presencia de una OAGV-2



4.1.3.3. Capacidad de la escala RACE para predecir una trombectomía mecánica

Un total de 229 pacientes (14.9 %) fueron tratados mediante una trombectomía mecánica. La escala RACE mostró un ABC de 0.70 en la predicción del procedimiento endovascular (IC del 95 %: 0.67-0.73, **Gráfico 12**).

Gráfico 12. Curva ROC para la predicción de una trombectomía mecánica

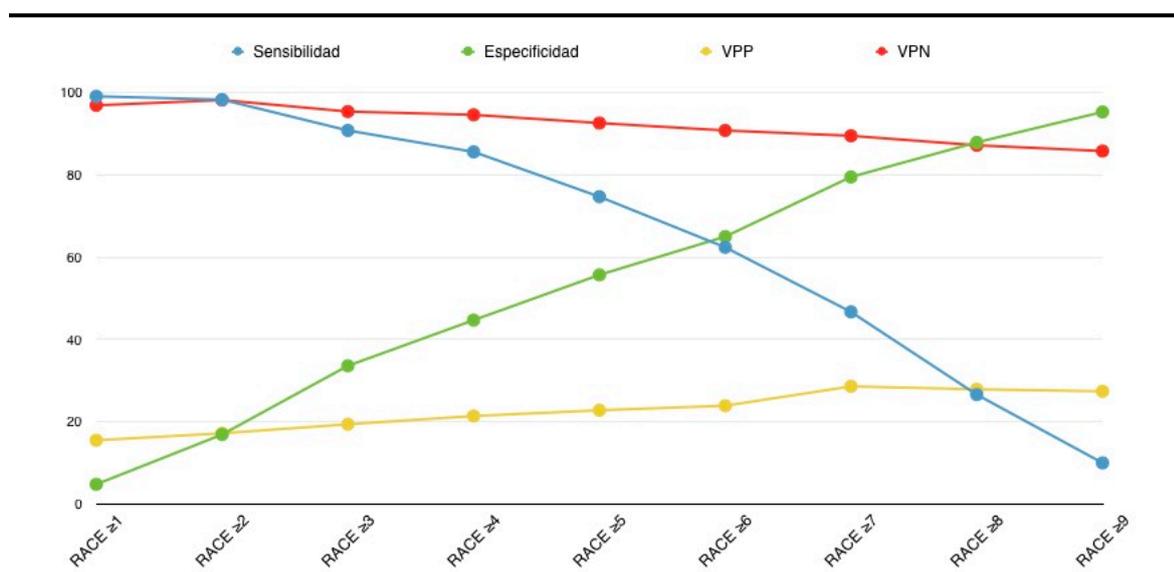


La **Tabla 23** recoge la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) para los diferentes puntos de corte en la escala RACE. Una puntuación prehospitalaria ≥ 5 mostró una sensibilidad del 74.7 %, una especificidad del 55.7 %, un VPP del 22.8 % y un VPN del 92.6 % para predecir la necesidad de tratamiento endovascular.

Tabla 23. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para predecir la necesidad de una trombectomía mecánica

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RACE ≥ 1	99.1	4.8	15.5	96.9
RACE ≥ 2	98.3	16.9	17.2	98.2
RACE ≥ 3	90.8	33.6	19.4	95.4
RACE ≥ 4	85.6	44.7	21.4	94.6
RACE ≥ 5	74.7	55.7	22.8	92.6
RACE ≥ 6	62.4	65.0	23.9	90.8
RACE ≥ 7	46.7	79.5	28.6	89.5
RACE ≥ 8	26.6	87.9	27.9	87.2
RACE ≥ 9	10.0	95.3	27.4	85.8

Gráfico 13. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para predecir la necesidad de una trombectomía mecánica



4.1.4. Caracterización de los pacientes mal clasificados por la escala RACE

Para la clasificación de los pacientes se consideró la definición OAGV-1 y un punto de corte ≥ 5 en la escala RACE (**Tabla 24**). De los 1 533 pacientes incluidos en el análisis, la escala RACE clasificó correctamente al 65 %.

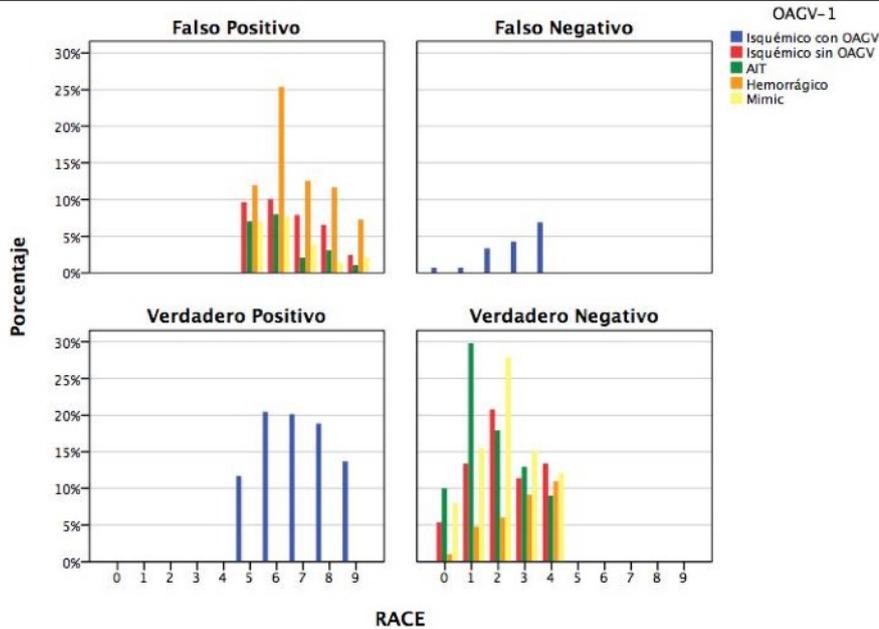
Tabla 24. Clasificación de los pacientes en función de su puntuación en la escala RACE

	Sin OAGV	Con OAGV	Total
RACE <5	736 (VN)	48 (FN)	784
RACE ≥ 5	488 (FP)	261 (VP)	749
Total	1 224	309	1 533

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; VN: verdadero negativo; FN: falso negativo

El **Gráfico 14** muestra la distribución de la población de estudio en función de la clasificación (verdadero positivo, falso positivo, verdadero negativo, falso negativo) y el diagnóstico (ictus isquémico con OAGV, ictus isquémico sin OAGV, AIT, ictus hemorrágico, *stroke mimic*) para cada puntuación de la escala RACE. En el gráfico se observa que la mayoría de los falsos positivos fueron ictus hemorrágicos, y que hubo pocos falsos negativos, la mayoría con una puntuación prehospitalaria de 4 en la escala RACE.

Gráfico 14. Distribución de la población de estudio en función de la clasificación y del diagnóstico



4.1.4.1. Falsos positivos

De los 749 pacientes con una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE, el 34.8 % tenía una OAGV (verdaderos positivos) mientras que el 65.2 % no la presentaba (falsos positivos). La **Tabla 25** resume las características clínicas de estos pacientes.

Los falsos positivos ($n = 488$) tuvieron una puntuación mediana en la escala RACE y en la NIHSS inferior a los verdaderos positivos ($n = 261$, $p < 0.001$, **Gráfico 15** y **Gráfico 16**).

Gráfico 15. Puntuación en la escala RACE de los falsos positivos y de los verdaderos positivos

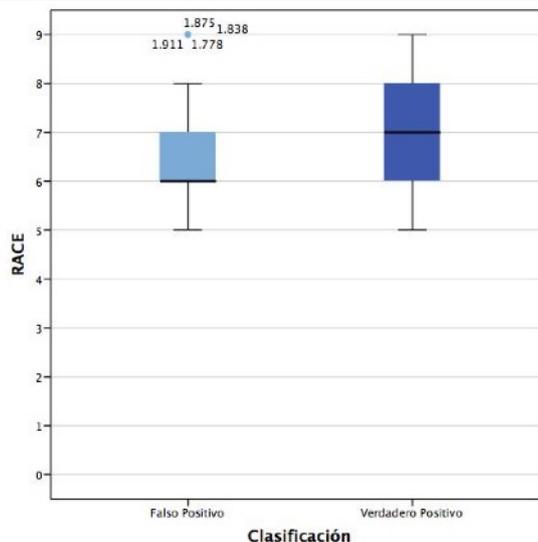
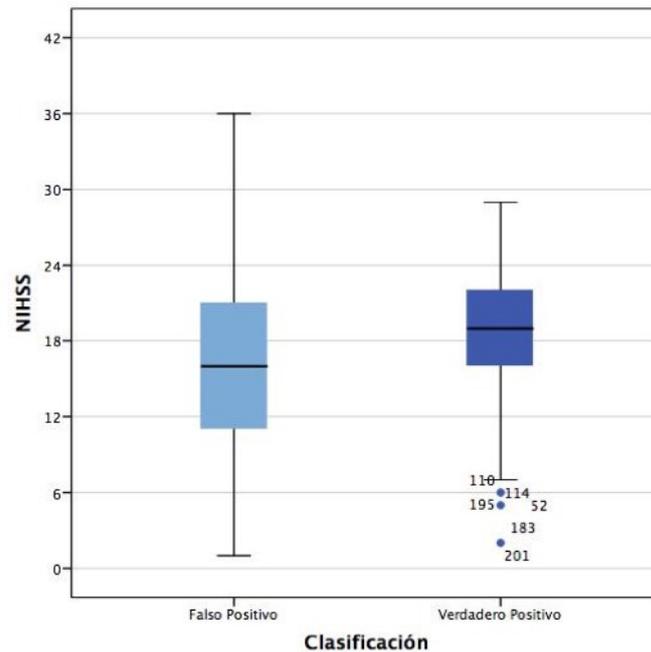


Gráfico 16. Puntuación en la NIHSS de los falsos positivos y de los verdaderos positivos



Los falsos positivos presentaron menos sintomatología que los verdaderos positivos, mostrando puntuaciones prehospitalarias de 5 o 6 en la escala RACE con mayor frecuencia que los verdaderos positivos (56.6 % *versus* 37.9 %, $p < 0.001$, **Gráfico 17**).

Gráfico 17. Distribución de los falsos positivos y de los verdaderos positivos en función de su puntuación en la escala RACE

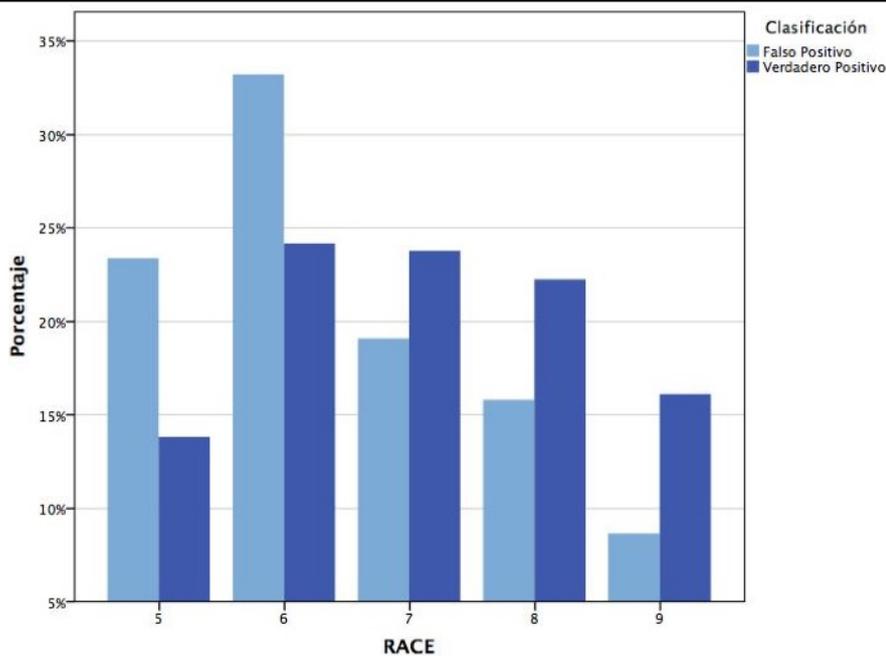


Tabla 25. Características clínicas de los pacientes con una puntuación ≥ 5 en la escala RACE

	Verdaderos positivos n = 261	Falsos positivos n = 488	p
Edad media (desviación típica)	75.8 (12.4)	73.6 (13.4)	0.033
Varones (%)	137 (52.5)	255 (52.3)	0.951
NIHSS mediana [p25 - p75]	19 [16 - 22]	16 [11 - 21]	0.000
RACE mediana [p25 - p75]	7 [6 - 8]	6 [6 - 7]	0.000
Diagnóstico (%)			0.000
Ictus isquémico sin OAGV	-	185 (37.9)	
AIT	-	21 (4.3)	
Ictus hemorrágico	-	219 (44.9)	
Stroke mimic	-	63 (12.9)	
OAGV (%)			0.000
ACM-M1	159 (60.9)	-	
TICA	50 (19.2)	-	
TANDEM	41 (15.7)	-	
AB	11 (4.2)	-	
Oclusión arterial no-OAGV (%)			0.000
ACI	-	4 (0.8)	
ACM-M2	-	52 (10.7)	
ACA	-	1 (0.2)	
AV	-	1 (0.2)	
ACP	-	2 (0.4)	
Tratamiento (%)			0.000
Ninguno	69 (26.4)	406 (83.2)	
Solo fibrinólisis intravenosa	45 (17.2)	58 (11.9)	
Solo tratamiento endovascular	65 (24.9)	11 (2.3)	
Ambos	82 (31.4)	13 (2.7)	
Fibrinólisis intravenosa (%)	127 (48.7)	71 (14.5)	0.000
Trombectomía mecánica (%)	147 (56.3)	24 (4.9)	0.000
Recuperación funcional	n = 208	n = 141	
mRS mediana [p25 - p75]	4 [2 - 6]	3 [2 - 6]	0.105
mRS ≤ 2 (%)	66 (31.7)	46 (32.6)	0.861

Entre los falsos positivos, casi la mitad (44.9 %) presentó un ictus hemorrágico y más de un tercio (37.9 %) tuvo un ictus isquémico sin una OAGV. Una minoría de los casos presentó un *stroke mimic* (12.9 %) o un AIT (4.3 %). Entre los 185 falsos positivos con un ictus isquémico sin una OAGV, más de un tercio (32.4 %) tuvo una oclusión arterial no clasificada como una OAGV-1, la mayoría en el segmento M2 de la ACM (86.7 %).

El 38.4 % de los falsos positivos fue tratado con fibrinólisis intravenosa mientras que el 12.9 % recibió una trombectomía mecánica, la mayoría por una oclusión en el segmento M2 de la ACM (91.3 %).

No hubo diferencias significativas entre el pronóstico funcional de los falsos positivos y el de los verdaderos positivos. En ambos grupos, sólo un tercio de los pacientes tuvo un pronóstico funcional bueno (mRS <2 a los 3 meses), lo que indica que tanto los falsos positivos como los verdaderos positivos son pacientes con mal pronóstico.

4.1.4.2. Falsos negativos

De los 784 pacientes con una puntuación prehospitalaria <5 en la escala RACE, solo el 6.1 % tenía una OAGV (falsos negativos). La **Tabla 26** resume las características clínicas de estos pacientes.

Los falsos negativos (n = 48) tuvieron una puntuación mediana en la escala RACE y en la NIHSS inferior a los verdaderos positivos (n = 261, p <0.001, **Gráfico 18** y **Gráfico 19**).

Gráfico 18. Puntuación en la escala RACE de los falsos negativos y de los verdaderos positivos

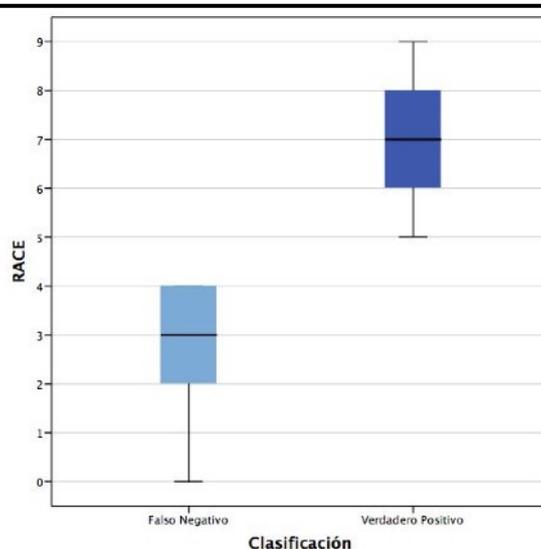
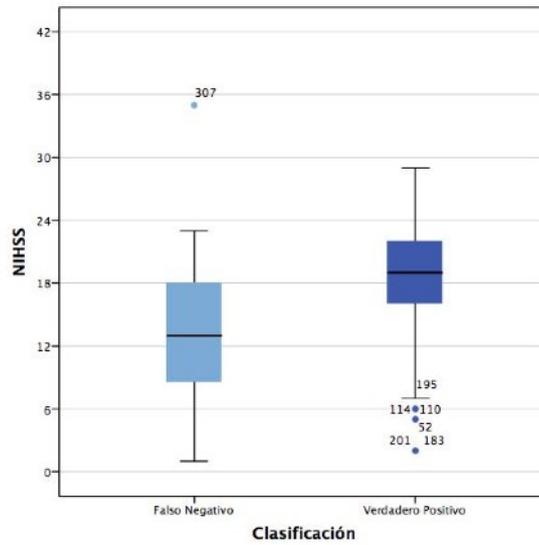


Gráfico 19. Puntuación en la NIHSS de los falsos negativos y de los verdaderos positivos



Casi la mitad (43.8 %) de los falsos negativos tuvo una puntuación prehospitalaria de 4 en la escala RACE, mientras que el resto presentó una puntuación de 0 a 1 (8.4 %) o de 2 a 3 (47.9 %). Algunos autores han propuesto una puntuación en la NIHSS de 6 como la mínima requerida para considerar el tratamiento endovascular, y una puntuación en la NIHSS de 12 como el punto de corte óptimo para identificar a los pacientes con una OAGV. Los falsos negativos tuvieron puntuaciones hospitalarias <6 e <12 en la NIHSS con más frecuencia que los verdaderos positivos (14.6 % *versus* 1.5 %, $p < 0.001$ y 41.7 % *versus* 13.4 %, $p < 0.001$, **Gráfico 20**).

Gráfico 20. Distribución de los falsos negativos y de los verdaderos positivos en función de su puntuación en la NIHSS

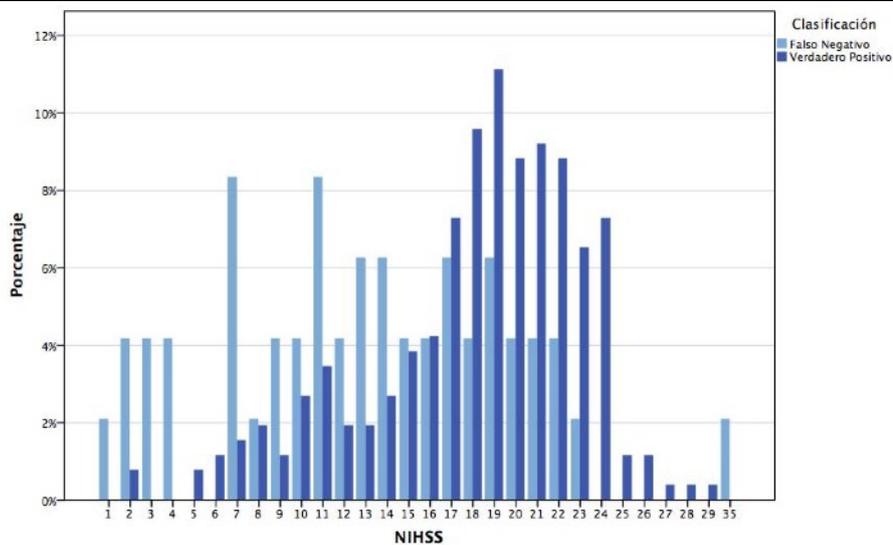


Tabla 26. Características clínicas de los verdaderos positivos y de los falsos negativos

	Verdaderos positivos n = 261	Falsos negativos n = 48	p
Edad media (desviación típica)	75.8 (12.4)	71.7 (14.5)	0.043
Varones (%)	137 (52.5)	24 (50.0)	0.436
NIHSS mediana [percentil 25 - 75]	19 [16 - 22]	13 [8 - 18]	0.000
NIHSS <6 (%)	4 (1.5)	7 (14.6)	0.000
NIHSS <12 (%)	35 (14.4)	20 (41.7)	0.000
RACE mediana [percentil 25-75]	7 [6 - 8]	3 [2 - 4]	0.000
Diagnóstico (%)			-
Ictus isquémico con OAGV	261 (100)	48 (100)	
OAGV (%)			0.032
ACM-M1	159 (60.9)	25 (52.1)	
TICA	50 (19.2)	6 (12.5)	
TANDEM	41 (15.7)	16 (33.3)	
AB	11 (4.2)	1 (2.1)	
Tratamiento (%)			0.019
Ninguno	69 (26.4)	6 (12.5)	
Fibrinólisis intravenosa	45 (17.2)	7 (14.6)	
Tratamiento endovascular	65 (24.9)	22 (45.8)	
Ambos	82 (31.4)	13 (27.1)	
Fibrinólisis intravenosa (%)	127 (48.7)	20 (41.7)	0.000
Tratamiento endovascular (%)	147 (56.3)	35 (72.9)	0.000
Recuperación funcional	n = 208	n = 37	
mRS mediana [percentil 25-75]	4 [2 - 6]	3 [1 - 5]	0.034
mRS ≤2 (%)	66 (31.7)	18 (48.6)	0.046

Entre los falsos negativos, la mitad (52.1 %) tuvo una oclusión en el segmento M1 de la ACM y un tercio (33.3 %) presentó una oclusión en tándem de la ACM y la ACI, que fue dos veces más frecuente que en los verdaderos positivos ($p = 0.004$).

Los falsos negativos recibieron un tratamiento de revascularización con la misma o con mayor frecuencia que los verdaderos positivos. El 41.7 % fue tratado con fibrinólisis intra-

venosa (en comparación con el 48.7 % de los verdaderos positivos, $p = 0.373$) y el 72.9 % recibió una trombectomía mecánica (en comparación con el 56.3 % de los verdaderos positivos, $p = 0.032$).

Los falsos negativos tuvieron un pronóstico funcional a los tres meses de seguimiento mejor que los verdaderos positivos e igual que los verdaderos negativos. Esto indica que los falsos negativos, aun teniendo una OAGV, son pacientes con buen pronóstico.

4.2. Resultados del objetivo secundario (1): análisis del acceso a los tratamientos de revascularización en Cataluña

4.2.1. Población de estudio

4.2.1.1. Criterios de inclusión

Durante el período de estudio hubo 2 378 activaciones del CI en Cataluña (**Figura 17**). La escala RACE se usó en 1 822 pacientes (76.6 %), de los cuales 880 (48.3 %) tuvieron una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE. Las características clínicas de los 1 822 pacientes evaluados con la escala RACE están resumidas en la **Tabla 27**.

Figura 17. Población de estudio

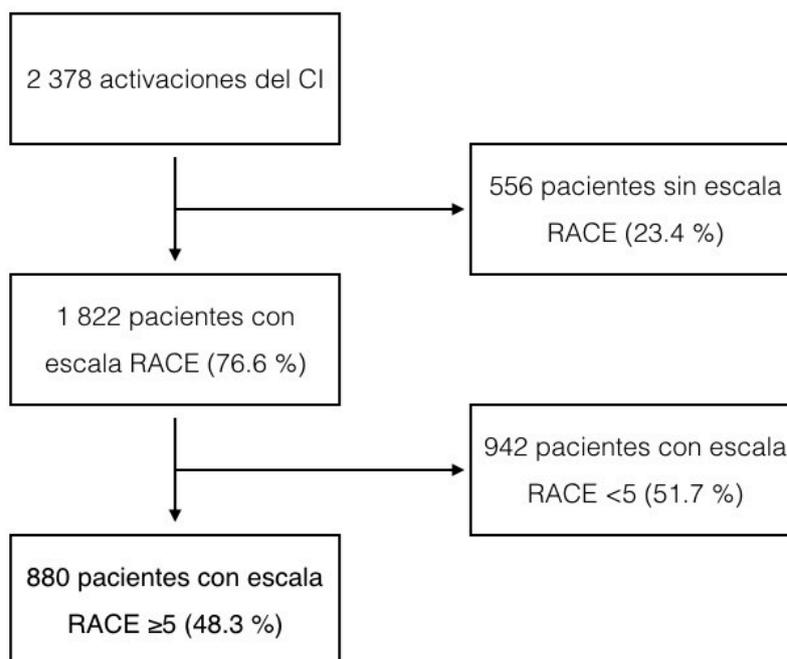


Tabla 27. Características clínicas de los pacientes con una puntuación <5 y ≥5 en la escala RACE

	<5 n = 942	≥5 n = 880	p
Edad media (desviación típica)	71.7 (14.8)	75.5 (13.1)	0.000
Varones (%)	516 (54.8)	441 (50.1)	0.046
NIHSS mediana [p25 - p75]	5 [2 - 9]	18 [12 - 21]	0.000
RACE mediana [p25 - p75]	2 [1 - 3]	7 [6 - 8]	0.000
Diagnóstico (%)			0.000
Ictus isquémico con OAGV	48 (5.1)	261 (29.7)	
Ictus isquémico sin OAGV	327 (34.7)	185 (21)	
Ictus isquémico sin estudio	158 (16.8)	131 (14.9)	
AIT	80 (8.5)	21 (2.4)	
Ictus hemorrágico	101 (10.7)	219 (24.9)	
Stroke mimic	228 (24.2)	63 (7.2)	
OAGV (%)			0.000
No	894 (94.9)	619 (70.3)	
ACM-M1	25 (2.7)	159 (18.1)	
TICA	6 (0.6)	50 (5.7)	
TANDEM	16 (1.7)	41 (4.7)	
AB	1 (0.1)	11 (1.2)	
Tratamiento (%)			0.000
Ninguno	769 (81.6)	573 (65.1)	
Solo fibrinólisis intravenosa	115 (12.2)	136 (15.5)	
Solo trombectomía mecánica	37 (3.9)	76 (8.6)	
Ambos	21 (2.2)	95 (10.8)	
Fibrinólisis intravenosa	136 (14.4)	231 (26.2)	0.000
Trombectomía mecánica	58 (6.2)	171 (19.4)	0.000
Primer nivel asistencial (%)			0.580
HC-TI	88 (9.3)	85 (9.7)	
CPI	342 (36.3)	338 (38.4)	
CTI	512 (54.4)	457 (51.9)	
Traslados interhospitalarios (%)	27 (3.4)	83 (11.1)	0.000
Recuperación funcional	n = 156	n = 349	
mRS mediana [p25 - p75]	2 [1 - 3]	4 [2 - 6]	0.000
mRS ≤2 (%)	105 (55.6)	125 (28.5)	0.000
Mortalidad (%)	22 (2.3)	148 (16.8)	0.000

4.2.1.2. Características clínicas

En la población de estudio (n = 880) la edad media fue 75.5 ± 13.1 años y un 50.1 % fueron hombres. La puntuación mediana en la NIHSS fue 18 [12 - 21] y en la escala RACE fue 7 [6 - 8].

La mayoría (65.6 %) presentó un ictus isquémico, mientras que el resto presentó un AIT (2.4 %), un ictus hemorrágico (24.9 %) o un *stroke mimic* (7.2 %). Se detectó una OAGV en el 29.7 % de los casos, lo que se corresponde con el 45.2 % de los ictus isquémicos, siendo la oclusión del segmento M1 de la ACM la más frecuente (60.9 %).

El 34.9 % de los pacientes recibió algún tipo de tratamiento de revascularización, ya fuera solo fibrinólisis intravenosa (15.5 %), fibrinólisis intravenosa seguida de trombectomía mecánica (10.8 %) o solo trombectomía mecánica (8.6 %).

La mitad (51.9 %) de los pacientes llegó inicialmente a un CTI, mientras que el resto llegó primero a un CPI (38.4 %) o a un HC-TI (9.7 %). Un 19.6 % de los pacientes que llegaron a un HC-TI o a un CPI requirió un traslado secundario a un CTI para valorar el tratamiento con una trombectomía mecánica.

4.2.2. Acceso a los tratamientos de revascularización según el nivel asistencial del hospital receptor

La **Tabla 28** describe las características clínicas de los pacientes en función del nivel asistencial del hospital receptor. La mitad (51.9 %) llegó inicialmente a un CTI, mientras que el resto llegó primero a un HC-TI (9.7 %) o a un CPI (38.4 %). El 38.8 % y el 21.9 % de los pacientes que llegaron inicialmente a un HC-TI o a un CPI necesitaron un traslado secundario a un CTI para valorar el tratamiento con una trombectomía mecánica.

Los pacientes que llegaron primero a un CTI presentaron una gravedad mayor que los pacientes que llegaron inicialmente a un HC-TI (NIHSS mediana 18 *versus* 15, $p = 0.043$) o a un CPI (NIHSS mediana 18 *versus* 17, $p = 0.007$).

La proporción de pacientes con un ictus isquémico y una OAGV fue superior en los CTI que en los HC-TI (34.8 % *versus* 17.6 %, $p = 0.002$) o en los CPI (34.8 % *versus* 25.7 %, $p = 0.006$). No obstante, en los CTI se realizó un estudio vascular para determinar la

Tabla 28. Características clínicas de los pacientes con una puntuación ≥ 5 en la escala RACE en función del nivel asistencial del hospital receptor

	HC-TI	CPI	CTI	p
	n = 85	n = 338	n = 457	
Edad media (desviación típica)	75.4 (11.8)	75.7 (13.5)	75.4 (13.0)	0.828
Varones (%)	41 (48.2)	170 (50.3)	230 (50.3)	0.936
NIHSS mediana [p25 - p75]	15 [11 - 21]	17 [11 - 21]	18 [13 - 21]	0.010
RACE mediana [p25 - p75]	7 [6 - 8]	6 [6 - 8]	7 [6 - 8]	0.113
Diagnóstico (%)				0.000
Ictus isquémico con OAGV	15 (17.6)	87 (25.7)	159 (34.8)	
Ictus isquémico sin OAGV	10 (11.8)	83 (24.6)	92 (20.1)	
Ictus isquémico sin estudio	34 (40)	52 (15.4)	45 (9.8)	
AIT	1 (1.2)	16 (4.7)	4 (0.9)	
Ictus hemorrágico	22 (25.9)	73 (21.6)	124 (27.1)	
Stroke mimic	3 (3.5)	27 (8)	33 (7.2)	
OAGV (%)				0.044
No	70 (82.4)	251 (74.3)	298 (65.2)	
ACM-M1	8 (9.4)	55 (16.3)	96 (21)	
TICA	3 (3.5)	18 (5.3)	29 (6.3)	
TANDEM	3 (3.5)	12 (3.6)	26 (5.7)	
AB	1 (1.2)	2 (0.6)	8 (1.8)	
Tratamiento (%)				0.000
Ninguno	54 (63.5)	236 (69.8)	283 (61.9)	
Solo fibrinólisis intravenosa	20 (23.5)	62 (18.3)	54 (11.8)	
Solo trombectomía mecánica	2 (2.4)	11 (3.3)	63 (13.8)	
Ambos	9 (10.6)	29 (8.6)	57 (12.5)	
Fibrinólisis intravenosa	29 (34.1)	91 (26.9)	111 (24.3)	0.157
Trombectomía mecánica	11 (12.9)	40 (11.8)	120 (26.3)	0.000
Traslados interhospitalarios (%)	33 (38.8)	74 (21.9)	-	0.000
Recuperación funcional	n = 39	n = 163	n = 237	
mRS mediana [p25 - p75]	3 [1 - 5]	4 [3 - 6]	4 [2 - 6]	0.144
mRS ≤ 2 (%)	12 (30.8)	35 (21.5)	78 (32.9)	0.043
Mortalidad (%)	9 (10.6)	56 (16.6)	83 (18.2)	0.227

presencia de una oclusión arterial en el 84.8 % de los pacientes con un ictus isquémico, mientras que en los HC-TI y en los CPI solo se realizó en el 42.4 % y en el 76.6 % de los casos, respectivamente. La proporción de pacientes con un ictus hemorrágico fue similar en los tres niveles asistenciales.

4.2.2.1. Tratamiento con fibrinólisis intravenosa

Entre los pacientes que llegaron inicialmente a un CTI, el 24.3 % se trató con fibrinólisis intravenosa. No hubo diferencias significativas con respecto al número de pacientes que se trató con fibrinólisis intravenosa en los HC-TI (34.1 %, $p = 0.057$) ni en los CPI (26.9 %, $p = 0.399$).

Al ajustar los resultados por la edad y la puntuación en la NIHSS, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas (CTI *versus* HC-TI: OR 0.63, IC del 95 %: 0.38-1.05; CTI *versus* CPI: OR 0.80, IC del 95 %: 0.57-1.11).

4.2.2.2. Tratamiento con trombectomía mecánica

El 26.3 % de los pacientes que llegaron inicialmente a un CTI se trató mediante una trombectomía mecánica. Hubo diferencias significativas con respecto al número de casos que se trató mediante una trombectomía mecánica entre los pacientes que llegaron primero a un HC-TI (12.9 %, $p = 0.008$) o a un CPI (11.8 %, $p < 0.000$).

Al ajustar los resultados por la edad y la puntuación en la NIHSS, llegar inicialmente a un CTI se asoció de manera independiente con ser tratado mediante una trombectomía mecánica, en comparación con llegar primero a un HC-TI (OR 2.37, IC del 95 %: 1.21-4.67) o a un CPI (OR 2.42, IC del 95 %: 1.62-3.61, **Tabla 29**).

Tabla 29. Modelo de regresión logística binaria: factores asociados de forma independiente con el tratamiento mediante trombectomía mecánica

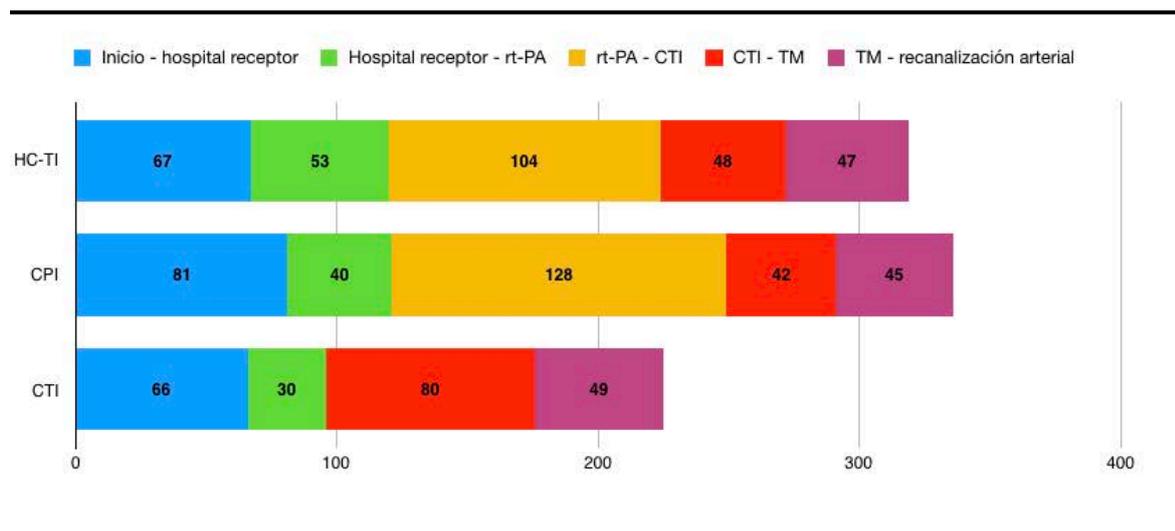
	OR	IC del 95 %	p
Edad	0.98	(0.97-0.99)	0.005
NIHSS	1.03	(1.00-1.06)	0.028
Nivel asistencial			
CTI vs. HC-TI	2.37	(1.21-4.67)	0.012
CTI vs. CPI	2.42	(1.62-3.61)	0.000

4.2.2.3. Tiempos de acción

El tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de la fibrinólisis intravenosa en los pacientes atendidos inicialmente en un CTI fue 30 minutos menor que en los pacientes atendidos primero en un HC-TI ($p = 0.002$) y 25 minutos menor que en los pacientes atendidos primero en un CPI ($p < 0.001$).

En los pacientes atendidos inicialmente en un CTI, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la trombectomía mecánica y hasta la recanalización arterial fue, respectivamente, 135 minutos y 122 minutos menor que en los pacientes atendidos primero en un HC-TI ($p < 0.001$) y 158 minutos y 146 minutos menor que en los pacientes atendidos primero en un CPI ($p < 0.001$).

Gráfico 21. Tiempos de acción en función del nivel asistencial del centro receptor



TM: trombectomía mecánica

Gráfico 22. Tiempos de acción en función del nivel asistencial del centro receptor

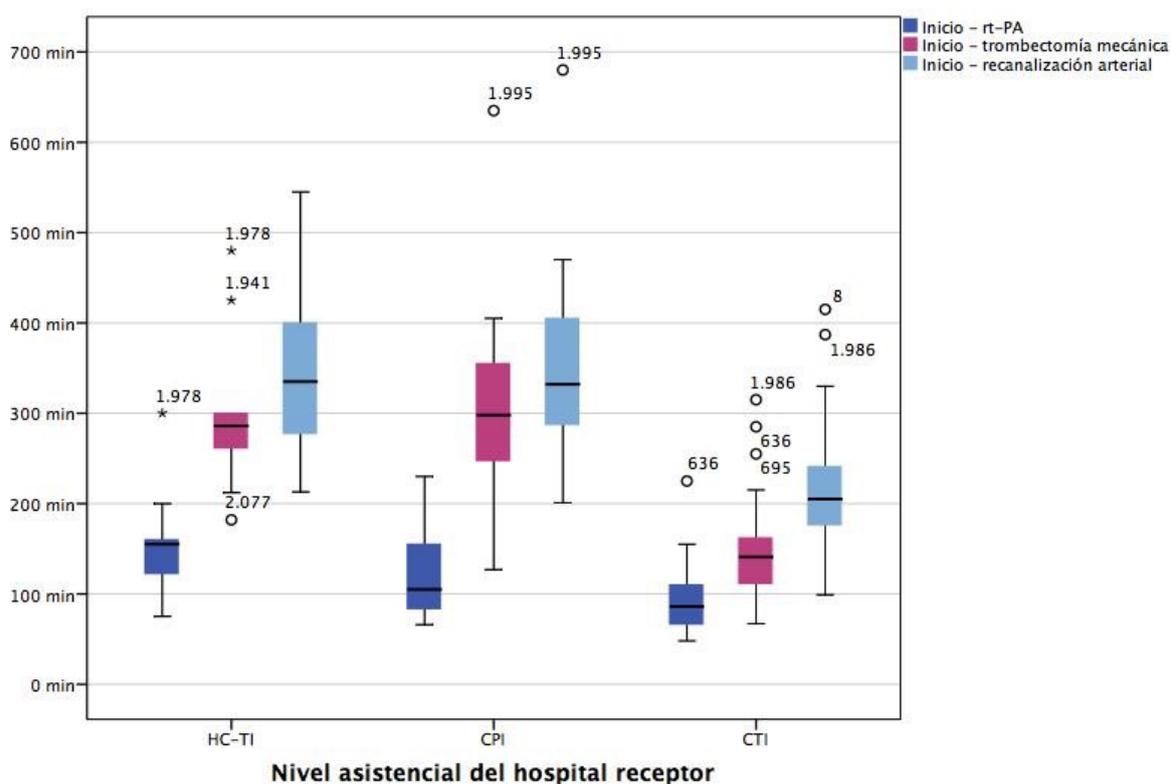


Tabla 30. Tiempos de acción en función del nivel asistencial del centro receptor

	HT-CI	CPI	CTI	p
Síntomas - hospital receptor	67 [47 - 117]	81 [56 - 128]	66 [49 - 110]	0.010
Hospital receptor - rt-PA	53 [42 - 66]	40 [32 - 49]	30 [23 - 39]	0.000
rt-PA - CTI	104 [83 - 126]	128 [86 - 147]	-	0.607
CTI - TM	48 [31 - 70]	42 [34 - 72]	80 [54 - 104]	-
TM - recanalización	47 [29 - 78]	45 [30 - 70]	49 [32 - 83]	0.763
Hospital receptor entrada-salida	93 [75 - 103]	97 [74 - 120]	-	0.666
Hospital receptor - CTI	133 [116 - 159]	170 [134 - 208]	-	0.028
rt-PA - TM	133 [94 - 196]	171 [138 - 188]	52 [31 - 72]	0.000
Síntomas - rt-PA	120 [101 - 150]	115 [86 - 159]	90 [72 - 117]	0.000
Síntomas - TM	275 [205 - 331]	298 [246 - 355]	140 [113 - 170]	0.000
Síntomas - recanalización	327 [242 - 428]	351 [296 - 413]	205 [164 - 254]	0.000

TM: trombectomía mecánica

4.2.2.4. Pronóstico funcional

El seguimiento clínico se realizó en 439 de los 880 pacientes (49.9 %). El porcentaje de pacientes valorados a los tres meses de evolución fue similar en los tres grupos de estudio (51.9 % en el grupo «CTI», 48.2 % en el grupo «CPI» y 45.9 % en el grupo «HC-TI»).

Entre los pacientes que llegaron inicialmente a un CTI, el 32.9 % tuvo un pronóstico favorable a los 3 meses. No hubo diferencias significativas con respecto al número de pacientes con buen pronóstico entre los que llegaron primero a un HC-TI (30.8 %, $p = 0.791$) pero sí entre los que llegaron primero a un CPI (21.5 %, 0.013).

Al ajustar los resultados por la edad y la puntuación en la NIHSS, llegar inicialmente a un CTI se asoció de forma independiente con tener un pronóstico favorable a los 3 meses, en comparación con llegar primero a un CPI (OR 2.59, IC del 95 %: 1.54-4.35, **Tabla 31**).

Tabla 31. Modelo de regresión logística binaria: factores asociados de forma independiente con el pronóstico funcional

	OR	IC del 95 %	p
Edad	0.95	(0.93-0.97)	0.000
NIHSS	0.94	(0.91-0.98)	0.001
Nivel asistencial			
CTI vs. HC-TI	1.33	(0.61-2.91)	0.472
CTI vs. CPI	2.59	(1.54-4.35)	0.000

4.2.3. Acceso a los tratamientos de revascularización según el tiempo estimado de traslado desde el hospital receptor hasta el CTI de referencia

La **Tabla 32** describe las características clínicas de los pacientes en función del tiempo estimado de traslado desde el hospital receptor hasta el CTI de referencia. La mitad (52 %) llegó inicialmente a un CTI, mientras que el resto llegó primero a un hospital que estaba a <30 minutos (3.4 %), a 30-60 minutos (16.7 %) o a >60 minutos (27.8 %) del CTI de referencia. El 33 %, el 27.2 % y el 23.3 % de estos pacientes necesitó un traslado secundario al CTI de referencia para valorar el tratamiento mediante una trombectomía mecánica.

Tabla 32. Características clínicas de los pacientes con una puntuación ≥ 5 en la escala RACE en función del tiempo estimado de traslado desde el hospital receptor hasta el CTI de referencia

	<30 min n = 30	30-60 min n = 147	>60 min n = 245	CTI n = 457	p
Edad media (desviación típica)	75.1 (13.4)	75.5 (12.5)	75.7 (13.6)	75.4 (13.0)	0.918
Varones (%)	14 (46.7)	75 (51)	121 (49.4)	231 (50.4)	0.967
NIHSS mediana [p25 - p75]	18 [13 - 22]	15 [10 - 19]	18 [11 - 21]	18 [13 - 21]	0.001
RACE mediana [p25 - p75]	6 [6 - 9]	6 [6 - 8]	6 [6 - 8]	7 [6 - 8]	0.527
Diagnóstico (%)					0.000
Ictus isquémico con OAGV	8 (26.7)	19 (12.9)	75 (30.6)	159 (34.7)	
Ictus isquémico sin OAGV	2 (6.7)	22 (15)	69 (28.2)	92 (20.1)	
Ictus isquémico sin estudio	7 (23.3)	56 (38.1)	23 (9.4)	45 (9.8)	
AIT	2 (6.7)	8 (5.4)	7 (2.9)	4 (0.9)	
Ictus hemorrágico	8 (26.7)	33 (22.4)	53 (21.6)	125 (27.3)	
Stroke mimic	3 (10)	9 (6.1)	18 (7.3)	33 (7.2)	
OAGV (%)					0.002
No	22 (73.3)	128 (87.1)	170 (69.4)	299 (65.3)	
ACM-M1	4 (13.3)	14 (9.5)	45 (18.4)	96 (21)	
TICA	1 (3.3)	2 (1.4)	18 (7.3)	29 (6.3)	
TANDEM	2 (6.7)	3 (2)	10 (4.1)	26 (5.7)	
AB	1 (3.3)	0 (0)	2 (0.8)	8 (1.7)	
Tratamiento (%)					0.000
Ninguno	22 (73.3)	103 (70.1)	164 (66.9)	284 (62)	
Solo fibrinólisis intravenosa	3 (10)	31 (21.1)	48 (19.6)	54 (11.8)	
Solo trombectomía mecánica	1 (3.3)	2 (1.4)	10 (4.1)	63 (13.8)	
Ambos	4 (13.3)	11 (7.5)	23 (9.4)	57 (12.4)	
Fibrinólisis intravenosa	7 (23.3)	42 (28.6)	71 (29)	111 (24.2)	0.486
Trombectomía mecánica	5 (16.7)	13 (8.8)	33 (13.5)	120 (26.2)	0.000
Traslado interhospitalario	10 (33)	40 (27.2)	57 (23.3)	-	0.000
Recuperación funcional	n = 9	n = 79	n = 114	n = 237	
mRS mediana [p25-p75]	3 [1 - 6]	3 [2 - 5]	5 [3 - 6]	4 [2 - 6]	0.041
mRS ≤ 2 (%)	4 (44.4)	21 (26.6)	22 (19.3)	78 (32.9)	0.041
Mortalidad (%)	2 (6.7)	17 (11.6)	46 (18.8)	83 (18.1)	0.096

Los pacientes que llegaron inicialmente a un CTI presentaron la misma gravedad que los pacientes que llegaron primero a un hospital situado a <30 minutos o a >60 minutos del CTI de referencia, pero mayor gravedad que los pacientes que llegaron inicialmente a un hospital que estaba a 30-60 minutos del CTI de referencia (NIHSS mediana 18 *versus* 15, $p = 0.001$).

La proporción de pacientes con un ictus isquémico y una OAGV en los CTI fue similar a la proporción en los hospitales situados a <30 minutos (34.8 % *versus* 26.7 %, $p = 0.368$) o a >60 minutos (34.8 % *versus* 30.6 %, $p = 0.271$) del CTI de referencia, pero superior a la proporción en los hospitales que estaban a 30-60 minutos del CTI de referencia (34.8 % *versus* 12.9 %, $p < 0.000$). No obstante, cabe destacar que en los CTI y en los hospitales situados a >60 minutos del CTI de referencia se realizó un estudio vascular para determinar la presencia de una oclusión arterial en el 84.8 % y el 86.2 % de los pacientes con un ictus isquémico, mientras que en los hospitales que estaban a <30 minutos y a 30-60 minutos del CTI de referencia sólo se realizó en el 58.8 % y en el 42.3 % de los casos. La proporción de pacientes con un ictus hemorrágico fue similar en los cuatro grupos de estudio.

4.2.3.1. Tratamiento con fibrinólisis intravenosa

Entre los pacientes que llegaron inicialmente a un CTI, el 24.2 % se trató con fibrinólisis intravenosa. No hubo diferencias significativas con respecto al número de pacientes que se trató con fibrinólisis intravenosa en los hospitales que estaban a <30 minutos (23.3 %, $p = 0.911$), a 30-60 minutos (28.6 %, $p = 0.293$) o a >60 minutos (29 %, $p = 0.171$) del CTI de referencia.

Al ajustar los resultados por la edad y la puntuación en la NIHSS, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas (CTI *versus* <30 minutos: OR 0.93, IC del 95 %: 0.38-2.28; CTI *versus* 30-60 minutos: OR 0.74, IC del 95 %: 0.48-1.14; CTI *versus* >60 minutos: OR 0.75, IC del 95 %: 0.52-1.07).

4.2.3.2. Tratamiento con trombectomía mecánica

El 26.3 % de los pacientes que llegaron inicialmente a un CTI se trató mediante una trombectomía mecánica. No hubo diferencias significativas con respecto al número de casos que se trató mediante una trombectomía mecánica entre los pacientes que llegaron

primero a un hospital que estaba a <30 minutos del CTI de referencia (16.7 %, p = 0.246) pero sí entre los pacientes que llegaron inicialmente a un hospital situado a 30-60 minutos (8.8 %, p <0.000) o a >60 minutos (13.5 %, p <0.000) del CTI de referencia.

Al ajustar los resultados por la edad y la puntuación en la NIHSS, llegar inicialmente a un CTI se asoció de forma independiente con ser tratado mediante una trombectomía mecánica, en comparación con llegar primero a un hospital que estuviera a 30-60 minutos (OR 3.25, IC del 95 %: 1.75-6.03) o a >60 minutos (OR 2.18, IC del 95 %: 1.42-3.35) del CTI de referencia (**Tabla 33**).

Tabla 33. Modelo de regresión logística binaria: factores asociados de forma independiente con el tratamiento mediante trombectomía mecánica

	OR	IC del 95 %	p
Edad	0.98	(0.97-0.99)	0.005
NIHSS	1.03	(1.00-1.06)	0.036
Tiempo estimado de traslado			
CTI vs. <30 min	1.64	(0.60-4.51)	0.342
CTI vs. 30-60 min	3.25	(1.75-6.03)	0.000
CTI vs. >60 min	2.18	(1.42-3.35)	0.000

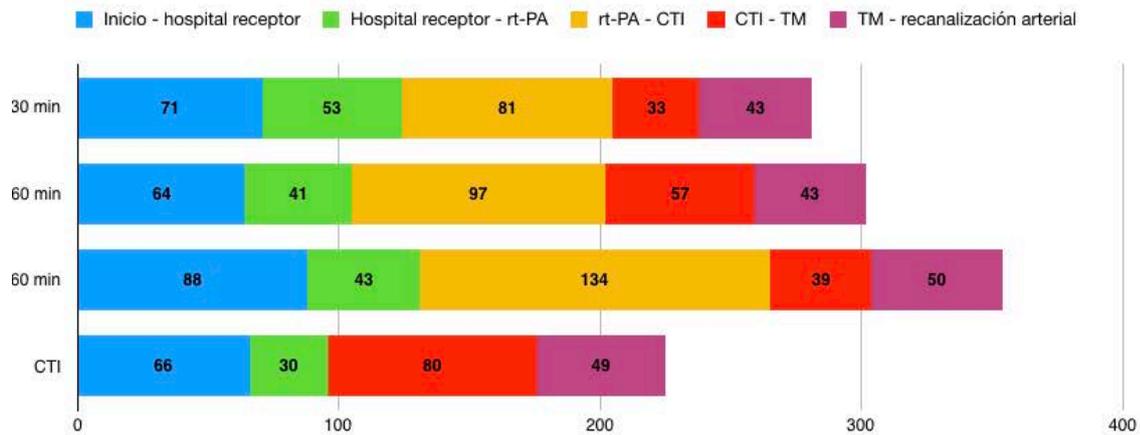
4.2.3.3. Tiempos de acción

El tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de la fibrinólisis intravenosa en los pacientes atendidos inicialmente en un CTI fue similar que en los pacientes atendidos primero en un hospital situado a <30 minutos (p = 0.973) o a 30-60 minutos (p = 0.192) del CTI de referencia, pero 46 minutos inferior que en los pacientes atendidos inicialmente en un hospital situado a >60 minutos (p <0.001) del CTI de referencia.

En los pacientes atendidos inicialmente en un CTI, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la trombectomía mecánica y hasta la recanalización arterial fue, respectivamente, 72 minutos y 47 minutos menor que en los pacientes atendidos inicialmente en un hospital situado a <30 minutos (p = 0.006 y p = 0.017) del CTI de referencia, 122 minutos y 112 minutos inferior que en los pacientes atendidos primero en un hospital situado a 30-60 minutos (p <0.001) del CTI de referencia y 170 minutos y 163 minutos

menor que en los pacientes atendidos inicialmente en un hospital situado a >60 minutos (p <0.001) del CTI de referencia.

Gráfico 23. Tiempos de acción en función del tiempo estimado de traslado desde el hospital receptor hasta el CTI de referencia



TM: trombectomía mecánica

Gráfico 24. Tiempos de acción en función del tiempo estimado de traslado desde el hospital receptor hasta el CTI de referencia

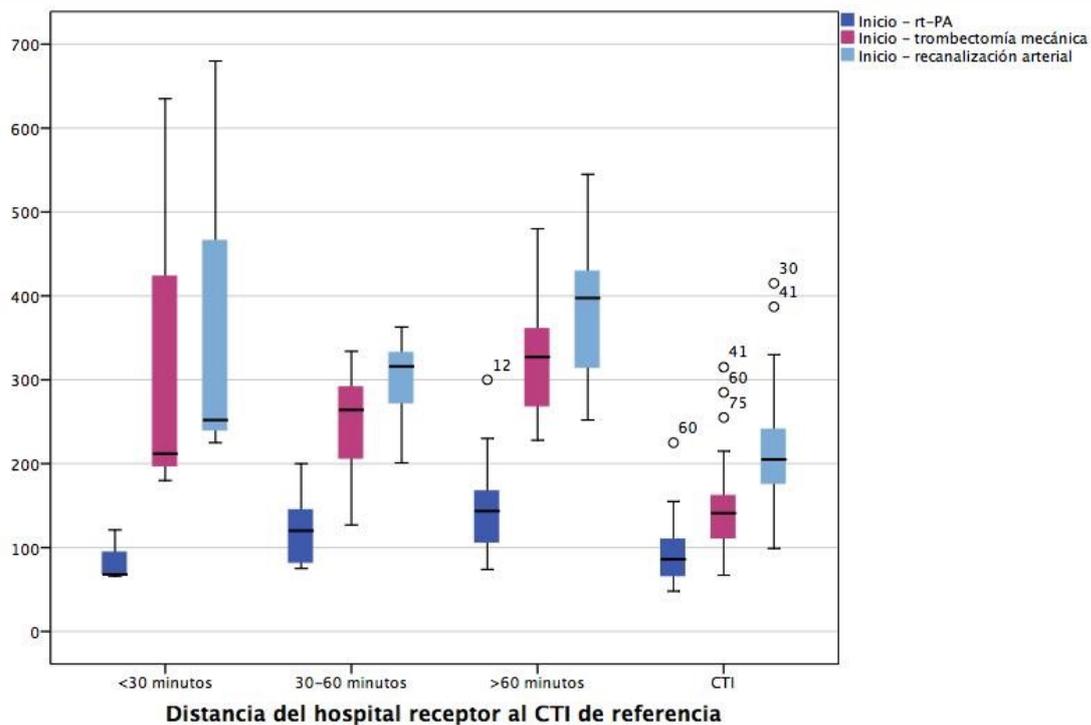


Tabla 34. Tiempos de acción en función del tiempo estimado de traslado desde el hospital receptor hasta el CTI de referencia

	<30 min	30-60 min	>60 min	CTI	p
Síntomas - hospital receptor	71 [46 - 117]	64 [47 - 105]	88 [61 - 134]	66 [49 - 110]	0.000
Hospital receptor - rt-PA	53 [30 - 65]	41 [31 - 55]	43 [35 - 51]	30 [23 - 39]	0.000
rt-PA - CTI	65 [49 - -]	97 [79 - 137]	136 [108 - 147]	-	0.028
CTI - TM	33 [- - -]	57 [42 - 76]	39 [35 - 60]	80 [54 - 104]	-
TM - recanalización	43 [40 - -]	43 [30 - 75]	50 [27 - 68]	49 [32 - 83]	0.828
Hospital receptor entrada-salida	72 [44 - -]	91 [73 - 107]	99 [78 - 116]	-	0.521
Hospital receptor - CTI	90 [62 - 128]	132 [121 - 163]	182 [158 - 223]	-	0.000
rt-PA - TM	103 [91 - -]	130 [97 - 170]	174 [159 - 190]	52 [31 - 72]	0.000
Síntomas - rt-PA	99 [75 - 124]	105 [80 - 134]	136 [105 - 169]	90 [72 - 117]	0.000
Síntomas - TM	196 [180 - -]	262 [205 - 294]	310 [268 - 356]	140 [113 - 170]	0.000
Síntomas - recanalización	234 [225 - -]	317 [269 - 347]	368 [306 - 424]	205 [164 - 254]	0.000

TM: trombectomía mecánica

4.2.3.4. Pronóstico funcional

El seguimiento clínico se realizó en 439 de los 880 pacientes (49.8 %). El porcentaje de casos valorados a los tres meses de evolución fue menor entre los pacientes que llegaron inicialmente a un hospital situado a <30 minutos del CTI de referencia (30 %), pero similar en el resto de grupos de estudio (53.7 % en el grupo «30-60 minutos», 46.5 % en el grupo «>60 minutos» y 51.9 % en el grupo «CTI»).

Entre los pacientes que llegaron inicialmente a un CTI, el 32.9 % tuvo un pronóstico favorable a los 3 meses. No hubo diferencias significativas con respecto al número de pacientes con buen pronóstico entre los que llegaron primero a un hospital que estaba a <30 minutos (44.4 %, $p = 0.471$) ni a 30-60 minutos (26.6 %, $p = 0.294$) del CTI de referencia, pero sí entre los que llegaron inicialmente a un hospital situado a >60 minutos (19.3 %, $p = 0.008$) del CTI de referencia.

Al ajustar los resultados por la edad y la puntuación en la NIHSS, llegar inicialmente a un CTI se asoció de forma independiente con tener un pronóstico favorable a los 3 meses, en comparación con llegar primero a un hospital que estuviera a 30-60 minutos (OR 2.30,

IC del 95 %: 1.18-4.48) o a >60 minutos (OR 2.43, IC del 95 %: 1.37-4.32) del CTI de referencia (**Tabla 35**).

Tabla 35. Modelo de regresión logística binaria: factores asociados de forma independiente con el pronóstico funcional

	OR	IC del 95 %	p
Edad	0.95	(0.93-0.97)	0.000
NIHSS	0.94	(0.90-0.97)	0.001
Tiempo estimado de traslado			
CTI vs. <30 min	0.81	(0.19-3.39)	0.802
CTI vs. 30-60 min	2.30	(1.18-4.48)	0.014
CTI vs. >60 min	2.43	(1.37-4.32)	0.002

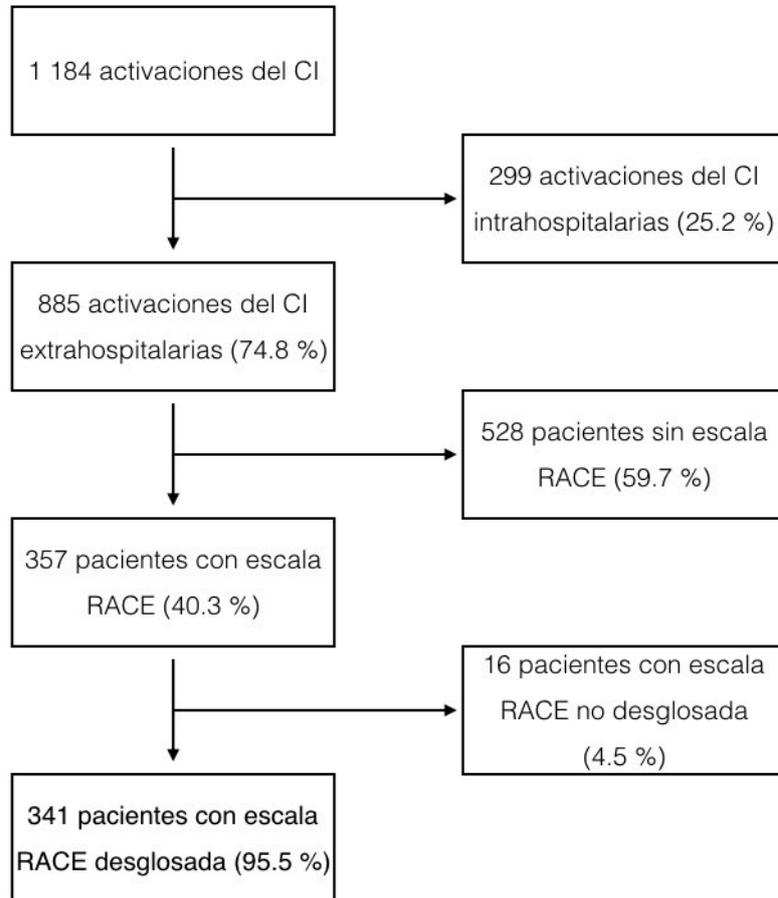
4.3. Resultados del objetivo secundario (2): comparación de la escala RACE con las versiones simplificadas

4.3.1. Población de estudio

4.3.1.1. Criterios de inclusión

Durante el periodo de estudio hubo 1 184 activaciones del CI en la región sanitaria del Barcelonés Norte y Maresme (**Figura 18**). En 299 pacientes, la activación del CI se realizó dentro del HUGTIP, en el servicio de urgencias porque el paciente llegó por sus propios medios (n = 231) o en una planta de hospitalización porque el paciente estaba ingresado por otro motivo (n = 68). Estos pacientes no fueron trasladados por el SEM y no fueron valorados con la escala RACE, así que se excluyeron del análisis. En los 885 pacientes restantes, la activación del CI fue extrahospitalaria. En 357 pacientes (40.3 %) se utilizó la escala RACE. En 16 casos la puntuación no se recogió detallándola ítem por ítem. Por lo tanto, en el análisis se incluyeron 341 pacientes.

Figura 18. Población de estudio



4.3.1.2. Características clínicas

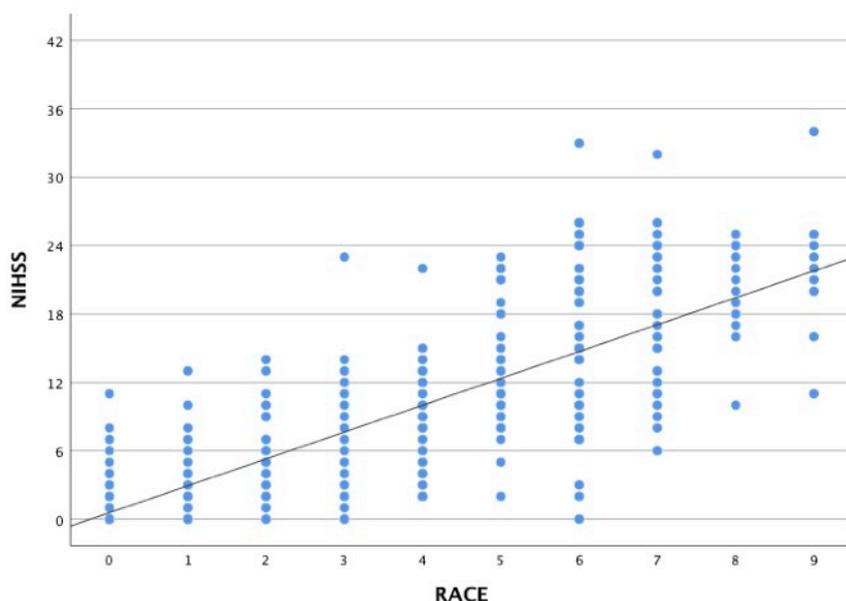
En la población de estudio ($n = 341$) la edad media fue 70 ± 13 años y un 53.4 % fueron hombres. La puntuación mediana en la NIHSS fue 8 [3-16] y en la escala RACE fue 4 [2-6].

La mayoría (68.3 %) presentó un ictus isquémico, mientras que el resto presentó un AIT (4.7 %), un ictus hemorrágico (14.4 %) o un *stroke mimic* (12.6 %). Se detectó una OAGV en el 20.8 % de los casos.

4.3.2. Comparación de la escala RACE con las versiones simplificadas

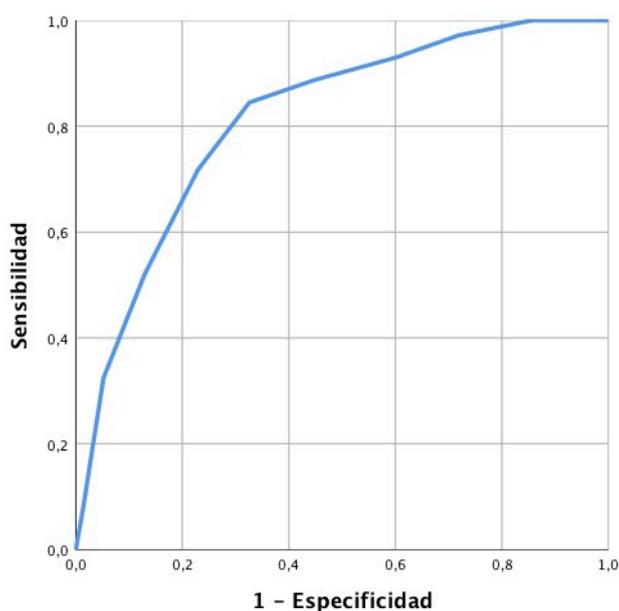
La puntuación prehospitalaria en la escala RACE mostró una buena correlación con la puntuación hospitalaria en la NIHSS ($r = 0.78$, $p < 0.001$, **Gráfico 25**).

Gráfico 25. Correlación entre la escala RACE y la NIHSS



La escala RACE mostró un ABC de 0.82 para la detección de una OAGV (**Gráfico 26**). Una puntuación prehospitalaria ≥ 5 presentó una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 68 %, logrando clasificar correctamente al 71 % de los pacientes (**Tabla 37**).

Gráfico 26. Curva ROC de la escala RACE para la predicción de una OAGV



En comparación con la escala original, las versiones simplificadas (**Tabla 36**) mostraron un ABC ligeramente inferior para la detección de una OAGV (**Gráfico 27**).

Gráfico 27. Curva ROC de la escala RACE y las versiones simplificadas para la predicción de una OAGV

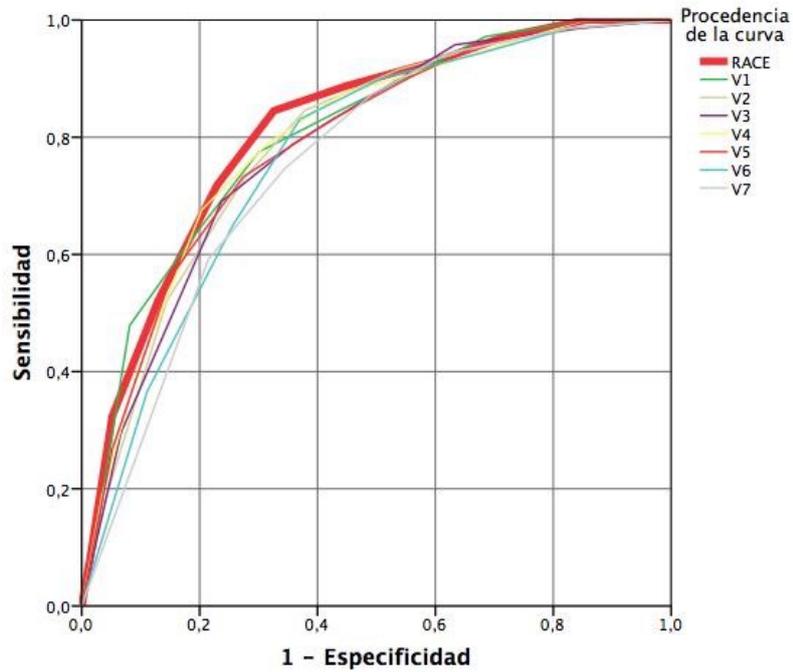


Tabla 36. Versiones simplificadas de la escala RACE

	RACE	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Paresia facial	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1
	2		2		2		2	
Paresia braquial	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2
Paresia crural	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2
Desviación oculocefálica	0	0	0	0				
	1	1	1	1				
Agnosia/afasia	0	0			0	0		
	1	1			1	1		
	2	2			2	2		

Con un punto de corte escogido para mantener una sensibilidad similar o superior a la de la escala original ($\geq 85\%$), la especificidad y el número de pacientes correctamente clasificados fue significativamente inferior en todas las versiones simplificadas. Simplificar la puntuación de «paresia facial» en 0 (ausente) o 1 (presente) se asoció con una reducción de un 9 % en la proporción de pacientes correctamente clasificados. Eliminar el ítem «desviación oculocefálica» también se asoció con una reducción de un 9 % en el porcentaje de pacientes clasificados correctamente. Omitir el ítem «afasia/agnosia», eliminando o no el ítem «desviación oculocefálica», tuvo un impacto menor, reduciendo en un 4.5 % la proporción de pacientes correctamente clasificados (**Tabla 37**).

Las versiones simplificadas que más se acercaron a la capacidad predictiva de la escala original fueron la V2 (paresia facial, paresia braquial, paresia crural, desviación oculocefálica) con un porcentaje de pacientes bien clasificados un 4.5 % menor, y la versión V6 (paresia facial, paresia braquial, paresia crural) con un porcentaje de pacientes bien clasificados un 4.2 % menor. Ambas versiones mantuvieron una sensibilidad similar pero una especificidad menor y, por lo tanto, un número de falsos positivos mayor.

Tabla 37. Comparación entre la escala RACE y sus versiones simplificadas

		RACE	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
ABC		0.82	0.81	0.79	0.78	0.80	0.79	0.77	0.76
Punto de corte		≥ 5	≥ 4	≥ 4	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 3
Sensibilidad	Estimación (%)	84.9	84.5	84.5	88.7	87.3	83.1	83.1	87.3
	Diferencia con RACE (%)	-	-0.4	-0.4	3.8	2.4	-1.8	-1.8	2.4
	p	-	1.00	1.00	0.37	0.62	1.00	1.00	0.62
Especificidad	Estimación (%)	67.9	56.3	62.2	48.1	55.9	57.4	63.0	50.7
	Diferencia con RACE (%)	-	-11.6	-5.6	-19.7	-11.9	-10.4	-4.9	-17.1
	p	-	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00
Clasificados correctamente	Estimación (%)	71.4	62.2	66.9	56.6	62.5	62.8	67.2	58.4
	Diferencia con RACE (%)	-	-9.2	-4.5	-14.8	-8.9	-8.6	-4.2	-13.0
	p	-	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00

5. Discusión

5. Discusión

5.1. Comentario general

En primer lugar, los resultados de esta tesis confirman que la escala RACE es una herramienta clínica capaz de identificar en el ámbito prehospitalario a los pacientes con la oclusión de un gran vaso y la necesidad de recibir una trombectomía mecánica. Afianzan, además, el uso de la escala RACE original, con todos los ítems, porque ofrece una mayor precisión en la identificación de los pacientes con una OAGV que las versiones simplificadas. Demuestran, también, que la escala RACE puede implementarse con éxito en un sistema autonómico de CI como el catalán, que involucra a casi 3 000 profesionales del SEM.

En segundo lugar, estos resultados resaltan las diferencias territoriales que existen en el tratamiento y en el pronóstico de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo por una OAGV, confirmando que en Cataluña los pacientes que viven lejos de un CTI acceden menos a la trombectomía mecánica y evolucionan peor. Se abre un debate sobre las posibles soluciones a esta falta de equidad, como serían la apertura de nuevos centros de ictus con la capacidad para realizar procedimientos endovasculares o la organización de nuevos circuitos que permitieran el traslado directo a un CTI de aquellos pacientes seleccionados a nivel prehospitalario.

5.2. Implementación y validación de la escala RACE

Tras su implementación en el protocolo de atención urgente al ictus agudo en Cataluña, la escala RACE ha vuelto a demostrar su capacidad para identificar en el entorno prehospitalario a los pacientes con un ictus isquémico agudo por una OAGV. Con un ABC de 0.78, una sensibilidad del 84.5 % y una especificidad del 60.1 % para una puntuación prehospitalaria ≥ 5 , ofrece unos resultados superponibles a los obtenidos en el estudio piloto que se realizó en la región sanitaria del Barcelonés Norte y Maresme, donde mostró un ABC de 0.82, una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 68 % para el mismo punto de corte ¹²¹. También ha demostrado su capacidad para identificar en el ámbito prehospitalario a los pacientes tributarios de una trombectomía mecánica, siendo capaz de identificar al 74.7 % de los casos que acaban recibiendo este tratamiento. Además, se correlaciona bien con la NIHSS ($r = 0.71$), por lo que su implementación en

Cataluña ha significado una mejora cualitativa en la cadena de atención urgente al ictus agudo, dado que añade una información muy valiosa y fiable sobre la gravedad del paciente antes de que llegue al hospital receptor.

Hay otras dos escalas clínicas que también se han validado de forma prospectiva y prehospitalaria: la LAMS y la CPSSS ^{120, 124}. Sin embargo, ambas han sido validadas en series cortas (n = 94 y 58, respectivamente) y a nivel local. La escala RACE es la primera herramienta clínica que se valida de forma prospectiva y prehospitalaria en una cohorte tan extensa de pacientes (n = 1 533) y tras ser incluida en un sistema autonómico de CI.

La escala RACE se implementó en el protocolo de atención urgente al ictus agudo en Cataluña en septiembre de 2014, tras un programa de formación *online* que en menos de 6 meses llegó a casi 3 000 profesionales del SEM. Desde entonces se han realizado ediciones periódicas del curso *online* y la escala RACE se ha utilizado en un número cada vez mayor de pacientes. Desde el segundo semestre de 2017, más del 90 % de las activaciones del CI son valoradas con la escala RACE, habiéndose alcanzando casi la totalidad (97.8 %) durante el primer trimestre de 2018. Esta experiencia demuestra que la organización de circuitos de traslado directo de casos seleccionados a un CTI en base a su puntuación prehospitalaria en una escala clínica es factible y permite identificar a la gran mayoría de los pacientes con un ictus isquémico agudo por una OAGV.

La escala RACE no se está utilizando sólo en Cataluña. En otros países también se ha incorporado en la valoración prehospitalaria de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus agudo. En el sur de Florida, por ejemplo, ha demostrado ser capaz de clasificar correctamente al 71 % de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus agudo, y de reducir en 23 minutos el tiempo medio entre la llegada del paciente al hospital y el inicio de la trombectomía mecánica cuando los TTS advierten al CTI de que el paciente que transportan tiene una puntuación ≥ 5 ¹⁴⁴. En el noroeste de Ohio, la escala RACE ya se está utilizando para determinar si el paciente debe trasladarse directamente a un CTI ¹⁴⁵.

5.3. Escala RACE: una herramienta clínica de uso prehospitalario

En los últimos años se han desarrollado diferentes herramientas clínicas que pretenden identificar en el ámbito prehospitalario a los pacientes con un ictus isquémico agudo y una OAGV (**Anexo 2**).

La escala clínica ideal debe cumplir las siguientes características:

- a) **Validación prospectiva y prehospitalaria:** Debe estar validada por profesionales del SEM en una cohorte de pacientes con la sospecha clínica de un ictus agudo que incluya ictus hemorrágicos y *stroke mimics*.
- b) **Alta capacidad predictiva:** Debe tener una sensibilidad $\geq 80\%$ y un VPP $\geq 50\%$ para determinar la presencia de una OAGV.
- c) **Simplicidad:** Debe ser sencilla. Las respuestas binarias son más fáciles de puntuar que los grados de severidad.
- d) **Buena correlación interobservador.**

A continuación, se discute la adecuación de la escala RACE a cada uno de estos aspectos.

5.3.1. Validación prospectiva y prehospitalaria

Recientemente, Smith *et al.* han publicado una revisión sistemática y un metaanálisis que incluye 36 estudios con información sobre 34 herramientas clínicas para la identificación prehospitalaria de pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo por una OAGV ¹³⁰. Los autores destacan que la mayoría de los estudios se han realizado en cohortes hospitalarias de pacientes seleccionados (por ejemplo, pacientes con un ictus isquémico) y que, por lo tanto, los resultados no se pueden generalizar. La escala clínica ideal debe estar validada de forma prospectiva a nivel prehospitalario en una cohorte de pacientes que incluya todo el espectro de casos que generan la sospecha clínica de un ictus agudo. Es decir, pacientes con ictus isquémicos, AIT, ictus hemorrágicos y *stroke mimics*.

Sólo la escala RACE, la LAMS y la CPSSS se han validado en las condiciones ideales. Hace pocos meses, Zhao *et al.* realizaron un estudio donde se les solicitaba a los TTS que evaluaran a los pacientes que trasladaban a un CTI desde la vía pública (con la sospecha de un ictus agudo) o desde otro centro hospitalario (con la intención de tratar por vía endovascular) mediante un formulario a partir del cual se podía inferir, *a posteriori*, la puntuación de una herramienta clínica nueva (ACT-FAST) y la de otras escalas clínicas publicadas previamente (RACE, LAMS y FAST-ED) ¹⁴⁶. La evaluación se realizaba en el

departamento de urgencias y con la ayuda de neurólogos vasculares. No se trata, por lo tanto, de un verdadero estudio prospectivo y prehospitalario.

La validación prospectiva en el ámbito prehospitalario y en una cohorte extensa de pacientes con la sospecha clínica de un ictus agudo es uno de los puntos más fuertes de la escala RACE. Los resultados de esta tesis demuestran su validez y respaldan su utilidad en un sistema autonómico de CI.

5.3.2. Alta capacidad predictiva

Entre las escalas clínicas que se han publicado hasta el momento, las más utilizadas y mejor validadas son la escala RACE, la LAMS, la CPSSS y la NIHSS. Su capacidad para identificar la presencia de una OAGV no difiere demasiado, estando el ABC alrededor del 0.70-0.80 para todas ellas. Los estudios de revisión no evidencian la superioridad de una sobre las otras, y concluyen que ninguna puede identificar la presencia de una OAGV con alta sensibilidad y especificidad. Además, todas ofrecen un VPP relativamente bajo, entre el 35-50 %, lo que significa que incluyen un alto porcentaje de falsos positivos.

Los resultados de esta tesis van en la misma dirección. La escala RACE tiene una sensibilidad alta (del 85 % si se consideran solamente las oclusiones más proximales y del 79 % si se incluyen también las oclusiones del segmento M2 de la ACM), pero un VPP relativamente bajo, inferior al 50 % considerado ideal (del 35 % si se consideran solamente las oclusiones más proximales y del 42 % si se incluyen también las oclusiones del segmento M2 de la ACM).

Estos datos demuestran la necesidad de continuar trabajando en el desarrollo o en la combinación de herramientas prehospitalarias que resulten más precisas, mejorando especialmente la capacidad para discernir entre los ictus isquémicos y los ictus hemorrágicos, pues la mayoría de los falsos positivos (el 45 % en la población de estudio) son hemorragias intracraneales.

5.3.3. Simplicidad

La escala RACE ha sido considerada una herramienta clínica demasiado compleja por algunos autores.

La escala clínica ideal debe buscar el equilibrio entre un uso sencillo y un diseño riguroso. En primer lugar, y a diferencia de otras, la escala RACE se diseñó mediante un estudio estadístico sistemático, escogiendo los ítems de la NIHSS que mostraban una correlación mayor con la presencia de una OAGV. Existen escalas más simples, con menos ítems, con ítems más sencillos y/o con puntuaciones binarias. Por ejemplo la PASS, que evalúa únicamente el nivel de conciencia (0-1), la desviación de la mirada (0-1) y el déficit motor en la extremidad superior (0-1). O la LAMS, que sólo valora aspectos motores. Parece lógico pensar que su especificidad para identificar a pacientes con una OAGV sea menor, pues no incluyen ítems que valoren funciones corticales.

En esta tesis se demuestra que la capacidad predictiva de las versiones simplificadas de la escala RACE es menor. Eliminar los dos ítems corticales («desviación oculocefálica» y «afasia/agnosia») supone reducir la capacidad para predecir la presencia de una OAGV (ABC de 0.76-0.77 frente a ABC de 0.82), con una disminución del 5-17 % en la especificidad y una reducción del 4-13 % en la tasa de pacientes correctamente clasificados con respecto a la escala RACE original. Otras modificaciones de la versión original, como eliminar solo uno de los dos ítems corticales, o simplificar la puntuación del ítem «paresia facial», también generan un descenso en su capacidad predictiva.

En segundo lugar, la escala RACE se ha implementado en Cataluña de manera plena y satisfactoria. Durante el programa de formación se realizaron encuestas de satisfacción, y el 82 % de los alumnos consideró que la escala RACE era sencilla y útil. Desde mediados de 2017, los profesionales del SEM valoran con la escala RACE a más del 90 % de los pacientes por los que activan el CI, y la correlación entre la puntuación prehospitalaria en la escala RACE y la puntuación hospitalaria en la NIHSS se ha mantenido alta. Además, la escala RACE se ha implementado en otras regiones de otros países, demostrando ser útil también en sus protocolos de atención prehospitalaria al ictus agudo. Estos datos sugieren que, con un sistema adecuado de formación continuada, la escala RACE es fácil de aprender y de aplicar.

5.3.4. Buena correlación interobservador

Hay pocos datos disponibles sobre la correlación entre diferentes observadores para las distintas escalas clínicas publicadas. El estudio de Zhao *et al.* ofrece datos sobre la concordancia entre profesionales del SEM y neurólogos vasculares, y la escala RACE mues-

tra una correlación interobservador aceptable, similar a la de otras escalas ($\kappa = 0.48$ para la escala RACE, 0.50 para la LAMS, 0.45 para la escala FAST-ED) ¹⁴⁶.

Esta es una línea de investigación de nuestro grupo de trabajo. Actualmente disponemos de una beca del Instituto de Salud Carlos III (PI16/01849) con la que pretendemos, entre otros objetivos, estudiar la validez interobservador e intraobservador de la escala RACE. La primera, comparando la puntuación de los profesionales del SEM con la puntuación de un neurólogo vascular que evalúa al paciente en el mismo momento a través de un sistema de telemedicina. La segunda, comparando la puntuación de un mismo observador en diferentes momentos mediante grabaciones de los pacientes.

5.4. Optimización de la escala RACE

Más allá del diseño apropiado de una escala clínica, hay medidas que pueden mejorar la selección prehospitalaria de los pacientes con una OAGV.

Las unidades de ictus móviles, en las que se puede realizar una TC craneal y una angio-TC intracraneal para establecer el diagnóstico del paciente, parecen aumentar la tasa de fibrinólisis intravenosa y reducir el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento con rt-PA ¹⁴¹. Permiten identificar a nivel prehospitalario a los pacientes con una OAGV con una sensibilidad y una especificidad máximas, y trasladarlos directamente al CTI más cercano mientras se les administra la fibrinólisis intravenosa. Sin embargo, el coste de estas ambulancias es muy alto, y aún no han demostrado ser una alternativa eficaz y coste-efectiva.

El uso de sistemas de telemedicina en las ambulancias del SEM para que la valoración del paciente esté asistida en la distancia por un neurólogo vascular puede aumentar la sensibilidad de la escala RACE, permitiendo asegurar la puntuación y excluir algunos *stroke mimics*. En ese sentido, hay experiencias positivas llevadas a cabo en unidades móviles de ictus, que demuestran que el uso de la telemedicina es tan rápido y fiable como la presencia de un neurólogo vascular en la propia ambulancia ^{147, 148}.

Añadir la determinación de biomarcadores séricos y/o de datos clínicos a la evaluación prehospitalaria con la escala RACE de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus agudo también puede mejorar su sensibilidad y especificidad. La GFAP, por ejemplo, ha demostrado de forma consistente su capacidad para discriminar los ictus hemorrágicos

del resto ¹³⁶. Además, algunos datos clínicos como el ritmo cardiaco, la tensión arterial, el nivel de consciencia, la cefalea, las náuseas, los vómitos, el tratamiento con fármacos anticoagulantes, etc. también pueden ser relevantes. En ese sentido, Goioia *et al.* han demostrado que la tensión arterial media prehospitalaria es superior en los pacientes con un ictus agudo (155.6 mmHg, IC del 95 %: 153.4-157.9 mmHg) que en los pacientes con un *stroke mimic* (146.1 mmHg, IC del 95 %: 142.5-148.6 mm Hg; $p < 0.001$), y superior en los ictus hemorrágicos (172.3 mm Hg, IC del 95 %: 165.1-179.7 mm Hg) que en los ictus isquémicos (154.7 mm Hg, IC del 95 %: 152.3-157.0 mm Hg; $p < 0.001$) ¹⁴⁹.

Esta es otra línea de investigación de nuestro grupo de trabajo. Con la ayuda de la beca del Instituto de Salud Carlos III (PI16/01849) queremos, además de lo expuesto previamente, determinar si una valoración conjunta de una serie de datos clínicos (incluyendo la puntuación en la escala RACE, pero también la presión arterial, el tratamiento anticoagulante, etc.) mejora la identificación prehospitalaria de los pacientes con ictus isquémico agudo por una OAGV, discriminándolos de los pacientes con un ictus hemorrágico.

5.5. Puntos de corte de la escala RACE

Seleccionar un punto de corte en una escala clínica implica aceptar un número determinado de falsos positivos y de falsos negativos.

En el ictus agudo, un modelo de selección prehospitalaria de los pacientes para su traslado directo a un CTI requiere una herramienta de identificación sensible (que escoja el mayor número posible de pacientes con una OAGV) y específica (que discrimine el mayor número posible de pacientes sin una OAGV). El VPP es un buen indicador de la eficacia real de una prueba diagnóstica, pues traduce la probabilidad de padecer una enfermedad (en este caso, una OAGV) cuando el resultado es positivo (en este caso, una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE).

Como se ha discutido previamente, ninguna de las escalas clínicas publicadas hasta el momento es lo suficientemente precisa, por lo que es necesario buscar un equilibrio entre el número de falsos negativos y el de falsos positivos. El ictus isquémico agudo por una OAGV es una patología grave, donde el tratamiento cambia radicalmente el pronóstico. Por tanto, interesa un punto de corte que sea muy sensible e identifique el mayor número posible de pacientes con una OAGV, aunque sea menos específico y suponga un mayor número de falsos positivos. Una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE cumple

con ese objetivo, identificando al 84.5 % de los pacientes con una OAGV pero asumiendo que un 65.2 % de los pacientes seleccionados no la tienen. Si se considera la oclusión del segmento M2 de la ACM como una OAGV, el porcentaje de falsos positivos disminuye al 58.2 %.

Este planteamiento, no obstante, puede alterarse en función de las características y de las necesidades de cada región sanitaria. En áreas alejadas de un CTI, donde el tiempo de traslado entre hospitales puede ser largo, se podrían establecer un punto de corte mayor para reducir el número de pacientes sin una OAGV que se traslada, aunque sería en detrimento de una menor sensibilidad. Por ejemplo, un punto de corte ≥ 7 permitiría reducir a un 56.7 % el número de los llamados «traslados fútiles», pero sólo identificaría al 52.4 % de los pacientes con una OAGV. En cambio, en áreas cercanas a un CTI, donde el tiempo de traslado entre hospitales es menor, un punto de corte ≥ 4 permitiría identificar casi a la totalidad de los pacientes con una OAGV (91.3 %), asumiendo que el 69.2 % serían falsos positivos. Dada la relativa facilidad del traslado en estos casos, se podría plantear que estos pacientes fueran estudiados a su llegada al CTI y, en caso de no tener criterios de tratamiento mediante trombectomía mecánica, o después de ser tratados, fueran devueltos al centro de ictus remitente, en una estrategia que se ha llamado *drip and ship and ship back* ¹⁵⁰.

5.5.1. Falsos positivos (*overtriage*)

En la población de estudio hubo un 31.8 % (488/1 533) de falsos positivos. Es decir, pacientes con una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE pero sin una OAGV. En un circuito de traslado tipo *mothership*, estos pacientes habrían sido trasladados directamente a un CTI y habrían sido considerados traslados fútiles.

Sin embargo, casi la mitad (44.9 %) de los pacientes clasificados como falsos positivos fueron ictus hemorrágicos. Los ictus hemorrágicos, aunque son menos frecuentes, son más graves y tienen peor pronóstico, y en muchas ocasiones requieren cuidados y tratamientos propios de un CTI. Las hemorragias subaracnoideas requieren de técnicas endovasculares para su diagnóstico y, en muchas ocasiones, para su tratamiento. Cuando se tratan quirúrgicamente, es recomendable que sea en centros con un alto volumen de pacientes y con neurocirujanos expertos en patología vascular. Las hemorragias intraparenquimatosas, en ocasiones, también requieren de tratamiento quirúrgico. McKinney *et al.* han demostrado recientemente que los pacientes con un ictus hemorrágico que lle-

gan inicialmente a un CTI tienen más probabilidades de recibir tratamiento quirúrgico y endovascular, y de estar vivos a los 90 días, en comparación con los pacientes que llegan inicialmente a otro tipo de hospital ⁹⁵. Por tanto, estos pacientes clasificados como falsos positivos, no deberían considerarse necesariamente traslados fútiles, pues pueden beneficiarse de su asistencia en un CTI.

Por otra parte, el 12.3 % de los pacientes clasificados como falsos positivos fueron ictus isquémicos con una oclusión arterial no clasificada como una OAGV, pero que asentaba sobre una arteria de gran calibre, la mayoría en el segmento M2 de la ACM. Los pacientes con oclusiones en la ACM-M2 también pueden beneficiarse de una trombectomía mecánica, especialmente si presentan una sintomatología moderada o severa. Aunque no se ha podido demostrar el beneficio del tratamiento endovascular en este grupo de pacientes en un análisis conjunto de los estudios randomizados, probablemente por el escaso número de pacientes incluidos con una oclusión a ese nivel, existen datos a favor del tratamiento ⁷⁴. En un trabajo reciente, Flores *et al.* estudiaron a 571 pacientes con un ictus isquémico agudo tratados por vía endovascular, entre los que el 11.4 % presentaba una oclusión en el segmento M2 de la ACM. La recanalización arterial se asoció con una mejoría clínica dramática (definida como una disminución de la puntuación en la NIHSS ≥ 10 puntos o una hasta una puntuación < 2 puntos a las 24-36 horas: 48 % frente a 14.8 %; $p = 0.02$), con una reducción en el tamaño del infarto cerebral (8 cc frente a 82 cc; $p = 0.01$) y con un pronóstico mejor (mRS ≤ 2 : 66.3 % frente a 30 %; $p = 0.03$), especialmente en los pacientes con puntuaciones iniciales > 8 puntos en la NIHSS ¹⁵¹.

Por lo tanto, si se consideran los pacientes con un ictus hemorrágico o con un ictus isquémico por una oclusión del segmento M2 de la ACM, dos terceras partes de los falsos positivos son casos que, en realidad, pueden beneficiarse de su traslado directo a un CTI.

5.5.2. Falsos negativos (*undertriage*)

En la población de estudio hubo sólo un 3.1 % (48/1 533) de falsos negativos. Es decir, pacientes con una puntuación prehospitalaria < 5 en la escala RACE pero con una OAGV. Este dato habla favorablemente del diseño y del punto de corte de la escala, que resulta muy sensible y minimiza el número de pacientes con una OAGV que no se detecta.

En este grupo de pacientes hay una discordancia entre la puntuación prehospitalaria en la escala RACE (mediana de 3) y la puntuación hospitalaria en la NHSS (mediana de 13).

El 56.3 % de los falsos negativos tuvo una puntuación ≤ 3 en la escala RACE mientras que el 58.3 % presentó una puntuación hospitalaria >12 en la NIHSS. Es probable que estos pacientes presentaran un empeoramiento clínico durante el traslado, y eso explique las discordancias entre las puntuaciones.

Al analizar el lugar donde asentaba la oclusión arterial en los falsos negativos se observó una mayor frecuencia de oclusiones en el tándem ACM-ACI (un 33 % de los falsos negativos), lo que podría explicar en parte las fluctuaciones clínicas durante las primeras horas de evolución.

En cualquier caso, este grupo de pacientes tuvo un pronóstico similar al de los verdaderos negativos, lo que sugiere que se trata de un grupo clínico con menor gravedad.

5.6. Tratamiento y pronóstico de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo por una OAGV

Los resultados de esta tesis ofrecen datos novedosos sobre el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo por una OAGV.

Los paciente valorados inicialmente en un HC-TI o en un CPI, en comparación con los pacientes atendidos directamente en un CTI, accedieron a la trombectomía mecánica con menor frecuencia y con mayor tiempo de evolución. Además, tuvieron un pronóstico peor. En concreto, mostraron casi 2.5 veces menos probabilidades de recibir una trombectomía mecánica y entre 1.3 veces (en los HC-TI) y 2.3 veces (en los CPI) menos posibilidades de tener un pronóstico favorable, comparados con los pacientes valorados directamente en un CTI.

El tiempo parece ser el motivo principal de las diferencias encontradas en la tasa de tratamiento endovascular y de pronóstico favorable. El hecho de que se haya observado una diferencia pronóstica mayor para los CPI que para los HC-TI con respecto a los CTI se puede explicar por los tiempos interhospitalarios, y no parece estar en relación con la infraestructura del hospital ni con los tiempos intrahospitalarios. No hubo diferencias significativas en el tiempo entre la llegada y la salida del primer hospital, pero sí en el tiempo entre la llegada al primer hospital y la llegada al CTI, que fue 37 minutos menor en los pacientes atendidos inicialmente en un HC-TI que en los pacientes valorados inicialmente en un CPI.

El impacto del tiempo en el acceso a la trombectomía mecánica y en el pronóstico de los pacientes se hace más evidente cuando los comparamos en función del tiempo de traslado entre el hospital receptor y el CTI de referencia. Así, los pacientes que fueron atendidos directamente en un CTI tuvieron entre 2 y 3 veces más probabilidades de recibir una trombectomía mecánica que los pacientes valorados inicialmente en un hospital situado a >30 minutos del CTI de referencia. Además, los pacientes que fueron atendidos directamente en un CTI tuvieron casi 2.5 veces más posibilidades de presentar un pronóstico favorable que los pacientes valorados inicialmente en un hospital situado a >30 minutos del CTI de referencia. Este hallazgo puede explicarse por la menor tasa de trombectomía mecánica en los hospitales alejados, y por unos tiempos desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento revascularizador y hasta la recanalización arterial más prolongados, con diferencias de casi 2 horas para los centros localizados a 30-60 minutos y de casi 3 horas para los centros localizados a >60 minutos.

Estos resultados demuestran la falta de equidad en el acceso a uno de los tratamientos que mayor beneficio ha demostrado en Medicina, con un número de pacientes necesario a tratar de 2-3 en comparación con el mejor tratamiento médico.

En este mismo sentido, varios estudios no controlados han analizado las diferencias en el pronóstico de los pacientes tratados con trombectomía mecánica según si fueron atendidos directamente en un CTI (modelo *mothership*) o trasladados desde un centro de ictus no-terciario (modelo *drip and ship*), mostrando en general un beneficio mayor en el primer escenario ^{105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112}. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado en poblaciones seleccionadas que recibieron tratamiento endovascular, y sin tener en cuenta los pacientes que habían sido desestimados en ambos grupos. Los resultados de esta tesis ofrecen datos poblacionales, del conjunto de pacientes potencialmente candidatos al tratamiento endovascular, por lo que su interpretación puede tener mayor importancia en la planificación sanitaria territorial.

Una opción para mejorar esta situación sería dotar a otros centros hospitalarios de la infraestructura y del personal necesario para realizar procedimientos endovasculares. En la actualidad, los seis CTI de Cataluña están dentro del área metropolitana de Barcelona. Este modelo centralizado deja con una cobertura que se ha demostrado insuficiente a las poblaciones alejadas de esa región. La presencia de nuevos CTI en zonas estratégicas de la geografía catalana podría mejorar el acceso a la trombectomía mecánica de todos los pacientes. Aunque es posible que esta opción se vaya implementando progresiva-

mente, es necesario disponer de los recursos técnicos y de especialistas con una formación reglada en neurointervencionismo, así como una casuística suficiente para asegurar su entrenamiento continuado. Aún así, existen muchas áreas rurales, alejadas y con una baja densidad de población, en las que su acceso a un CTI continuaría siendo menor.

Otra opción sería organizar nuevos circuitos de traslado de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo y una OAGV. En contraposición al modelo *drip and ship*, donde el paciente es derivado al centro de ictus más cercano para ser tratado con fibrinólisis intravenosa lo antes posible, se ha propuesto el modelo *mothership*, donde el paciente es trasladado al CTI más cercano para ser tratado mediante una trombectomía mecánica lo antes posible, si la precisa.

También se ha propuesto otro modelo de traslado, llamado *drip and drive*, donde el paciente es derivado al CPI más cercano para administrarle el rt-PA intravenoso lo antes posible, mientras un neurorradiólogo intervencionista se dirige a dicho hospital por si el paciente requiere, además, una trombectomía mecánica. Recientemente, Brekenfeld *et al.* han demostrado que el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de la trombectomía mecánica puede ser hasta 208 minutos inferior en el grupo de pacientes tratados según este modelo ¹⁵².

5.7. Nuevos circuitos de traslado del CI: el modelo *mothership*

Una forma de paliar la disparidad geográfica en el acceso al tratamiento endovascular es organizar circuitos de traslado directo a un CTI en base a la puntuación prehospitalaria en una escala clínica.

Entre los pacientes con una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE que llegaron directamente a un CTI, 1 de cada 4 (26.2 %) recibió una trombectomía mecánica. En cambio, entre los que llegaron inicialmente a un hospital situado a >30 minutos del CTI de referencia, sólo 1 de cada 9 (11.7 %) accedió al tratamiento endovascular. Derivar directamente a un CTI a los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo por una OAGV puede reducir esa gran diferencia. También puede disminuir el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio del procedimiento endovascular, lo que, en conjunto podría tener un gran impacto sobre el pronóstico funcional del grupo de pacientes candidatos a una trombectomía mecánica.

A la hora de establecer un circuito de traslado directo al CTI de referencia en base a la puntuación prehospitalaria en una escala clínica, hay que tener en cuenta algunas consideraciones. En primer lugar, estas escalas no son 100 % sensibles. En la población de estudio, aproximadamente 1 de cada 6 (15.5 %) pacientes con una OAGV no fue identificado correctamente. De estos pacientes, el 41.7 % fue trasladado a un centro de ictus sin capacidad para realizar procedimientos endovasculares. Se trató, no obstante, de un grupo de pacientes pequeño que tuvo un pronóstico funcional mejor que el resto de pacientes con una OAGV y similar al de los pacientes sin una OAGV. Parece, por lo tanto, que el número de pacientes con una OAGV que no se beneficiaría del traslado directo a un CTI con este método de selección prehospitalaria sería pequeño, y que la repercusión sobre su pronóstico funcional no sería grave.

En segundo lugar, las escalas clínicas tampoco son 100 % específicas. Considerando un punto de corte ≥ 5 , el 35 % de los pacientes tienen una OAGV y son potencialmente candidatos a una trombectomía mecánica, pero el resto son pacientes con otros diagnósticos: el 29 % son ictus hemorrágicos, el 27.5 % son ictus isquémicos sin una OAGV y el 8.5 % son *stroke mimics*. Hay que considerar, por lo tanto, los posibles riesgos y perjuicios del traslado directo de estos pacientes.

No hay datos concluyentes en la literatura sobre cuál es el circuito de traslado más efectivo, si el modelo *drip and ship* o el modelo *mothership*. El primero prioriza el acceso a la fibrinólisis intravenosa, mientras que el segundo prioriza el acceso a la trombectomía mecánica. A continuación se discuten los pros y los contras del modelo *mothership*.

5.7.1. Ictus hemorrágicos

En total, 1 de cada 3 pacientes con una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE tuvo una hemorragia intracraneal. En estos casos, el traslado directo a un CTI supone el beneficio de tener un acceso precoz a recursos como la monitorización intensiva o el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en traslados prolongados, conlleva el riesgo de sufrir un deterioro neurológico durante el traslado, en una situación que puede dificultar la estabilización clínica del paciente.

5.7.2. Aumento del tiempo hasta la fibrinólisis intravenosa

Una posible consecuencia negativa del traslado directo a un CTI es el retraso en la fibrinólisis intravenosa de aquellos pacientes con un ictus isquémico agudo pero sin una OAGV. Estos pacientes no se benefician de la llegada precoz a un CTI porque no son candidatos potenciales a una trombectomía mecánica y pueden, incluso, quedar fuera de la ventana terapéutica del rt-PA intravenoso. Sin embargo, en la población de estudio, solo un 10 % de los pacientes con una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE que fueron valorados inicialmente en un centro de ictus no-terciario eran pacientes con un ictus isquémico agudo pero sin una OAGV. Además, hay que considerar que el incremento en el tiempo de traslado puede verse parcialmente compensado por el menor tiempo puerta-aguja de los CTI.

Por otra parte, aunque el beneficio del rt-PA intravenoso en pacientes con una OAGV es limitado, se ha descrito hasta un 20 % de recanalización arterial ⁵⁷. El traslado directo a un CTI prioriza la trombectomía mecánica y podría significar la pérdida de una oportunidad de tratamiento y recanalización con rt-PA. En este sentido, no existen datos concluyentes sobre si el tratamiento directo con trombectomía mecánica ofrece el mismo beneficio que el tratamiento con rt-PA y (posteriormente) trombectomía mecánica. Un metaanálisis reciente demuestra que los pacientes tratados con fibrinólisis intravenosa seguida por trombectomía mecánica tienen un pronóstico funcional mejor, menor mortalidad y mayor recanalización arterial ¹⁵³. No obstante, los pacientes incluidos en esos estudios no se randomizaron para el tratamiento con rt-PA, y los pacientes que fueron tratados sólo con trombectomía mecánica tenían alguna contraindicación para la fibrinólisis intravenosa que pudo afectar a su pronóstico. Además, otro estudio también reciente ha mostrado, en un análisis de casos pareados donde se han comparado 40 pacientes tratados con rt-PA y trombectomía mecánica y 40 pacientes tratados sólo con trombectomía mecánica (pero que podrían haber sido tratados con rt-PA previamente), que no hay diferencias significativas en el pronóstico de ambos grupos ¹⁵⁴. Por lo tanto, y a la espera de ensayos clínicos randomizados, no hay una evidencia clara de que la fibrinólisis intravenosa seguida de la trombectomía mecánica sea una estrategia mejor que la trombectomía mecánica directa en los pacientes con una OAGV.

5.7.3. Reducción del tiempo hasta la trombectomía mecánica

El acceso directo a un CTI permitiría reducir notablemente los tiempos desde el inicio de los síntomas hasta la trombectomía mecánica y hasta la recanalización arterial. El tiempo hasta la recanalización arterial ha sido, de forma consistente, el factor independiente que más se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes, de manera que por cada 60 minutos de retraso, se reduce la probabilidad de buen pronóstico en un 5 % ⁸². Según los datos de esta tesis, un circuito de traslado directo a un CTI podría reducir el tiempo hasta el tratamiento endovascular y la recanalización arterial en hasta 2 horas.

5.7.4. Repercusión en los recursos de transporte del SEM y en la carga de trabajo de los CTI

Para valorar los beneficios de un circuito de traslado también hay que tener en cuenta su efecto sobre la utilización de los recursos sanitarios. Por ejemplo, hay que considerar el número de activaciones y de traslados realizados por las unidades móviles del SEM o la saturación de los servicios de urgencias y de las unidades de ictus de los CTI.

En el período de estudio (9 meses) un total de 423 pacientes con una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE llegaron inicialmente a un centro de ictus no-terciario, y 1 de cada 4 casos requirió un traslado secundario al CTI de referencia. Si todos hubieran sido trasladado directamente a uno de los cuatro CTI que reciben pacientes de otros hospitales, hubiera supuesto la asistencia a casi 12 pacientes más al mes en cada uno de estos centros. Los modelos de traslado tipo *drip and ship and ship back*, donde el paciente vuelve al centro hospitalario que lo remite tras ser estudiado y/o tratado, pueden ayudar a aliviar el aumento en la carga de trabajo que suponga derivar a todos los pacientes con la sospecha de una OAGV a un CTI.

En general, podríamos pensar que los posibles perjuicios del traslado directo a un CTI de todos los pacientes con una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE pueden verse compensados por un acceso precoz y superior a la trombectomía mecánica. Sin embargo, los datos de esta tesis se basan en un estudio observacional no controlado en el que se comparan diferentes grupos de pacientes que son atendidos y tratados en base al circuito actual del código ictus en Cataluña. Es necesario disponer de información basada en ensayos clínicos randomizados que comparen los distintos modelos de traslado.

En ese sentido, el ensayo clínico RACECAT (NCT 02795962), actualmente en marcha en Cataluña, pretende evaluar si en los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo por una OAGV el traslado directo al CTI de referencia (modelo *mothership*) en comparación con el traslado inicial al centro de ictus más cercano (modelo *drip and ship*) ofrece un pronóstico mejor ¹³³.

5.8. Limitaciones

La presente tesis tiene varias limitaciones.

Para el estudio de validación, de las 2 378 activaciones del CI se excluyeron tanto los casos sin puntuación en la escala RACE (n = 556) como los casos con un ictus isquémico pero sin un estudio vascular (n = 289). Estos pacientes presentaron puntuaciones más bajas en la NIHSS, y su inclusión en el análisis definitivo podría haber variado los resultados obtenidos.

En el análisis del acceso al tratamiento endovascular de los pacientes, hay que tener en cuenta que no se dispone de las causas por las que se desestimó el tratamiento mediante la trombectomía mecánica. Cabe pensar que la causa principal fuera el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al CTI, ya fuera por ser superior a la ventana terapéutica de la trombectomía mecánica, o porque el infarto cerebral ya estaba establecido. Otro motivo podría ser la recanalización arterial con la fibrinólisis intravenosa, aunque según la literatura, en los pacientes con una OAGV ocurre sólo en un 20 % de los casos ⁵⁷. Además, del total de pacientes con un ictus isquémico y una puntuación prehospitalaria ≥ 5 en la escala RACE que fueron atendidos en un centro de ictus no-terciario, en el 30.6 % no se realizó un estudio vascular para determinar la presencia de una OAGV. Es posible que el menor acceso al tratamiento endovascular de los pacientes atendidos en estos centros también esté en relación con una menor detección de la presencia de una OAGV.

En el análisis del pronóstico funcional de los pacientes, hay que tener en cuenta que sólo se dispone de la situación funcional del 50 % de la población de estudio. El seguimiento clínico se realizó de forma centralizada, por personal propio del *Pla Director de la Malaltia Vascular Cerebral*, a través de una llamada telefónica. Es posible que los pacientes que no respondieron a la llamada telefónica fueran casos en una situación clínica peor.

6. Conclusiones

6. Conclusiones

a) Objetivo principal

- La escala RACE se ha implementado en el protocolo de atención urgente al ictus agudo de toda Cataluña.
- Permite identificar en el ámbito prehospitalario a los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo que tienen una oclusión arterial en un gran vaso y son candidatos a una trombectomía mecánica. Tiene una sensibilidad elevada y una especificidad moderada. Se correlaciona bien con la NIHSS.

b) Objetivo secundario (1)

- Hay diferencias significativas en el acceso al tratamiento endovascular y en el pronóstico funcional de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo por una OAGV:
 - Los pacientes valorados inicialmente en un centro no-terciario de ictus tienen 2.3 veces menos probabilidades de acceder al tratamiento endovascular que los pacientes atendidos directamente en un CTI.
 - Cuanto mayor es el tiempo de traslado, menores son las posibilidades de recuperación funcional. En comparación con los pacientes valorados inicialmente en un CTI, el riesgo de mal pronóstico es 2.3 veces mayor para los pacientes atendidos primero en centros no-terciarios de ictus localizados a 30-60 minutos del CTI de referencia y 2.4 veces mayor para los pacientes atendidos primero en centros no-terciarios de ictus localizados a >60 minutos del CTI de referencia.

c) Objetivo secundario (2)

- La escala RACE original, en comparación con las versiones simplificadas, ofrece mayor precisión en la identificación prehospitalaria de los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo por una OAGV.

7. Líneas de futuro

7. Líneas de futuro

En la actualidad están activas dos líneas de trabajo y/o investigación que dan continuidad al proyecto de investigación de esta tesis:

a) Ensayo clínico RACECAT (NCT02795962) - *Direct transfer to an endovascular center compared to transfer to the closest stroke center in acute stroke patients with suspected large vessel occlusion*: Es un ensayo clínico que pretende evaluar si el traslado al CTI de referencia en comparación con el traslado al centro de ictus no-terciario más cercano ofrece un pronóstico mejor a los pacientes con la sospecha clínica de un ictus isquémico agudo y una OAGV.

b) Beca FIS (PI16/1849) - Validación y mejora de la escala RACE para la identificación de los pacientes con un ictus agudo candidatos a tratamiento endovascular mediante un sistema de telemedicina prehospitalario: Se trata de un proyecto de investigación con diferentes objetivos:

- Refinar la identificación prehospitalaria de los pacientes con un ictus isquémico agudo por una OAGV, haciendo especial hincapié en la discriminación entre los ictus isquémicos y los ictus hemorrágicos. Se realiza una valoración conjunta de una batería de datos clínicos y de la puntuación en la escala RACE.
- Desarrollar e implementar un sistema de telemedicina que permita la conexión de los profesionales del SEM con un neurólogo vascular en toda Cataluña.
- Estudiar la validez interobservador e intraobservador de la escala RACE. Por una lado se compara la puntuación de profesionales del SEM con la puntuación de neurólogos vasculares. Ambos evalúan al paciente a la vez, los primeros *in situ* y los segundos a través de un sistema de telemedicina incorporado a la ambulancia. Por otro lado, se compara la puntuación de un mismo observador en diferentes momentos, mediante grabaciones de pacientes reales.
- Actualizar y ampliar el material formativo en relación con la escala RACE para facilitar su extensión a otros territorios nacionales e internacionales.

8. Bibliografía

8. Bibliografía

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, JJ Connors, 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): 2064-2089.
2. 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 Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease.** *Stroke.* 2009; 40 (6): 2276-2293.
3. Mackay J, Mensah GA. **The atlas of heart disease and stroke.** Ginebra: *World Health Organization*; 2004.
4. Feigin VL, Mensah GA, Norrving B, Murray C, Roth GA. **Atlas of the Global Burden of Stroke (1990-2013): The GBD 2013 Study.** *Neuroepidemiology.* 2015; 45 (3): 230-236.
5. Instituto Nacional de Estadística. **Defunciones según la causa de muerte. Año 2014.** Disponible en: <http://www.ine.es>
6. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas J, Calleja S, Castillo J, A. Dávalos, *et al.* **Plan de asistencia sanitaria al ICTUS II. 2010.** *Neurología.* 2011; 26 (7): 383-396.
7. Díaz-Guzmán J, Egidio JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C. **Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: The IBERICTUS Study.** *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34 (4): 272-281.
8. Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ. **Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of Central Spain.** *Neuroepidemiology.* 2008; 30 (4): 247-253.

9. Lopez-Bastida J, Oliva J, Worbes M, Perestelo L, Serrano-Aguilar P, Montón-Álvarez F. **Social and economic costs and health-related quality of life in stroke survivors in the Canary Islands, Spain.** *BMC Health Serv Res.* 2012; 12: 315.
10. Álvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Mar J, Gonzalez-Rojas N, *et al.* **Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain.** *Eur J Health Econ.* 2017; 18 (4): 449-458.
11. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, *et al.* **Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study.** *Lancet.* 2016; 388 (10046): 761-775.
12. Cinza-Sanjurjo S, Prieto-Díaz MA, Llisterri-Caro JL, Pallarés-Carratalá V, Barquilla-García A, Rodríguez-Padial L, *et al.* **Características basales y manejo clínico de los primeros 3.000 pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal).** *Semergen.* 2017; 43 (7): 493-500.
13. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, *et al.* **Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.** *Stroke.* 1993; 24 (1): 35-41.
14. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Alvarez-Sabín J. **Ictus. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos.** *Neurología.* 2002; 17 (supl 3): 3-12.
15. Netter FH, Craig JA, Perkins J, Hansen J, Koeppen BM. **Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology. Selections from the Netter Collection of Medical Illustrations.** *Icon Custom Communications;* 2004.
16. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. **Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction.** *Lancet.* 1991; 337 (8756): 1521-1526.
17. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, *et al.* **Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A re-**

- port of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999; 53 (1): 126-131.
18. Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, *et al*. **Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition.** *Stroke*. 2003; 34 (1): 134-137.
 19. Montaner J, Álvarez-Sabín J. **La escala de ictus del National Institutes of Health (NIHSS) y su adaptación al español.** *Neurología*. 2006; 21 (4): 192-202.
 20. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono ML, *et al*. **National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke.** *Stroke*. 2013; 44 (4): 1153-1157.
 21. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, *et al*. **NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke.** *Stroke*. 2005; 36 (10): 2121-2125.
 22. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, *et al*. **Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA.** *Stroke*. 2009; 40 (12): 3834-3840.
 23. Puetz V, Dzialowski I, Coutts SB, Hill MD, Krol A, O'Reilly C, *et al*. **Frequency and clinical course of stroke and transient ischemic attack patients with intracranial nonocclusive thrombus on computed tomographic angiography.** *Stroke*. 2009; 40 (1): 193-199.
 24. Dabus G, Linfante I. **The natural history of acute ischemic stroke due to intracranial large-vessel occlusion: what do we know?** *Tech Vasc Interv Radiol*. 2012; 15 (1): 2-4.
 25. Hernández-Pérez M, Pérez de la Ossa N, Aleu A, Millán M, Gomis M, Dorado L, *et al*. **Natural history of acute stroke due to occlusion of the middle cerebral artery and intracranial internal carotid artery.** *J Neuroimaging*. 2014; 24 (4): 354-358.

26. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB, *et al.* **Prognosis of untreated strokes due to anterior circulation proximal intracranial arterial occlusions detected by use of computed tomography angiography.** *JAMA Neurol.* 2014; 71 (2): 151-157.
27. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, *et al.* **Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study.** *Lancet Neurol.* 2009; 8 (8): 724-730.
28. Dias FA, Alessio-Alves FF, Castro-Afonso LH, Cougo PT, Barreira CMA, Camilo MR, *et al.* **Clinical outcomes of patients with acute basilar artery occlusion in Brazil: An observational study.** *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26 (10): 2191-2198.
29. Dávalos A, Castillo J, Martinez-Vila E. **Delay in neurological attention and stroke outcome.** *Stroke.* 1995; 26 (12): 2233-2237.
30. Alvarez-Sabín J, Ribó M, Masjuan J, Tejada JR, Quintana M. **Importancia de una atención neurológica especializada en el manejo intrahospitalario de pacientes con ictus.** *Neurología.* 2011; 26 (9): 510-517.
31. Aboderin I, Venables G. **Stroke management in Europe. Pan European Consensus Meeting on Stroke Management.** *J Intern Med.* 1996; 240 (4): 173-180.
32. Stroke Unit Trialists' Collaboration. **Organised inpatient (stroke unit) care for stroke.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (9): CD000197.
33. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. **Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke.** *N Engl J Med.* 1995; 333 (24): 1581-1587.
34. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, *et al.* **Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS).** *JAMA.* 1995; 274 (13): 1017-1025.

35. 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): 1245-1251.
36. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. **The rtPA (Alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g). Results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study.** *Stroke.* 2000; 31 (4): 811-816.
37. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. **Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: The ATLANTIS study: A randomized controlled trial.** *JAMA.* 1999; 282 (21): 2019-2026.
38. Steiner T, Bluhmki E, Kaste M, Toni D, Trouillas P, von Kummer R, *et al.* **The ECASS 3-hour cohort. Secondary analysis of ECASS data by time stratification.** *Cerebrovasc Dis.* 1998; 8 (4): 198-203.
39. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton S. **ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset.** *Stroke.* 2002; 33 (2): 493-495.
40. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, Von Kummer R, Broderick JP, *et al.* **Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials.** *Lancet.* 2004; 363 (9411): 768-774.
41. Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN, Saver JL. **Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale.** *Stroke.* 2009; 40 (6): 2079-2084.
42. 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): 275-282.

43. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, *et al.* **Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke.** *N Engl J Med.* 2008; 359 (13): 1317-1329.
44. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, 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.
45. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. **Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008.** *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25 (5): 457-507.
46. Alonso de Leciana M, Egado JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, *et al.* **Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo.** *Neurología.* 2014; 29 (2): 102-122.
47. 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): 508-517.
48. 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.
49. Nagakane Y, Christensen S, Brekenfeld C, Ma H, Churilov L, Parsons MW, *et al.* **EPITHET: Positive result after reanalysis using baseline diffusion-weighted imaging/perfusion-weighted imaging co-registration.** *Stroke.* 2011; 42 (1): 59-64.
50. 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): 1608-1614.

51. Ogata T, Christensen S, Nagakane Y, Ma H, Campbell BC, Churilov L, *et al.* **The effects of alteplase 3 to 6 hours after stroke in the EPITHET-DEFUSE combined dataset: post hoc case-control study.** *Stroke.* 2013; 44 (1): 87-93.
52. 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. [artículo en prensa].
53. Rimmele DL, Thomalla G. **Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option - an update.** *Front Neurol.* 2014; 5: 35.
54. Lui YW, Tang ER, Allmendinger AM, Spektor V. **Evaluation of CT perfusion in the setting of cerebral ischemia: patterns and pitfalls.** *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31 (9): 1552-1563.
55. Rha JH, Saver JL. **The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis.** *Stroke.* 2007; 38 (3): 967-973.
56. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, *et al.* **Site of arterial occlusion identified by transcranial doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke.** *Stroke.* 2007; 38 (3): 948-954.
57. 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): 2409-2412.
58. Bivard A, Huang X, Levi CR, Spratt N, Campbell BCV, Cheripelli BK, *et al.* **Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: Analysis of 2 trials.** *Neurology.* 2017; 89 (1): 62-67.
59. 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): 1573-1582.
60. Li X, Ling L, Li C, Ma Q. **Efficacy and safety of desmoteplase in acute ischemic stroke patients. A systematic review and meta-analysis.** *Medicine.* 2017; 96 (18): e6667.

61. Elmaraezy A, Abushouk AI, Saad S, Eltoomy M, Mahmoud O, Hassan HM, *et al.* **Desmoteplase for acute ischemic stroke: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials.** *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017; 16 (7): 789-799.
62. 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.
63. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, *et al.* **Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial.** *JAMA.* 1999; 282 (21): 2003-2011.
64. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, *et al.* **Endovascular treatment for acute ischemic stroke (SYNTHESIS).** *N Engl J Med.* 2013; 368 (10): 904-913.
65. 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 (IMS III).** *N Engl J Med.* 2013; 368 (10): 893-903.
66. 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 (MR RESCUE).** *N Engl J Med.* 2013; 368 (10): 914-923.
67. Qureshi AI, Abd-Allah F, Aleu A, Connors JJ, Hanel RA, Hassan AE, *et al.* **Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients: implications and interpretation of IMS III, MR RESCUE, and SYNTHESIS EXPANSION trials: A report from the Working Group of International Congress of Interventional Neurology.** *J Vasc Interv Neurol.* 2014; 7 (1): 56-75.
68. Gomis M, Dávalos A. **Recanalization and reperfusion therapies of acute ischemic stroke: what have we learned, what are the major research questions, and where are we headed?** *Front Neurol.* 2014; 5: 226.

69. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, *et al.* **A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke (MR CLEAN).** *N Engl J Med.* 2015; 372 (1): 11-20.
70. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, *et al.* **Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke (ESCAPE).** *N Engl J Med.* 2015; 372 (11): 1019-1030.
71. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, *et al.* **Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke (SWIFT PRIME).** *N Engl J Med.* 2015; 372 (24): 2285-2295.
72. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, *et al.* **Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection (EXTEND-IA).** *N Engl J Med.* 2015; 372 (11): 1009-1018.
73. 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 (REVASCAT).** *N Engl J Med.* 2015; 372 (24): 2296-2306.
74. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, 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): 1723-1731.
75. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, *et al.* **Safety and efficacy of Solitaire stent thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials.** *Stroke.* 2016; 47 (3): 798-806.
76. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, *et al.* **Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone (THERAPY).** *Stroke.* 2016; 47 (9): 2331-2338.
77. 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.* 2016; 15 (11): 1138-1147.

78. Muir KW, Ford GA, Messow CM, Ford I, Murray A, Clifton A, *et al.* **Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88 (1): 38-44.
79. Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, Jahan R2, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, *et al.* **Systematic evaluation of patients treated with neurothrombectomy devices for acute ischemic stroke: primary results of the STRATIS registry.** *Stroke.* 2017; 48 (10): 2760-2768.
80. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, *et al.* **2015 American Heart Association / American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association.** *Stroke.* 2015; 46 (10): 3020-3035.
81. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, *et al.* **Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN.** *Int J Stroke.* 2016; 11 (1): 134-147.
82. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, *et al.* **Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: A meta-analysis.** *JAMA.* 2016; 316 (12): 1279-1288.
83. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, *et al.* **A multi-center randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3).** *Int J Stroke.* 2017; 12 (8): 896-905.
84. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Perreira V, Furlan A, Bonafe A, *et al.* **Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods.** *Int J Stroke.* 2017; 12 (6): 641-652.

85. 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): 708-718.
86. 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.* 2017; 378 (1): 11-21.
87. Schwamm LH, Holloway RG, Amarenco P, Audebert HJ, Bakas T, Chumbler NR, *et al.* **A review of the evidence for the use of telemedicine within stroke systems of care: a scientific statement from the American Heart Association / American Stroke Association.** *Stroke.* 2009; 40 (7): 2616-2634.
88. Kepplinger J, Barlinn K, Deckert S, Scheibe M, Bodechtel U, Schmitt J. **Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: A systematic review and meta-analysis.** *Neurology.* 2016; 87 (13): 1344-1351.
89. Pedragosa A, Alvarez-Sabín J, Rubiera M, Rodriguez-Luna D, Maisterra O, Molina C, *et al.* **Impact of telemedicine on acute management of stroke patients undergoing endovascular procedures.** *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34 (5-6): 436-42.
90. Nelson RE, Saltzman GM, Skalabrin EJ, Demaerschalk BM, Majersik JJ. **The cost-effectiveness of telestroke in the treatment of acute ischemic stroke.** *Neurology.* 2011; 77 (17): 1590-1598.
91. Albers MJ, Latchaw RE, Jagoda A, Wechsler LR, Crocco T, George MG, *et al.* **Revised and updated recommendations for the establishment of primary stroke centers: a summary statement from the Brain Attack Coalition.** *Stroke.* 2011; 42 (9): 2651-2665.
92. Albers MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, *et al.* **Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition.** *Stroke.* 2005; 36 (7): 1597-1616.
93. Meretoja A, Roine RO, Kaste M, Linna M, Roine S, Juntunen M, *et al.* **Effectiveness of primary and comprehensive stroke centers: PERFECT stroke: a nationwide observational study from Finland.** *Stroke.* 2010; 41 (6): 1102-1107.

94. Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, Ogasawara K, Ono J, *et al.* **Effects of comprehensive stroke care capabilities on in-hospital mortality of patients with ischemic and hemorrhagic stroke: J-ASPECT study.** *PLoS One.* 2014; 9 (5): e96819.
95. McKinney JS, Cheng JQ, Rybinnik I, Kostis JB. **Comprehensive stroke centers may be associated with improved survival in hemorrhagic stroke.** *J Am Heart Assoc.* 2015; 4 (5). pii: e001448.
96. Chen CH, Tang SC, Tsai LK, Hsieh MJ, Yeh SJ, Huang KY, *et al.* **Stroke code improves intravenous thrombolysis administration in acute ischemic stroke.** *PLoS One.* 2014; 9 (8): e104862.
97. Dalloz MA, Bottin L, Muresan IP, Favrole P, Foulon S, Levy P, *et al.* **Thrombolysis rate and impact of a stroke code: a French hospital experience and a systematic review.** *J Neurol Sci.* 2012; 314 (1-2): 120-125.
98. Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, Schwamm LH, Xian Y, Zhao X, *et al.* **Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get With the Guidelines-Stroke.** *Circ Cardio-vasc Qual Outcomes.* 2013; 6 (3): 262-269.
99. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, *et al.* **2018 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.* 2018; 49 (3): e46-e110.
100. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford GA, Fonseca AC, Luijckx GJ, Korv J, *et al.* **European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke.** *Eur J Neurol.* 2018; 25 (3): 425-433.
101. de la Ossa NP, Sánchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millán M, Arenillas JF, Dorado L, *et al.* **Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients.** *Neurology.* 2008; 70 (15): 1238-1243.

102. 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): 1381-1384.
103. Menon BK, Sajobi TT, Zhang Y, Rempel JL, Shuaib A, Thornton J, *et al.* **Analysis of workflow and time to treatment on thrombectomy outcome in the Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) randomized, controlled trial.** *Circulation.* 2016; 133 (23): 2279-2286.
104. Goyal M, Almekhlafi MA, Fan L, Menon BK, Demchuk AM, Yeatts SD, *et al.* **Evaluation of interval times from onset to reperfusion in patients undergoing endovascular therapy in the Interventional Management of Stroke III trial.** *Circulation.* 2014; 130 (3): 265-272.
105. Weber R, Reimann G, Weimar C, Winkler A, Berger K, Nordmeyer H, *et al.* **Outcome and periprocedural time management in referred versus directly admitted stroke patients treated with thrombectomy.** *Ther Adv Neurol Disord.* 2016; 9 (2): 79-84.
106. Park MS, Lee JS, Park TH, Cho YJ, Hong KS, Park JM, *et al.* **Characteristics of the Drip-and-Ship Paradigm for Patients with Acute Ischemic Stroke in South Korea.** *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25 (11): 2678-2687.
107. Hiyama N, Yoshimura S, Shirakawa M, Uchida K, Oki Y, Shindo S, *et al.* **Safety and effectiveness of drip, ship, and retrieve paradigm for acute ischemic stroke: a single center experience.** *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016; 56 (12): 731-736.
108. Sun CH, Nogueira RG, Glenn BA, Connelly K, Zimmermann S, Anda K, *et al.* **"Picture to puncture": a novel time metric to enhance outcomes in patients transferred for endovascular reperfusion in acute ischemic stroke.** *Circulation.* 2013; 127 (10): 1139-1148.
109. Park MS, Yoon W, Kim JT, Choi KH, Kang SH, Kim BC, *et al.* **Drip, ship, and on-demand endovascular therapy for acute ischemic stroke.** *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0150668.

110. Pfaff J, Pham M, Herweh C, Wolf M, Ringleb PA, Schönenberger S, *et al.* **Clinical outcome after mechanical thrombectomy in non-elderly patients with acute ischemic stroke in the anterior circulation: primary admission versus patients referred from remote hospitals.** *Clin Neuroradiol.* 2017; 27 (2): 185-192.
111. Gerschenfeld G, Muresan IP, Blanc R, Obadia M, Abrivard M, Piotin M, *et al.* **Two paradigms for endovascular thrombectomy after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke.** *JAMA Neurol.* 2017; 74 (5): 549-556.
112. Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, *et al.* **In-hospital transfer before thrombectomy is associated with delayed treatment and worse outcome in the STRATIS Registry (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke).** *Circulation.* 2017; 136 (24): 2311-2321.
113. Milne MS, Holodinsky JK, Hill MD, Nygren A, Qiu C, Goyal M, *et al.* **Drip 'n ship versus mothership for endovascular treatment: modeling the best transportation options for optimal outcomes.** *Stroke.* 2017; 48 (3): 791-794.
114. Panagos P, Schwamm L. **Mission: Lifeline: severity-based stroke triage algorithm for EMS.** 2017. Disponible en: https://www.heart.org/idc/groups/ahaecc-public/@wcm/@gwtg/documents/downloadable/ucm_492025.pdf
115. Pride GL, Fraser JF, Gupta R, Alberts MJ, Rutledge JN, Fowler R, *et al.* **Prehospital care delivery and triage of stroke with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the Standards and Guidelines Committee of the Society of Neurointerventional Surgery.** *J Neurointerv Surg.* 2017; 9 (8): 802-812.
116. Fiehler J, Cognard C, Gallitelli M, Jansen O, Kobayashi A, Mattle HP, *et al.* **European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS).** *Int J Stroke.* 2016; 11 (6): 701-716.
117. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N. **Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016.** *European Stroke Journal.* 2017; 0 (0): 1-8.

118. Singer OC, Dvorak F, du Mesnil de Rochemont R, Lanfermann H, Sitzer M, Neumann-Haefelin T. **A simple 3-item stroke scale: comparison with the National Institutes of Health Stroke Scale and prediction of middle cerebral artery occlusion.** *Stroke.* 2005; 36 (4): 773-776.
119. Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS, Ovbiagele B, Kim D, Sanossian N, *et al.* **A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions.** *Stroke.* 2008; 39 (8): 2264-2267.
120. Noorian AR, Sanossian N, Shkirkova K, Liebeskind DS, Eckstein M, Stratton SJ, *et al.* **Los Angeles Motor Scale to identify large vessel occlusion: prehospital validation and comparison with other screens.** *Stroke.* 2018; 49 (3): 565-572.
121. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millán M, Gomis M, *et al.* **Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the Rapid Arterial Occlusion Evaluation scale.** *Stroke.* 2014; 45 (1): 87-91.
122. Katz BS, McMullan JT, Sucharew H, Adeoye O, Broderick JP. **Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale.** *Stroke.* 2015; 46 (6): 1508-1512.
123. Kummer BR, Gialdini G, Sevush JL, Kamel H, Patsalides A, Navi BB. **External validation of the Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale.** *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25 (5): 1270-1274.
124. McMullan JT, Katz B, Broderick J, Schmit P, Sucharew H, Adeoye O. **Prospective prehospital evaluation of the Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool.** *Prehosp Emerg Care.* 2017; 21 (4): 481-488.
125. Hastrup S, Damgaard D, Johnsen SP, Andersen G. **Prehospital Acute Stroke Severity scale to predict large artery occlusion: design and comparison with other scales.** *Stroke.* 2016; 47 (7): 1772-1776.
126. Lima FO, Silva GS, Furie KL, Frankel MR, Lev MH, Camargo EC, *et al.* **Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination: a simple and accurate**

prehospital scale to detect large vessel occlusion strokes. *Stroke.* 2016; 47 (8): 1997-2002.

127. Teleb MS, Ver Hage A, Carter J, Jayaraman MV, McTaggart RA. **Stroke vision, aphasia, neglect (VAN) assessment-a novel emergent large vessel occlusion screening tool: pilot study and comparison with current clinical severity indices.** *J Neurointerv Surg.* 2017; 9 (2): 122-126.
128. Heldner MR, Hsieh K, Broeg-Morvay A, Mordasini P, Bühlmann M, Jung S, *et al.* **Clinical prediction of large vessel occlusion in anterior circulation stroke: mission impossible?** *J Neurol.* 2016; 263 (8): 1633-1640.
129. Turc G, Maïer B, Naggara O, Seners P, Isabel C, Tisserand M, *et al.* **Clinical scales do not reliably identify acute ischemic stroke patients with large-artery occlusion.** *Stroke.* 2016; 47 (6): 1466-1472.
130. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, *et al.* **Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke.** *Stroke.* 2018. [artículo en prensa].
131. Zhao H, Coote S, Pesavento L, Churilov L, Dewey HM, Davis SM, *et al.* **Large vessel occlusion scales increase delivery to endovascular centers without excessive harm from misclassifications.** *Stroke.* 2017; 48 (3): 568-573.
132. Schlemm L, Ebinger M, Nolte CH, Endres M. **Impact of prehospital triage scales to detect large vessel occlusion on resource utilization and time to treatment.** *Stroke.* 2018; 49 (2): 439-446.
133. Pérez de la Ossa N, Ribó M, Abilleira S. **Direct transfer to an endovascular center compared to transfer to the closest stroke center in acute stroke patients with suspected large vessel occlusion (RACECAT).** Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795962>

134. Misra S, Kumar A, Kumar P, Yadav AK, Mohania D, Pandit AK, *et al.* **Blood-based protein biomarkers for stroke differentiation: A systematic review.** *Proteomics Clin Appl.* 2017; 11 (9-10).
135. Hasan N, McColgan P, Bentley P, Edwards RJ, Sharma P. **Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review.** *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 74 (2): 230-240.
136. Zhang J, Zhang CH, Lin XL, Zhang Q, Wang J, Shi SL. **Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for differentiating intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in patients with symptoms of acute stroke: a systematic review and meta-analysis.** *Neurol Sci.* 2013; 34 (11): 1887-1892.
137. Katsanos AH, Makris K, Stefani D, Koniari K, Gialouri E, Lelekis M, *et al.* **Plasma glial fibrillary acidic protein in the differential diagnosis of intracerebral hemorrhage.** *Stroke.* 2017; 48 (9): 2586-2588.
138. Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, Foerch C. **Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke.** *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27 (1): 37-41.
139. Bustamante A, López-Cancio E, Pich S, Penalba A, Giralt D, García-Berrocso T, *et al.* **Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the Stroke-Chip Study.** *Stroke.* 2017; 48 (9): 2419-2425.
140. Fassbender K, Grotta JC, Walter S, Grunwald IQ, Ragoeschke Schumm A, Saver JL. **Mobile stroke units for prehospital thrombolysis, triage, and beyond: benefits and challenges.** *Lancet Neurol.* 2017; 16 (3): 227-237.
141. Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, *et al.* **Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial.** *JAMA.* 2014; 311 (16): 1622-1631.
142. Yamal JM, Rajan SS, Parker SA, Jacob AP, Gonzalez MO, Gonzales NR, *et al.* **Benefits of stroke treatment delivered using a mobile stroke unit trial.** *Int J Stroke.* 2018; 13 (3): 321-327.

143. Abilleira S, Dávalos A, Chamorro A, Alvarez-Sabín J, Ribera A, Gallofré M. **Outcomes of intravenous thrombolysis after dissemination of the stroke code and designation of new referral hospitals in Catalonia: the Catalan Stroke Code and Thrombolysis (Cat-SCT) Monitored Study.** *Stroke.* 2011; 42 (7): 2001-2006.
144. Mehta BP, Jadhav A, Sessa J, Katz R, Duong H, Lima A, *et al.* **Assessment of the Rapid Arterial occlusion Evaluation (RACE) scale in real-world practice for prediction of large vessel occlusion and reducing time to thrombectomy.** *Stroke.* 2018; 49 (1): A96.
145. Lin E, Calderon V, Goins-Whitmore J, Bansal V, Zaidat O. **World's first 24/7 mobile stroke unit: initial 6-month experience at Mercy Health in Toledo, Ohio.** *Front Neurol.* 2018; 9: 283.
146. Zhao H, Pesavento L, Coote S, Rodrigues E, Salvaris P, Smith K, *et al.* **Ambulance clinical triage for acute stroke treatment: paramedic triage algorithm for large vessel occlusion.** *Stroke.* 2018; 49 (4): 945-951.
147. Wu TC, Parker SA, Jagolino A, Yamal JM, Bowry R, Thomas A, *et al.* **Telemedicine can replace the neurologist on a mobile stroke unit.** *Stroke.* 2017; 48 (2): 493-496.
148. Bowry R, Parker SA, Yamal JM, Hwang H, Appana S, Rangel-Gutierrez N, *et al.* **Time to decision and treatment with tPA (tissue-type plasminogen activator) using telemedicine versus an onboard neurologist on a mobile stroke unit.** *Stroke.* 2018; 49 (6):1528-1530.
149. Gioia LC, Zewude RT, Kate MP, Liss K, Rowe BH, Buck B, *et al.* **Prehospital systolic blood pressure is higher in acute stroke compared with stroke mimics.** *Neurology.* 2016; 86 (23): 2146-2153.
150. Leira EC, Savitz SI. **In the era of thrombectomy, let us also protect the majority of patients with stroke who only require medical treatment!** *Stroke.* 2018; 49 (6):1538-1540.

151. Flores A, Tomasello A, Cardona P, de Miquel MA, Gomis M, Garcia Bermejo P, *et al.* **Endovascular treatment for M2 occlusions in the era of stentriever: a descriptive multicenter experience.** *J Neurointerv Surg.* 2015; 7 (4): 234-237.
152. Brekenfeld C, Goebell E, Schmidt H, Henningsen H, Kraemer C, Tebben J, *et al.* **'Drip-and-drive': shipping the neurointerventionalist to provide mechanical thrombectomy in primary stroke centers.** *J Neurointerv Surg.* 2018; [en prensa].
153. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale RV, James RF, Volpi JJ, *et al.* **Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis.** *Stroke.* 2017; 48 (9): 2450-2456.
154. Broeg-Morvay A, Mordasini P, Bernasconi C, Bühlmann M, Pult F, Arnold M, *et al.* **Direct mechanical intervention versus combined intravenous and mechanical intervention in large artery anterior circulation stroke: a matched-pairs analysis.** *Stroke.* 2016; 47 (4): 1037-1044.

9. Anexos

9. Anexos

9.1. Anexo 1

Carrera D, Campbell BC, Cortés J, Gorchs M, Querol M, Jiménez X, *et al.* **Predictive value of modifications of the prehospital rapid arterial occlusion evaluation scale for large vessel occlusion in patients with acute stroke.** *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26 (1): 74-77.

Predictive Value of Modifications of the Prehospital Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale for Large Vessel Occlusion in Patients with Acute Stroke

David Carrera, MD,* Bruce C.V. Campbell, MD, PhD,† Jordi Cortés, MD, PhD,‡
Montse Gorchs, MD,§ Marisol Querol, MD,§ Xavier Jiménez, MD, PhD,§
Mònica Millán, MD, PhD,* Antoni Dávalos, MD, PhD,* and
Natalia Pérez de la Ossa, MD, PhD*

Background: Prehospital clinical scales to identify patients with acute stroke with a large vessel occlusion (LVO) and direct them to an endovascular-capable stroke center are needed. We evaluated whether simplification of the Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE) scale, a 5-item scale previously validated in the field, could maintain its high performance to identify patients with LVO. **Methods:** Using the original prospective validation cohort of the RACE scale, 7 simpler versions of the RACE scale were designed and retrospectively recalculated for each patient. National Institutes of Health Stroke Scale score and proximal LVO were evaluated in hospital. Receiver operating characteristic analysis was performed to test performance of the simplified versions to identify LVO. For each version, the threshold with sensitivity closest to the original scale (85%) was used, and the variation in specificity and correct classification were assessed. **Results:** The study included 341 patients with suspected stroke; 20% had LVO. The 7 simpler versions of the RACE scale had slightly lower area under the curve for detecting LVO because of lower specificity at the chosen sensitivity level. Correct classification rate decreased 9% if facial palsy was simplified or if eye or gaze deviation was removed, and decreased 4.5% if the aphasia or agnosia cortical sign was removed. **Conclusions:** We recommend the original RACE scale for prehospital assessment of patients with suspected stroke for its ease of use and its high performance to predict the presence of a LVO. The use of simplified versions would reduce its predictive value. **Key Words:** Acute stroke—stroke care models—prehospital stroke care—endovascular—large vessel occlusion.

© 2017 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

From the *Stroke Unit, Neuroscience Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain; †Department of Medicine and Neurology, Melbourne Brain Centre at the Royal Melbourne Hospital, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; ‡Department of Statistics and Operations Research, UPC, Barcelona, Spain; and §Emergency Medical Services, Catalonia, Spain.

Received May 9, 2016; revision received August 18, 2016; accepted August 23, 2016.

Grant support: This work has been partially funded by the project P113/02041, integrated on the National Plan I + D + I and cofunded by the ISCIII—Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Address correspondence to Natalia Pérez de la Ossa, MD, PhD, Carretera Canyet s/n. 08916, Badalona, Barcelona, Spain. E-mail: natperezossa@gmail.com.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2017 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.032>

Introduction

Mechanical thrombectomy substantially reduces disability in patients with large vessel occlusion (LVO) ischemic stroke in the anterior circulation.¹⁻⁵ However, benefit declines with increasing time after symptom onset.⁶ Transferring patients from a primary stroke center to a comprehensive stroke center (CSC) commonly delays endovascular treatment.⁷ A prehospital clinical tool to detect patients with LVO and facilitate rapid transport directly to a comprehensive stroke center is therefore of crucial importance.

The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) can identify patients with an LVO, but the optimal cut point is controversial, and it is too complex and time-consuming to be used by prehospital emergency medical services (EMS). Other scales may identify patients with LVO, but these scales have not been validated prospectively or in the field.⁸⁻¹² The Rapid Arterial occlusion Evaluation (RACE) scale is simple and specifically designed to identify patients with anterior circulation LVO (Table 1). In prospective prehospital validation by EMS, a RACE scale score ≥ 5 had 85% sensitivity and 68% specificity for LVO.¹³ The RACE scale has been externally validated as one of the most accurate clinical scales to detect LVO.¹⁴

Scoring RACE is easy and fast.¹³ However, it could be argued that it is more complex than other scales. We evaluated whether simplification of the RACE scale would maintain its high performance to predict LVO.

Methods

The RACE scale, NIHSS, and the presence of LVO were assessed in a prospective cohort of patients admitted to the emergency department, as detailed previously.¹¹ RACE was assessed prehospital by EMS. NIHSS was evaluated by neurologists in hospital. LVO was defined as proximal middle cerebral artery; intracranial carotid or

tandem (internal carotid and middle cerebral artery) occlusion; or basilar occlusion on transcranial ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, or arteriography. Seven simpler versions of the RACE scale were designed and retrospectively recalculated for each patient. These simplifications included consolidating the "mild" and the "moderate to severe" categories for "facial palsy" (so that facial weakness was scored as absent or present) and omitting the items "head and gaze deviation" and "aphasia or agnosia" (Table 1). The capacity of these simplified versions to predict LVO was assessed using receiver operating characteristic analysis and compared with the original RACE scale. For each version of the scale, the score threshold with sensitivity closest to the original RACE scale (85%) was chosen, and the variation in specificity and correct classification rate were determined. As the primary objective of a prehospital scale is to detect as many patients with an LVO as possible while avoiding false negatives, we decided to consider a sensitivity higher than 85%.

Results

During the study period, 357 patients with suspected stroke were attended by EMS and transferred to our hospital. The RACE scale score was not detailed item by item in 16 cases; therefore, we studied 341 patients (53.4% men; age [mean \pm standard deviation] 70 \pm 13 years; NIHSS score at admission, median [interquartile range] 8 [3-16]). The final diagnosis was ischemic stroke in 233 patients (68.3%), transient ischemic attack in 16 patients (4.7%), hemorrhagic stroke in 49 patients (14.4%), and stroke mimic in 43 patients (12.6%); 71 patients (20.8%) had LVO.

The original RACE scale had an area under the curve (AUC) of .82 for detecting LVO. A cut point ≥ 5 had 85% sensitivity, 68% specificity, and correctly classified 71% patients. The RACE and NIHSS scores were strongly correlated ($r = .78$; $P < .001$). The 7 simpler RACE versions generated slightly lower AUC for detecting LVO (Table 2). Using the score threshold chosen to maintain sensitivity at least as high as the original scale, the specificity and correct classification rate were significantly lower for all simplified versions (Table 2 and Fig. 1). Simplifying the facial palsy scoring to 0 (absent) or 1 (present) was associated with an absolute reduction of 9% in the proportion correctly classified. Removing eye or gaze deviation also reduced the proportion (by 9%) correctly classified. Omitting the aphasia or agnosia item, with or without omitting eye or gaze deviation, had less impact on accuracy, reducing correct classification by 4.5%.

Discussion

Simplifying the original RACE scale reduces its ability to predict LVO in patients with suspected acute stroke. Although some simplified versions achieved higher

Table 1. Simplified versions of the RACE scale

	RACE	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Facial palsy	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1
	2		2		2		2	
Arm motor function	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2
Leg motor function	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2
Head and gaze deviation	0	0	0	0				
	1	1	1	1				
Aphasia/agnosia	0	0			0	0		
	1	1			1	1		
	2	2			2	2		

Abbreviation: RACE, Rapid Arterial occlusion Evaluation.

Table 2. Performance comparison between the RACE scale and its simplified versions

		RACE	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
AUC		0.821	0.805	0.791	0.783	0.798	0.791	0.770	0.757
Score threshold for LVO		≥5	≥4	≥4	≥3	≥4	≥4	≥4	≥3
Sensitivity	Estimate	84.9%	84.5%	84.5%	88.7%	87.3%	83.1%	83.1%	87.3%
	Difference from RACE	-	-0.4%	-0.4%	3.8%	2.4%	-1.8%	-1.8%	2.4%
	p-value	-	1.000	1.000	0.371	0.617	1.000	1.000	0.617
Specificity	Estimate	67.9%	56.3%	62.2%	48.1%	55.9%	57.4%	63.0%	50.7%
	Difference from RACE	-	-11.6%	-5.6%	-19.7%	-11.9%	-10.4%	-4.9%	-17.1%
	p-value	-	0.000	0.006	0.000	0.000	0.000	0.019	0.000
Correctly classified	Estimate	71.4%	62.2%	66.9%	56.6%	62.5%	62.8%	67.2%	58.4%
	Difference from RACE	-	-9.2%	-4.5%	-14.8%	-8.9%	-8.6%	-4.2%	-13.0%
	p-value	-	0.000	0.011	0.000	0.000	0.000	0.021	0.000

Abbreviations: AUC, area under the curve; LVO, large vessel occlusion; RACE, Rapid Arterial occlusion Evaluation.

Table 3. Comparison between the published prehospital stroke scales able to predict a LVO

Scale	3I-SS	LAMS	CPSSS	VAN	PASS	RACE
Item	Level of consciousness (0,1,2)		Level of consciousness (0,1)		Level of consciousness (0,1)	
	Head and gaze deviation (0,1,2)		Head and gaze deviation (0,2)	Gaze deviation Vision	Gaze/Palsy deviation (0,1)	Head and gaze deviation (0,1)
		Facial droop (0,1)				Facial palsy (0,1,2)
	Hemiparesis (0,1,2)	Arm drift (0,1,2)	Arm motor function (0,1)	Arm motor function	Arm motor function (0,1)	Arm motor function (0,1,2)
		Grip strength (0,1,2)				Leg motor function (0,1,2)
				Aphasia Neglect		Aphasia/Agnosia (0,1,2)

Abbreviations: 3I-SS, 3-Item Stroke Scale; CPSSS, Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale; LAMS, Los Angeles Motor Scale; PASS, Postural Assessment Scale for Stroke Patients; RACE, Rapid Arterial occlusion Evaluation; VAN, Visual/Aphasia/Neglect.

sensitivity, the specificity and correct classification decreased significantly, increasing the rate of false-positive patients. This would lead to unnecessary transfers to an endovascular center, potentially delaying thrombolysis compared with transport to the closest hospital and reducing the efficiency of the comprehensive center through excessive workload. The closest version to the original RACE omitted aphasia or agnosia, with a 5.6% decrease in specificity when maintaining the same sensitivity. A greater decrease in specificity and correct classification was observed when omitting eye or gaze deviation or simplifying scoring of facial palsy.

Few other prehospital scales have been explored for their capacity to identify patients with LVO (Table 3). The 3-Item Stroke Scale aimed to assess stroke severity and predict LVO, but was designed based on an arbitrary

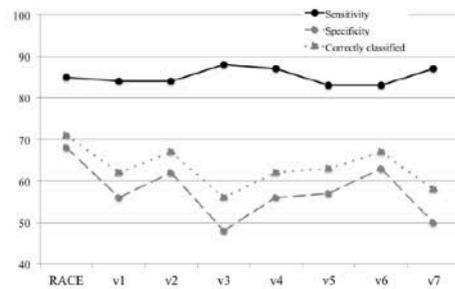


Figure 1. Specificity and Correct Classification Rate for each RACE scale version, using the score threshold with sensitivity closest to that of the original RACE scale. Abbreviation: RACE, Rapid Arterial occlusion Evaluation

selection and modification of 3 NIHSS items.⁸ The Los Angeles Motor Scale constitutes the motor examination portion of the Los Angeles Prehospital Stroke Screen.⁹ This was designed to identify stroke, rather than LVO specifically, and does not include any examination for cortical signs. The Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale was recently created to identify patients with severe acute ischemic stroke and LVO on the basis of a reasoned selection and modification of 4 NIHSS items.¹⁰ The Visual/Aphasia/Neglect score has been recently designed to detect LVO and includes 3 cortical items (visual field, aphasia, and neglect) added to the motor function.¹¹ None of these scales have been designed based on systematic analysis of the NIHSS items most associated with LVO, except the recently published Prehospital Acute Stroke Severity Scale that includes level of consciousness, gaze palsy or deviation, and arm weakness.¹² However, none of these scales have been prospectively validated using prehospital EMS assessment, and their real accuracy to detect patients with LVO stroke has not been explored. These 2 factors are strengths of the RACE scale. A limitation of this study is the inability to recalculate the Los Angeles Motor Scale, the 3-Item Stroke Scale, or the Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale scores in our prospective cohort because not all items required were available. Simultaneous prospective validation of all the scales would be needed to compare their accuracy to detect LVO.

Using some of the simplified versions or choosing a lower cutoff point of the original RACE scale could increase the sensitivity of the RACE scale beyond the current 85%. However, it would be punished by a lower specificity, which would translate into an increase in false positives (i.e., patients with no LVO identified as having an LVO), and therefore, unnecessary transfers to an endovascular center. Moreover, patients with LVO not identified with the RACE scale are probably those with a low NIHSS, in which benefit of endovascular treatment (EVT) has not been definitively demonstrated. We recognize that including items evaluating cortical signs as aphasia or agnosia or scoring facial palsy into 3 categories adds some complexity, and evaluation of each specific item may be inaccurate in the prehospital setting. However, our data suggest the importance of these items in distinguishing LVO from other stroke subtypes.

The RACE scale has been implemented throughout the entire territory of Catalonia, with up to 65% of Code Stroke patients being scored. Over the past year, >2800 EMS professionals have completed a 4-hour online course featuring essential knowledge about acute stroke, stroke code activation, and RACE scale assessment using several real-world case videos with detailed and specific instructions to evaluate each item of the RACE scale. The time elapsed between EMS alert by patients or relatives and EMS hospital arrival has not increased following RACE implementation, and confidence and satisfaction of EMS technicians using this clinical tool are high.¹³ In our experience, EVT

is given to 17% of patients with a RACE ≥ 4 in contrast to 4% of patients with RACE < 4 , showing a high capacity to identify patients receiving endovascular treatment (AUC .70).

In conclusion, using simplified versions of the RACE scale reduces its predictive value to predict LVO in patients with acute stroke. Thus, we recommend the original RACE scale for prehospital assessment of patients with suspected acute stroke for its ease of use and high performance to predict LVO.

References

1. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
2. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
3. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
4. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
6. Sheth SA, Jahan R, Gralla J, et al. Time to endovascular reperfusion and degree of disability in acute stroke. *Ann Neurol* 2015;78:584-593.
7. Sun CH, Nogueira RG, Glenn BA, et al. "Picture to puncture": a novel time metric to enhance outcomes in patients transferred for endovascular reperfusion in acute ischemic stroke. *Circulation* 2013;127:1139-1148.
8. Singer OC, Dvorak F, du Mesnil de Rochemont R, et al. A simple 3-item stroke scale: comparison with the National Institutes of Health Stroke Scale and prediction of middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2005;36:773-776.
9. Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS, et al. A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke* 2008;39:2264-2267.
10. Katz BS, McMullan JT, Sucharew H, et al. Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. *Stroke* 2015;46:1508-1512.
11. Teleg MS, Ver Hage A, Carter J, et al. Stroke vision, aphasia, neglect (VAN) assessment—a novel emergent large vessel occlusion screening tool: pilot study and comparison with current clinical severity indices. *J Neurointerv Surg* 2016; doi:10.1136/neurintsurg-2015-012131 [Epub ahead of print].
12. Hastrup S, Damgaard D, Johnsen SP, et al. Prehospital acute stroke severity scale to predict large artery occlusion. Design and comparison with other scales. *Stroke* 2016;47:1772-1776.
13. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the Rapid Arterial Occlusion Evaluation scale. *Stroke* 2014;45:87-91.
14. Turc G, Maier B, Naggara O, et al. Clinical scales do not reliably identify acute ischemic stroke patients with large-artery occlusion. *Stroke* 2016;47:1466-1472.

9.2. Anexo 2

Tabla-resumen de los diferentes estudios de diseño y validación de las distintas herramientas clínicas prehospitalarias publicadas.

	Año	Población	n	Ámbito	ABC	S	E	VPP
LAMS (3 ítems)								
Naziel	2008	ictus isquémicos	94	prehospitalario	86	81	89	-
Hastrup	2016	ictus isquémicos	3 127	hospitalario	74	57	84	66
Zhao	2018	sospechas de ictus agudo	565	hospitalario	89	93	85	36
Zhao	2018	sospechas de ictus agudo	104	hospitalario	91	94	81	43
Noorian	2018	ictus isquémicos	71	prehospitalario	79	76	65	79
Noorian	2018	ictus isquémicos	71	hospitalario	-	64	81	85
Panichpisal	2018	sospechas de ictus agudo	776	hospitalario	75	76	74	28
CPSSS (3 ítems)								
Katz	2015	ictus isquémicos	303	hospitalario	67	83	40	-
Kummer	2016	ictus isquémicos	751	hospitalario	85	70	87	-
Hastrup	2016	ictus isquémicos	3 127	hospitalario	76	59	86	69
Lima	2016	ictus isquémicos	727	hospitalario	75	56	85	65
McMullan	2017	sospechas de ictus agudo	58	prehospitalario	-	71	70	-
Scheiz	2017	ictus isquémicos	3 505	hospitalario	-	71	67	40
Zhao	2018	sospechas de ictus agudo	565	hospitalario	85	85	85	34
Noorian	2018	ictus isquémicos	71	hospitalario	-	56	88	89
Panichpisal	2018	sospechas de ictus agudo	776	hospitalario	78	92	81	40
RACE (5 ítems)								
Pérez de la Ossa	2014	sospechas de ictus agudo	357	prehospitalario	82	85	68	42
Hastrup	2016	ictus isquémicos	3 127	hospitalario	78	59	86	70
Lima	2016	ictus isquémicos	727	hospitalario	77	55	85	65
Zhao	2018	sospechas de ictus agudo	565	hospitalario	90	91	89	43
Zhao	2018	sospechas de ictus agudo	104	hospitalario	86	92	80	41
Noorian	2018	ictus isquémicos	71	hospitalario	-	56	81	83
Scheiz	2017	ictus isquémicos	3 505	hospitalario	-	71	68	41

	Año	Población	n	Ámbito	ABC	S	E	VPP
3I-SS (3 ítems)								
Singer	2005	sospechas de ictus agudo	83	hospitalario	86	67	92	74
Hastrup	2016	ictus isquémicos	3 127	hospitalario	74	50	92	77
Scheiz	2017	ictus isquémicos	3 505	hospitalario	-	65	72	42
Noorian	2018	ictus isquémicos	71	hospitalario	-	42	96	95
FAST-ED (5 ítems)								
Lima	2016	ictus isquémicos	727	hospitalario	81	61	89	72
Zhao	2018	sospechas de ictus agudo	565	hospitalario	91	95	86	39
Zhao	2018	sospechas de ictus agudo	104	hospitalario	88	100	74	39
Noorian	2018	ictus isquémicos	71	hospitalario	-	56	85	86
PASS (3 ítems)								
Hastrup	2016	ictus isquémicos	3 127	hospitalario	76	66	83	68
Scheiz	2017	ictus isquémicos	3 505	hospitalario	-	79	58	37
Zhao	2018	sospechas de ictus agudo	565	hospitalario	89	95	82	33
Noorian	2018	ictus isquémicos	71	hospitalario	-	58	85	87
Panichpisal	2018	sospechas de ictus agudo	776	hospitalario	76	91	60	24
NIHSS-8 (8 ítems)								
Demeestere	2017	sospechas de ictus agudo	551	hospitalario	82	81	75	52
ACT-FAST (3 ítems)								
Zhao	2018	sospechas de ictus agudo	565	hospitalario	90	85	93	53
Zhao	2018	sospechas de ictus agudo	104	hospitalario	94	100	87	56
VAN (4 ítems)								
Noorian	2018	ictus isquémicos	71	hospitalario	-	58	73	79
G-FAST (4 ítems)								
Scheiz	2017	ictus isquémicos	3 505	hospitalario	-	89	39	31
Panichpisal	2018	sospechas de ictus agudo	776	hospitalario	77	95	56	23
Pomoma (3 ítems)								
Panichpisal	2018	sospechas de ictus agudo	776	hospitalario	79	86	71	71

