

# Tratamiento trombolítico del ictus isquémico agudo en un centro sin experiencia previa. Desarrollo de la organización interna y primeros resultados

J. Masjuan Vallejo, M. Alonso de Leciana Cases, N. García Barragán, B. Zarza Sanz, M. Díaz Sánchez, J. C. Martínez Castrillo e I. Corral Corral

Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

**Introducción.** El tratamiento del infarto cerebral agudo de menos de tres horas de evolución con activador del plasminógeno tisular (t-PA) ha sido recientemente aprobado por la Agencia Europea del Medicamento. Presentamos el desarrollo de una organización interna para el tratamiento trombolítico del ictus en un centro sin experiencia previa y los resultados de los dos primeros años. **Pacientes y método.** Desarrollo del programa de formación para el personal involucrado, del sistema de organización intrahospitalaria y de los protocolos de atención conjunta entre los servicios que intervienen. Registro prospectivo de todos los pacientes con ictus agudo tratados con t-PA en el período 1/2004-2/2006. Se recogen variables demográficas, escalas de evaluación del déficit neurológico (NIHSS), demora en la aplicación del tratamiento, mortalidad a los 7 días y tres meses, transformación hemorrágica sintomática, complicaciones hemorrágicas sistémicas, independencia funcional a los tres meses, mejoría significativa precoz y empeoramiento significativo. **Resultados.** Se trataron 53 pacientes. Edad media:  $65 \pm 13$  años; 56% mujeres. NIHSS pretratamiento:  $14 \pm 4,7$ . Tiempo medio de llegada:  $62 \pm 40$  minutos; tiempo puerta-aguja:  $68 \pm 22$  minutos, y tiempo ictus-tratamiento:  $130 \pm 31$  minutos. Transformación hemorrágica sintomática: 5,8%. Hemorragias sistémicas: 3,8%. Mortalidad a los 7 días: 5,6%; a los tres meses: 15,1%. Mejoría clínica significativa: 51%. Deterioro neurológico significativo: 7,5%. Independencia funcional a los tres meses: 51%. **Conclusión.** El tratamiento trombolítico del ictus agudo de menos de tres horas es seguro y eficaz cuando es administrado por neurólogos con formación específica en este tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** ictus, trombólisis, activador del plasminógeno tisular, unidad de ictus, SITS-MOST.

Masjuan Vallejo J, Alonso de Leciana Cases M, García Barragán N, Zarza Sanz B, Díaz Sánchez M, Martínez Castrillo JC, Corral Corral I. Tratamiento trombolítico del ictus isquémico agudo en un centro sin experiencia previa. Desarrollo de la organización interna y primeros resultados. *Rev Clin Esp.* 2006;206(10):485-90.

Thrombolytic treatment in acute ischemic stroke in a center without previous experience. Development of internal organization and first results

**Background and objective.** Treatment of acute ischemic stroke within three hours with intravenous tissue-type plasminogen activator (t-PA) has been recently approved by the European Drug Agency. We present the development of an internal organization system that has permitted thrombolytic treatment in our center without previous experience as well as the results of the first year.

**Patients and method.** Development of the thrombolysis educational program for the staff informed, of the internal organization system, and combined care protocols among the participating services. Prospective registry of patients treated with t-PA within the period 1/2004-2/2006. We collected demographic data, stroke assessment scales score (NIHSS), time to treatment, seven day and three months mortality, symptomatic hemorrhagic transformation, systemic bleedings, functional independency at three months, early significant improvement and significant deterioration. **Results.** Fifty-three patients were treated. Mean age:  $65 \pm 13$  years; 56% women. Mean NIHSS pre-treatment:  $14 \pm 4.7$ . Mean time to hospital arrival:  $62 \pm 40$  minutes; door-to-treatment:  $68 \pm 22$  minutes, and mean time from stroke onset to treatment:  $130 \pm 31$  minutes. Symptomatic hemorrhagic transformation: 5.8%. Systemic bleeding: 3.8%. Seven day mortality: 5.6%; three months mortality: 15.1%. Early significant improvement: 51%. Significant neurological deterioration: 7.5%. Functional independency at three months: 51%.

**Conclusions.** Treatment of acute ischemic stroke within three hours with intravenous t-PA is safe and is associated with a favourable outcome when it is applied by neurologists specifically trained in acute stroke management.

**KEY WORDS:** stroke, thrombolysis, intravenous tissue-type plasminogen activator, acute stroke unit, SITS-MOST.

Correspondencia: J. Masjuan.  
Servicio de Neurología.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar, km. 9,1.  
28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: jmasjuan.hrc@salud.madrid.org  
Aceptado para su publicación el 7 de julio de 2006.

## Introducción

La Agencia Europea del Medicamento aprobó en junio de 2002 la administración del activador del plasminógeno tisular (t-PA) para el tratamiento del ictus

isquémico de menos de tres horas de evolución<sup>1</sup>. Desde entonces, muchos hospitales españoles están utilizando el t-PA como tratamiento del infarto cerebral agudo. Sin embargo, esta aprobación estuvo condicionada a la realización de un estudio europeo abierto de seguimiento para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco en las condiciones de la práctica clínica habitual. Dicho estudio se denominó SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: a Multinational Multicentre Monitoring Study of Safety and Efficacy of Thrombolysis in Stroke*)<sup>2</sup> que finalizó en abril de 2006. Participaron en este registro hospitales con experiencia previa en trombólisis, así como centros sin experiencia previa con el fármaco. Estos centros sin experiencia requirieron la acreditación de un neurólogo coordinador (NC) del centro por parte del coordinador nacional del estudio. Es en este tipo de hospitales donde la participación en el registro SITS-MOST adquirió especial importancia de cara a comprobar la eficacia y seguridad del tratamiento más allá de los ensayos clínicos y a favorecer la implantación del tratamiento trombolítico de forma protocolizada<sup>3-5</sup>.

Nuestro hospital carecía de experiencia previa en el tratamiento trombolítico y de una organización interna que facilitase su administración, aunque sí tenía amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con ictus agudo. El servicio de Neurología obtuvo la acreditación SITS-MOST en enero de 2004 habiendo tratado 53 pacientes con t-PA hasta febrero de 2006. Presentamos la puesta en marcha del programa de trombólisis en nuestro centro, así como los resultados obtenidos en este tiempo

## Pacientes y método

Registro prospectivo de todos los pacientes tratados con t-PA en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid desde enero de 2004 hasta febrero de 2006. Nuestro centro es un hospital de nivel terciario que cuenta durante 24 horas al día todos los días del año con neurólogo de guardia, tomografía computarizada (TC) craneal, neurocirujano y Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Debido a la inexperiencia de los distintos servicios médicos implicados ha sido necesario desarrollar un programa de formación que incluyó los siguientes aspectos: formación del NC y de algunos de los neurólogos implicados en cursos específicos de manejo de trombólisis intravenosa. El NC desarrolló un programa intrahospitalario multidisciplinar de formación en trombólisis. Este programa consistió en:

- 1) Realización de sesiones clínicas y talleres en el Servicio de Neurología, con el Servicio de Urgencias, con residentes del área médica de urgencias y con la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
  - 2) Implantación de un código ictus intrahospitalario mediante el desarrollo de un protocolo consensuado con el Servicio de Urgencias que fue presentado al resto del hospital a través de sesiones generales, sesiones con residentes y medios internos de divulgación.
  - 3) Implantación de un protocolo consensuado con la UCI donde los pacientes permanecen al menos durante las primeras 24 horas, dado que en nuestro hospital no existe Unidad de Ictus (UI).
- Los criterios de inclusión y exclusión para la realización de la trombólisis fueron los del estudio SITS-MOST (tabla 1)<sup>3-5</sup>.

TABLA 1  
**Criterios de tratamiento trombolítico en el infarto cerebral agudo de menos de 3 horas de evolución**

### Criterios de inclusión

- Edad entre 18-80 años
- Diagnóstico clínico de ictus isquémico agudo de inicio dentro de las tres horas previas al inicio de la infusión
- Síntomas persistentes durante al menos 30 minutos y sin mejoría significativa antes del tratamiento
- Síntomas distinguibles de otro proceso como síncope, crisis comicial o migraña

### Criterios de exclusión

- Hemorragia intracraneal en TC craneal
- Hipodensidad marcada mayor de un tercio del territorio de arteria cerebral media en TC
- Evolución de los síntomas superior a tres horas o desconocimiento de la hora de inicio
- Síntomas menores o en mejoría franca antes del inicio de la infusión
- Ictus severo según criterios clínicos (NIHSS > 25)
- Crisis comiciales al inicio del ictus
- Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea (HSA) aunque el TC sea normal
- Tratamiento con heparina en las 48 horas previas y TTPa elevado
- Ictus previo en cualquier momento e historia concomitante de diabetes
- Ictus en los tres meses previos
- Recuento de plaquetas por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>
- Glucemia < 50 mg/dl o > 400 mg/dl
- Presión arterial sistólica > 185 mmHg, presión arterial diastólica > 110 mmHg o necesidad de medidas agresivas para bajar la presión arterial a estos límites
- Diátesis hemorrágica conocida
- Tratamiento con anticoagulantes orales
- Sangrado grave reciente o manifiesto
- Historia de hemorragia intracraneal
- Antecedentes de HSA por rotura aneurismática
- Historia de lesión del sistema nervioso central de cualquier tipo (aneurismas, neoplasias, cirugía intracraneal o espinal)
- Retinopatía hemorrágica (por ejemplo retinopatía diabética)
- Antecedentes de masaje cardíaco, parto o punción en vaso sanguíneo no accesible en los 10 días previos
- Biopsia de órganos internos en la semana previa
- Endocarditis bacteriana, pericarditis
- Pancreatitis aguda
- Enfermedad ulcerativa gastrointestinal documentada en los tres meses previos. Varices esofágicas. Malformaciones vasculares intestinales conocidas
- Neoplasia con aumento del riesgo de sangrado.
- Enfermedad hepática severa (insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, hepatitis activa)
- Cirugía mayor o trauma significativo en los tres meses previos

El protocolo de tratamiento que se sigue con estos pacientes consiste en la realización de una historia clínica y exploración sistémica y neurológica regladas. Para la cuantificación del déficit neurológico antes y después del tratamiento se utiliza la escala de ictus del *National Institute of Health* (NIHSS [*National Institute of Health Stroke Scale*])<sup>6</sup>. Esta escala cuantifica el déficit neurológico de tal manera que a mayor puntuación mayor es la gravedad del ictus. Se considera un ictus grave cuando la puntuación asignada es mayor de 15. Se realiza determinación basal y monitorización continua de las constantes vitales (saturación de oxígeno, temperatura, presión arterial [PA] y frecuencia cardíaca), electrocardiograma (EKG), así como la realización previa al tratamiento de hemograma, función renal, glucemia, iones, hemostasia, radiografía de tórax y TC craneal. Una vez comprobados los criterios de inclusión y exclusión, el neurólogo de guardia establece la indicación de tratamiento y,



Fig. 1. Tomografía axial computarizada craneal realizada a las 8 horas de administrarse el t-PA en un paciente con un ictus isquémico de arteria cerebral media derecha, donde se observa un voluminoso hematoma parenquimatoso tipo 2 en región frontoparietal derecha.

cuando se ha obtenido la firma del consentimiento informado por parte del paciente o familiar directo se procede a la administración intravenosa del t-PA (Actylise® Boehringer-Ingelheim) 0,9 mg/kg con un máximo de 90 mg (10% en bolo en un minuto y el resto en una infusión continua durante 60 minutos). Se realiza una nueva valoración neurológica con cálculo del NIHSS a las dos horas, y posteriormente entre las 22-36 horas o antes si fuese necesario por empeoramiento. En este tiempo, además, se realiza una TC craneal para comprobar la extensión del infarto y la existencia de complicaciones hemorrágicas. Las transformaciones hemorrágicas se clasifican siguiendo los criterios del estudio ECASS-2<sup>7</sup> (tabla 2). La transformación hemorrágica se considera sintomática cuando el paciente experimenta un deterioro neurológico igual o superior a 4 puntos en la NIHSS. En función de los hallazgos de la TC craneal, las características clínicas del paciente y la etiología del ictus se ini-

TABLA 2  
**Clasificación de las transformaciones hemorrágicas**

Infarto hemorrágico-1 (IH-1):	petequias de pequeño tamaño en los márgenes del infarto
Infarto hemorrágico-2 (IH-2):	petequias confluentes en el interior del infarto sin efecto ocupante de espacio
Hematoma parenquimatoso-1 (HP-1):	hematoma en menos del 30% del área de infarto con leve efecto de masa
Hematoma parenquimatoso-2 (HP-2):	hematoma denso en más del 30% del área de infarto con efecto de masa relevante
Hematoma parenquimatoso remoto:	cualquier lesión hemorrágica fuera del área de infarto

cian las medidas de prevención secundaria más adecuadas. En el protocolo se recogen las siguientes variables demográficas: edad, sexo, factores de riesgo vascular, etiología del ictus, glucemia, dosis de t-PA, NIHSS pretratamiento a las dos horas, 24 horas y séptimo día y situación funcional a los tres meses mediante la escala de Rankin modificada (mRS). La escala de Rankin evalúa la situación funcional del paciente entre 0 (sin secuelas) hasta 6 (muerte), siendo 5 la puntuación correspondiente al máximo grado de dependencia. Una puntuación entre 0 y 2 corresponde a independencia funcional con distinto grado de síntomas residuales<sup>8</sup>. Además, se registran el retraso en la llegada al hospital desde el inicio de los síntomas, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del tratamiento con t-PA y el tiempo desde que el paciente llega al hospital hasta el tratamiento («puerta-aguja»).

Evalúamos las siguientes variables de seguridad: mortalidad en la primera semana de tratamiento y a los tres meses, transformación hemorrágica sintomática del ictus en las primeras 48 horas, así como cualquier complicación hemorrágica u otras relacionadas con el tratamiento. Como parámetros de eficacia evaluamos la independencia funcional (mRS  $\leq 2$ ) o recuperación completa (mRS  $\leq 1$ ) a los tres meses, la mejoría significativa precoz y el empeoramiento significativo. Definimos mejoría significativa precoz como la disminución de 4 puntos o más en la NIHSS en los siguientes intervalos: 0-2 horas, 2-24 horas o 0-24 horas o la completa recuperación definida por un NIH de 0. Definimos empeoramiento significativo como el aumento de 4 puntos o más en la NIHSS en los siguientes intervalos: 0-2 horas, 2-24 horas o 0-24 horas o la muerte en las primeras 24 horas.

Se registran la estancia media en UCI y la aplicación del tratamiento en horario laboral normal del hospital (8 a 15 horas de días laborables) o fuera de éste. La etiología del ictus (aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, de causa inhabitual o indeterminado) se clasifica siguiendo criterios TOAST<sup>9</sup>.

Los resultados se expresan como mediana (percentil 25%, percentil 75%) para las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal y como media  $\pm$  desviación estándar para aquellas con distribución normal. Las variables cualitativas se expresan en forma de porcentaje.

## Resultados

En el período de estudio (26 meses) se han tratado 53 pacientes con ictus isquémico agudo con t-PA siguiendo los criterios y el protocolo SITS-MOST. En los primeros 13 meses se trataron 17 pacientes y 36 en los siguientes 13. La edad media fue de  $65 \pm 13$  años (rango: 24-80), siendo el 57% mujeres. Un 60% eran hipertensos, 29% diabéticos, 27% dislipémicos y 27% tenían fibrilación auricular. La puntuación en la escala NIHSS pretratamiento fue de  $15^{5-22}$  (mediana; rango: 5-22). Un 56% de los pacientes presentaban un ictus clínicamente grave (NIHSS  $>15$ ). Un 48% fueron clasificados como cardioembólicos, 38% aterotrombóticos, 1,8% por disección carotídea y un 13% de etiología indeterminada (tabla 3). El 96,2% fueron ictus en el territorio de la arteria cerebral media y el 3,8% en el territorio vertebrobasilar.

El tiempo medio de llegada del paciente al hospital fue de  $62 \pm 40$  minutos, el tiempo puerta-aguja de  $68 \pm 22$  minutos y el tiempo al tratamiento de  $130 \pm 31$  minutos. En todos los pacientes se realizó una segunda TC craneal entre las 22 y las 36 horas desde el tratamiento. En 5 pacientes la TC se realizó antes de ese período por



**TABLA 3**  
**Características basales**

Edad	64,9 ± 13,3
Varones/mujeres (%)	43/57
Factores de riesgo	
Hipertensión arterial	60%
Diabetes	29%
Fibrilación auricular	27%
Dislipemia	27%
Glucemia (mg/dl)	139 ± 48 mg/dl
Etiología	
Cardioembólico	48%
Aterotrombótico con estenosis significativa	19%
Aterotrombótico sin estenosis significativa	19%
Lacunar	0%
Diseccción carotídea	1,8%
Indeterminado	13%
Localización	
Territorio anterior	96,2%
Territorio vertebrobasilar	3,8%
NIHSS pretratamiento	
NIHSS (mediana; rango)	15 (5-22)
5-7	13%
8-15	31%
> 15	56%

Media ± desviación estándar.

**TABLA 4**  
**Resultados**

Mejoría significativa temprana	50,9%
Empeoramiento significativo	7,6%
Hemorragia cerebral sintomática	5,8%
Mortalidad en la primera semana	5,7%
Hemorragia cerebral sintomática	3,8%
Neumonía	1,9%
Mortalidad en los primeros 3 meses	15,1%
Hemorragia cerebral sintomática	3,8%
Neumonía	3,8%
Infarto cerebral	1,9%
IAM	1,9%
Isquemia mesentérica	1,9%
Fallo renal	1,9%
NIHSS postratamiento	
2 horas	11,8 ± 6,4
24 horas	9,3 ± 6,9
7 días	7,5 ± 7,6
mRS a los 3 meses	
0	26,5%
1	5,7%
2	18,9%
3	9,4%
4	22,6%
5	1,9%
6	15,1%

empeoramiento neurológico. Se observó transformación hemorrágica sintomática en tres pacientes (5,8%). Dos de ellos presentaban una hemorragia extensa (HP-2) y fallecieron en la primera semana de ingreso (fig. 1). El otro paciente presentó un hematoma cerebral con hemorragia subaracnoidea fuera del área de isquemia. Las 3 hemorragias ocurrieron entre las 10 y las 24 horas después de la administración del t-PA. Se observaron transformaciones hemorrágicas no sintomáticas en 5 pacientes: IH-1 en un paciente (1,8%), IH-2 en tres (5,8%) y hematoma fuera del área de infarto en uno (1,8%). El 73% de los pacientes presentaban un infarto establecido en la segunda TC. Dos pacientes (3,8%) presentaron complicaciones hemorrágicas sistémicas en las primeras 36 horas, uno de ellos una hemorragia digestiva alta y el otro una hemoptisis. Ambos habían presentado también una hemorragia cerebral sintomática. Ninguno requirió transfusión sanguínea o la administración de expansores de volumen. Siete pacientes (13,2%) presentaron complicaciones hemorrágicas menores como gingivorragia, epistaxis o hematuria autolimitada. En un tercio de los pacientes observamos la presencia de hematomas subcutáneos en los miembros paréticos. Un paciente presentó una reacción anafiláctica al t-PA con edema de glotis que precisó intubación orotraqueal durante una semana. La mortalidad en la primera semana fue del 5,6% (tres pacientes) y a los tres meses fue del 15,1% (8 pacientes). Tres pacientes fallecieron con posterioridad a las dos semanas tras el ictus por causas ajenas al mismo (tabla 4).

El 51% de los pacientes presentaron una mejoría clínica significativa frente a un 7,5% con un deterioro neurológico significativo. A los tres meses 27 pacientes (51%) presentaban una situación de independencia funcional (mRS 0-2) y 17 de ellos (32%) se habían recuperado completamente o presentaban mínimos síntomas (mRS 0-1).

La estancia media en la UCI fue de  $1,9 \pm 1,7$  días. Cinco pacientes requirieron soporte ventilatorio y 4 de ellos fallecieron. Solamente el 20% de los pacientes fue tratado durante el horario laboral.

## Discusión

El manejo del paciente con ictus agudo ha cambiado radicalmente en la última década desde el nihilismo terapéutico a la consideración de esta enfermedad como una urgencia médica susceptible de tratamiento eficaz. Las UI y el tratamiento fibrinolítico con t-PA han demostrado, con un nivel de evidencia I, que mejoran la morbimortalidad de estos pacientes con un balance coste/eficacia favorable<sup>10-17</sup>, lo que ha llevado a aconsejar con un grado de recomendación A la implantación de las UI y del tratamiento trombolítico en todos los hospitales que atienden pacientes con ictus<sup>3,5,18</sup>. Del ingreso en una UI se benefician la inmensa mayoría de los pacientes con un ictus agudo<sup>11,12,19,20,22-24</sup>. El tratamiento trombolítico en el ictus agudo de menos de tres horas de duración es eficaz, pero el porcentaje de pacientes que se pueden beneficiar de él es todavía escaso. Las limitaciones para su aplicación dependen en parte de las características clínicas del ictus y del riesgo de efectos adversos del tratamiento, que condicionan los criterios de exclusión para evitar complicaciones y la falta de eficacia<sup>7,15,16,25,26</sup>. Sin embargo, hay un número importante de pacientes en los que la contraindicación para el tratamiento depende del retraso en la llegada al hospital o bien del retraso en los sistemas de diagnóstico y tratamiento intrahospitalarios, debido a la falta de reconocimiento del ictus como urgencia tratable y a la carencia de sistemas organizados de transporte y atención extra e intrahospitalarios<sup>25-30</sup>. Actualmente, el porcentaje de pa-

cientes que son candidatos a recibir el tratamiento trombolítico varía entre un 1% y un 10% en aquellos centros mejor preparados<sup>25-30</sup>. Es, por tanto, necesario, dada la elevada incidencia del ictus isquémico en España, así como la gravedad de sus consecuencias en cuanto a mortalidad y discapacidad<sup>31,32</sup>, aumentar el número de pacientes que pueden optar a un tratamiento eficaz como es éste, y para ello se debe actuar en todos los escalones en la atención al paciente. Ello implica mejorar la información de la población en riesgo, organizar sistemas eficaces de atención y transporte extrahospitalarios y aumentar el número de hospitales preparados para poder realizar trombólisis en el ictus agudo de un modo seguro y eficaz. Con este fin debe favorecerse la formación específica de los especialistas implicados y la organización intrahospitalaria para mejorar el proceso de diagnóstico urgente y acortar los tiempos de atención y decisión de tratamiento<sup>33</sup>. El registro SITS-MOST ha sido de gran ayuda en este sentido, pues ha facilitado que nuevos centros se hayan formado y elaborado protocolos asistenciales eficaces que les permiten realizar trombólisis con t-PA siguiendo las recomendaciones establecidas. Nuestro trabajo es un ejemplo de esta afirmación, ya que refleja cómo un centro sin experiencia previa en trombólisis ha conseguido desarrollar, en un corto período de tiempo, una organización hospitalaria eficaz que ha permitido poder aplicar este tratamiento en la práctica clínica habitual. Ha sido preciso coordinar médicos de diferentes especialidades mediante unos protocolos de actuación conjunta, y además realizar una labor de divulgación continuada en el tiempo hasta conseguir que la mayor parte del personal sanitario que atiende pacientes con urgencias médicas estuviese familiarizado con su aplicación. Las características demográficas basales de nuestros pacientes fueron similares a las de otros estudios. La mayor parte de los ictus fueron de origen cardioembólico o aterotrombótico. En un 13% de los pacientes la etiología no pudo determinarse. En un paciente se diagnosticó, *a posteriori*, una disección carotídea que evolucionó favorablemente sin observarse complicaciones hemorrágicas.

La tasa de transformaciones hemorrágicas cerebrales sintomáticas fue del 5,8% y la de hemorragias sistémicas graves del 3,8%. Se registraron complicaciones hemorrágicas menores que no requirieron tratamiento en el 13% de los pacientes. La mortalidad en la primera semana fue del 5,7% (3,8% de los casos por hemorragia cerebral y 1,9% por neumonía como complicación del ictus). La mortalidad a los tres meses fue del 15,1%, aunque algunos pacientes fallecieron por causas ajenas al tratamiento o al ictus. Estos resultados son semejantes a los descritos en ensayos clínicos y registros de pacientes (tabla 5)<sup>7,15-17,25,26</sup>.

En cuanto a la eficacia, el porcentaje de pacientes con independencia a los tres meses en nuestra serie es similar al del ensayo clínico NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*)<sup>15</sup>, a pesar de que la gravedad del déficit neurológico de nuestros casos en el momento del tratamiento era superior (NIHSS > 14). A pesar de que el tratamiento ha de-

TABLA 5  
Eficacia y seguridad del tratamiento con t-PA en diversos estudios y registros

	HRC	ECASS-II	NINDS	Registro Español
Transformación hemorrágica sintomática	5,8%	7%	6%	7,7%
Mortalidad 3 meses	15,1%	10,6%	17,4%	16,8%
mRS 0-2 3 meses	51%	54%	50%	56%
mRS 0-1 3 meses	32%	40%	43%	39%

HRC: Hospital Ramón y Cajal; ECASS-II: *Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke* (ECASS II); NINDS: *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*; mRS: escala de Rankin modificada. Registro Español: tratamiento intravenoso con activador del plasminógeno tisular en la isquemia cerebral aguda.

mostrado mayor eficacia en los ictus de moderada gravedad (NIHSS entre 5 y 14)<sup>15,16,25</sup>, el 51% de nuestros pacientes mejoraron de modo significativo, frente al 7,5% que empeoraron de modo notable, lo que, junto con la baja tasa de complicaciones y mortalidad, indica un balance riesgo/beneficio favorable. El efecto del tratamiento puede ser manifiesto en ocasiones desde poco tiempo después de su aplicación.

El número de pacientes tratados ha ido aumentando según el programa ha ido divulgándose en el hospital, y también con el concierto con los sistemas de emergencia extrahospitalarios. Así, si dividimos el período del estudio en dos períodos de 13 meses, en el primero se trataron una media de 1,3 pacientes/mes, frente a 2,1 pacientes/mes del segundo año. La mayoría de los pacientes fueron tratados en horario de atención continuada. Sólo un 20% se trataron en horario de mañana. Este dato claramente nos indica que aquellos centros que quieran desarrollar un programa similar deben poder garantizar una atención continuada con neurólogo de guardia las 24 horas del día.

En conclusión, el tratamiento trombolítico con t-PA intravenoso en ictus agudo de menos de tres horas de evolución es seguro y eficaz cuando es administrado por neurólogos habituados al manejo del paciente con ictus que se han sometido a un programa de formación en trombólisis. Es necesario realizar un esfuerzo para coordinar los diferentes Servicios involucrados y dar a conocer de un modo continuado la implantación de este programa en el hospital hasta comprobar que se ha incorporado plenamente a la práctica clínica habitual del personal sanitario. Las recomendaciones vigentes indican que estos pacientes deben permanecer en una UI durante la fase aguda de la enfermedad. La carencia de una UI puede ser suplida por una UCI, a pesar de tener un mayor coste, siempre que se siga un estricto control neurológico.

## Agradecimientos

A todo el personal de los Servicios de Urgencias, Unidad de Cuidados Intensivos Médica, Unidad de Cuidados Intensivos Neuroquirúrgica y resto del Servicio de Neurología.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dávalos A. Tratamiento trombolítico en el infarto cerebral agudo. *Neurología*. 2004;19:143-5.
- Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: a Multinational Multi-centre Monitoring Study of Safety and Efficacy of Thrombolysis in Stroke). Disponible en: <http://www.acutestroke.org>.
- Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB; Stroke Council of the American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2005;36:916-23.
- European Stroke Initiative Executive Committee and Writing Committee. The European stroke initiative recommendations for stroke management. Update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16:311-8.
- Alonso de Leciñana M, Pérez-R GE, Díez-Tejedor E, en representación de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular (SIECV). Recomendaciones para el tratamiento y prevención del ictus, 2004. *Rev Neurol*. 2004;39:465-86.
- Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KMA, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. *Stroke*. 1994;25:2220-6.
- Hacke W, Kaste M, Frieschi C, Toni D, Lesaffre E, Von Kummer R, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352:1245-51.
- Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988;19:1497-500.
- 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;24:35-41.
- Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1991;22:1026-31.
- Lanhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet*. 1993;342:395-8.
- The stroke unit trialists' collaboration. A collaborative systematic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ*. 1997;314:1151-9.
- Stroke unit trialist Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane Review). *Cochrane Library*, issue 1. Oxford, UK: Update software; 2002.
- Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, Lowe D, Pearson MG. Stroke unit care and outcome: results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales, and Northern Ireland). *Stroke*. 2005;36:103-6.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-7.
- Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology*. 1999; 53(Supl 4):S3-S14.
- Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute stroke (Cochrane review). *The Cochrane Library*, issue 3, 2001. Oxford: Update software; 2001.
- Aboderin J, Venables G. Stroke management in Europe. Pan European Consensus Meeting on stroke management. *J Intern Med*. 1996;240:173-80.
- Strandt T, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Lithner F, Wester PO. A non-intensive stroke unit reduces functional disability and the need for long term hospitalization. *Stroke*. 1985;16:29-34.
- Strandt T, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Lithner F, Wester PO. Stroke unit care. Who benefits? Comparison with medical care in relation to prognostic indicators on admission. *Stroke*. 1986;17:377-81.
- Lara M, Díez Tejedor E, Tatay J, Barreiro P. Duración y objetivos del ingreso hospitalario en unidades de ictus. *Rev Neurol*. 1997;25:1113-5.
- Egido JA, González Gutiérrez JL, Varela de Seijas E. Experiencia de una Unidad de Ictus en el Hospital Clínico de Madrid. *Rev Neurol*. 1995; 23:385-9.
- Díez-Tejedor E, Fuentes B. Acute stroke care in stroke. Do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis*. 2001;11 (Supl 1):31-9.
- Fuentes B, Díez-Tejedor B, Ortega-Casarrubios, Martínez P, Lara M, Frank A. Consistency of stroke units benefits within years of running. An 8-year efficacy analysis. *Cerebrovasc Dis*. 1996;6:315-24.
- The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
- Dávalos A, Álvarez Sabín J, Martí-Vilalta JL, Castillo J por el Registro de trombósis del GEECV de la SEN. Tratamiento intravenoso con activador del plasminógeno tisular en la isquemia cerebral aguda. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:1-5.
- Belvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas J, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo MD, et al. Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19:96-101.
- Álvarez-Sabín J, Molina CA, Abilleira S, Montáner J, García Alfranca F, Jiménez Fabrega X, et al. Impacto del código ictus en la eficacia del tratamiento trombolítico. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:47-51.
- Gómez CR, Malkoff MD, Sauer CM, Tulyapronchote R, Burch CM, Barnett GA. Code stroke. An attempt to shorten in-hospital therapeutic delays. *Stroke*. 1994;25:1920-3.
- Molina C, Saber JL. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke. Emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke*. 2005;36:2311-20.
- Pérez-Sempere A. Morbilidad por enfermedad cerebrovascular en España: Incidencia y prevalencia. *Rev Neurol*. 1999;29:879-81.
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2000. Disponible en: <http://www.ine.es>. Fecha última consulta: 30-12-2002.
- Egido JA, Alonso de Leciñana M, Martínez-Vila E, Díez-Tejedor E; por el Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología N.º 3. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 97-132.