

Comparació del protocol de transferència directa a la sala  
d'angiografia amb els protocols estàndard en el maneig agut de  
l'ictus isquèmic: un assaig clínic aleatoritzat



**TREBALL DE FI DE GRAU**

Grau en Medicina

Autor: Llúria Cornellas Escayola

Tutor: Dr. José Álvarez Sabín



**Comparació del protocol de transferència directa a la sala d'angiografia amb els protocols estàndard en el maneig agut de l'ictus isquèmic: un assaig clínic aleatoritzat.**

Comparación del protocolo de transferencia directa a la sala de angiografía con los protocolos estándar en el manejo agudo del ictus isquémico: un ensayo clínico aleatorizado.

Comparing the direct transfer to angio-suite protocol with the standard ones in the management of the acute ischemic stroke: a randomized clinical trial.

Autor: Llúria Cornellas Escayola

Tutor: Dr. José Álvarez Sabín

Barcelona, maig de 2017

## **AGRAÏMENTS**

En primer lloc m'agradaria donar les gràcies al Dr. José Álvarez Sabín, cap de servei de Neurologia de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron i responsable de la Unitat de Neurovascular, per tota l'ajuda que m'ha donat al llarg de l'elaboració d'aquest treball. També m'agradaria agrair la seva col·laboració al Dr. Marc Ribó, metge adjunt de la Unitat de Neurovascular de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, que m'ha guiat al llarg d'aquest treball.

Per últim voldria donar les gràcies al Sr. Manuel Quintana, llicenciat en estadística aplicada del departament de Neurologia de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, per la valuosa aportació que ha fet en matèria d'estadística.

# ÍNDEX

1. Resum .....	1
2. Antecedents .....	3
2.1 Introducció.....	3
2.2 Maneig agut de l'ictus .....	6
A. Identificació del pacient amb un ictus:.....	7
B. Maneig inicial.....	7
C. Tractament agut de l'ictus .....	10
D. Maneig a mig/llarg termini.....	12
3. Hipòtesi.....	13
4. Objectius de l'estudi .....	14
4.1 Objectius principals .....	14
4.2 Objectius secundaris .....	14
5. Material i mètodes .....	15
5.1 Disseny de l'estudi.....	15
5.2 Criteris d'inclusió i exclusió.....	15
A. Criteris d'inclusió .....	15
B. Criteris d'exclusió.....	16
5.3 Mida de la mostra .....	16
5.4 Intervencions .....	17
Emmascarament.....	18

Notificació del SEM abans de la randomització .....	18
Confirmació dels criteris d'inclusió .....	19
Tractaments i intervencions concomitants prohibides durant l'assaig .....	19
5.5 Assignació de la intervenció.....	19
5.6 Variables.....	19
Variables principals .....	19
Variables secundàries .....	20
5.7 Recollida de dades .....	21
Fase prehospitalària .....	21
Fase intrahospitalària.....	21
Fase post-hospitalària .....	22
5.8 Anàlisi estadístic.....	22
6. Aspectes ètics .....	23
7. Impacte de l'estudi.....	23
8. Bibliografia.....	24
9. Annexos .....	27
Annex 1. Diagnòstic diferencial de l'ictus .....	27
Annex 2. Escala NIHSS.....	28
Annex 3. Escala RACE .....	29
Annex 4. Criteris d'elegibilitat pel tractament amb alteplasa endovenosa.....	30
Annex 5. Escala TICI .....	31
Annex 6. Escala modificada de Rankin.....	32

# 1. RESUM

## Comparació del protocol de transferència directa a la sala d'angiografia amb els protocols estàndard en el maneig agut de l'ictus isquèmic: un assaig clínic aleatoritzat.

**Antecedents.** En els últims anys hi ha hagut un gran avenç en el camp del tractament endovascular de l'ictus. Estudis publicats recentment revelen que hi ha una clara relació entre el temps que passa des de l'inici dels símptomes fins que s'aconsegueix la revascularització i l'evolució clínica del pacient.

**Objectiu.** Valorar si el nou protocol de transferència directa a la sala d'angiografia aconsegueix reduir el temps *door-to-puncture* i si es tradueix en una millor evolució clínica i un menor grau de discapacitat dels pacient als 3 mesos.

**Mètodes.** En aquest projecte es proposa un assaig clínic aleatoritzat en què es comparin els intervals de temps i els resultats clínics de tres protocols de maneig de la fase aguda de l'ictus: la transferència directa a la sala d'urgències (TDSU), la transferència directa a la sala de TC (TDTC) i la transferència directa a la sala d'angiografia (TDSA).

**Comparing the direct transfer to angio-suite protocol with the standard ones in the management of the acute ischemic stroke: a randomized clinical trial.**

**Background.** In recent years, there has been a breakthrough in the field of stroke's endovascular treatment. Latest publications have revealed a manifest relationship between the elapsed time from the symptom onset until revascularization is achieved and the clinical outcomes.

**Objective.** Assess whether the direct transfer to the angio-suite protocol reduces the door-to-puncture time, and if it results in better clinical outcomes and a lower degree of disability at 90 days.

**Methods.** This project proposes a randomized clinical trial that compares the time intervals and the outcomes of three protocols in the management of the acute stroke: the direct transfer to the emergency room protocol (DTER), the direct transfer to the CT room protocol (DTCT) and direct transfer to the angio-suite protocol (DTAS).



## 2. ANTECEDENTS

### 2.1 INTRODUCCIÓ

L'ictus o patologia vascular cerebral aguda consisteix en una alteració de la circulació (transitòria o permanent) en una zona del parènquima encefàlic, i que condiciona la pèrdua de parènquima cerebral per causa hipòxica.

Es calcula que cada any aproximadament 795.000 persones pateixen un ictus, ja sigui un primer episodi o un ictus recurrent. Aquesta malaltia a més té una gran repercussió, ja que és la segona causa de mortalitat en la població general (la primera en el sexe femení), la primera causa de discapacitat física i la segona causa de demència <sup>1</sup>.

Fisiopatològicament l'ictus pot ser de causa isquèmica o de causa hemorràgica, sent la primera d'aquestes dues la causa més freqüent (87% dels casos). Concretament, la fisiopatologia que hi ha darrere dels ictus isquèmics és una oclusió arterial causada o bé per una trombosi de la paret del propi vas, o bé per una èmbol format en un altre punt més proximal en la circulació (generalment el cor) que es desplaça fins arribar a tancar una artèria a nivell encefàlic.

Des del punt de vista del tractament en la fase més aguda de l'ictus isquèmic, fins l'any 2015 només hi havia evidència de l'efectivitat del tractament trombolític amb r-tPA (alteplasa) endovenosa<sup>2</sup>, però just aquest any es van publicar cinc estudis a nivell mundial que demostraven la superioritat del tractament mitjançant la trombectomia endovascular (TEV) sumada al millor tractament mèdic disponible en comparació amb el millor tractament mèdic sol en pacients amb oclusió de gran vas (OGV)<sup>3,4</sup>.

En el camp del tractament endovascular de l'infart agut de miocardi, es va veure que majors temps des de que el pacient arriba a l'hospital fins la revascularització (*door-to-*

*balloon, D2B*) s'associaven a major mortalitat; i això es va traduir en una sèrie de mesures que van fer que de 2005 a 2008 el percentatge d'hospitals que aconseguien temps D2B menors de 90 minuts augmentés del 52% al 76%<sup>5</sup>.

De la mateixa manera, en el camp de l'ictus s'ha intentat relacionar el temps que passa des de l'inici dels símptomes fins que s'inicia el tractament (*onset-to-puncture, OTP*) o fins que es reperfon la circulació (*onset-to-reperfusion, OTR*) amb l'evolució clínica del pacient i amb la mortalitat. En estudis publicats el 2016 i aquest mateix any (2017) s'ha vist que tant el temps OTP com el temps OTR s'associen de manera inversa amb la bona evolució clínica (grau de discapacitat i d'independència funcional) i de manera directa amb la mortalitat, és a dir, a majors temps OTR o OTP, menor probabilitat de bona evolució clínica i major mortalitat. En un d'aquests dos estudis es va veure que per cada 30 minuts de retard en la reperfusió disminuïa un 26% la probabilitat de bona evolució clínica. A més, es va veure que el benefici estimat de la trombectomia endovascular deixa de ser significatiu a partir de les 7 hores i 18 minuts des de l'inici dels símptomes<sup>6,7</sup>.

Aquests temps que s'han comentat s'ha vist que es poden desglossar en diversos intervals (per exemple: temps des de l'inici dels símptomes fins que s'arriba a l'hospital, temps des de la porta de l'hospital fins a la taula de TC, temps des de la TC a la punció...) sobre els quals es pot actuar creant estratègies o optimitzant els passos que es realitzen.

En aquest sentit han s'han publicat diversos estudis i assaigs intentant relacionar com la modificació d'aquests intervals de temps afecta l'evolució clínica post-ictus i la mortalitat. De fet, l'any 2016 es va publicar un estudi que desglossava el temps OTR en l'interval entre l'inici dels símptomes fins que es fa la TC (*onset-to-CT, OTC*) i l'interval des de que es fa la TC fins que s'aconsegueix la reperfusió (*CT-to-reperfusion, CTR*). En aquest estudi es veia que dels dos el principal determinant de la relació amb l'evolució clínica era l'interval CTR. Tot i això, no vol dir que el temps que passa fins que es fa la

TC no tingui impacte sobre l'evolució del pacient; de fet, una reducció en l'interval OTC probablement resulti en un augment del nombre de pacients elegibles que es beneficiarien de la trombectomia degut a que com menys temps passa des que s'inicien els símptomes més probable és tenir una puntuació alta a l'escala ASPECTS (explicada més tard) <sup>6</sup>.

Un grup d'investigadors de Hèlsinki ha demostrat que establint una sèrie d'estratègies o modificant les existents en el circuit intrahospitalari del maneig de l'ictus es pot disminuir la mitja de temps des de que el pacient arriba a l'hospital fins que s'inicia el tractament amb alteplasa endovenosa (temps *door-to-needle*) de 300 a 20 minuts<sup>8</sup>. Per altra banda, un altre estudi ha demostrat que en els pacients sotmesos a una trombectomia endovascular el temps que passa des de que arriben a l'hospital fins que aquesta s'inicia (temps *door-to-puncture*, *D2P*) és un predictor independent de futura bona evolució clínica<sup>9</sup>.

Basant-se en aquesta última afirmació diversos estudis han intentat baixar les mitjanes de temps D2P per sota de les 2 hores que proposava la *Brain Attack Coalition* el 2011, aconseguint temps de fins a 51 minuts<sup>2,10</sup>.

En un estudi observacional publicat recentment s'ha demostrat la factibilitat i la seguretat d'una nova estratègia en el maneig agut intrahospitalari de l'ictus en comparació amb els protocols existents<sup>11</sup>.

Aquesta estratègia consisteix en la transferència directa del pacient a la sala d'angiografia (TDSA), i té com a objectiu la reducció dels temps en el maneig intrahospitalari, que com ja s'ha comentat s'associa a una millor evolució clínica del pacient i a una menor mortalitat.

Per tal d'aconseguir aquests objectius, el que es pretén és establir un protocol no tant selectiu com els existents. Això és degut a que tot i que els protocols de selecció llargs i

hiperselectius s'associen a una major proporció de pacients tractats que tindran una bona evolució, el fet de ser tant selectius pot comportar dos inconvenients: en primer lloc que es denegui tractament a pacients que es podrien beneficiar igualment de la TEV, i en segon lloc que el fet de passar massa temps seleccionant (temps D2P i OTR més llargs) pot disminuir els potencials beneficis obtinguts amb la reperfusió, i particularment en aquells pacients amb una pobre circulació col·lateral en què la viabilitat del teixit és molt més dependent del temps que passa fins que s'aconsegueix la revascularització<sup>12</sup>.

Els resultats d'aquest estudi evidencien que fent una TC mitjançant un *cone-beam CT scan* en pacients prèviament seleccionats en la pròpia sala d'angiografia com a únic criteri de selecció, es poden aconseguir temps D2P de menys de 20 minuts. Aquesta reducció dels temps s'ha aconseguit a canvi de que un 25% dels pacients que inicialment han estat seleccionats pel protocol TDSA finalment no s'hagin pogut beneficiar del tractament endovascular (degut a que no tenien una OGV). En xifres absolutes el protocol TDSA ha aconseguit reduir el temps des de l'inici dels símptomes fins la reperfusió com a mínim entre 40 i 70 minuts respecte els protocols existents, cosa que teòricament es podria traduir en un augment del 15-30% en les probabilitats d'aconseguir un bon resultat<sup>11</sup>.

## 2.2 MANEIG AGUT DE L'ICTUS

Mentre que el maneig subagut i a llarg termini dels pacients que han patit un ictus es basen en la rehabilitació i en la investigació de l'etiologia que l'ha causat per centrar-se en la prevenció d'una possible recurrència, en el cas del maneig agut els objectius i les accions difereixen substancialment. Els objectius immediats en un pacient que ha patit un ictus són<sup>13</sup>:

- Assegurar l'estabilitat de l'estat del pacient.

- Tractar les complicacions mèdiques que contribueixin a l'empitjorament de l'estat del pacient.
- Determinar si el pacient que pateix un ictus isquèmic és candidat al tractament trombolític amb alteplasa endovenosa i/o a la trombectomia endovascular..
- Començar a estudiar la possible causa fisiopatològica de la clínica neurològica del pacient.

### **A. IDENTIFICACIÓ DEL PACIENT AMB UN ICTUS:**

L'ictus es sol presentar com una pèrdua focal d'una funció cerebral, però no és la única patologia que es presenta amb aquest tipus de clínica, de manera que és molt important fer un bon diagnòstic diferencial (Annex 1: Diagnòstic diferencial ictus). Tot i això hi ha una sèrie de símptomes que quan apareixen indiquen una elevada probabilitat de que el pacient estigui patint in ictus <sup>14</sup>:

- Parèsia o paràlisi facial
- Parèsia o paràlisi de l'extremitat superior
- Alteració de la parla

### **B. MANEIG INICIAL**

Davant d'un pacient amb algun d'aquests símptomes o amb els tres s'ha de tenir un elevat índex de sospita de que el pacient estigui tenint un ictus, de manera que el temps passa a ser un factor crucial per la bona evolució del pacient, i s'han d'iniciar una sèrie de mesures encaminades a complir els objectius esmentats anteriorment <sup>13</sup>.

- Assegurar la permeabilitat de la via aèria, una correcta ventilació i avaluar l'estabilitat hemodinàmica del pacient. Mantenir monitoritzada la saturació d'oxigen del pacient.

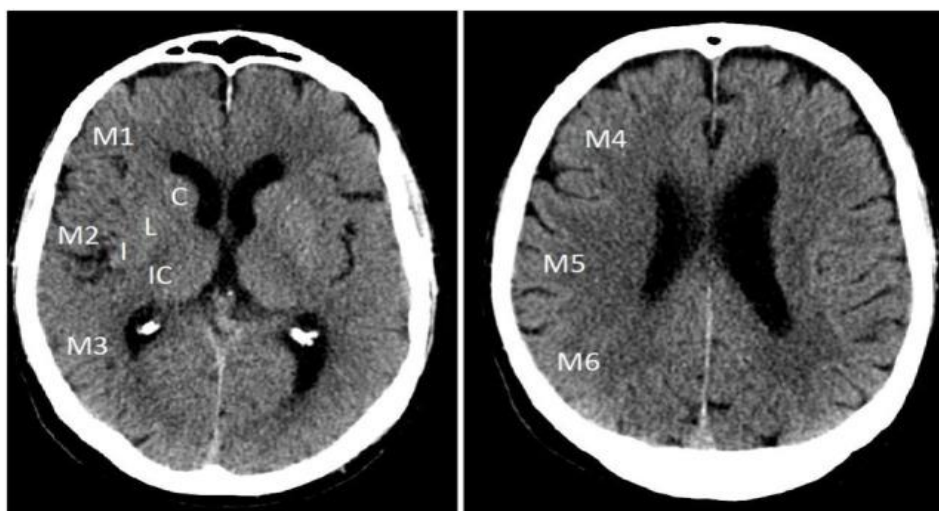
- Història clínica i exploració ràpides inicials encaminades a saber el moment en què s'han iniciat els símptomes per tal de determinar l'elegibilitat del pacient pel tractament (tant per la trombòlisi endovenosa com per la trombectomia mecànica). També és molt important preguntar per l'aparició de cefalea i/o vòmits en l'inici dels símptomes, doncs la seva presència pot orientar l'etiologia de l'ictus cap a una causa hemorràgica (hemorràgia subaracnoidal o intracerebral), cosa que faria variar el tractament.
- Avaluació neurològica: servirà tant per orientar quin és el territori vascular cerebral que està afectat com per tenir una quantificació de la severitat de l'ictus i predir la presència d'una oclusió de gran vas (OGV). Una de les escales més validades i utilitzades és la *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*, composta per 11 ítems (Annex 2: escala NIHSS) que s'avaluen i que dona lloc a una puntuació entre 0 i 42 (sent 0 el millor estat clínic i 42 el pitjor). No hi ha uns punts de tall establerts, però per consens s'accepten com a raonables els següents: NIHSS < 5 per ictus lleus, NIHSS entre 5 i 9 per ictus moderats i NIHSS ≥ 10 per ictus severos.

El problema que hi ha amb l'escala NIHSS és que té molts ítems i es tarda bastant temps en avaluar-la, de manera que la seva aplicabilitat en els serveis d'emergències mèdiques és limitada. Arrel d'aquest problema l'any 2014 es va publicar un estudi en què es proposava una nova escala, la *Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale (RACE)*, que està fonamentada en la NIHSS però que és més simple i la seva avaluació es fa en menys temps (Annex 3: Escala RACE). Els resultats demostraven que aquesta nova escala suposava una eina simple i altament predictiva de la presència d'una oclusió de gran vas en

pacients amb sospita d'ictus, comparable a la NIHSS i aplicable en el maneig pre-hospitalari de l'ictus per part dels serveis d'emergències mèdiques <sup>15</sup>.

- **Exploracions complementàries immediates:**

- Prova d'imatge cerebral urgent: TC sense contrast o RMN.
- Prova de glicèmia capil·lar.
- Monitorització de la saturació d'oxigen.



*Imatge 1. Àrees cerebrals que s'avaluen en l'escala ASPECTS. Extret de Schröder J, Thomalla G <sup>16</sup>.*

Les proves de neuroimatge són necessàries per descartar la presència d'una hemorràgia intracerebral que pugui causar la clínica, per avaluar el grau de lesió cerebral i per identificar el punt on es localitza l'oclusió del territori vascular. L'escala *Alberta stroke program early CT score (ASPECTS)* és una escala quantitativa sobre 10 punts basada en les troballes en la TC inicial que es fa en els pacients amb una oclusió de l'artèria cerebral mitja (ACM). Es comença amb un total de 10 punts (absència de lesions en la TC) i se'n va restant un per cada territori vascular de l'ACM afectat: el nucli caudat (C), el nucli putamen (L), la càpsula interna (IC), el còrtex insular (I) i les regions vasculars des de M1 a M6 (Imatge 1). El resultat final serà una puntuació entre 0 i 10, i puntuacions menors o iguals a 7 (més regions afectades) prediuen una pitjor evolució funcional als 3 mesos i

una major probabilitat d'hemorràgia simptomàtica. A més, cal destacar que la puntuació en l'escala ASPECTS influeix en el benefici que obtenen els pacients de la trombectomia mecànica: pacients amb puntuacions baixes (ASPECTS<5) obtenen poc o nul benefici del tractament, mentre que en els pacients amb puntuacions ASPECTS entre 5 i 10 aquest benefici sí que és clar <sup>16</sup>.

Els punts que s'han explicat fins ara són els imprescindibles i els que s'han de prioritzar en el maneig agut de l'ictus, ja que són els que ens determinaran quin tipus de tractament s'administra al pacient. Tot i això hi ha una sèrie de proves que també s'hauran de fer un cop el pacient estigui a l'hospital estabilitzat <sup>13</sup>:

- Electrocardiograma
- Anàlisi de sang amb hemograma, estudi de la coagulació, electròlits, funció renal, enzims cardíacs...
- Radiografia de tòrax, anàlisi d'orina i hemocultius en cas que el pacient presenti febre.

També serà de vital importància la prevenció i tractament de les possibles complicacions que puguin aparèixer com per exemple mantenir un bon control de la tensió arterial (per sota de 185/110 mmHg), fluidoteràpia en cas que aquesta sigui necessària (sèrum salí isotònic sense glucosa), tractar la hipoglucèmia (pot causar clínica que mimetitzi l'ictus) i la hiperglucèmia (s'associa a pitjor evolució funcional del pacient), descartar la presència de febre i en cas que aparegui investigar-ne la causa i tractar-la, etc.

### **C. TRACTAMENT AGUT DE L'ICTUS**

En tots els pacients amb un ictus isquèmic de menys de 4.5 hores d'evolució (inici dels símptomes clarament identificat) i que compleixin els criteris d'elegibilitat (Annex 4: Criteris d'elegibilitat pel tractament endovenós amb alteplasa) el tractament d'elecció és



l'activador del plasminògen tissular recombinant o r-tPA (alteplasa) endovenós (dosi de 0.9 mg/kg, amb dosi màxima de 90 mg). És crític que l'inici del tractament sigui el més precoç possible, de manera que aquest s'administrarà tant bon punt s'hagi fet la prova d'imatge inicial (TC sense contrast o RMN) que ens permeti descartar la presència d'una hemorràgia intracerebral (contraindicació absoluta) i determinar l'extensió de la lesió<sup>17</sup>.

Per altra banda, els pacients amb una oclusió de gran vas que presentin símptomes de menys de 6 hores d'evolució i que compleixin els criteris d'elegibilitat són candidats a ser sotmesos a la trombectomia endovascular. Els criteris d'elegibilitat per aquest tractament són els següents<sup>13,18</sup>:

- Puntuació mRS abans de l'ictus de 0 o 1.
- Ictus isquèmic que hagi rebut el tractament endovenós amb alteplasa abans de les 4.5 hores des de l'inici dels símptomes.
- Presència d'oclusió de gran vas: artèria caròtida interna o segment proximal de l'artèria cerebral mitja (M1).
- Edat  $\geq$  18 anys.
- Puntuació NIHSS  $\geq$  6.
- Puntuació ASPECTS  $\geq$  6.
- Possibilitat d'inici del tractament abans de les 6 hores des de l'inici dels símptomes.

Tot i això, la realització de la trombectomia endovascular es considera raonable en les següents situacions: quan el pacient no és candidat a rebre el tractament endovenós amb alteplasa, pacients amb inici dels símptomes abans de les 6 hores però amb l'oclusió en un lloc diferent dels mencionats (M2 o M3, artèria cerebral anterior, artèries vertebrals, artèria basilar i artèria cerebral posterior), en pacients menors de 18 anys i per últim en pacients amb símptomes de menys de 6 hores d'evolució i amb l'oclusió en l'ACI o el

segment M1 de l'ACM però que tenen una puntuació mRS d'abans de l'ictus de més de 1, un ASPECTS < 6 o una puntuació NIHSS < 6.

Sempre que es contempli la possibilitat de realitzar tractament endovascular es recomana dur a terme un estudi vascular intracerebral no invasiu juntament amb l'avaluació diagnòstica per imatge inicial. Tot i això aquest estudi mai ha de suposar un retard en l'administració del r-TPA endovenós.

L'objectiu principal de la trombectomia endovascular és aconseguir la revascularització, que es defineix per una grau en l'escala TICI (*Thrombolysis in cerebral ischemia*) 2b/3 en angiografia (veure Annex 5: Escala TICI).

#### **D. MANEIG A MIG/LLARG TERMINI**

A part del tractament de revascularització que s'administri al pacient (alteplasa i/o trombectomia), hi ha una sèrie d'intervencions que s'han de considerar per tal de reduir el risc de discapacitat, les complicacions i el risc de recurrència. Aquestes actuacions són les següents:

- Iniciar tractament anticoagulant amb aspirina en les primeres 48 hores des de l'inici dels símptomes i mantenir-lo a l'alta.
- Profilaxis de la trombosi venosa profunda i del trombo-embolisme pulmonar.
- Tractament hipolipemiant amb estatines.
- Iniciar tractament hipotensor un cop passada la fase aguda de l'ictus.
- Canvis en l'estil de vida incloent deixar de fumar, fer exercici físic, perdre pes (en pacients obesos), dieta mediterrània...

### 3. HIPÒTESI

Segons els últims estudis publicats recentment en el camp del maneig i el tractament de la fase aguda de l'ictus hi ha una clara relació entre el temps que passa des de l'inici dels símptomes fins que s'inicia el tractament i s'aconsegueix revascularitzar el pacient, i els resultats derivats d'aquest tractament, així com l'evolució funcional que tindrà.

Per tal de disminuir aquest interval de temps una opció és optimitzar els processos intrahospitalaris des de que el pacient arriba a l'hospital fins que s'inicia el tractament .

Quan el pacient arriba a l'hospital, fins a l'actualitat es seguien dos protocols: transferència directa a la sala d'urgències (TDSU) per realitzar una avaluació clínica inicial del pacient abans de fer-li la TC, o transferència directa a la sala de TC (TDTC) per tal de fer una avaluació clínica simultània a la realització de la TC. Aquesta segona opció depèn tant d'una notificació abans de l'admissió del pacient per part del servei d'emergències mèdiques (SEM) per tal d'informar de la seva puntuació en l'escala RACE, com de la disponibilitat immediata de l'equip d'ictus i la sala de TC.

A partir del desembre de 2016, però, s'ha implantat un nou protocol de transferència directa a la sala d'angiografia (TDSA) per tal de fer la prova d'imatge inicial amb el *cone-beam CT* de la sala just després de fer una avaluació neurològica ràpida. Amb aquest protocol es creu que es podrà reduir el temps que es tarda en realitzar la reperfusió (*door-to-puncture, D2P*), cosa que s'ha de veure reflectida tant en la milloria clínica, com en el grau de discapacitat post-tractament dels pacients i les complicacions.

## 4. OBJECTIUS DE L'ESTUDI

### 4.1 OBJECTIUS PRINCIPALS

Valorar si el nou protocol de TDSA aconsegueix reduir el temps *door-to-puncture* (D2P) i si això es tradueix en una millor evolució clínica (puntuació NIHSS) i en un menor grau de discapacitat (puntuació mRS) dels pacient als 3 mesos.

### 4.2 OBJECTIUS SECUNDARIS

Com a objectius secundaris es proposen els següents:

- Valorar la fiabilitat del protocol TDSA, és a dir, quina proporció de pacients que passen a la sala d'angiografia acaben no sent tributaris de tractament endovascular.
- Comprovar la seguretat del protocol TDSA.
- Mesurar l'eficàcia del protocol TDSA pel què fa a la revascularització dels pacients.

## **5. MATERIAL I MÈTODES**

### **5.1 DISSENY DE L'ESTUDI**

Assaig clínic randomitzat, prospectiu, en condicions de la pràctica clínica habitual i obert, en pacients amb un ictus isquèmic amb sospita d'oclusió de gran vas identificat pels serveis d'emergències mèdiques (SEM) en la primera assistència, i validat per un neuròleg de l'equip d'ictus a la porta de l'hospital. Es compararan tres estratègies de maneig intrahospitalari: el protocol de transferència directa a la sala d'urgències (TDSU), el protocol de transferència directa a la sala de TC (TDTC) i el protocol de transferència directa a la sala d'angiografia (TDSA).

Els pacients s'assignaran a una intervenció específica segons una seqüència temporal pre-establerta.

Es farà un seguiment dels pacients post-randomització de 90 dies.

### **5.2 CRITERIS D'INCLUSIÓ I EXCLUSIÓ**

#### **A. CRITERIS D'INCLUSIÓ**

1. Sospita d'ictus isquèmic amb oclusió de gran vas identificat amb una puntuació a l'escala RACE prehospitalària  $> 4$ .
2. Temps estimat d'arribada al centre capacit per tractament endovascular de l'ictus de menys de 7 hores des de l'inici dels símptomes. Si el temps d'inici no és clar es definirà a partir de l'últim moment que es va veure el pacient bé (estat basal).
3. Discapacitat funcional pre-ictus no significant (modified Rankin Scale 0-2).
4. Edat  $\geq 18$  anys.
5. Consentiment informat signat pel pacient o per un representant legal.

## B. CRITERIS D'EXCLUSIÓ

1. No disponibilitat de la sala d'angiografia per al seu ús immediat.
2. Pacients en un estat clínic inestable que requereixin suport vital avançat urgent.
3. Pacients amb una malaltia avançada o terminal que els condicioni una esperança de vida anticipada de menys de 6 mesos.
4. Participació del subjecte en un estudi que impliqui un fàrmac o un dispositiu experimentals que puguin influir en aquest assaig.
5. Pacients amb patologia neurològica o psiquiàtrica preexistents que puguin confondre l'avaluació neurològica o funcional. Aquest criteri exclou pacients amb demències severes que requereixen assistència constant i que no són independents per les activitats bàsiques de la vida diària.
6. No disponibilitat per un seguiment de 90 dies (per exemple: no domicili fix, visitant de l'estranger...).

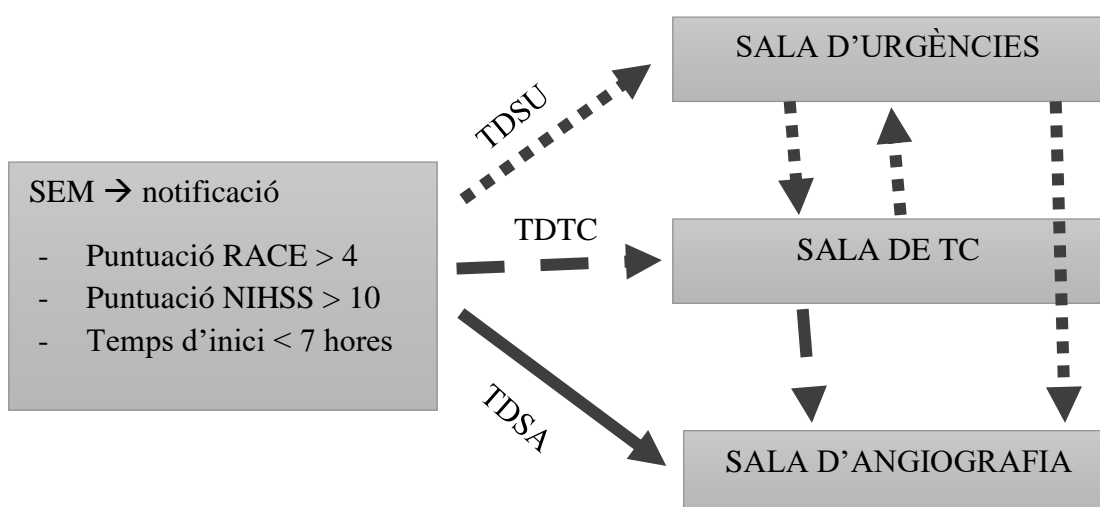
### 5.3 MIDA DE LA MOSTRA

Pel càlcul de la mida de la mostra s'ha tingut en compte que s'espera que el percentatge de pacients amb una puntuació mRS < 2 als 3 mesos post-tractament dins dels protocols TDSU i TDTC (protocols de referència) sigui del 46%<sup>4</sup>. Per altra banda s'espera que el benefici proporcionat amb el protocol TDSA faci que el percentatge de pacients amb una puntuació mRS < 2 als 3 mesos post-tractament sigui al voltant del 60%. Així doncs, per aconseguir una potència del 80% per detectar diferències mitjançant una prova chi-quadrat bilateral per dues mostres independents, tenint en compte que el nivell de significació és del 5% i assumint que la proporció dels pacients assignats als protocols de referència (ambdós) serà del 66.66%, caldrà assignar als protocols de referència 298 pacients (149 al protocol TDSU i 149 al TDTC) i al protocol experimental (TDSA) 149 pacients; requerint així una mostra total de 447 pacients.

## 5.4 INTERVENCIIONS

Els pacients amb sospita d'un ictus isquèmic degut a l'oclusió d'un gran vas (puntuació RACE > 4) identificats pel SEM en la primera assistència i confirmat per un neuròleg de l'equip d'ictus via telemàtica seran admesos a l'hospital seguint tres protocols diferents (Imatge 2):

- TDSU: transferència directa a la sala d'urgències per una avaluació clínica inicial que confirmi la sospita abans de passar el pacient a fer la TC sense contrast.
- TDTC: transferència directa a la sala de TC per realització de la prova d'imatge simultàniament amb la valoració clínica ràpida.
- TDSA: transferència directa a la sala d'angiografia amb prèvia avaluació clínica ràpida per confirmar la sospita d'OGV (puntuació NIHSS > 10) i un temps des de l'inici dels símptomes de menys de 4.5 hores, i posterior realització de la prova d'imatge. Tots els pacients amb una puntuació NIHSS < 10 o un temps des de l'inici dels símptomes > 4.5 hores seran assignats a un dels altres dos protocols aleatòriament.



Imatge 2. Esquema de les intervencions que es realitzaran amb les línies de flux que poden seguir els pacients dins de cada protocol (fletxes).

Tots els pacients que compleixin els criteris d'elegibilitat rebran el tractament endovenós amb r-tPA (0.9 mg/kg, fins a una dosi màxima de 90 mg).

Els pacients assignats als protocols TDSU i TDTC seran seleccionats per la realització d'una trombectomia endovascular (TEV) seguint el protocol estàndard de TC (puntuació ASPECTS  $\geq$  6) juntament amb la confirmació d'OGV en una angio-TC.

Als pacients assignats al protocol TDSA se'ls farà una *cone-beam TC* en la mateixa sala d'angiografia immediatament de la punció a l'artèria femoral per iniciar el tractament<sup>19,20</sup>. Per seleccionar els pacients per la TEV la prova d'imatge haurà constatar l'absència d'hemorràgia intracerebral i de signes d'infart extens.

## **EMMASCARAMENT**

En aquest assaig no es pot realitzar cap estratègia d'emascarament per evitar el biaix de l'observador i l'efecte placebo, ja que cadascuna de les intervencions es du a terme en un espai i en unes condicions diferents.

## **NOTIFICACIÓ DEL SEM ABANS DE LA RANDOMITZACIÓ**

Per tal d'assegurar una alta sensibilitat a l'hora d'identificar pacients candidats, el SEM es posarà en contacte mitjançant una trucada telefònica amb el neuròleg de l'equip d'ictus de guàrdia davant d'un pacient amb un ictus que compleixi les següents condicions: puntuació RACE  $>$  3 i temps des de l'inici dels símptomes o des de que se'l va veure bé per última vegada de menys de 8 hores.

Mitjançant aquest sistema el neuròleg de guàrdia podrà confirmar que els pacients compleixen els criteris d'inclusió: puntuació RACE  $>$  4 i temps estimat d'arribada a l'hospital des de l'inici dels símptomes de menys de 7 hores.



## **CONFIRMACIÓ DELS CRITERIS D'INCLUSIÓ**

Després de la notificació per part del SEM el neuròleg de guàrdia confirmarà els criteris d'inclusió i inclourà el pacient a l'estudi. L'assignació del pacient a un dels tres protocols d'admissió es farà mitjançant un sistema automàtic.

Si es creu que el pacient té una puntuació RACE > 4 i es compleixen tots es altres criteris, el pacient serà randomitzat.

## **TRACTAMENTS I INTERVENCIONS CONCOMITANTS PROHIBIDES DURANT L'ASSAIG**

A part dels tractaments estipulats en el disseny de l'estudi, el maneig clínic del pacient no estarà determinat i es durà a terme segons els estàndards i protocols de la institució en cada situació, sempre d'acord amb l'*European Stroke Organization* i les guies nacionals.

### **5.5 ASSIGNACIÓ DE LA INTERVENCIÓ**

L'assignació de cada pacient a una intervenció determinada es farà de manera aleatòria mitjançant un software informàtic preestablert en una proporció 1:1:1. El moment en que l'aleatorització es durà a terme serà just quan el pacient arribi a la porta de l'hospital.

### **5.6 VARIABLES**

#### **VARIABLES PRINCIPALS**

Per mesurar si el nou protocol TDSA aconsegueix una disminució dels temps intrahospitalaris es mesurarà l'interval *door-to-puncture (D2P)* de cada pacient.

Per altra banda, per avaluar els resultats del tractament es mesuraran les següents variables:

- Evolució clínica del pacient post-tractament: es mesurarà la puntuació NIHSS a les 24 hores i a l'alta (o als 5 dies en el seu defecte).
- Una milloria clínicament important es definirà per una puntuació NIHSS  $\leq 3$  a les 24 hores o una caiguda de més de 10 punts en aquesta a les 24 hores <sup>21</sup>.
- Grau de discapacitat mesurat amb la puntuació mRS als 3 mesos, considerant independència funcional puntuacions mRS  $\leq 2$ , i dependència funcional o èxitus puntuacions mRS  $> 2$  (veure Annex 6: escala mRS).

## **VARIABLES SECUNDÀRIES**

Per tal d'avaluar la fiabilitat del protocol es calcularà la taxa de pacients admesos al protocol TDSA que finalment no siguin tributaris de la TEV o presentin una contraindicació per aquesta.

Per altra banda, per saber com influeix el protocol en la taxa d'èxit en el tractament, es mesuraran la taxa i el temps de revascularització completa, definida com una puntuació TICI  $\geq 2b$ .

Per últim, les variables que s'utilitzaran per mesurar la seguretat del protocol seran les següents:

- Taxa d'hemorràgia intracerebral simptomàtica.
- Mortalitat als 90 dies en tots els pacients.
- Mortalitat als 90 dies en pacients amb hemorràgia intracerebral..
- Deteriorament clínic que requereixi intubació durant la transferència.
- Deterioració clínica ( $\geq 4$  punts en l'escala NIHSS) a les 24 hores.

## 5.7 RECOLLIDA DE DADES

La recollida de les dades necessàries per poder dur a terme aquest assaig clínic es realitzarà en 3 fases: una fase prehospitalària, una fase intrahospitalària, i una fase post-hospitalària.

### **FASE PREHOSPITALÀRIA**

Quan el neuròleg de guàrdia rebi una notificació per part del SEM de que hi ha un pacient amb sospita d'ictus isquèmic per oclusió de gran vas (RACE>4), aquest registrarà el pacient amb el número d'afectat del SEM, i anotarà la puntuació RACE i el temps sospitat des de l'inici dels símptomes.

### **FASE INTRAHOSPITALÀRIA**

En tots els casos, independentment del protocol al que s'hagi assignat el pacient, es registraran una sèrie de dades:

- Dades clíniques bàsiques: tipus d'ictus, puntuació NIHSS, presència d'OGV i indicació de tractament de reperfusió (alteplasa o TEV).
- Intervals de temps des de l'arribada del pacient fins que s'aplica una intervenció concreta (prova d'imatge, tractament amb alteplasa, TEV, etc.). Dins d'aquests intervals s'inclou el temps D2P.
- Grau de revascularització un cop aplicat el tractament corresponent (escala TICI).
- La presència o no d'hemorràgia intracranial simptomàtica.
- Puntuació en l'escala NIHSS a les 24 hores del tractament (en cas que s'hagi fet TEV).
- Quan es doni d'alta a pacient (o als 5 dies) es mesurarà la seva puntuació en l'escala NIHSS.

## **FASE POST-HOSPITALÀRIA**

Finalment, passats 90 dies des de l'aparició de l'episodi, es trucarà als pacients i se'ls farà una entrevista per tal d'avaluar la seva puntuació en l'esca mRS (grau de discapacitat).

### **5.8 ANÀLISI ESTADÍSTIC**

L'anàlisi estadístic dels resultats es durà a terme mitjançant el programa *SPSS versió 22.0*.

Les variables categòriques es presentaran en valors absoluts i percentatges, i les variables contínues com a mitjanes  $\pm$  desviació estàndar si tenen una distribució normal, o mediana (intervals interquartils) si no la tenen.

Per analitzar la significança estadística de les diferències entre grups, s'utilitzarà el test chi-quadrat de Pearson o el test de Fisher per les variables categòriques. Per les variables contínues es faran servir l'anàlisi de la variància o ANOVA (per variables amb una distribució aproximadament normal) i el test de Kruskal-Wallis (resta de variables numèriques), juntament amb un anàlisi de comparacions múltiples pel mètode de Bonferroni, (es comparen més de dues variables).

També s'aplicarà un anàlisi de regressió múltiple per determinar factors que es puguin considerar predictors independents del pronòstic (milloria clínica important) o del temps *door-to-needle*.

Per últim es considerarà estadísticament significatiu un valor de  $p < 0.05$  per tots els tests.

## **6. ASPECTES ÈTICS**

El Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron actuarà com el CEIC de referència i revisarà aquest projecte d'investigació, el consentiment informat i el full d'informació pel pacient. El CEIC també aprovarà qualsevol revisió o modificació del protocol de recerca i els altres documents esmentats.

## **7. IMPACTE DE L'ESTUDI**

L'ictus és una malaltia amb un gran impacte a nivell global, ja que no només és la segona causa de mortalitat, sinó que també constitueix la primera causa de discapacitat i la segona de demència. En el seu tractament hi ha un factor que és de vital importància, el temps, ja que com més temps passa el teixit encefàlic d'una persona sense irrigació, menys possibilitats hi ha de que aquesta es pugui recuperar amb el tractament.

En els últims anys hi ha hagut grans avenços en el camp del tractament de la fase aguda de l'ictus, tots ells encaminats en aconseguir fer aquest tractament més ràpid i efectiu.

Aquest estudi va encaminat en aquesta direcció, ja que el que pretén és optimitzar les estratègies de maneig intrahospitalari de la fase aguda de l'ictus per tal de que un cop un pacient amb sospita d'ictus arribi a l'hospital, es pugui decidir el més precoçment possible quin tractament se li administrarà i fer-ho de la manera més efectiva. Amb aquest estudi es pretén veure també en quina mesura es beneficien els pacients d'aquestes estratègies, ja que tota intervenció que aporta beneficis té un cost, i aquesta relació sempre s'ha d'estudiar.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;e374-413.
2. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30.
3. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306.
4. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
5. Bradley EH, Nallamothu BK, Herrin J, Ting HH, Stern AF, Nembhard IM, et al. National Efforts to Improve Door-to-Balloon Time. Results From the Door-to-Balloon Alliance. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2423-9.
6. Ribo M, Molina CA, Cobo E, Cerdà N, Tomasello A, Quesada H, et al. Association between time to reperfusion and outcome is primarily driven by the time from imaging to reperfusion. *Stroke*. 2016;47(4):999-1004.
7. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1279.

8. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology*. 2013;81(12):1071-6.
9. Zaidat O, Nogueira R, Nguyen T, Hussain MS, Menon BK, Mehta B. Door-to-Puncture: A Practical Metric for Capturing and Enhancing System Processes Associated With Endovascular Stroke Care, Preliminary Results From the Rapid Reperfusion Registry. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:1-10.
10. Leifer D, Bravata DM, Connors JJ, Hinchey JA, Jauch EC, Johnston SC, et al. Metrics for measuring quality of care in comprehensive stroke centers: Detailed follow-up to brain attack coalition comprehensive stroke center recommendations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(3):849-77.
11. Ribo M, Boned S, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Hernández D, et al. Direct transfer to angi-suite to reduce door-to-puncture time in thrombectomy for acute stroke. *J Neurointerv Surg*. 2017;0:1-5.
12. Sallustio F, Motta C, Pizzuto S, Diomedi M, Giordano A, D'Agostino VC, et al. CT angiography-based collateral flow and time to reperfusion are strong predictors of outcome in endovascular treatment of patients with stroke. *J Neurointerv Surg*. 2016;0:1-5.
13. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
14. Seupaul RA, Worster A. Is This Patient Having a Stroke? *Ann Emerg Med*.

- 2009;54(1):120-2.
15. 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. *Stroke*. 2014;45:87-91.
  16. Schröder J, Thomalla G. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Front Neurol*. 2017;7(January):1-7.
  17. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(2):581-641.
  18. O.O. Zaidat, M.A. Lazzaro, D.S. Liebeskind et al. Endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology*. 2012;79:S110-6.
  19. Yang P, Niu K, Wu Y, Struffert T, Dorfler A, Schafer S, et al. Time-resolved C-Arm computed tomographic angiography derived from computed tomographic perfusion acquisition: New capability for one-stop-shop acute ischemic stroke treatment in the angiosuite. *Stroke*. 2015;46(12):3383-9.
  20. Eckert M. Optimized Flat-Detector CT in Stroke Imaging : Ready for First-Line Use ? *Cerebrovasc Dis*. 2017;43:9-16.
  21. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, Serfaty JM, Laissy JP, Lavallée PC, et al. Dramatic recovery in acute ischemic stroke is associated with arterial recanalization grade and speed. *Stroke*. 2012;43(11):2998-3002.



## 9. ANNEXOS

### ANNEX 1. DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL DE L'ICTUS

Aura migranyosa
Crisi epilèptica amb paràlisi post-crítica (paràlisi de Todd), afàsia o negligència
Tumor o abscess del sistema nerviós central
Trombosi venosa cerebral
Dèficit funcional (trastorn conversiu)
Encefalopatia hipertensiva
Traumatisme cranioencefàlic
Patologia mitocondrial
Esclerosi múltiple
Síndrome d'encefalopatia posterior reversible
Síndromes de vasoconstricció cerebral reversible
Alteració de la medulla espinal (mielopatia compressiva, fístula arteriovenosa espino-dural...)
Hematoma subdural
Síncope
Infecció sistèmica
Alteració toxico-metabòlica (hipoglucèmia, intoxicació exògena...)
Amnèsia global transitòria
Encefalitis vírica (VHS...)
Encefalopatia de Wernicke

En aquesta taula es recullen les malalties o síndromes que donen una clínica que pot mimetitzar un ictus i amb les quals s'ha de fer un diagnòstic diferencial.

## ANNEX 2. ESCALA NIHSS

Tested Item	Title	Responses and Scores
1A	Level of consciousness	0—Alert 1—Drowsy 2—Obtunded 3—Coma/unresponsive
1B	Orientation questions (2)	0—Answers both correctly 1—Answers 1 correctly 2—Answers neither correctly
1C	Response to commands (2)	0—Performs both tasks correctly 1—Performs 1 task correctly 2—Performs neither
2	Gaze	0—Normal horizontal movements 1—Partial gaze palsy 2—Complete gaze palsy
3	Visual fields	0—No visual field defect 1—Partial hemianopia 2—Complete hemianopia 3—Bilateral hemianopia
4	Facial movement	0—Normal 1—Minor facial weakness 2—Partial facial weakness 3—Complete unilateral palsy
5	Motor function (arm) a. Left b. Right	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 10 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement
6	Motor function (leg) a. Left b. Right	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 5 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement
7	Limb ataxia	0—No ataxia 1—Ataxia in 1 limb 2—Ataxia in 2 limbs
8	Sensory	0—No sensory loss 1—Mild sensory loss 2—Severe sensory loss
9	Language	0—Normal 1—Mild aphasia 2—Severe aphasia 3—Mute or global aphasia
10	Articulation	0—Normal 1—Mild dysarthria 2—Severe dysarthria
11	Extinction or inattention	0—Absent 1—Mild (loss 1 sensory modality lost) 2—Severe (loss 2 modalities lost)

Taula amb els ítems que s'avaluen en l'escala NIHSS i les puntuacions que s'assignen a cadascun d'aquests. FONT: Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870-947.

## ANNEX 3. ESCALA RACE

Item	RACE Score	NIHSS Score Equivalence
Facial palsy		
Absent	0	0
Mild	1	1
Moderate to severe	2	2–3
Arm motor function		
Normal to mild	0	0–1
Moderate	1	2
Severe	2	3–4
Leg motor function		
Normal to mild	0	0–1
Moderate	1	2
Severe	2	3–4
Head and gaze deviation		
Absent	0	0
Present	1	1–2
Aphasia* (if right hemiparesis)		
Performs both tasks correctly	0	0
Performs 1 task correctly	1	1
Performs neither tasks	2	2
Agnosia† (if left hemiparesis)		
Patient recognizes his/her arm and the impairment	0	0
Does not recognized his/her arm or the impairment	1	1
Does not recognize his/her arm nor the impairment	2	2
Score total	0–9	

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; and RACE, Rapid Arterial Occlusion Evaluation.

\*Aphasia: Ask the patient to (1) “close your eyes”; (2) “make a fist” and evaluate if the patient obeys.

†Agnosia: Ask the patient: (1) while showing him/her the paretic arm: “Whose arm is this” and evaluate if the patient recognizes his own arm. (2) “Can you lift both arms and clap” and evaluate if the patient recognizes his functional impairment.

En aquesta taula es poden veure els ítems que s’avaluen en l’escala RACE, les puntuacions que s’hi assignen i les equivalències amb l’escala NIHSS.

FONT: 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. Stroke. 2014;45:87-91.

## ANNEX 4. CRITERIS D'ELEGIBILITAT PEL TRACTAMENT AMB ALTEPLASA ENDOVENOSA

**Table 4. Inclusion and Exclusion Characteristics of Patients With Ischemic Stroke Who Could Be Treated With Intravenous rtPA Within 3 Hours From Symptom Onset**

---

<b>Inclusion criteria</b>
Diagnosis of ischemic stroke causing measurable neurological deficit
Onset of symptoms <3 h before treatment begins
Age ≥18 y
<b>Exclusion criteria</b>
Significant head trauma or prior stroke in the previous 3 mo
Symptoms suggest SAH
Arterial puncture at noncompressible site in previous 7 d
History of previous intracranial hemorrhage
Intracranial neoplasm, AVM, or aneurysm
Recent intracranial or intraspinal surgery
Elevated blood pressure (systolic >185 mmHg or diastolic >110 mmHg)
Active internal bleeding
Acute bleeding diathesis, including but not limited to
Platelet count <100 000/mm <sup>3</sup>
Heparin received within 48 h resulting in abnormally elevated aPTT above the upper limit of normal
Current use of anticoagulant with INR >1.7 or PT >15 s
Current use of direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors with elevated sensitive laboratory tests (eg, aPTT, INR, platelet count, ECT, TT, or appropriate factor Xa activity assays)
Blood glucose concentration <50 mg/dL (2.7 mmol/L)
CT demonstrates multilobar infarction (hypodensity >1/3 cerebral hemisphere)
<b>Relative exclusion criteria</b>
Recent experience suggests that under some circumstances, with careful consideration and weighting of risk to benefit, patients may receive fibrinolytic therapy despite ≥1 relative contraindications. Consider risk to benefit of intravenous rtPA administration carefully if any of these relative contraindications is present
Only minor or rapidly improving stroke symptoms (clearing spontaneously)
Pregnancy
Seizure at onset with postictal residual neurological impairments
Major surgery or serious trauma within previous 14 d
Recent gastrointestinal or urinary tract hemorrhage (within previous 21 d)
Recent acute myocardial infarction (within previous 3 mo)
<b>Notes</b>
The checklist includes some FDA-approved indications and contraindications for administration of intravenous rtPA for acute ischemic stroke. Recent guideline revisions have modified the original FDA-approved indications. A physician with expertise in acute stroke care may modify this list.
Onset time is defined as either the witnessed onset of symptoms or the time last known normal if symptom onset was not witnessed.
In patients without recent use of OACs or heparin, treatment with intravenous rtPA can be initiated before availability of coagulation test results but should be discontinued if INR is >1.7 or PT is abnormally elevated by local laboratory standards.
In patients without a history of thrombocytopenia, treatment with intravenous rtPA can be initiated before availability of platelet count but should be discontinued if platelet count is <100 000/mm <sup>3</sup>

---

aPTT indicates activated partial thromboplastin time; AVM, arteriovenous malformation; CT, computed tomography; ECT, ecarin clotting time; FDA, US Food and Drug Administration; INR, international normalized ratio; OAC, oral anticoagulant; PT, partial thromboplastin time; rtPA, recombinant tissue-type plasminogen activator; SAH, subarachnoid hemorrhage; and TT, thrombin time.

Reprinted from Jauch et al.<sup>24</sup> Copyright © 2013, American Heart Association, Inc.

Taula que recull els criteris d'inclusió i d'exclusió per al tractament amb alteplasa endovenosa. **FONT:** Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(2):581-641.

## ANNEX 5. ESCALA TICI

Grade	TIMI	TICI and modified TICI
0	No recanalization	No perfusion and no anterograde flow beyond the point of occlusion
1	Minimal recanalization	Penetration with minimal perfusion; the contrast material passes beyond the area of obstruction but fails to opacify the entire cerebral bed distal to the obstruction for the duration of the angiographic run
2	Partial recanalization	Partial perfusion; the contrast material passes the obstruction and opacifies the arterial bed distally. However, the rate of entry of contrast into the vessel distal to the obstruction or its clearance rate from the distal bed is perceptibly slower than its entry into or clearance from comparable areas not perfused by the previously occluded vessel, e.g., the opposite cerebral artery or the arterial bed proximal to the obstruction.
		2A: Only partial filling (<2/3, modified <50%) of the vascular territory is visualized
		2B: Complete (or >50% modified) filling of the expected vascular territory is visualized, but the filling is slower than normal
3	Complete recanalization	Complete perfusion

Taula explicativa dels diferents graus dins de l'escala *Thrombolysis in cerebral ischemia* o TICI. Es considera una revascularització exitosa graus en l'escala TICI de 2b o 3.

FONT: Zaidat O, Nogueira R, Nguyen T, Hussain MS, Menon BK, Mehta B. Door-to-Puncture: A Practical Metric for Capturing and Enhancing System Processes Associated With Endovascular Stroke Care, Preliminary Results From the Rapid Reperfusion Registry. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:1-10.

## ANNEX 6. ESCALA MODIFICADA DE RANKIN

<b>Score</b>	<b>Description</b>
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

Taula on es veu cada grau en l'escala modificada de Rankin mRS.

FONT: [http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/modified\\_rankin.pdf](http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/modified_rankin.pdf)