



## ORIGINAL

# Trombolisis en el ictus isquémico agudo en centros sin unidad de ictus: ¿derivación a centro de referencia o tratamiento *in situ*?

J. Latour-Pérez<sup>a,\*</sup> y P. Galdos Anuncibay<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 4 de octubre de 2011; aceptado el 24 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 3 de marzo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Ictus;  
Trombolisis;  
Análisis de decisión

### Resumen

**Objetivo:** Cuantificar los resultados clínicos de la trombolisis *in situ* frente a la trombolisis diferida en un hospital de referencia en pacientes con ictus isquémico atendidos en un hospital sin unidad de ictus.

**Diseño:** Análisis de decisiones de valor esperado y simulación de Monte Carlo.

**Pacientes y ámbito:** Simulación basada en un estudio de cohortes (SIT-MOST) y un meta-análisis de ensayos aleatorizados de trombolisis contra placebo en pacientes con ictus isquémico agudo.

**Intervenciones:** Trombolisis *in situ* frente a la trombolisis diferida en un centro dotado de unidad de ictus.

**Variables principales:** Resultados neurológicos (escala de Rankin modificada) a los 3 meses del ingreso en función de la demora en la aplicación de la trombolisis.

**Resultados:** En las condiciones basales del estudio SIT-MOST (demora inicial de 135 min, tiempo de transporte de 60 min) el tratamiento *in situ* fue más efectivo que la derivación a otro hospital (número de pacientes con resultado neurológico favorable de 45,3 frente al 41,3%). En los pacientes atendidos a los 45 minutos, de cada 10 pacientes trasladados se produce un caso adicional con resultado neurológico desfavorable, que se hubiera evitado con el tratamiento trombolítico *in situ*. En el análisis de Monte Carlo, sesgado en contra del tratamiento *in situ* mediante una reducción de la efectividad del 30%, el tratamiento *in situ* fue superior a la derivación de los enfermos en el 77,2% de los casos.

**Conclusiones:** La evidencia disponible no apoya las recomendaciones de la estrategia nacional del ictus y de los diversos planes autonómicos que desaconsejan la realización de trombolisis en hospitales sin unidades de ictus

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jlatour@coma.es](mailto:jlatour@coma.es) (J. Latour-Pérez).

**KEYWORDS**

Stroke;  
Thrombolytic therapy;  
Decision support techniques

**Thrombolysis in acute ischemic stroke in centers lacking a stroke unit: referral to reference center or on-site treatment?**

**Abstract**

*Objective:* To assess the clinical impact of on-site thrombolysis versus referral to another hospital in patients with ischemic stroke attended in a hospital lacking a stroke unit.

*Design:* Expected value decision analysis and Monte Carlo simulation.

*Patients and setting:* Decision analysis based on a cohort study (SIT-MOST) and a meta-analysis of randomized trials of thrombolysis versus placebo in patients with acute ischemic stroke.

*Interventions:* On-site thrombolysis (in hospitals lacking a stroke unit) versus delayed thrombolysis in a reference hospital.

*Main outcomes:* Neurological outcome (modified Rankin scale) three months after admission according to the delay in the administration of thrombolysis.

*Results:* At baseline (initial delay of 135 min, travel time 60 minutes), on-site treatment was more effective than referral to another hospital (number of patients with favorable neurological outcome 45.3% versus 41.3%). In patients seen within 45 minutes of the onset of symptoms, for every 10 patients transferred there was an additional case with an unfavorable neurological outcome that could have been avoided with on-site thrombolysis. In the Monte Carlo analysis, biased against on-site treatment by a reduction in effectiveness of 30%, on-site treatment was superior to patient referral in 77.2% of the cases.

*Conclusions:* The available evidence does not support the recommendations of the national stroke strategy or some regional plans that discourage the administration of thrombolysis in hospitals without stroke units.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

**Introducción**

La trombolisis precoz en pacientes con ictus isquémico reduce el área de infarto cerebral y mejora los resultados funcionales a los 3 meses<sup>1</sup>. El beneficio del tratamiento disminuye de forma continua con el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas<sup>2</sup>, por lo que debe practicarse lo antes posible.

En España se han formulado diversos planes autonómicos para la implementación de la trombolisis en el ictus isquémico. Frecuentemente estas estrategias desaconsejan la realización de trombolisis en centros que no disponen de unidades de ictus y recomiendan el traslado de los pacientes a un centro de referencia<sup>3-6</sup>. Desgraciadamente, estas recomendaciones no se basan en la mejor evidencia disponible sino en la opinión de expertos, con potenciales conflictos de interés profesional, e ignoran el daño asociado al retraso añadido que supone el traslado del paciente.

Recientemente se dispone de evidencia de calidad sobre la eficacia de la trombolisis en función del tiempo desde el comienzo de los síntomas<sup>2</sup>. Ello posibilita un abordaje racional del problema, realizado desde la perspectiva del paciente.

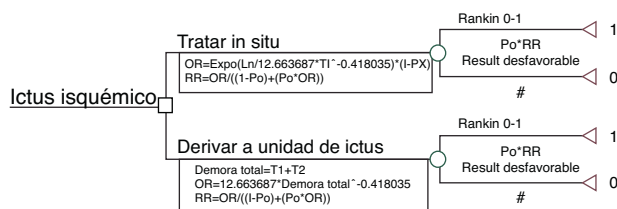
El objetivo del estudio es evaluar, mediante un análisis de decisiones, la efectividad relativa del traslado a un centro de referencia frente al tratamiento *in situ* en pacientes con ictus isquémico agudo susceptibles de tratamiento trombolítico.

**Métodos**

El análisis se basó en un árbol de decisiones con 2 alternativas: tratamiento *in situ* frente a derivación a un hospital

de referencia (fig. 1). El desenlace clínico primario (nodos terminales del árbol de decisión) fue la aparición de un resultado neurológico favorable (definido como una puntuación 0-1 de la escala de Rankin modificada) a los 3 meses (tabla 1).

La asociación entre la eficacia del tratamiento trombolítico y el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas se basó en el estudio de Lees et al.<sup>2</sup>, un meta-análisis de 8 ensayos clínicos aleatorizados en el que se estimaba la efectividad (odds ratio) de la trombolisis en función del tiempo transcurrido hasta el tratamiento. Para ello, se ajustó una función geométrica a los datos del meta-análisis de Lees et al. mediante modelos linearizados. La



**Figura 1** Árbol de decisión.  
T1: Tiempo Síntomas-Decisión de Tratamiento: Triangular (135/45/270).  
T2: Tiempo de transporte secundario: Triangular (60/30/120).  
Po: Probabilidad a priori de Resultado Neurológico Favorable: Triangular (0,34/0,25/0,45).  
Px: Penalización por falta de Unidad de Ictus: Triangular (0,3/0/0,5).  
En el caso de tratamiento *in situ*, la odds ratio está penalizada por la variable Px. En el caso de tratamiento en centro de referencia la demora está penalizada por el tiempo de traslado.

**Tabla 1** Clasificación de Rankin modificada

0	Sin síntomas
1	Sin incapacidad importante. Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales
2	Incapacidad leve. Incapaz de realizar alguna de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda
3	Incapacidad moderada. Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p.e., necesita alguna ayuda)
4	Incapacidad moderadamente grave. Síntomas que impiden claramente su subsistencia independientemente, aunque sin necesidad de atención continua (p.e., incapaz de atender sus necesidades personales sin asistencia)
5	Incapacidad grave. Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche
6	Muerte

función resultante mostró un excelente ajuste a los datos ( $r^2 = 0,9787$ ):

$$OR = 12,663687(Demora^{-0,418035})$$

donde: OR= odds ratio de un resultado neurológico favorable del tratamiento trombolítico frente a placebo; Demora = minutos desde el comienzo de los síntomas hasta el tratamiento.

Al objeto de valorar el posible impacto de la ausencia de unidad de ictus, la OR en caso de trombolisis *in situ* se penalizó mediante una variable ficticia (Px) según las expresiones siguientes:

$$\ln(OR \text{ penalizada}) = \ln(12,663687 * [Demora^{-0,418035}] * (1 - Px))$$

$$OR \text{ penalizada} = \exp(\ln[OR])$$

donde Ln (OR) = logaritmo neperiano de la OR; Px: Penalización por falta de Unidad de Ictus (una probabilidad que oscila entre 0=ausencia de penalización- y 1=penalización del 100%-); exp = Exponencial.

Los valores de OR se transformaron en Riesgos relativos mediante la expresión<sup>7</sup>:

$$RR = OR / ([1 - Po] + [Po * OR])$$

donde RR = Riesgo relativo (variable en función del tiempo transcurrido); Po = Prevalencia basal de un resultado neurológico favorable (sin trombolisis).

El significado práctico de estas expresiones se ilustra en la tabla 2.

El número necesario a tratar se calculó mediante la expresión:

$$NNT = 1/DR$$

donde NNT = número necesario a tratar para obtener un caso adicional con resultado neurológico favorable a los

3 meses; DR = diferencia absoluta de las prevalencias esperadas de resultado neurológico favorable entre las estrategias de derivación y tratamiento *in situ*.

El impacto del retraso asistencial y de la penalización por la ausencia de una unidad de ictus se valoró mediante un análisis de sensibilidad. Para ello, el valor esperado de cada una de las estrategias se recalculó para distintos valores de estas variables, observándose si cambiaba o no la estrategia óptima<sup>8</sup>. Sin embargo, el análisis de sensibilidad tradicional es poco práctico para valorar el efecto conjunto de más de 2 variables. Por ello, el análisis de sensibilidad determinístico se completó mediante una simulación de Monte Carlo<sup>9,10</sup>, un análisis de sensibilidad probabilístico en el que se toman en cuenta todas las variables sobre las que existe incertidumbre de forma simultánea. Para ello, en lugar de incluir los valores de las variables directamente en el árbol de decisión, se asume que cada variable incluida en el modelo tiene una distribución de probabilidad. En el caso que nos ocupa las variables son: la prevalencia basal de un resultado neurológico favorable sin tratamiento trombolítico, el intervalo desde el comienzo de los síntomas al tratamiento, el tiempo de transporte al centro de referencia y la penalización por falta de una unidad de ictus. Estas variables se transformaron en distribuciones triangulares con valores más frecuentes/mínimos/máximos de 0,34/0,25/0,45; 135/30/160; 60/45/120; y 0,3/0/0,5 respectivamente. Estas 4 distribuciones se muestrearon aleatoriamente en 10.000 simulaciones, contabilizándose el número de casos en los que cada alternativa era de elección. El resultado final proporciona una medida compacta de la incertidumbre de los resultados asociada a la naturaleza probabilística de las variables de entrada.

## Resultados

En el escenario basal se asumió una prevalencia de resultados neurológicos favorables en el grupo control (no tratado con trombolisis) del 34%; un intervalo desde el comienzo de los síntomas de 135 minutos (similares a las del estudio SIT-MOST<sup>11</sup>) y una demora adicional por el traslado al centro de referencia de 60 minutos. En estas condiciones, la prevalencia esperada de resultados neurológicos favorables fue del 45,3% en el grupo tratado *in situ* frente al 41,3% en los pacientes trasladados al centro de referencia (número necesario a tratar [NNT] = 25).

El beneficio relativo del tratamiento *in situ* fue mayor durante las primeras horas del comienzo de los síntomas (fig. 2). Así, el NNT osciló entre 10 (a los 45 minutos) y 44 (a los 270 minutos del comienzo de los síntomas).

El análisis de sensibilidad mostró que, dentro del rango de tiempos considerados, cuando la penalización de la atención *in situ* era inferior al 17%, el tratamiento de elección es la trombolisis *in situ*.

En el análisis de Monte Carlo, sesgado en contra del tratamiento *in situ* mediante una reducción de la efectividad del 30%, el tratamiento local fue superior a la derivación de los enfermos en el 77,2% de los casos.

## Discusión

Existe numerosa bibliografía que demuestra que las unidades de ictus mejoran los resultados clínicos de los pacientes

**Tabla 2** Riesgo relativo de obtener un resultado favorable con la trombolisis con diversos grados de penalización por la no disponibilidad de unidad de ictus

Penalización	Tiempo (minutos) comienzo síntomas-tratamiento					
	45	90	135	180	225	270
0	1,68	1,47	1,34	1,25	1,19	1,13
0,30	1,47	1,32	1,24	1,18	1,13	1,09
0,50	1,33	1,23	1,17	1,12	1,09	1,07

Se asume una probabilidad de resultado neurológico favorable sin trombolisis de 0,34.

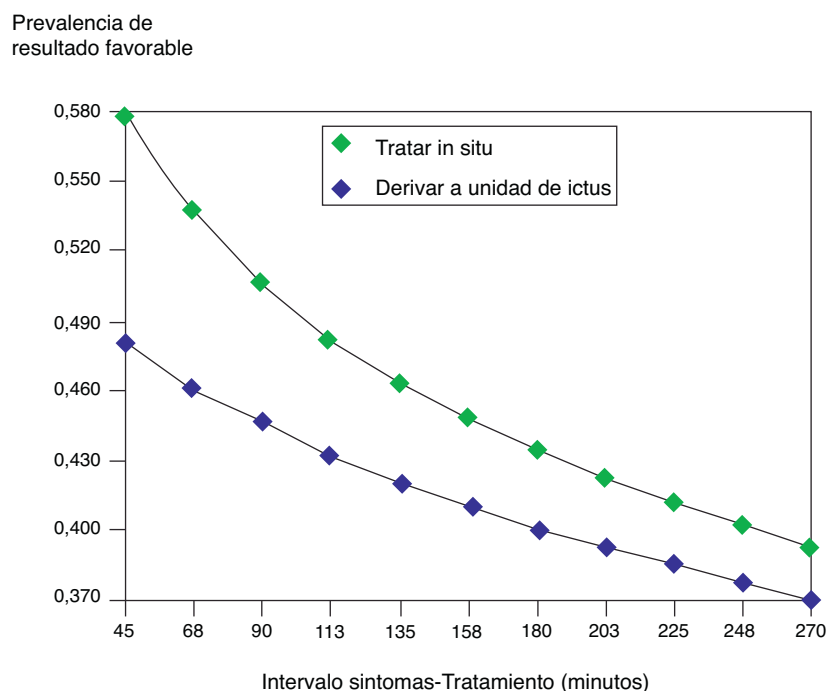
con ictus isquémico en comparación con el tratamiento convencional en planta<sup>12-14</sup>. Desgraciadamente, el número de unidades de ictus es limitado, y en ocasiones el traslado al centro de referencia no se puede hacer dentro de un plazo aceptable. En estas condiciones es preciso decidir entre el traslado a la unidad de ictus (con una demora adicional) o el tratamiento local, en cualquiera de sus variantes (ingreso en una unidad de cuidados intensivos<sup>15</sup>, trombolisis asistida por telemedicina<sup>16,17</sup>, trombolisis y derivación -«drip and ship»<sup>18</sup>-, etc.).

En ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que comparen frente a frente estas 2 estrategias, en el presente estudio se realiza un análisis de decisiones, basado en la mejor evidencia disponible acerca del impacto del retraso de la trombolisis en los resultados clínicos, y sesgado a favor del traslado a un centro con unidad de ictus. De acuerdo con sus resultados, el tratamiento de elección en una situación basal, similar a la descrita en diversos estudios

epidemiológicos<sup>11,13</sup> es el tratamiento *in situ*. El traslado a otro centro solo se justificaría cuando se asume una efectividad del tratamiento trombolítico local muy inferior a la de un hospital con unidad de ictus.

Esta última asunción parece poco razonable, ya que contradice la evidencia procedente de estudios observacionales que apoyan las siguientes conclusiones: (1) la trombolisis en pacientes sin signos de hemorragia en la tomografía axial computarizada es segura<sup>19</sup>; (2) los resultados clínicos de la trombolisis obtenidos en centros con facultativos no especializados en ictus, tras una breve intervención educativa es comparable a la de los ensayos clínicos publicados<sup>11</sup>; (3) los resultados neurológicos no se asocian con la atención inicial por parte de un neurólogo<sup>20</sup>; (4) las complicaciones hemorrágicas de la trombolisis aumentan cuando el tiempo puerta-aguja supera los 60 minutos<sup>21</sup>.

Estos resultados aconsejarían una modificación urgente de algunos planes autonómicos de forma que se autorice

**Figura 2** Análisis de sensibilidad de la variable tiempo síntomas-decisión de tratar.

Se observa que la prevalencia de un resultado favorable disminuye conforme aumenta el tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la decisión de realizar la trombolisis. En el rango de tiempo considerado, la prevalencia esperada de resultados favorables es siempre mayor con la estrategia de tratamiento *in situ*. La diferencia entre las 2 estrategias es mayor al inicio del cuadro, y disminuye con el tiempo.

a los «equipos de ictus» a administrar fibrinolíticos *in situ* después de una indicación correcta, garantizada mediante la oportuna formación y acreditación de los clínicos y/o la asistencia remota de un experto.

También ponen de manifiesto la necesidad de que las políticas sanitarias sean lo suficientemente flexibles para adaptarse a la realidad local y que tengan en cuenta todos los recursos disponibles, independientemente de los límites impuestos por la propia especialidad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD000213.
2. Lees KR, Bluhmki E, Von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695–703.
3. Ministerio de Sanidad y Política Social, editor. *Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2008.
4. Díez Tejedor E, Egido Herrero JA, Gil Núñez A, Matías Guio Guía J, Alonso de Leciñana M, Sánchez Sánchez C, et al. Atención a los pacientes con ictus en la Comunidad de Madrid. Madrid: Comunidad de Madrid; 2009.
5. Masjuan J, Alvarez-Sabin J, Arenillas J, Calleja S, Castillo J, Davalos A, et al. Plan de asistencia sanitaria al ICTUS II. *Neurología*. 2010;2010.
6. Direcció General d'Assistència Sanitària, editor., 2000. *Plan de atención al ictus en la Comunidad Valenciana 2011-2015*. Valencia: Conselleria de Sanitat; 2011.
7. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280:1690–1.
8. Sox H, Blatt M, Higgins M, Marton K. *Medical Decision Making*. Philadelphia: American College of Physicians; 2007.
9. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. A practical approach. *Med Decis Making*. 1985;5:157–77.
10. Hunink M, Glasziou P, Siegel J, Weeks J, Pliskin J, Elstein A, et al. *Decision making in health and medicine*. Cambridge University Press; 2001.
11. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos 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;369:275–82.
12. Choi H. Views & Reviews: Personal View: Thrombolysis in acute ischaemic stroke: example of a health divide? *BMJ*. 2010;340:c45.
13. Perez de la Ossa N, Millan M, Arenillas JF, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Dorado L, et al. Influence of direct admission to Comprehensive Stroke Centers on the outcome of acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J Neurol*. 2009;256:1270–6.
14. Gladstone DJ, Rodan LH, Sahlas DJ, Lee L, Murray BJ, Ween JE, et al. A citywide prehospital protocol increases access to stroke thrombolysis in Toronto. *Stroke*. 2009;40:3841–4.
15. Varela A, De Rojas P, Vegas R, Vazquez A, Cabello B, Zaheri M. Trombolisis en el ictus isquémico agudo en hospitales básicos. A propósito de cuatro casos. *Med Intensiva*. 2010;34:428–30.
16. 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;40:2616–34.
17. Pedragosa A, Álvarez-Sabín J, Molina CA, Brugués J, Ribó M. Trombolisis endovenosa en un hospital comarcal mediante el sistema teleictus. *Rev Neurol*. 2011;53:139–45.
18. Martin-Schild S, Morales M, Khaja A, Barreto A, Halleivi H, Abraham A, et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? *J Emerg Med*. 2009.
19. Chernyshev O, Martin-Schild S, Albright K, Barreto A, Misra V, Acosta I, et al. Safety of tPA in stroke mimics and neuroimaging-negative cerebral ischemia. *Neurology*. 2010;74:1340.
20. Gillum LA, Johnston SC. Influence of physician specialty on outcomes after acute ischemic stroke. *J Hosp Med*. 2008;3:184–92.
21. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation*. 2011;123:750–8.