



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Demora prehospitalaria en ictus. Factores relacionados con la  
atención precoz y pronóstico funcional.

Autor:

D. Rafael García Ruiz

Director:

Dr. D. José Abellán Alemán

Murcia, noviembre de 2017





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Demora prehospitalaria en ictus. Factores relacionados con la  
atención precoz y pronóstico funcional.

**Autor:**

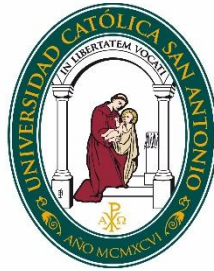
D. Rafael García Ruiz

**Director:**

Dr. D. José Abellán Alemán

Murcia, noviembre de 2017





# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. José Abellán Alemán como Director de la Tesis Doctoral titulada “Demora prehospitalaria en ictus. Factores relacionados con la atención precoz y pronóstico funcional” realizada por D. Rafael García Ruiz en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 2 de noviembre de 2017



## RESUMEN

### **TÍTULO: ANÁLISIS DE LA DEMORA PREHOSPITALARIA EN ICTUS. FACTORES QUE DETERMINAN UNA ATENCIÓN PRECOZ Y PRONÓSTICO FUNCIONAL.**

Introducción: El ictus es, según la definición de la Organización Mundial de la Salud, una patología causada por un trastorno circulatorio cerebral que ocasiona una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. En la actualidad supone la segunda causa más frecuente de muerte en el mundo y la primera causa de discapacidad provocando un importante menoscabo en los sistemas sanitarios y el empobrecimiento de las familias con miembros afectados.

Desde la aprobación del alteplase como terapia de reperfusión en los años 90', se ha modificado la percepción de la atención urgente al ictus, al demostrarse un beneficio en su manejo, tanto mayor cuanto más precoz es el mismo. Esto se debe fundamentalmente a la estrecha ventana terapéutica que nos ofrecen la tromboectomía mecánica y la fibrinólisis intravenosa y al efecto tiempo-dependiente en el daño cerebral causado por la isquemia. Todo lo anterior subraya la necesidad de un acceso precoz del paciente al sistema de atención urgente al ictus.

Pese a los importantes esfuerzos realizados (implantación de sistemas de "Código Ictus", formación del personal sanitario y parasanitario, campañas de divulgación) el porcentaje de pacientes que se beneficia de los tratamientos de reperfusión sigue siendo bajo (2-8%) impidiendo un beneficio relevante a nivel poblacional. La principal razón, reside en la demora prehospitalaria, el tiempo que transcurre desde que los síntomas se inician hasta que el paciente accede al hospital. Esta dependerá fundamentalmente de factores dependientes del paciente y su entorno.

En este contexto se han desarrollado diversas campañas de concienciación que, en los mejores casos, han logrado disminuir la demora prehospitalaria y aumentar las tasas de fibrinólisis sólo de modo temporal. Esto explica la necesidad de reevaluar estas campañas, estableciendo los destinatarios idóneos y los mensajes a destacar.

Con esta intención se han llevado a cabo numerosos estudios en diferentes poblaciones – incluyendo varios de ellos realizados en nuestro país – para identificar los factores que se relacionan con el retraso prehospitario. Sin embargo, ninguno se ha realizado en nuestra área sanitaria, con unas características sociodemográficas particulares y unas elevadas tasas de mortalidad por ictus.

Menor atención se ha prestado hasta la fecha a la repercusión de la demora prehospitaria en el pronóstico de los pacientes con ictus. Los estudios realizados son escasos, poco homogéneos, y arrojan datos contradictorios que asocian alternativamente una atención precoz con un mejor pronóstico sólo para ictus isquémicos, sólo para los de mayor gravedad, e incluso en algún caso, con un peor pronóstico.

Objetivos: Presentamos aquí el primer trabajo sobre la DP realizado en nuestra área. Con él pretendemos estimar el retraso prehospitario en nuestra población, determinar los factores que condicionan una mayor probabilidad de recibir una atención hospitalaria precoz y demostrar la existencia de un beneficio clínico en los pacientes con una demora de tres horas o menos.

Metodología: se realizó un estudio observacional, analítico y prospectivo, en pacientes diagnosticados de ictus en el Hospital General La Mancha – Centro de Alcázar de San Juan (Ciudad Real), recogidos de manera consecutiva durante su valoración en Urgencias por facultativos del Servicio de Neurología. El periodo de inclusión abarcó desde el 15 de noviembre de 2013 al 14 de abril de 2015. Se analizaron variables de distinta índole (sociodemográficas, circunstanciales, de respuesta y asistenciales, clínicas) en relación con la demora prehospitaria y, junto con esta última, en relación con el pronóstico funcional (cuantificado según la escala de Rankin modificada) y vital.

Resultados: la mediana para la demora prehospitaria se situó en 201 minutos. El 48,69% de los pacientes llegó en los primeros 180 minutos. Una menor edad (OR 0,973; IC 0,947 – 0,999; p=0,039), el antecedente de fibrilación auricular (OR 2,278; IC 1,001 – 5,180; p=0,005), el antecedente familiar de patología cerebrovascular (OR 2,445; IC 1,383 – 4,323; p=0,002), estar acompañado de un hijo al inicio del evento (OR 4,306; IC 1,890 – 9,811; p=0,001), un tiempo de reacción menor de 15 minutos (OR 17,583; IC 7,089 – 43,609; p<0,001), contactar en primera instancia con el 112 (OR 17,583; IC 1,914 – 13,697; p=0,001), disponer de estudios primarios como mínimo (OR 2,974; IC 1,416 – 6,248; p=0,004), sufrir un accidente



isquémico transitorio (OR 2,333; IC 1,172 – 4,646; p=0,016) y presentar una puntuación de 10 o más en la NIHSS (OR 2,974; IC 1,416 – 6,248; p<0,001), se relacionaron con una atención temprana. Una atención hospitalaria precoz se relacionó con una mayor probabilidad de independencia funcional a los 3 meses (OR 4,808; IC 1,862 – 12,416; p=0,001) y a los 12 meses (OR 4,155; IC 1,435 – 12,033; p=0,009) y una menor mortalidad a los 3 meses (OR 0,136; IC 0.043 – 0.431; p=0,001).

Discusión: menos de la mitad de los pacientes recibieron atención hospitalaria en las primeras tres horas, si bien concuerda con los datos obtenidos habitualmente en estudios previos. Una menor demora se asoció a un mejor pronóstico funcional y vital, por lo que se hace necesario replantear nuevas estrategias para mejorar la proporción de pacientes atendidos precozmente. En este sentido cabe destacar la existencia de factores relacionados con la atención precoz, como el menor tiempo de reacción o el contacto con el 112 que pueden constituir mensajes a destacar en futuras campañas.

Conclusiones: en nuestro medio, algo menos de la mitad de los pacientes con ictus reciben atención hospitalaria precoz. Poseer un mejor nivel educativo, una menor edad, el antecedente personal de fibrilación auricular o el familiar de ictus, estar acompañado de un hijo al inicio del evento, un menor tiempo de reacción, contactar inicialmente con el 112, la mayor severidad y sufrir un accidente isquémico transitorio se asocian a una atención temprana. Se comprueba que una atención hospitalaria en las primeras tres horas favorece una mayor probabilidad de ser funcionalmente independiente a los 3 meses de sufrir un ictus, así como una menor mortalidad a los 3 meses y mejor funcionalidad a 12 meses.

**PALABRAS CLAVE:** ICTUS; DEMORA PREHOSPITALARIA; FACTORES RELACIONADOS; PRONÓSTICO FUNCIONAL; MORTALIDAD.

## SUMMARY

### **TITLE: PREHOSPITAL DELAY IN STROKE PATIENTS. FACTORS RELATED TO A FAST HOSPITAL ARRIVAL AND PROGNOSTIC IMPLICATIONS.**

Introduction: stroke, according to the World Health Organization definition, consists on the rapidly developing of clinical signs of focal (or global) disturbance of cerebral function, with no apparent cause other than of vascular origin. Stroke is considered the second leading cause of death and the most important cause of disability in the world, with great implications for health systems and for the economic status of affected families.

Since the approval of alteplase in the 90's, stroke management has evolved from the previous nihilism, due to the time-dependent benefits of acute stroke care. This is mainly because of intravenous thrombolysis' and thrombectomy's narrow therapeutic window, and the time-dependent effect on brain damage caused by ischemia. Then, there is a clear need for an urgent patient access to specialized stroke attention.

Despite all the effort in reducing prehospital times (developing prenotification systems ("Stroke Code"), training professionals involved in acute stroke care, stroke warning campaigns), the rate of patients who receive reperfusion therapies is still as low as 2-8%, hampering the chance for a real effect at a population level. Prehospital delay – time elapsed from symptom onset until hospital arrival – remains the most important limit for reperfusion therapies, and depends mostly on patient's factors.

In this context, different stroke warning campaigns have been developed which, in some cases, have shown a reduction in prehospital delay and an increase in thrombolysis rates, but only in the short term, which probably means there's a need to reconsider the target and the main messages of stroke warning campaigns.

A lot of work has been done in this way, with many studies in different populations – including some of them in our country – analyzing the factors related to prehospital delay. Anyway, this subject has not been studied in our geographical area, with particular sociodemographic characteristics and a high mortality rate related to stroke.

Impact of prehospital delay on stroke prognosis has focused less attention. Studies are scarce, and lack of homogeneity and conflicting results have been the rule, with one of them showing poor prognosis for patients with a sooner arrival, and the others a benefit for those arriving in the first hours, but only for severe or ischemic strokes.

Objectives: to estimate the rate of patients attended in the first three hours in our hospital. To analyze the factors related to the chance of a sooner hospital arrival and to demonstrate a clinical benefit for patients arriving the hospital in the first three hours.

Methodology: we performed an observational, analytical and prospective study in patients diagnosed of stroke or transient ischemic attack attending the emergency department of La Mancha – Centro General Hospital. Patients were consecutively selected and assessed by a neurologist between November 15, 2013, and April 14, 2015. Sociodemographic, circumstantial, response and assistance, and clinical variables were studied as potential factors related to prehospital delay. Influence of the abovementioned variables and prehospital delay on functional and vital prognosis was studied.

Results: median prehospital delay was 201 minutes. 48,69% patients arrived the hospital in the first three hours. Younger age (OR 0,973; CI 0,947 – 0,999; p=0,039), atrial fibrillation (OR 2,278; CI 1,001 – 5,180; p=0,005), a familial history of stroke or TIA (OR 2,445; CI 1,383 – 4,323; p=0,002), an own child as a witness (OR 4,306; CI 1,890 – 9,811; p=0,001), reaction time of 15 minutes or less (OR 17,583; CI 7,089 – 43,609; p<0,001), dialing the 112 as the first medical contact (OR 17,583; CI 1,914 – 13,697; p=0,001), primary studies at least (OR 2,974; CI 1,416 – 6,248; p=0,004), suffering a transient ischemic attack (OR 2,333; CI 1,172 – 4,646; p=0,016) and a score of 10 or higher in the NIHSS (OR 2,974; CI 1,416 – 6,248; p<0,001), were all related to a sooner arrival. Patients with a prehospital delay of 180 or less showed a higher probability of reaching functional independency at 3 months (OR 4,808; CI 1,862 – 12,416; p=0,001) and 12 months (OR 4,155; CI 1,435 – 12,033; p=0,009) and lower mortality at 3 months (OR 0,136; CI 0.043 – 0.431; p=0,001).

Discussion: less than a half of stroke patients in our area arrive the hospital in the first three ours. Our figures are similar to those seen in previous studies. A sooner arrival was associated with a better functional and vital prognosis. So, we think there is a need to reconsider new strategies to increase the rate of patients

arriving the hospital in the first three hours. Lowering reaction time and dialing the 112 emergency services as the first medical contact are modifiable factors related to a sooner arrival which must be emphasized in future campaigns.

Conclusions: more than a half of the patients attended in our hospital lack arriving the hospital in the first three hours. Higher education level, younger age, a personal history of atrial fibrillation or a familial history of stroke or transient ischemic attack, being with an own child at onset, shorter reaction time, dialing the 112 emergency services, severity and suffering a transient ischemic attack are related to a higher chance of arriving the hospital in the first three hours. A sooner hospital arrival was related to a higher chance of achieving functional independency, a higher chance of survival at 3 months, and functional independency at 12 months.

KEY WORDS: STROKE; PREHOSPITAL DELAY; RELATED FACTORS; FUNCTIONAL PROGNOSIS; MORTALITY.

## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi agradecimiento a todos aquellos que, de un modo u otro, han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral:

En primer lugar, a los pacientes y familiares que colaboraron en el estudio, incluso en momentos de incertidumbre y dolor.

Al Servicio de Neurología del Hospital General La Mancha – Centro. Ante todo, al Dr. Enrique Botia, como responsable de que este sea lo que es, por facilitarnos cada proyecto. A los que me han ayudado y los que me han sufrido. A Marta, porque no conozco la Neurología sin ella y espero no tener que hacerlo.

A mi director de Tesis, el Dr. José Abellán Alemán, por orientarme y hacerme creer en este proyecto desde un primer momento.

A todo el equipo del Departamento de Investigación, docencia y formación. A Ángel y Chema, por su paciencia y dedicación en distintas fases.

A los componentes del Servicio de Neurología del Hospital Reina Sofía de Córdoba. Por compartir durante mis años de formación, no sólo su gran conocimiento de la Neurología, sino también su humanidad y su enorme capacidad de sacrificio.

Ante todo, quiero dar las gracias a mi mujer, Julia. Por ser mi motor y mi soporte, por hacer mi vida fácil. A mis hijos, Carlos y Carmen, por hacerla menos fácil, pero mucho mejor. Os debo “cien mil cuarenta y ocho” horas y os las voy a devolver.

Quiero dedicar estas últimas líneas al resto de mi familia. A mis abuelos por su ejemplo de unidad, cariño y esfuerzo. A mis padres, por todo lo que me han dado, por su entrega constante. A Javi, por ser mi modelo a seguir durante una vida y a Rosa por aguantar dos hermanos mayores y seguir queriéndome a pesar de todo. A todos los demás. Sin ellos esto no habría sido posible.



“Todas las grandes ideas comienzan con un “¿y si...?””.  
Eva García Sáenz de Urturi.





## ÍNDICE GENERAL

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR

RESUMEN

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE GENERAL

SIGLAS Y ABREVIATURAS .....	23
ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS .....	25
ÍNDICE DE DE FIGURAS.....	25
ÍNDICE DE TABLAS .....	29
ÍNDICE DE ANEXOS.....	31
I - INTRODUCCIÓN .....	33
1. El ictus. Definición y subtipos. ....	35
1.1 Definición. ....	35
1.2 Clasificación. ....	36
1.2.1 Clasificaciones en el ictus isquémico. ....	36
1.2.2 Clasificación en el ictus hemorrágico .....	41
2. Etiopatogenia. Factores de riesgo. ....	45
2.1. Ictus isquémico. ....	46
2.1.1 Factores de riesgo no modificables. ....	46
2.1.2. Factores de riesgo modificables.....	48
2.1.3 Factores de riesgo potenciales. ....	50
2.2. Ictus hemorrágico.....	51
3. Fisiopatología del Ictus.....	52
3.1. Fisiopatología del ictus isquémico.....	52
3.2. Fisiopatología del ictus hemorrágico. ....	54
4. Epidemiología y aspectos socioeconómicos del ictus. ....	56
5. Avances en el manejo del ictus en la fase aguda. ....	57
5.1. La unidad de ictus. La ubicación idónea para el manejo de la fase aguda.....	57

5.2. Importancia de los cuidados generales en la fase aguda del ictus. ....	58
5.3. La fibrinólisis como factor clave en la transformación del concepto del manejo de la fase aguda del ictus. ....	61
5.4. La trombectomía mecánica. Un paso más allá en las terapias de reperfusión cerebral. ....	62
5.5. Papel de la implantación del Código ictus. ....	64
6. La demora prehospitalaria en el ictus. ....	65
7. Pronóstico del ictus. Importancia del factor tiempo. ....	68
8. El ictus en nuestro medio. Epidemiología y atención sanitaria al ictus en fase aguda. ....	72
8.1 Epidemiología del ictus en nuestro medio. ....	72
8.2 Atención sanitaria al ictus en fase aguda en nuestro medio ....	74
II – JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	77
1. Justificación. ....	79
2. Hipótesis. ....	79
3. Objetivos. ....	80
3.1. Objetivo general. ....	80
3.2. Objetivos específicos. ....	80
3.2.1. Objetivo principal. ....	80
3.2.2. Objetivos secundarios. ....	80
III – PACIENTES Y MÉTODOS .....	81
1. Diseño del estudio. ....	83
1.1 Tipo de estudio. ....	83
2. Población. ....	83
2.1 Población de referencia. ....	83
2.2 Justificación del tamaño muestral. ....	84
2.3 Muestra. ....	85
2.4 Criterios de selección muestral. ....	85
3. Variables. ....	86
3.1. Variables sociodemográficas. ....	86

	19
3.2. Variables circunstanciales.....	87
3.3. Variables de respuesta y asistenciales.....	87
3.4. Variables clínicas.....	88
3.5. Variables analíticas:.....	91
4. Planificación.....	92
5. Recogida y archivo de la información.....	93
6. Confidencialidad de los datos y aspectos éticos.....	93
7. Análisis de los datos.....	94
IV - RESULTADOS.....	95
1. Estimación del porcentaje de pacientes con una demora prehospitalaria menor de 3 horas.....	97
2. Factores relacionados con una atención precoz en pacientes con ictus.....	97
2.1. Participantes y variables sociodemográficas.....	97
2.2. Situación premórbida.....	98
2.3 Variables circunstanciales.....	104
2.4. Variables de respuesta y asistenciales.....	106
2.5. Variables clínicas relacionadas con el evento.....	107
2.6. Análisis multivariante para los factores relacionados con una atención precoz en pacientes con ictus.....	109
3. Pronóstico funcional.....	111
3.1. Factores sociodemográficos y pronóstico funcional.....	111
3.2. Situación premórbida y pronóstico funcional.....	112
3.3. Factores circunstanciales y pronóstico funcional.....	115
3.4 Variables asistenciales y de respuesta.....	117
3.5. Variables clínicas y analíticas.....	119
3.6. Demora prehospitalaria y pronóstico funcional.....	122
3.7. Análisis multivariante para el pronóstico funcional en pacientes con ictus.....	127
V - DISCUSIÓN.....	135
1. Tiempos prehospitalarios y respuesta al ictus.....	137

2. Factores relacionados con la atención precoz en ictus.....	138
2.1. Variables sociodemográficas.....	138
2.1.1. Edad.....	138
2.1.2. Sexo.....	139
2.1.3. Nivel educativo.....	139
2.1.4. Circunstancias sociales y familiares.....	140
2.1.5 otras variables sociodemográficas .....	140
2.2. Estado premórbido.....	141
2.2.1 Situación previa y estado nutricional.....	141
2.2.2 Prevalencia de factores de riesgo .....	142
2.2.3. Fibrilación auricular y otras patologías cardíacas.....	143
2.2.4. Hipertensión, dislipemia, diabetes y tabaquismo.....	143
2.2.5. Ictus o AIT previo.....	144
2.2.6. Otros factores de riesgo.....	144
2.3. Variables circunstanciales .....	145
2.3.1 Horario de inicio.....	145
2.3.2. Fecha de inicio.....	146
2.3.3. Lugar de inicio.....	147
2.3.4. Testigo del evento.....	147
2.3.5. Otras variables circunstanciales .....	148
2.4. Variables de respuesta y asistenciales .....	148
2.4.1. Tiempo de reacción.....	148
2.4.2. Primer contacto médico realizado .....	149
2.4.3. Medio de transporte utilizado .....	149
2.4.4. Activación de código ictus.....	150
2.5. Variables clínicas relacionadas con el evento.....	150
2.5.1. Severidad del evento.....	151
2.5.2. Eventos transitorios y DP.....	151
2.5.3. Etiología del ictus .....	152

	21
2.5.4. Clasificación sindrómica (OCSP) .....	152
2.5.5. Otras variables clínicas .....	153
3. Demora prehospitalaria y pronóstico.....	154
4. Limitaciones .....	156
VI - CONCLUSIONES.....	159
VII - BIBLIOGRAFÍA .....	163
ANEXOS.....	181
PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES DE LA TESIS .....	199



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

AIT: accidente isquémico transitorio.

HSA: hemorragia subaracnoidea.

RM: resonancia magnética.

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project.

TACI: infarto completo de circulación anterior

PACI: infarto parcial de circulación anterior

LACI: infarto lacunar.

POCI: infarto de circulación posterior.

NIHSS: National Institutes of Health stroke scale.

HTA: hipertensión arterial.

INR: international normalized ratio.

FRV: factores de riesgo vascular.

INTERSTROKE: Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries.

Apo B: apolipoproteína B.

Apo A1: apolipoproteína A1.

DM: diabetes mellitus.

DLP: dislipemia.

IBERICTUS: estudio de la incidencia de ictus en España.

FA: fibrilación auricular.

TC: tomografía computarizada.

r-TPA: activador tisular del plasminógeno recombinante.

UI: unidad de ictus.

AVERT: A Very Early Rehabilitation Trial after stroke.

NINDS-II: National Institutes of Neurological Disorders and Stroke study II.

ECASS-III: European Cooperative Acute Stroke Study III.

MR CLEAN: Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands.

ESCAPE: Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times trial.

REVASCAT: Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset.

SWIFT PRIME: Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment.

EXTEND IA: Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial trial.

mRS: escala de Rankin modificada.

DP: demora prehospitalaria.

CI: código ictus.

DASH: Delay in Accessing Stroke Healthcare study.

iSCORE: Ischemic stroke predictive risk Score.

PLAN Score: Preadmission co-morbidities, Level of consciousness, Age, and Neurologic deficit Score.

ASTRAL: Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne Score.

BOAS: Bologna Outcome Algorithm for Stroke.

SSV: Six Simple Variable model of stroke outcome.

URICO-ICTUS: Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke.

GWTG: Get With The Guidelines risk model.

PREMIER: Primer Registro Mexicano de Isquemia Cerebral.

CONOCES: Costes Socioeconómicos del Ictus en España.

TR: tiempo de reacción.

FGe: filtrado glomerular estimado.

CRD: cuaderno de recogida de datos.

M: media.

DE: desviación estándar.

RIC: rango intercuartílico.

ICTUSCARE: estudio sobre Control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ictus atendidos en Atención Primaria en España.

EPICES: Epidemiología del Ictus en España.



## ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS

### ÍNDICE DE DE FIGURAS

Figura 1. Imágenes en Resonancia magnética de los diferentes grupos sindrómicos de ictus según la clasificación OCSP.....	37
Figura 2. Imagen de resonancia magnética, ecografía de troncos supraaórticos y angiografía en un infarto de etiología aterotrombótica.....	38
Figura 3. Imagen de tomografía computerizada cerebral y electrocardiograma en un infarto cardioembólico secundario a fibrilación auricular no valvular. ....	39
Figura 4. Tomografía computerizada y Resonancia magnética correspondientes a infartos lacunares. ....	39
Figura 5. Ejemplos de etiologías inhabituales de ictus isquémico.....	40
Figura 6. Tipos de ictus hemorrágico según su causa.....	45
Figura 7. Evolución lesional en el ictus isquémico.....	53
Figura 8. Representación esquemática de la “cascada isquémica”.....	54
Figura 9. Representación esquemática del concepto de neurohemoinflamación.....	56
Figura 10. Recomendaciones generales para el manejo de la homeostasis en pacientes con ictus.....	60
Figura 11. Mecanismo de acción del r-TPA en la fibrinólisis.....	61
Figura 12. Representación esquemática del sistema de Código Ictus.....	65
Figura 13. Mapa de las Unidades de Ictus en España.....	75
Figura 14. Región atendida por el Código Ictus del Hospital General Mancha Centro por transporte terrestre.....	84
Figura 15. Anagrama que representa el diseño del estudio.....	92
Figura 16. Distribución de factores de riesgo vascular en la muestra y DP.....	99
Figura 17. Prevalencia de cardiopatías en la muestra y DP.....	100

Figura 18. Antecedentes personales y familiares de ictus y DP.....	100
Figura 19. Sedentarismo y obesidad y DP.....	101
Figura 20. Antecedentes de enfermedad arterial periférica (EAP) y enolismo y DP.....	101
Figura 21. Número de antihipertensivos y DP.....	103
Figura 22. Tratamiento antidiabético y DP.....	103
Figura 23. Inicio en día no laborable y DP.....	104
Figura 24. Estación del año y DP.....	105
Figura 25. Testigo del evento y DP.....	105
Figura 26. Tipo de contacto médico solicitado en primer lugar y DP.....	106
Figura 27. Medio de transporte utilizado para el traslado y DP.....	107
Figura 28. Distribución de pacientes por etiologías según la DP.....	108
Figura 29. Distribución de pacientes en subtipos de la clasificación OCSF según la DP.....	108
Figura 30. Severidad medida por la NIHSS y DP.....	109
Figura 31. Factores de riesgo vascular modificables e independencia funcional a los 3 meses.....	113
Figura 32. Cardiopatías y probabilidad de independencia funcional a los 3 meses.....	113
Figura 33. Estación del año y mRS a los 3 meses.....	116
Figura 34. Acompañante al inicio del evento y mRS a los 3 meses.....	116
Figura 35. Lugar de inicio y situación funcional a 3 meses.....	117
Figura 36. Primer contacto médico y mRS.....	118
Figura 37. Medio de traslado y situación funcional a los 3 meses.....	118
Figura 38. Etiología del evento y mRS a 3 meses.....	120
Figura 39. Área afectada y afectación funcional a 3 meses.....	121
Figura 40. Déficit motor, afasia, disfagia y mRS a 3 meses.....	122

Figura 41. Distribución por puntuación en la mRS previa al evento en función de la DP.....	124
Figura 42. Distribución por puntuación en la mRS al ingreso en función de la DP.....	124
Figura 43. Distribución por puntuación en la mRS al alta de planta en función de la DP.....	125
Figura 44. Distribución por puntuación en la mRS a los 3 meses en función de la DP.....	125
Figura 45. Distribución por puntuación en la mRS al año en función de la DP.....	126
Figura 46. Porcentaje de pacientes fallecidos al alta, a 3 meses y a 12 meses según la DP.....	126
Figura 47. Distribución según la puntuación previa al evento en la escala mRS en función de la DP.....	129
Figura 48. Distribución por puntuación en la mRS al ingreso en función de la DP.....	130
Figura 49. Distribución por puntuación en la mRS al alta de planta en función de la DP.....	130
Figura 50. Distribución por puntuación en la mRS a los 3 meses en función de la DP.....	131
Figura 51. Distribución por puntuación en la mRS previa al evento en función de la DP.....	131



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Malformaciones y otras anomalías vasculares asociadas a hemorragia intraparenquimatosa.....	44
Tabla 2. Factores genéticos relacionados con el ictus isquémico.....	47
Tabla 3. Patologías cardíacas relacionadas con el ictus isquémico.....	49
Tabla 4. Factores de riesgo potenciales para ictus isquémico.....	50
Tabla 5. Factores de riesgo para el ictus hemorrágico.....	52
Tabla 6. Características de los principales modelos predictivos para el pronóstico del ictus.....	70
Tabla 7. Resumen y análisis bivariante para las características sociodemográficas de la muestra.....	97
Tabla 8. Determinaciones analíticas y de TA arterial y demora prehospitalaria.....	102
Tabla 9. Modelo multivariante para la probabilidad de recibir atención hospitalaria en las tres primeras horas tras advertir la presencia de síntomas de ictus. ....	110
Tabla 10. Factores sociodemográficos y situación funcional a los 3 meses.....	111
Tabla 11. Otros factores de riesgo vascular y situación funcional a 3 meses.....	114
Tabla 12. Otras condiciones premórbidas y situación funcional a los 3 meses. ....	114
Tabla 13. Tratamientos previos al evento y mRS a 3 meses. ....	115
Tabla 14. Variables analíticas y situación funcional a 3 meses.....	119
Tabla 15. mRS previa y severidad medida por la NIHSS y situación funcional a los 3 meses. ....	121
Tabla 16. Pacientes con $mRS \leq 2$ en los distintos momentos evaluados y DP.....	123

Tabla 17. Factores pronósticos para la probabilidad de presentar mRS $\leq 2$ al alta.....	127
Tabla 18. Factores pronósticos para la probabilidad de presentar mRS $\leq 2$ a los 3 meses.....	127
Tabla 19. Factores pronósticos para la probabilidad de presentar mRS $\leq 2$ a los 12 meses.....	128
Tabla 20. Análisis multivariante para la mortalidad a 3 meses.....	128
Tabla 21. Factores predictores de independencia funcional (mRS $\leq 2$ ) al alta en pacientes no fibrinolisados con eventos de de más de 24 horas.....	132
Tabla 22. Factores predictores de independencia funcional de más de 24 horas.....	132
Tabla 23. Factores predictores de independencia funcional (mRS $\leq 2$ ) a los 12 meses en pacientes no fibrinolisados con eventos de más de 24 horas.....	132
Tabla 24. Mortlidad a 3 meses en pacientes no fibrinolisados y con déficits de más de 24 horas de duración.....	133

**ÍNDICE DE ANEXOS**

ANEXO I. Cuaderno de recogida de datos.....	183
ANEXO II. Consentimiento informado.....	191
ANEXO III. Escala NIHSS.....	195
ANEXO IV. Escala de Rankin Modificada.....	198





# **I - INTRODUCCIÓN**



## **1. EL ICTUS. DEFINICIÓN Y SUBTIPOS.**

### **1.1 Definición.**

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen una colección heterogénea de trastornos que en última instancia afectan a la circulación cerebral. El ictus es, según la definición de la Organización Mundial de la Salud, una patología causada por un trastorno circulatorio cerebral que ocasiona una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo(1). Se entiende el ictus, por tanto, como el desarrollo rápido de signos clínicos de alteración focal (o global) de la función cerebral, que dura más de 24h – o menos de 24h en el caso de los accidentes isquémicos transitorios (AITs) – o que produce la muerte, sin otra causa aparente que el origen vascular(1,2).

Podemos distinguir de manera fundamental entre ictus isquémico y hemorrágico. El primero incluye todas aquellas alteraciones del encéfalo secundarias a un trastorno del aporte circulatorio, bien cualitativo o bien cuantitativo. Se tratará de una isquemia focal cuando afecta a una zona concreta del encéfalo, y global cuando se afecta su totalidad. Este grupo se puede subdividir asimismo en infarto cerebral y AIT, según sea la duración de los síntomas mayor o menor de 24h. Ahora bien, pese a su menor duración, hasta en el 25% de los AITs pueden verse lesiones permanentes en resonancia magnética (RM) y la mayoría duran menos de una hora(1,3). El segundo grupo, el hemorrágico, consiste en una colección hemática dentro del parénquima encefálico o en el espacio subaracnoideo, producido por una rotura vascular no traumática. Se puede diferenciar entre la hemorragia intraparenquimatosa y la hemorragia subaracnoidea (HSA) por el hecho de que en la primera, el sangrado primario siempre se inicia en el tejido encefálico, aunque pueda drenar al espacio subaracnoideo o al sistema ventricular(1,4).

## 1.2 Clasificación.

### 1.2.1 Clasificaciones en el ictus isquémico.

Existen distintas clasificaciones del ictus isquémico creadas atendiendo a las necesidades de diversos ensayos clínicos y estudios epidemiológicos(3). Entre las primeras cabe destacar la clasificación del ensayo “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST) y de las segundas merece nuestra atención la desarrollada por los investigadores del “Oxfordshire Community Stroke Project” (OCSP). La clasificación TOAST es de tipo etiológico. Divide los eventos isquémicos según su causa más probable en aterotrombóticos, cardioembólicos, lacunares, de otra causa determinada (probable o posible) y de causa indeterminada (por identificación de dos o más causas, por evaluación negativa o por evaluación incompleta)(5). La clasificación OCSP, por su parte, es una clasificación sindrómica que distribuye los ictus en cuatro categorías atendiendo a criterios de extensión y localización(6):

- **Infarto completo de circulación anterior (TACI).** Cumple con *todo* lo siguiente:
  - Disfunción cerebral superior
  - Hemianopsia homónima
  - Déficit sensitivo y/o motor afectando a dos de tres áreas entre cara, brazo o pierna
- **Infarto parcial de circulación anterior (PACI).** Cumple uno de los siguientes:
  - Dos de los tres criterios de TACI.
  - Alteración de funciones superiores aislada.
  - Déficit sensitivo y/o motor más limitado que en el lacunar.
- **Infarto lacunar (LACI).** Afectación hemisensitiva y/o hemimotora de al menos dos de las tres áreas (cara, brazo y pierna) con o sin síntomas cerebelosos ipsilaterales, constituyendo uno de los siguientes síndromes:
  - Síndrome motor puro.
  - Síndrome sensitivo puro.
  - Síndrome sensitivo-motor.
  - Disartria-mano torpe.
  - Hemiparesia-ataxia.

- **Infarto de circulación posterior (POCI).** Cumple alguna de las siguientes condiciones:
  - Parálisis de pares craneales ipsilaterales con afectación motora y/o sensitiva contralateral.
  - Alteración sensitiva y/o motora bilateral.
  - Alteración de los movimientos conjugados de la mirada.
  - Disfunción cerebelosa sin alteración de vías largas.
  - Déficit visual homónimo aislado.

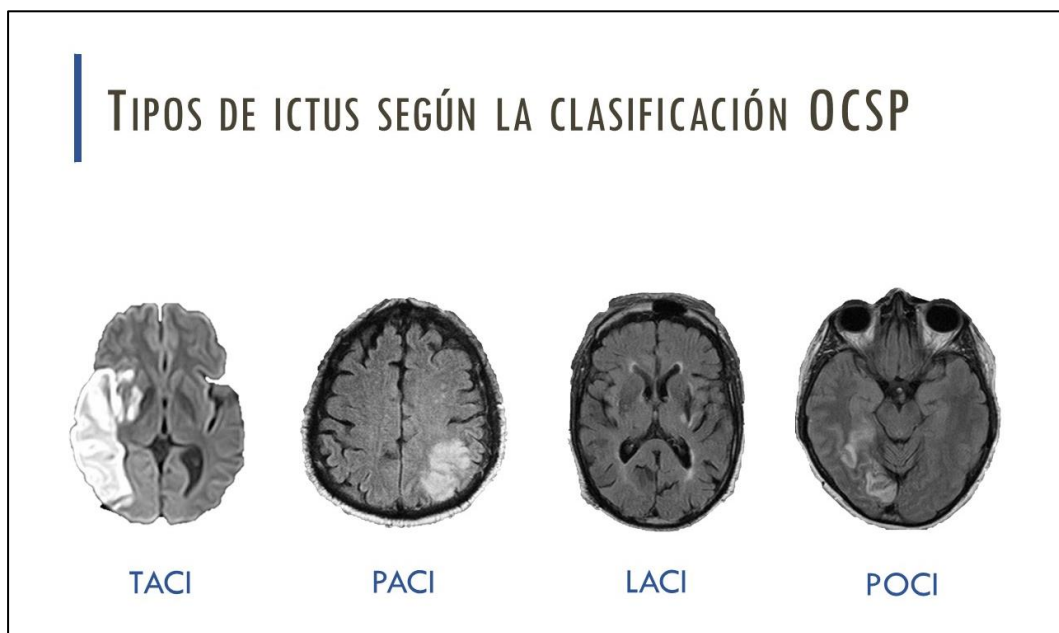


Figura 1. Imágenes en Resonancia magnética de los diferentes grupos sindrómicos de ictus según la clasificación OCSP.

Por su aplicabilidad y utilidad como instrumento de diagnóstico etiológico, exponemos en este apartado la clasificación del Grupo Español de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología, que reproducimos a continuación(1).

- **Infarto aterotrombótico.** Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:
  - Aterosclerosis con estenosis: estenosis  $\geq 50\%$  del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.
  - Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis  $< 50\%$  en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de más de dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad  $> 50$  años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

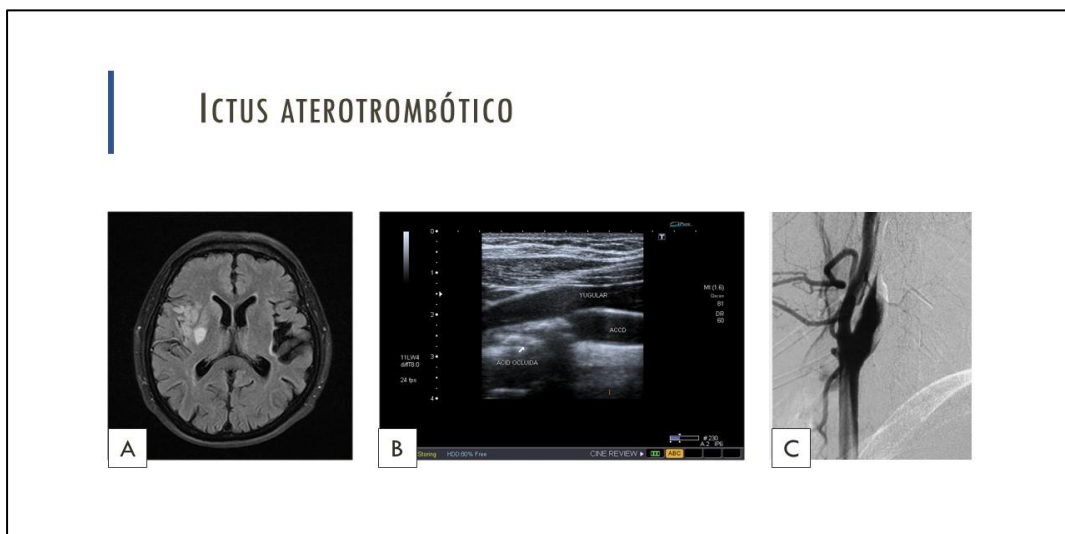


Figura 2. Imagen de resonancia magnética (A), ecografía de troncos supraaórticos (B) y angiografía (C) en un infarto de etiología aterotrombótica.

- **Infarto cardioembólico.** Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de estas cardiopatías embolígenas: un trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral,

endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia tras un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de tres meses) o hipocinesia global o discinesia.

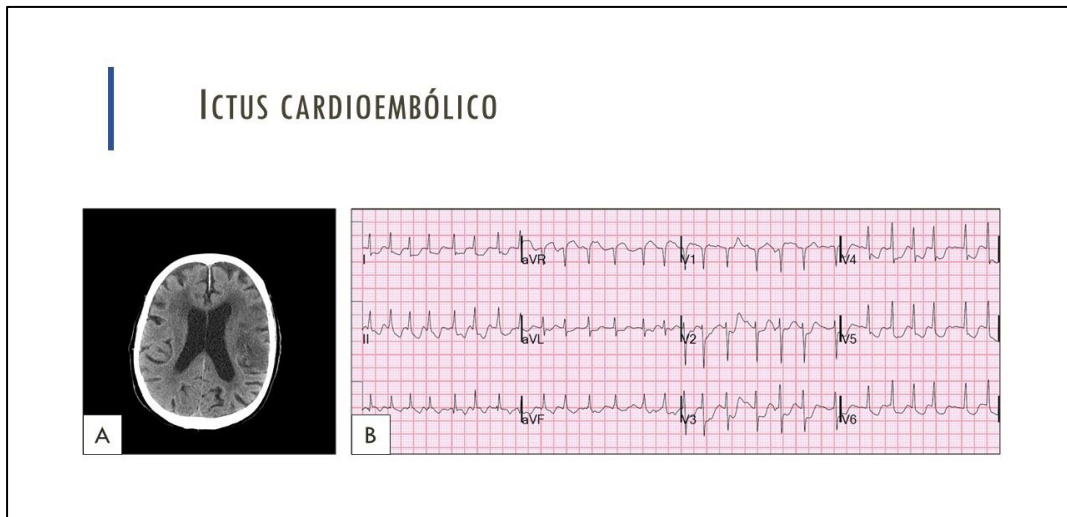


Figura 3. Imagen de tomografía computerizada cerebral (A) y electrocardiograma (B) en un infarto cardioembólico secundario a fibrilación auricular no valvular.

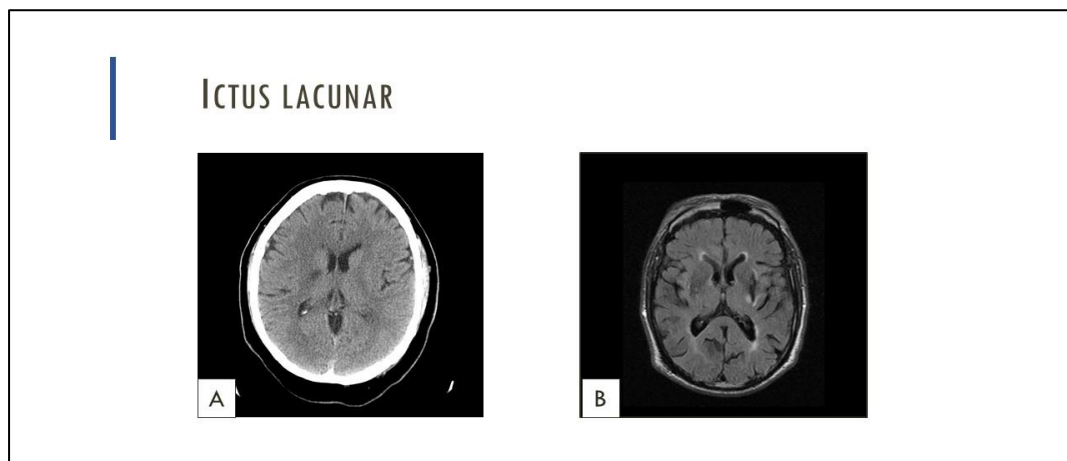


Figura 4. Tomografía computerizada (A) y Resonancia magnética (B) correspondientes a infartos lacunares.

- **Infarto lacunar.** Infarto de pequeño tamaño (<1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motriz, hemiparesia atáxica y disartria – mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología.

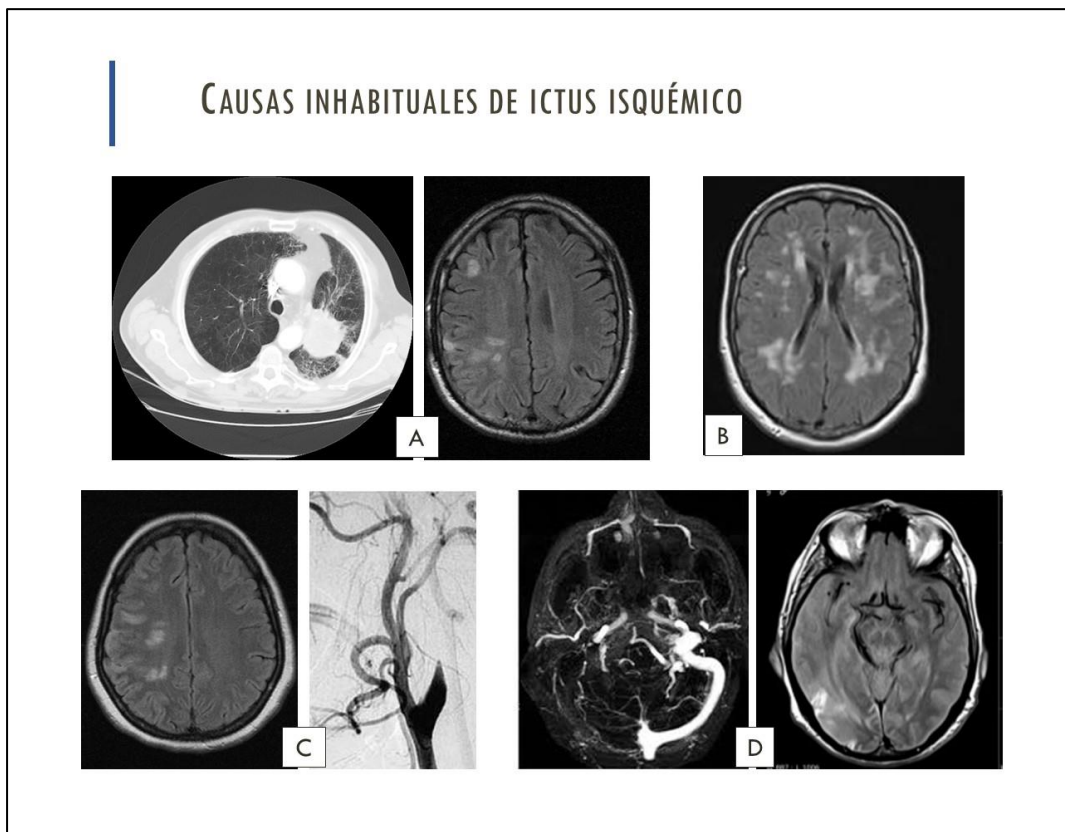


Figura 5. Ejemplos de etiologías inhabituales de ictus isquémico. A: Hipercoagulabilidad de etiología tumoral; B: CADASIL; C: Disección carotídea; D: trombosis venosa cerebral.

- **Infarto de causa rara o inhabitual.** Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen



aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación, etc.) o por otras enfermedades, como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc.

- **Infarto de origen indeterminado.** Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el cual, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inhabitual, o bien coexistía más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se podrían plantear unas subdivisiones que aclararían mejor este apartado; estudio incompleto, más de una etiología y desconocida.

Recientemente se ha desarrollado una nueva clasificación más exhaustiva que asigna un grado de probabilidad de relación causal a cada etiología potencial. Se trata de la clasificación ASCO (de las siglas inglesas A: atherosclerosis; S: small-vessel disease; C: cardiac pathology; O: other causes) y su evolución, la ASCOD (que añade la D: dissection). Califican y asignan un valor de causalidad a cada una de las etiologías entre 1: causalidad potencial; 2: causalidad incierta; 3: causalidad improbable pero enfermedad presente; 0: ausencia de enfermedad y 9: estudio incompleto para descartar la enfermedad)(7).

Otro modo de clasificación más sencillo sería la división en ictus menores y mayores en función de la discapacidad atribuible a los síntomas provocados. Este concepto ha sido definido generalmente utilizando la escala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), aunque con frecuencia ha variado el punto de corte(8).

### 1.2.2 Clasificación en el ictus hemorrágico

Los sangrados intracraneales pueden afectar bien al espacio subdural o epidural – en cuyo caso la etiología suele ser traumática y no suelen estudiarse dentro de la patología cerebrovascular –, al espacio subaracnoideo o intraventricular o al parénquima cerebral. Por las características de nuestro estudio vamos a centrarnos en este último, caracterizado por la existencia de una colección

hemática parenquimatosa que, aun pudiendo drenar al espacio subaracnoideo o intraventricular, tiene su origen en el parénquima(1,4). Teniendo en cuenta lo anterior, podemos clasificar al ictus hemorrágico según su etiología en los siguientes grandes grupos:

- Hemorragias hipertensivas: la hipertensión arterial (HTA) crónica induce cambios degenerativos en la circulación cerebral en forma de lipohialinosis y aneurismas miliares de Charcot-Bouchard. La hemorragia se produce cuando estas malformaciones llevan finalmente a la ruptura de las ramas perforantes arteriales. La HTA es la causa más común de hemorragia intracraneal, sin que sea necesario que la presión arterial se eleve a rangos malignos, e incluso muchos pacientes con este tipo de hemorragia no presentan un diagnóstico previo de HTA, lo que puede dificultar el diagnóstico. En este caso, la localización subcortical típica y el hallazgo de evidencias orgánicas de elevación crónica de la presión arterial, como la hipertrofia ventricular izquierda o la retinopatía hipertensiva, pueden ser claves para el diagnóstico(9,10).
- Hemorragias asociadas a trastornos hematológicos: dentro de este grupo podemos distinguir causas secundarias, relacionadas con la administración de fibrinolíticos y anticoagulantes. Estos últimos constituyen un porcentaje elevado dentro de este subtipo de hemorragia y han incrementado su frecuencia durante los primeros años del siglo XXI, aunque si tenemos en cuenta el elevado número de pacientes anticoagulados, sólo una pequeña proporción sufren un ictus hemorrágico. Un International Normalized Ratio (INR) por encima del rango terapéutico es el principal factor de riesgo, mientras que la hipertensión arterial también juega un papel importante. Tienen localización lobar o cerebelosa con más frecuencia que los hipertensivos. Su instauración puede ser más insidiosa y el crecimiento mayor, con una mayor mortalidad y morbilidad asociadas. La reciente incorporación al arsenal terapéutico de los anticoagulantes orales de acción directa parece ofrecer una mayor seguridad(11-13). Entre las diátesis hemorrágicas primarias asociadas con los sangrados intracerebrales se encuentran la hemofilia, la trombocitopenia, la leucemia y la coagulación intravascular diseminada, si bien es excepcional que estos trastornos afecten al cerebro de manera aislada(14)(9,14,15).

- Hemorragias asociadas a angiopatía amiloide cerebral: el conocimiento de esta entidad y sus hallazgos en neuroimagen han permitido identificar como angiopatía amiloide un porcentaje cada vez mayor de los sangrados intraparenquimatosos, sobre todo en pacientes añosos. Afecta a pequeñas arterias y arteriolas de la corteza cerebral y las leptomeninges, que ven engrosada su pared por un material acelular hialino, con predilección por las regiones occipitales y parietales y, en menor medida otras localizaciones lobares, siendo excepcional la localización en tronco y en cerebelo. Generalmente se trata de sangrados voluminosos y con frecuencia múltiples, con recurrencias en distintas localizaciones, lo que permite identificar sangrados antiguos con las técnicas de imagen adecuadas(9,16,17)
- Hemorragias de causa tumoral: la enfermedad metastásica cerebral es la primera causa de sangrado intracraneal en pacientes con tumores sólidos, mientras que los tumores primarios intracerebrales son causa de sangrado con menor frecuencia. La afectación hepática de origen tumoral es otra causa más infrecuente de sangrado intracerebral(18).
- Hemorragias en relación con malformaciones vasculares y otras anomalías vasculares: el primer grupo abarca diversos tipos de conglomerados de arterias y venas dilatadas sin la organización vascular normal a nivel subarteriolar y que han perdido el lecho capilar y formado fístulas arteriovenosas de alto flujo con alto riesgo de rotura. La mayoría son espontáneas (malformaciones y fístulas arteriovenosas, angiomas cavernosos), pero con relativa frecuencia pueden asociarse a patologías más complejas como el síndrome de moyamoya, la telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedades tanto hereditarias (poliquistosis renal autosómica dominante, displasia fibromuscular, los síndromes de Ehler-Danlos, Marfan o Sturge-Weber, la enfermedad de Rendu-Osler...) como adquiridas (aneurisma de aorta, enfermedad de Graves) relacionadas con la formación de aneurismas saculares. El segundo grupo lo componen distintas vasculopatías, infecciosas en el caso de los aneurismas micóticos, o no infecciosas, como las vasculitis o las disecciones intracraneales(19,20).

Tabla 1. Malformaciones y otras anomalías vasculares asociadas a hemorragia intraparenquimatosa.

<b>Malformaciones vasculares</b>	
Malformaciones arteriovenosas	
Fístulas arteriovenosas	
Angiomas cavernosos	
Asociadas a otras patologías	Síndrome de moyamoya Poliquistosis renal autosómica dominante Displasia fibromuscular Síndrome de Ehler – Danlos Síndrome de Marfan Síndrome de Sturge – Weber Enfermedad de Rendu – Osler Aneurisma de aorta Enfermedad de Graves
<b>Otras anomalías vasculares</b>	
Infeciosas	Aneurismas micóticos
No infecciosas	Vasculitis Disecciones intracraneales

- Hemorragias asociadas al consumo de fármacos y drogas de abuso: desde hace años, la incidencia de hemorragias intracraneales secundarias al uso de tóxicos se está incrementando en los países occidentales. Las principales sustancias relacionadas con ello son cocaína, anfetamina y metanfetamina junto otras sustancias como la fenciclidina (polvo de ángel) o el LSD. Debe alertar sobre esta posibilidad la presencia de una hemorragia en pacientes jóvenes, en los que otras causas, excepto las traumáticas y las malformaciones arteriovenosas, son excepcionales. Se producen pocos minutos después del consumo, asociando cefalea y crisis epilépticas con

frecuencia. Su localización es más frecuentemente lobar y el mecanismo más aceptado son los efectos simpaticomiméticos(21). Finalmente, se ha asociado el uso de algunos fármacos con el desarrollo de hemorragias intracerebrales. Tal es el caso de un derivado anfetamínico como la fenilpropanolamina, de la fenilefrina, efedrina y, más recientemente, de algunos inhibidores de la fosfodiesterasa como el sildenafil(9,22).

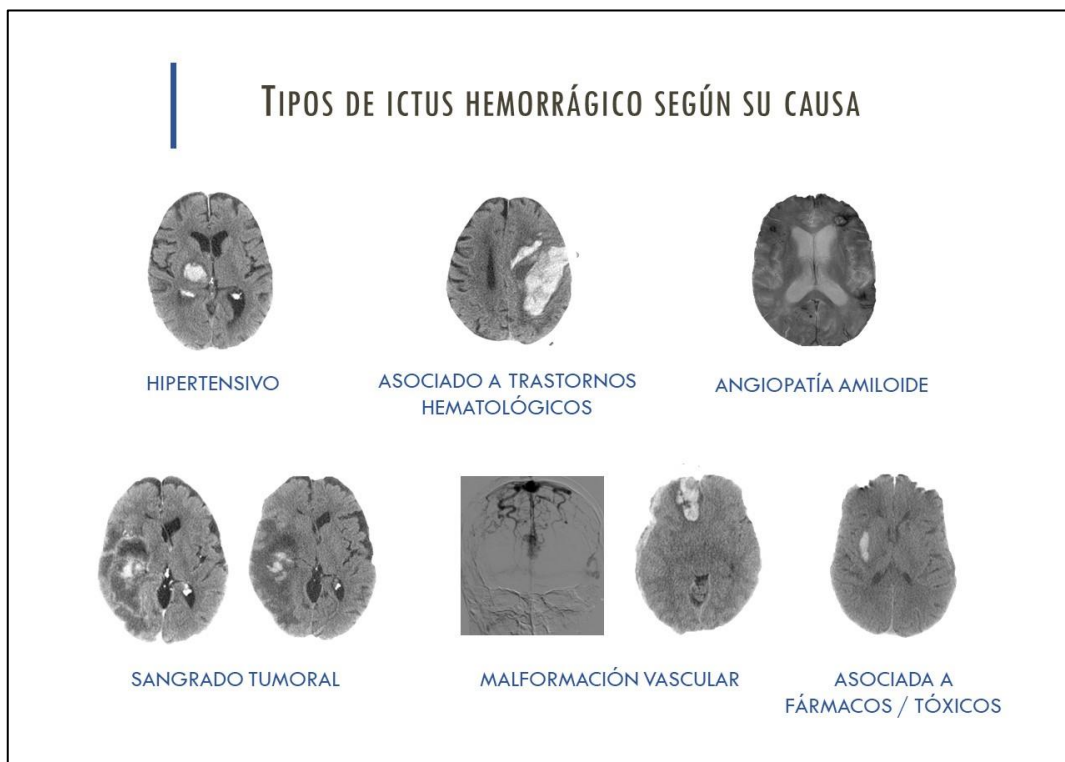


Figura 6. Tipos de ictus hemorrágico según su causa.

## 2. ETIOPATOGENIA. FACTORES DE RIESGO.

La etiología del ictus es multifactorial, influida notablemente por la presencia de determinados factores de riesgo vascular (FRV) favorecidos por un abandono de los hábitos de vida saludable(23). Recientemente, el estudio Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32

countries (INTERSTROKE) ha puesto de manifiesto la importancia de 10 factores de riesgo conocidos para ictus (HTA, inactividad física, cociente entre Apolipoproteína B (Apo B) y Apolipoproteína A1 (Apo A1), tipo de dieta, ratio cintura-cadera, factores psicosociales, tabaquismo, causas cardíacas, consumo de alcohol y diabetes mellitus (DM)), adjudicándole en conjunto algo más de un 90% del riesgo atribuible poblacional para el conjunto de todos los ictus(24). Ahora bien, dadas las notables diferencias existentes en la etiología y fisiopatología del ictus isquémico y el hemorrágico, vamos a analizar sus respectivos factores de riesgo por separado.

### **2.1. Ictus isquémico.**

Los factores de riesgo pueden ser divididos a grandes rasgos en aquellos no modificables o marcadores de riesgo – edad, sexo, raza – y los modificables, cuyo manejo va a permitir la reducción del riesgo global. Podemos describir además otro grupo de factores de riesgo potenciales como aquellos que precisan mayor evidencia para incluirse en alguno de los grupos anteriores(25).

#### **2.1.1 Factores de riesgo no modificables.**

Se incluyen entre otros la edad, la raza, el sexo y los factores genéticos.

- Edad: aunque el ictus puede acontecer incluso en fases fetales, el 95% de ellos se dan a partir de los 45 años, dos tercios de ellos en mayores de 65 años. Es más, la incidencia se duplica cada década a partir de los 55 años(26).

- Sexo: la influencia del sexo va a variar con la edad. En general los hombres van a tener un riesgo de ictus isquémico un 19% mayor que las mujeres. Esto se hace más patente entre los sujetos de mediana y avanzada edad. Tal diferencia, en cambio, desaparece en los individuos muy jóvenes, donde intervienen los riesgos asociados al embarazo, parto y puerperio y el uso de anticonceptivos, así como en los de edad muy avanzada(26,27).

- Raza: aunque la diferente prevalencia de los distintos factores de riesgo puede justificar en parte las diferencias raciales en la incidencia de ictus, no explica por completo estas variaciones. Así, la incidencia es mayor en sujetos de raza negra, y también en los de raza hispana / latinoamericana que en pacientes caucásicos, con diferencias que afectan también a las distintas etiologías(28).

- Factores genéticos: La variabilidad genética va a contribuir al riesgo de ictus por diferentes mecanismos. En primer lugar, tenemos patologías infrecuentes que afectan a un solo gen causando síndromes familiares en los que el ictus es la única o principal manifestación. En segundo lugar, alteraciones que afectando a un solo gen provocan enfermedades multisistémicas en las que el ictus es sólo una de las manifestaciones. En tercer lugar, están los polimorfismos genéticos asociados a un incremento del riesgo de ictus. Ejemplos de los grupos mencionados quedan recogidos en la tabla 2. Finalmente, también intervendrán diversas causas genéticas relacionadas con el desarrollo de algunos FRV habituales (DM, HTA...)(29,30).

Tabla 2. Factores genéticos relacionados con el ictus isquémico.

<b>TRASTORNOS MONOGÉNICOS CON ICTUS COMO MANIFESTACIÓN PRINCIPAL</b>
Arteriopatía cerebral Autosómica Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía (CADASIL)
Arteriopatía cerebral Autosómica Recesiva con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía (CARASIL)
Mutaciones del Colágeno 4 (COL4A1)
Mutaciones de la Cistatina C
<b>TRASTORNOS MONOGÉNICOS CON ICTUS ENTRE SUS MANIFESTACIONES</b>
Enfermedad de Fabry
Ehlers – Danlos tipo 4
Síndrome de Marfan
Encefalopatía Mitocondrial con Acidosis Láctica y episodios Ictus-like (MELAS)
Anemia de células falciformes
Patologías relacionadas con mutaciones en Alfa-Actina de músculo liso: moyamoya, aneurismas de aorta torácica...

<b>POLIMORFISMOS GENÉTICOS</b>
<i>TSPAN2</i>
<i>FOXF2</i>
<i>HDAC9</i>
<i>PITX2</i>
<i>ZFH3</i>

### 2.1.2. Factores de riesgo modificables.

Los factores de riesgo modificables se encuentran ampliamente representados en el ictus isquémico y suponen una gran contribución al riesgo atribuible poblacional. Según un estudio llevado a cabo en nuestro país, el 21% de los pacientes con ictus presentaban el tabaquismo como factor de riesgo, el 22% DM, el 22% dislipemia (DLP) y el 58% HTA, siendo este el principal factor de riesgo en ictus(31), mientras que en el estudio sobre incidencia de ictus en España (IBERICTUS), la HTA estuvo presente en el 85,4% de los pacientes con ictus, la DLP en el 63,1%, la DM en el 38,1% y el tabaquismo en el 25%(23).

- HTA: es el factor de riesgo de mayor importancia y prevalencia, que además se incrementa con la edad. Incluso con cifras normales de presión arterial, a menor presión, menor riesgo de ictus y el tratamiento de la HTA es una de las principales estrategias para disminuir el riesgo de ictus isquémico. Su prevalencia en pacientes con ictus puede ser tan elevada como del 85,4%(23,24,32,33).

- DM: la presencia de DM va a duplicar el riesgo de ictus isquémico y supone hasta un 5% del riesgo atribuible poblacional. Por su parte, el ictus es la causa de muerte de cerca del 20% de los pacientes con DM. Además, la hiperglucemia va a aumentar la mortalidad y morbilidad del ictus(34,35).

- DLP: la relación del perfil lipídico con el ictus isquémico es menos clara que con la cardiopatía isquémica, probablemente porque su influencia varía entre los distintos subtipos. De cualquier modo, algunos metaanálisis demuestran un incremento moderado del riesgo en pacientes con elevaciones del colesterol no HDL y un descenso del riesgo con el incremento de las cifras de HDL. Un



incremento en la lipoproteína (a) también se ha relacionado con un aumento del riesgo, al igual que el cociente Apo B / Apo A1(25,27).

- Tabaquismo: el tabaquismo duplica el riesgo de ictus con un efecto dosis-dependiente y se estima que el tabaco contribuye a aproximadamente el 15% de muertes por ictus. Su abandono hace desaparecer el riesgo aproximadamente a los 2-4 años(25,36).

- Fibrilación auricular (FA) y otras patologías cardiacas: la FA se asocia con infartos de gran arteria. Va a ser detectada en aproximadamente un tercio de los pacientes con ictus. Es más, la prevalencia real probablemente sea mayor si tenemos en cuenta que la monitorización cardiaca es capaz de revelar hasta un 30% de casos de FA entre los ictus criptogénicos. La proporción de ictus relacionados con la FA aumenta con la edad(25,37,38). Otras causas cardiacas bien establecidas y potenciales de ictus isquémico de causa cardioembólica se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Patologías cardiacas relacionadas con el ictus isquémico.

Riesgo bien documentado	Riesgo potencial
Fibrilación auricular	Ateromatosis de arco aórtico
Aneurisma ventricular izquierdo	Foramen oval permeable
Disfunción ventricular izquierda	Aneurisma septal atrial
Infarto de miocardio	Calcificación anular mitral
Patología valvular mayor	Hipertrofia ventricular izquierda
	Orejuela estásica
	Vegetaciones mitrales

- Hábito sedentario, factores nutricionales, obesidad y el síndrome metabólico: la actividad física contribuye a mejorar una gran variedad de FRV, lo que puede explicar su efecto sobre el riesgo de ictus. En cuanto a la dieta, la diferente metodología empleada en los estudios al respecto dificulta la extracción de conclusiones. En cualquier caso, se puede afirmar que una ingesta excesiva de

sal aumenta el riesgo de HTA e ictus, mientras que la dieta mediterránea o una dieta rica en frutas y verduras disminuyen este riesgo. El exceso de peso, al igual que la inactividad física, va a influir en numerosos factores de riesgo, si bien la presencia de dichos FRV por sí sola no va a justificar en su totalidad el riesgo atribuible a la obesidad. Probablemente la obesidad o adiposidad abdominal van a intervenir en este sentido. Por otra parte, aunque no se conoce bien el mecanismo exacto, el riesgo de ictus isquémico que confiere el síndrome metabólico va a ser el doble que el atribuible a la suma de cada uno de sus componentes por separado(25,26).

- Consumo de alcohol: en el caso del ictus isquémico parece que se establece una relación con el alcohol en forma de "J", de manera que un consumo de hasta dos copas de vino (una en mujeres) puede ser beneficioso, mientras un consumo diario mayor a este, así como la ingesta a modo de atracones, se relaciona con un incremento del riesgo(26).

### 2.1.3 Factores de riesgo potenciales.

Además de los factores de riesgo bien estudiados y conocidos existen otros muchos factores de riesgo potencialmente modificables cuyo papel no está totalmente aclarado y están sujetos a investigación(25). Los resumimos a continuación en la tabla 4.

Tabla 4. Factores de riesgo potenciales para ictus isquémico.

<b>Índice Tobillo-Brazo</b>	
<b>Depresión</b>	
<b>Homocisteína</b>	
<b>Drogas de abuso</b>	
<b>Infecciones y carga infecciosa:</b>	Chlamydia pneumoniae Helicobacter pylori Herpesvirus Infecciones periodontales.

<b>Inflamación:</b>	Proteína C reactiva Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas Interleukina 6 Factores de necrosis tumoral y sus receptores Otras citokinas
<b>Migraña</b>	
<b>Lesiones de sustancia blanca en Resonancia Magnética</b>	
<b>Anticonceptivos orales</b>	
<b>Enfermedad arterial periférica</b>	
<b>Polución / partículas aéreas</b>	

## 2.2. Ictus hemorrágico.

La HTA es el factor de riesgo más importante para la hemorragia intracerebral espontánea y es el doble de común en hemorragias profundas que en hemorragias lobares. El consumo excesivo de alcohol – que triplica el riesgo de hemorragia intracerebral – y el tabaquismo activo, junto a otros tóxicos enumerados en el apartado anterior, también se asocian a un riesgo incrementado de ictus hemorrágico. Otros factores potencialmente modificables son los anticoagulantes, antiagregantes y otros fármacos simpaticomiméticos(9,39).

Entre los no modificables, además de la edad avanzada y las razas negra y asiática, destacan los microsangrados cerebrales. Se detectan en hasta el 23% de los individuos añosos y predominan en varones, relacionándose con HTA, DM, angiopatía amiloide y tabaquismo, así como a tratamientos médicos (como las estatinas) y factores genéticos. Su presencia se asocia a un mayor riesgo de hemorragias espontáneas y asociadas a anticoagulación(9,40). La tabla 5 resume los factores de riesgo para hemorragias intraparenquimatosas.

Tabla 5. Factores de riesgo para el ictus hemorrágico.

No modificables	Modificables	Potenciales
Edad avanzada	Hipertensión	Multiparidad
Sexo masculino	Tabaquismo activo	Dormir más de 8 horas diarias
Raza negra o asiática	Consumo excesivo de alcohol	Condiciones laborales deficientes
Microsangrados cerebrales	Anticoagulación	
Enfermedad renal crónica	Antiagregación	
	Fibrinolíticos	
	Drogas simpaticomiméticas	
	LDL o Triglicéridos anormalmente bajos	

### 3. FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS.

#### 3.1. Fisiopatología del ictus isquémico.

El ictus isquémico es la consecuencia del cese o disminución brusca del aporte de oxígeno a un área del cerebro, ya sea por trombosis in situ, embolismo o hipoperfusión relativa. Una vez que se ocluye un vaso sanguíneo (o disminuye de manera crítica el aporte de oxígeno), se desencadena un conjunto de procesos que van a llevar, si no se revierten, a la muerte celular ya sea por necrosis o por apoptosis, pudiendo predominar cualquiera de las dos formas de muerte celular

dependiendo de múltiples factores. Es lo que se conoce como cascada isquémica. Los mecanismos que van a afectar a las distintas células van a depender fundamentalmente del grado de isquemia sufrido, lo que lo convierte en un fenómeno muy complejo y heterogéneo (41,42).

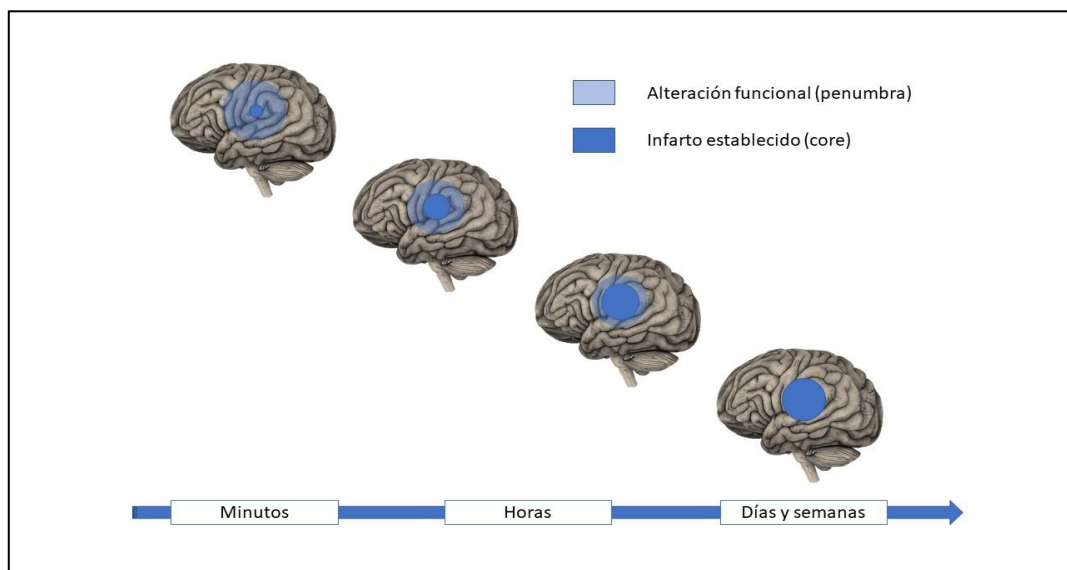


Figura 7. Evolución lesional en el ictus isquémico.

La extensión del daño va a depender de dos factores: el grado y la duración de la isquemia. Aquellas regiones con el flujo cerebral más afectado van a sufrir un daño rápido e irreversible, debido al alto consumo de oxígeno y glucosa y la alta dependencia de la fosforilación oxidativa del cerebro, viendo afectado el normal funcionamiento de sus membranas plasmáticas, los canales iónicos y los sistemas de microtúbulos. Todo esto lleva a una rápida muerte por necrosis. Estas regiones van a constituir en el llamado “core” o núcleo de la lesión. A su alrededor va a existir la zona llamada de “penumbra”, una región funcionalmente afecta, pero estructuralmente intacta y que mantiene parcialmente preservado su metabolismo energético, en contacto tanto con el core como con el cerebro sano.

La existencia de una zona de penumbra se ha demostrado hasta 24h después del inicio con RM, y con tomografía por emisión de positrones hasta pasadas 48h.

En ella diversos mecanismos como el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, la disfunción de la barrera hematoencefálica, el daño microvascular, el estado de hipercoagulabilidad y agregabilidad plaquetaria y la inflamación postisquémica, contribuyen a la muerte celular, que será principalmente por apoptosis, fundamentalmente cuando la oclusión no es completa. Esta zona de penumbra va a ser el caballo de batalla del tratamiento en la fase aguda del ictus(3,41-43).

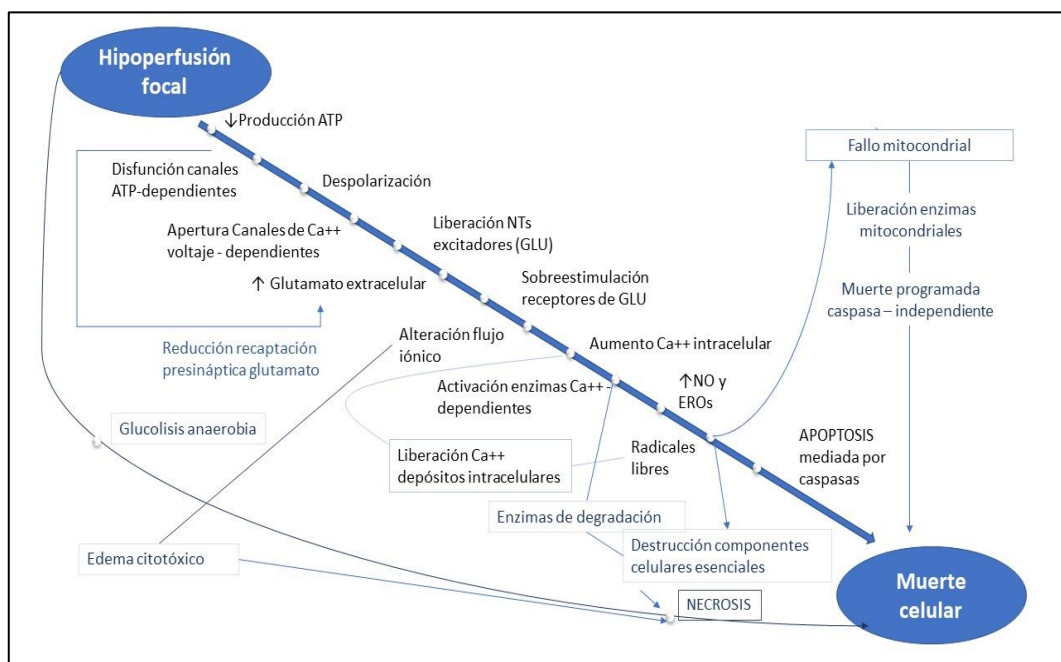


Figura 8. Representación esquemática de la "cascada isquémica". ATP: adenosín trifosfato; Ca<sup>++</sup>: calcio; NTs: neurotransmisores; GLU: glutamato; NO: óxido nítrico; EROs: especies reactivas de oxígeno.

### 3.2. Fisiopatología del ictus hemorrágico.

El ictus hemorrágico supone el 15-20% del total de los ictus, pudiendo distinguir entre la hemorragia intraparenquimatosa y la subaracnoidea (10-15% y 5% del total respectivamente)(44). Dadas las diferencias en fisiopatología, manejo y organización asistencial, la HSA no será analizada en el presente estudio, por lo que en adelante nos referiremos exclusivamente a la intraparenquimatosa.

La hemorragia intraparenquimatosa resulta de la ruptura de un vaso sanguíneo y la extravasación de sangre en el parénquima, lo que conlleva la formación de un hematoma, con una disrupción mecánica y ruptura de los vasos vecinos. Esto va a provocar el crecimiento del hematoma y finalmente va a conducir a la pérdida de función neuronal. El volumen inicial del hematoma va a ser el factor predictor más importante de mortalidad, pero la expansión del hematoma (demostrable hasta en el 73% de los casos en los que se hace una tomografía computarizada (TC) en las primeras tres horas) va a suponer también un importante condicionante de mortalidad y discapacidad, cuya probabilidad aumenta un 7% por cada milímetro de expansión.

A continuación del daño inicial, se va a desencadenar una cascada de eventos precipitados por la creciente masa de sangre, incluyendo la formación de un edema y los efectos tóxicos de la degradación de los productos sanguíneos. Este complejo proceso ha sido denominado como “neurohemoinflamación”, en el que juega un importante papel la trombina, que provoca una disrupción de la barrera hematoencefálica y lleva a la formación de edema, además de aumentar la permeabilidad vascular y la excitotoxicidad e iniciar las vías apoptóticas a través de distintos mediadores. Paralelamente a los efectos de la trombina, se pone en marcha un importante proceso inflamatorio en el que participan microglía, neutrófilos y monocitos, se liberan radicales libres, proteasas, citocinas y metaloproteinasas y tiene lugar una disfunción de la barrera hematoencefálica, con formación progresiva de edema. Además, la activación del sistema del complemento y la formación de complejos de ataque de membrana van a afectar a las células neuronales directamente, e indirectamente por la destrucción de eritrocitos con el consiguiente acúmulo de productos tóxicos hemáticos, fundamentalmente el hierro. Todos estos hallazgos han desterrado la idea de un edema formado exclusivamente por la compresión vascular, quedando claro que, a pesar de un componente inicial y transitorio vasogénico, el edema producido va a ser eminentemente citotóxico(45,46).

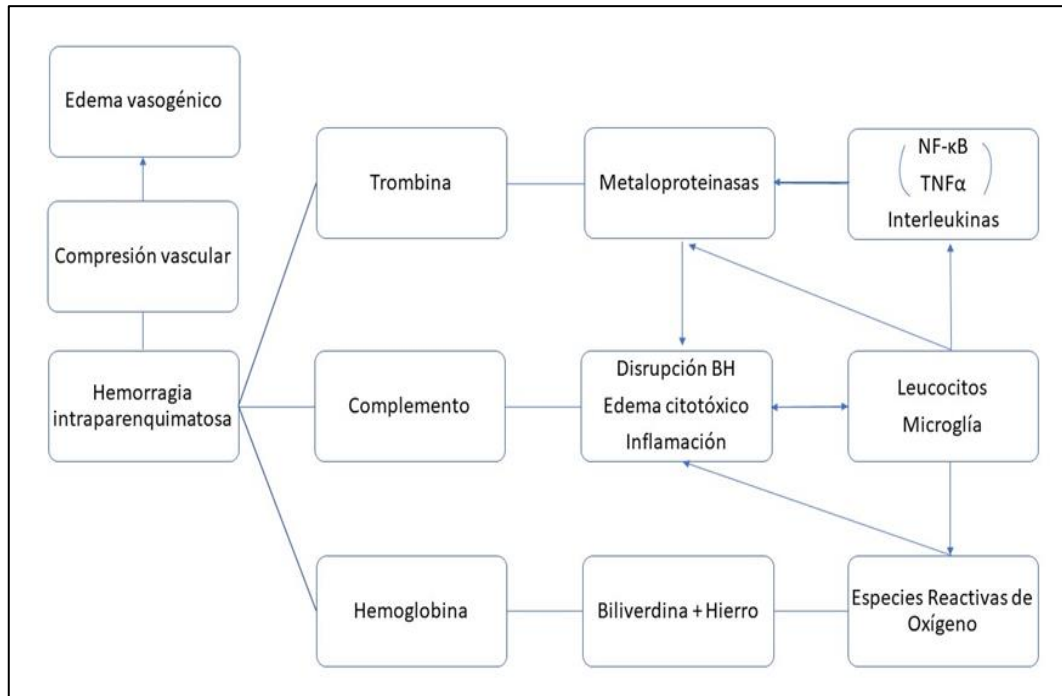


Figura 9. Representación esquemática del concepto de neurohemoinflamación. BH: barrera hemoencefálica; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; NF- $\kappa$ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

#### 4. EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS DEL ICTUS.

El ictus es la principal causa de discapacidad y la segunda de muerte en el mundo y se espera que su prevalencia y los costes asociados sigan aumentando en los próximos 20 años por el envejecimiento de la población y la lenta disminución de la mortalidad, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Así, las previsiones para 2030 lo sitúan como la 4ª causa de años perdidos ajustados por discapacidad (la suma de los años de vida perdidos como resultado de una muerte prematura y los años vividos con discapacidad ajustados por severidad), constituyendo en la actualidad la 6ª causa. En países desarrollados el ictus supone la causa del 10 -12% de las muertes (50-100 por 100000 habitantes y año). El 12% de ellas son en menores de 65 años, y aunque la incidencia de ictus es más difícil de determinar (variando en algunas publicaciones entre los 240 y los 600 por 100000 habitantes y año), hay estudios que refieren que esta es mayor que la de la cardiopatía isquémica(3,47,48).



La patología cerebrovascular consume en el mundo en torno al 2-4% de todo el gasto sanitario, superando estas cifras en los países industrializados (40,9 billones de dólares en Estados Unidos en 1997 y 7,6 billones de libras en Reino Unido en 1995). Por otra parte, supone la principal causa de epilepsia en el anciano, la segunda causa de demencia y una importante causa de depresión, lo que junto a otros gastos asociados, provoca un menoscabo aún mayor en los sistemas sociosanitarios y el empobrecimiento de las familias con alguno de sus miembros afectados(3,47,49-52).

## **5. AVANCES EN EL MANEJO DEL ICTUS EN LA FASE AGUDA.**

En los últimos años, debido fundamentalmente al desarrollo, la implantación y al efecto tiempo-dependiente de las terapias de reperfusión en la fase aguda del ictus, se han producido cambios sustanciales en la percepción del manejo de este grupo de pacientes. De este modo se ha abandonado la idea de la patología cerebrovascular como algo irreversible, instaurándose el concepto “tiempo es cerebro”, que refleja la percepción actual del ictus como una urgencia médica(53,54). Así, en las últimas décadas cabe destacar cinco avances fundamentales en el manejo del ictus isquémico con el máximo nivel de evidencia científica y que justifican la necesidad de un acceso precoz del paciente con ictus a los sistemas de atención urgente al ictus: las unidades de ictus, la trombolisis con activador tisular del plasminógeno recombinante (r-TPA), la trombectomía mecánica, la administración de aspirina y la cirugía descompresiva(3,52,55).

### **5.1. La unidad de ictus. La ubicación idónea para el manejo de la fase aguda.**

Las unidades de ictus (UI) son unidades destinadas de manera específica a los cuidados agudos, no intensivos, de los pacientes con ictus. Han de entenderse como unidades hospitalarias con una estructura geográficamente definida, dependientes del servicio de neurología y coordinadas por un neurólogo. Están integradas por un equipo multidisciplinario coordinado, especializado y entrenado en proporcionar cuidados a los pacientes con ictus y dotadas de protocolos para el manejo de los pacientes basados en las mejores evidencias científicas

disponibles(56). Sus objetivos son optimizar el diagnóstico con el fin de reducir el intervalo hasta el inicio del tratamiento, proporcionar el mejor tratamiento adaptado a cada subtipo de ictus, a su etiología, localización y tamaño, y comenzar la prevención secundaria(57).

Entre otros requisitos, las UI deben contar con monitorización continua no invasiva y personal de enfermería entrenado, con una ratio de enfermera/paciente recomendada de al menos 1/6. El personal y los servicios diagnósticos deben estar disponibles las 24 horas del día, todos los días y el número de camas debe estar planificado de acuerdo con las necesidades de la población atendida, siendo recomendable una cama monitorizada por cada 100.000 habitantes(56).

Esta medida es probablemente la más útil de las previamente mencionadas, con capacidad para prevenir la muerte o discapacidad en 50 de cada 1000 ictus, frente a los 6 de cada 1000 de la trombolisis y el 4 por 1000 de la aspirina(3). Ya en 1998 se estableció en la declaración de Helsinborg como objetivo inicial el manejo de todos los pacientes con ictus en este tipo de unidades para el año 2005(58,59). Han demostrado su capacidad para disminuir la mortalidad, las complicaciones y la estancia hospitalaria y para mejorar el pronóstico funcional, además de ser una medida coste-eficiente(60,61). A pesar de estos datos, la implantación de UI está siguiendo un ritmo más lento de lo deseado y una distribución geográfica desigual. Así, aunque gracias a un reciente impulso han logrado extenderse en nuestro país a todas las comunidades autónomas (salvo las ciudades autónomas) (62), a inicios de 2012 estaban presentes en sólo diez comunidades autónomas(58).

## **5.2. Importancia de los cuidados generales en la fase aguda del ictus.**

Los cuidados generales incluyen el mantenimiento dentro de los límites normales de la presión arterial, la glucemia, la gasometría y la temperatura, así como la prevención y detección precoz de las complicaciones, que en condiciones ideales se realizarán en la UI. Esto mejora significativamente la mortalidad y morbilidad a medio plazo y por ello se deben monitorizar los signos vitales y el estado neurológico del paciente en las primeras 48h o mientras permanezca inestable(56).

- Presión arterial: existen múltiples evidencias de la relación entre la variabilidad en el control de la presión arterial y el pronóstico tras un ictus, lo que se debe al papel que juega en la presión de perfusión cerebral y en el flujo sanguíneo regional. Los datos de estudios observacionales establecen una relación que, en la mayoría de los casos, revelan un patrón en “J” o en “U”, con cifras inferiores a 130mmHg o superiores a 150mmHg de presión sistólica asociados a un peor pronóstico funcional. Por otro lado, cuando se han comparado reducciones de la presión arterial por debajo de 140mmHg frente a 180mmHg de presión sistólica, no se han obtenido beneficios en la reducción de muerte y discapacidad(63,64).

- Glucemia: la hiperglucemia, tanto crónica como en la fase aguda del ictus, se ha asociado, no sólo a un deterioro funcional, sino también a un incremento en el volumen del infarto. Aunque inicialmente se consideraba una respuesta condicionada por la liberación de hormonas de estrés, ha quedado demostrado su relación con diabetes no diagnosticada. Por otro lado, la presencia de hiperglucemia en la fase aguda disminuye las posibilidades de recanalización en pacientes tratados mediante fibrinólisis. (34,65–67).

- Temperatura: el efecto nocivo de la hipertermia (>37,5°C) en el ictus está bien documentado, sobre todo cuando ocurre en las primeras 24 horas. Va a establecerse una relación directa entre esta y el tamaño del infarto, el déficit neurológico y la dependencia a los tres meses. Sin embargo y hasta la fecha no hay datos suficientes que avalen la administración profiláctica de antitérmicos o de aplicar técnicas de hipotermia (68–70).

- Oxigenoterapia: la hipoxemia es frecuente en el ictus y las causas más habituales abarcan las infecciones respiratorias (la neumonía llega al 44% en algunas series y triplica la mortalidad) y los episodios aspirativos, especialmente en pacientes con disfagia. Sin embargo, la hipoxemia leve ha sido puesta de manifiesto como un fenómeno frecuente en los pacientes con ictus, fundamentalmente en pacientes con patología respiratoria concomitante, aunque también en pacientes sin patología conocida en forma de desaturaciones transitorias nocturnas. Este hecho va a guardar relación con frecuencia con la apnea del sueño. Esto pone en riesgo la supervivencia

del tejido en penumbra isquémica y se ha demostrado su relación con un peor pronóstico a 3 meses(71,72).

- Movilización: la inmovilización prolongada aumenta el riesgo de diversas complicaciones, entre ellas los fenómenos trombóticos (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar) y la atrofia muscular. Sin embargo, los recientes resultados del ensayo A Very Early Rehabilitation Trial after stroke (AVERT) desaconsejan la movilización y rehabilitación dentro de las primeras 24 horas desde el inicio(73).

Los datos anteriores quedan recogidos en las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas que realizan las siguientes recomendaciones(4,56,64).

Recomendaciones en cuidados generales para el manejo del ictus	Nivel de Evidencia / Grado de Recomendación
Administración de oxígeno a pacientes con saturación O <sub>2</sub> < 95% e intubación y soporte ventilatorio en pacientes con compromiso de la vía aérea	2b / B
Tratar hipertensión si las cifras de presión arterial superan 185 mmHg de sistólica o 105 de diastólica	2a / B
Evitar la administración de suero glucosado salvo en el tratamiento de hipoglucemia	1b / A
Tratar con Paracetamol si la temperatura es superior a 37,5°C	1b / A
Evitar glucemias > 155 mg/dl	2a / B
Evaluar la presencia de disfagia y la necesidad de nutrición enteral si es preciso en los primeros días	1a / A
Se recomienda la movilización pasiva precoz pasadas las primeras 24 horas	1a / A

Figura 10. Recomendaciones generales para el manejo de la homeostasis en pacientes con ictus.

### 5.3. La fibrinólisis como factor clave en la transformación del concepto del manejo de la fase aguda del ictus.

A pesar de que se han ensayado y se siguen ensayando distintos fármacos para administración intravenosa en la fase aguda del ictus con fines trombolíticos, el alteplase (o r-TPA) sigue siendo a día de hoy, la única molécula disponible a tal efecto. El mecanismo fundamental por el que actúa el r-TPA es la activación del proceso de fibrinólisis al catalizar la conversión del plasminógeno en plasmina(74–76).

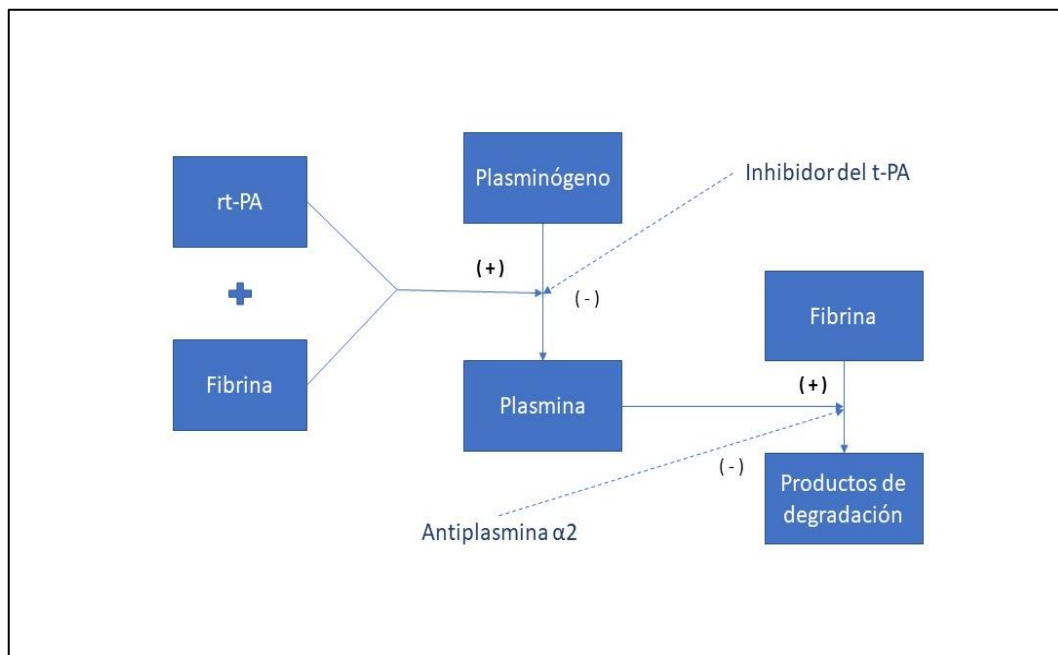


Figura 11. Mecanismo de acción del r-TPA en la fibrinólisis.

La administración intravenosa de r-TPA en las primeras horas tras la instauración de la isquemia se ha convertido en la principal herramienta farmacológica en la fase aguda del ictus, modificando desde el momento de su aparición el paradigma de la atención urgente al ictus, pasando de una concepción estática a considerarse como una auténtica urgencia vital. Esto ha sido posible gracias fundamentalmente a los resultados del National Institutes of Neurological Disorders II study (NINDS-II) en Estados Unidos. Este demostró su utilidad al

administrarlo en pacientes en las primeras tres horas tras el inicio de la clínica. Dichos pacientes presentaban al menos un 30% más de posibilidades de encontrarse asintomáticos o con mínima discapacidad a los 3 meses que los tratados con placebo. El European Cooperative Acute Stroke Study III (ECAS-III), por su parte, llevado a cabo en Europa, confirmó que entre las tres y las 4,5 horas del inicio sigue existiendo beneficio, aunque los datos de estudios y metanálisis posteriores indican que este va a ser mayor cuanto antes se aplique. Así el número de pacientes a tratar para conseguir una evolución favorable a los 3 meses en uno de ellos atribuible al tratamiento es de 7 cuando se aplica en las tres primeras horas, mientras que cuando se administra entre las 3 y las 4,5 horas es de 14(52,77-79).

Sin embargo, el hecho de presentar una ventana terapéutica estrecha va a limitar su aplicabilidad, y menos de un 5% de todos los pacientes se benefician de la misma(80). Esto impide que, pese al innegable beneficio que ofrecen estas terapias a nivel individual, el beneficio a nivel poblacional sea realmente relevante(81). Por este motivo se deben dirigir grandes esfuerzos a aumentar el número de pacientes que son diagnosticados dentro de la ventana terapéutica y aumentar así la proporción de pacientes que se benefician de este tratamiento.

#### **5.4. La trombectomía mecánica. Un paso más allá en las terapias de reperusión cerebral.**

Durante la última década, el perfeccionamiento de las técnicas de imagen y del intervencionismo vascular, ha permitido el desarrollo de distintos procedimientos con el fin de aplicar maniobras de revascularización a través de un acceso arterial. Inicialmente se intentó mediante la aplicación directa de fibrinolíticos (prourokinasa, urokinasa) que, aunque mostraron utilidad, no han sido comparados con la administración sistémica de alteplase. En cambio, ha sido más recientemente, con procedimientos mecánicos que permiten la extracción del trombo – fundamentalmente los stent-retrievers –, cuando se ha dado el salto que ha establecido al intervencionismo como un tratamiento de referencia en ictus(82,83).

Hasta hace relativamente poco, la fibrinólisis intravenosa ha sido el tratamiento de elección. Los ensayos previos a 2015 habían fracasado en su intento de mostrar la superioridad de la terapia intervencionista frente al tratamiento

médico, fundamentalmente debido al uso de dispositivos de menor eficacia, criterios de selección por neuroimagen poco robustos y tiempos de recanalización prolongados.

Sin embargo, en 2015 se publican de manera casi simultánea 5 estudios: Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic stroke in the Netherlands (MR CLEAN), Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE), Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset (REVASCAT), Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment (SWIFT PRIME) y Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial trial. (EXTEND IA). Estos han supuesto una nueva revolución en el manejo agudo del ictus, convirtiendo a la trombectomía en el tratamiento de elección para pacientes con oclusiones proximales de circulación anterior. En estos cinco estudios se comparó el tratamiento habitual (administración intravenosa de r-TPA a dosis de 0,9mg/Kg) frente al uso de dispositivos endovasculares, más el tratamiento habitual. En tres de ellos (REVASCAT, SWFT PRIME Y EXTEND IA) se usaron de manera exclusiva stent retrievers, mientras que en los otros dos (MR CLEAN y ESCAPE) su uso fue recomendado y mayoritario, pero no obligatorio. En tres de ellos se incluyeron pacientes hasta las 6h desde el inicio de la clínica, mientras que en el estudio REVASCAT se permitió la inclusión hasta las 8 horas y en ESCAPE hasta las 12 horas. En todos ellos se demostró la superioridad del tratamiento endovascular(84–88).

Los datos mostrados en un metaanálisis realizado de estos cinco estudios muestran más del doble de probabilidades de permanecer sin secuelas o casi sin secuelas – escala de Rankin modificada (mRS) 0-1 - en el grupo de tratamiento combinado (OR 2.72; IC 95% 1.99–3.71) frente al grupo de tratamiento médico aislado, y una probabilidad de recuperación neurológica precoz más de cuatro veces mayor (OR 4,36; IC 95% 3.03–6.27)(83). Estos datos junto con la publicación de posteriores metaanálisis y series locales avalan al tratamiento combinado (tratamiento intraarterial más mejor tratamiento médico) como terapia estándar

dentro de las primeras seis horas en pacientes con oclusiones proximales de circulación anterior(82,89,90).

### **5.5. Papel de la implantación del Código ictus.**

Habiendo dejado clara previamente la importancia del factor tiempo en el manejo de la fase aguda del ictus (tanto por el acceso a cuidados generales como por la posibilidad de administrar terapias de reperfusión), quedan ahora por analizar los mecanismos por los que maximizar el número de pacientes que son atendidos en las primeras horas de evolución.

En el retraso en el diagnóstico del ictus pueden hacerse dos grandes subdivisiones: el retraso prehospitalario o demora prehospitalaria (DP) y el retraso intrahospitalario. La DP dependerá del propio paciente y su capacidad para reconocer los síntomas y percibir la urgencia y gravedad. También del médico contactado y su capacidad para sospechar el cuadro y priorizar el transporte del paciente(52). Puede minimizarse utilizando diversas estrategias entre las que cabría destacar la difusión de campañas de concienciación en los medios de comunicación que, sin embargo, parecen tener un efecto en el corto plazo que se diluye en el medio y el largo plazo(91,92). Otra estrategia de utilidad comprobada es el uso de ambulancia para el transporte, fundamentalmente las del sistema de emergencias prehospitalarias (como el 112 en Europa o el 911 en Estados Unidos)(93,94).

En cuanto al retraso intrahospitalario, dependerá de varios tiempos entre la llegada al hospital, la primera evaluación médica, la evaluación neurológica, la obtención de la neuroimagen y de su informe y el inicio de tratamiento. Mediante distintas estrategias este tiempo puede también reducirse, tanto por la prenotificación, como por el desarrollo de sistemas de coordinación intrahospitalarios(95–97).



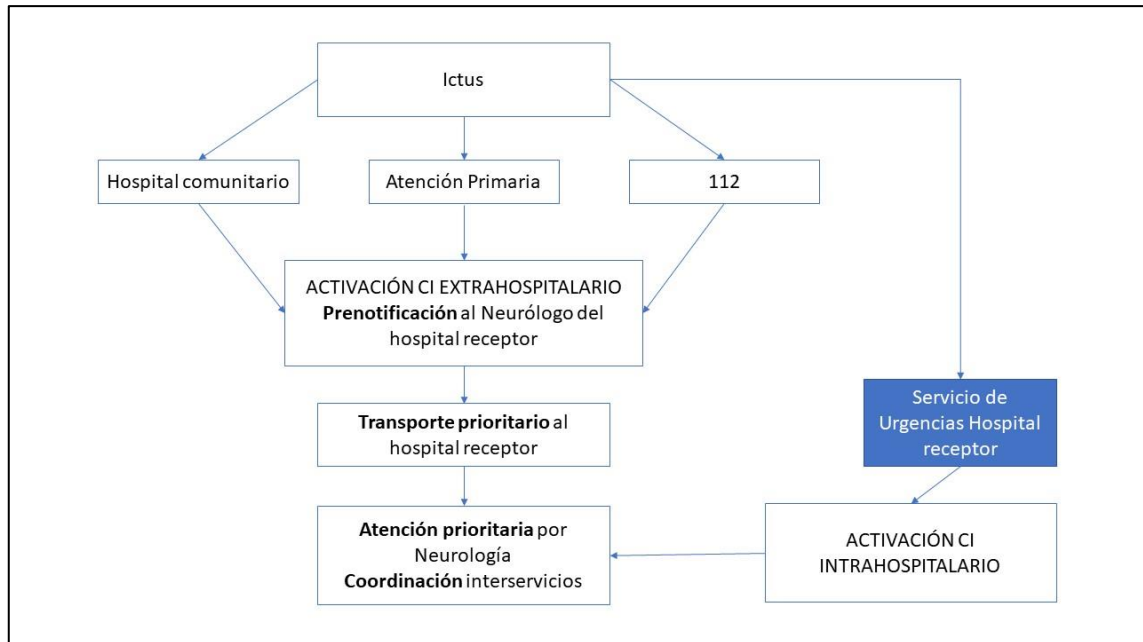


Figura 12. Representación esquemática del sistema de Código Ictus (CI).

Con el fin de minimizar estos tiempos nace el llamado “código ictus” (CI), que hace referencia a la actuación coordinada de los servicios de urgencias extrahospitalarios con los centros hospitalarios que atenderán al paciente. El procedimiento de actuación prehospitalaria mediante la aplicación de protocolos consensuados, reconocimiento de la urgencia y organización del transporte a centros capacitados con preaviso a los mismos, es lo que se denomina CI extrahospitalario. Está demostrado que el CI extrahospitalario reduce los tiempos de atención y la demora en la aplicación del tratamiento. También las urgencias hospitalarias deben organizar la atención a estos pacientes con el objeto de reducir las demoras al máximo. Los protocolos de actuación dirigidos a este objetivo se denominan CI intrahospitalario y, de la misma manera, han demostrado gran eficacia(4,56,97-99).

## 6. LA DEMORA PREHOSPITALARIA EN EL ICTUS.

El cerebro de un adulto normal tiene 130000 millones de neuronas(43). Cada minuto que un ictus permanece sin tratar mueren en torno a 1,4 millones de neuronas. Aquí radica el interés en la cuantificación, análisis y actuación sobre los

tiempos de atención en el ictus(54). Este interés es incluso previo a la autorización para el uso de alteplase, pero tras ella se ha incrementado la atención que recibe este tema por parte de los profesionales involucrados(100–103).

Afortunadamente, se han producido grandes cambios desde los primeros trabajos al respecto. Así, en el estudio de Feldam et al. de 1992, sólo el 50% de los pacientes recibía algún tipo de atención médica en las 4 primeras horas. La mediana para la atención por un neurólogo se extendía más allá de 21 horas(103). Por su parte, Alberts et al. recogieron en 1990 un 42% de pacientes atendidos en las primeras 24 horas y hasta un 33% pasadas 48 horas. Sin embargo, tras un trabajo de educación en ictus, el 87% de los pacientes fueron atendidos en las primeras 24 horas tan solo dos años después(100,101). A finales de esa misma década, en distintas publicaciones del estudio Delay in Accessing Stroke Healthcare (DASH), por Rosamond et al. y Williams et al. se reportan medianas de 3 y 4,3 horas para la llegada al hospital, si bien sólo se incluyeron los pacientes que acudieron en las primeras 36 y 48 horas respectivamente(104,105).

Ya en el presente siglo, con la extensión del uso del r-TPA, se produce en la mayoría de los casos un descenso en los tiempos de atención y tratamiento, fundamentalmente debidos a la concienciación del personal sanitario y parasanitario y a la coordinación entre los distintos eslabones implicados en el manejo del ictus en fase aguda(106). Encontramos en esta década tiempos variables. Generalmente las medianas se sitúan en torno a las 3-5 horas, como la obtenida por el grupo de López Hernández et al., por citar alguno de los trabajos realizados en nuestro país(107–112). Aun así, algunas publicaciones muestran menos del 25% de pacientes atendidos en los primeros 180 minutos, como en el trabajo de León – Jiménez et al. o el de Gargano et al. (113,114). También existen otros casos con medianas tan bajas como 75 minutos, como ocurre en el de Koksall et al.(115) o porcentajes de pacientes atendidos en las tres primeras horas cercanos al 60%, como en el caso de Conde-Sendín et al. o el de Palomeras et al.(116). Otros, como el grupo de Helsinki, recoge una mediana para la DP de tan solo 71 minutos(117).

En la actualidad, los tiempos continúan descendiendo y homogeneizándose. En un trabajo recientemente publicado y realizado en Vizcaya por Olascoaga et al., la mediana fue de 157 minutos(118). Un estudio de intervención realizado en Japón entre 2010 y 2014 muestra porcentajes pre- y postintervención de pacientes atendidos en las primeras tres horas cercanos al 47% y al 55% respectivamente(119).

Incluso, algunos registros, como el de Vidale et al. en la región norte de Italia (publicado en 2013) llegan a medianas de 120 minutos. Aun así, siguen existiendo reportes de estudios en los que menos del 30% de los pacientes son valorados en las tres primeras horas, como en el caso de Madsen et al. con datos de 2010, o con medianas en torno a las 6 horas como en el de Song et al.(120,121).

Podemos deducir de lo anterior que en general se ha producido una reducción progresiva y continua de la demora prehospitalaria. Este descenso ha sido más pronunciado en la década de los 90' y primeros años de este siglo, mientras que posteriormente, y aunque los últimos años mantienen aún la tendencia descendente, dicha reducción parece haberse ralentizado, como han puesto de manifiesto trabajos de revisión previos(106).

Para continuar aumentando el porcentaje de pacientes atendidos se han realizado numerosos intentos dirigidos a la población en su conjunto. Se han realizado campañas de formación y concienciación para el público general, mayoritariamente a través de los medios de comunicación. La mayoría de estos estudios han conseguido el objetivo de disminuir la DP, pero poco después de retirar las campañas de los medios, el efecto beneficioso se disipa. Es más, muchos de estos estudios presentan deficiencias metodológicas. En la mayoría de los casos no existe una población de control, tratándose de estudios antes / después, lo que genera dudas sobre el efecto real de la medida aplicada(91,119,122,123). En otros casos, se llevaron a cabo varias medidas, aplicadas a la población y al personal sanitario de manera simultánea(124). Esto hace necesario plantear campañas sostenidas en el tiempo o repetidas de manera periódica, lo que incrementaría notablemente su coste. Por lo tanto, son necesarios más estudios al respecto, así como distintos enfoques, como campañas dirigidas a poblaciones en riesgo(125).

En cuanto a los factores relacionados con la DP, han sido evaluados una gran variedad de ellos. Los factores sociodemográficos han sido ampliamente estudiados con resultados dispares. Así, la edad, el sexo o la situación económica, no se han relacionado por lo general con la DP(15,107,109,113,116,126–128). En cambio, disponer de un mayor nivel educativo sí se ha relacionado con un menor retraso en el estudio de Yang et al(129). Un hecho a destacar es la ausencia de relación que existe en la mayoría de estudios entre la presencia de factores de riesgo para ictus y la DP(121,130–132). Incluso en un estudio realizado en Cataluña por Palomerías et al., los pacientes con menos de dos factores de riesgo presentaron una

menor DP(131). Es más, en varios trabajos no se ha hallado relación entre el conocimiento de los factores de riesgo(103,107) o el antecedente de patología cerebrovascular (103,121,131) y una mejor reacción en caso de ictus. Como excepción, los pacientes con FA acuden con mayor frecuencia dentro de las primeras horas(112,115,133). Se han valorado también factores circunstanciales. Algunos frecuentemente asociados a una menor DP han sido el inicio en día no laborable(110,134) o el inicio fuera del domicilio(127). Sin embargo, quizás el que más repercusión ha mostrado es el papel del testigo del evento, asociándose, bien su presencia o la adquisición de un rol activo por su parte con un menor retraso(104,110,134,135). Parecen también claves para recibir una atención precoz determinados factores asistenciales, como consultar en primera instancia con los servicios de emergencias extrahospitalarias y el transporte mediante las ambulancias de estos(91,109,120,131,135), o la activación de sistemas de prenotificación tipo CI(131,136). Para concluir, también se ha analizado el papel de variables clínicas, entre las cuales la severidad del evento ha mostrado una fuerte asociación con la DP de manera que aquellos eventos más severos, reciben atención hospitalaria de manera más precoz(110,112,116,120,137).

#### **7. PRONÓSTICO DEL ICTUS. IMPORTANCIA DEL FACTOR TIEMPO.**

La mortalidad para todos los tipos de ictus al cabo del primer mes tras el evento se sitúa en torno al 15%, alcanzando aproximadamente el 25% tras un año y un 50% tras 5 años. En el caso de los ictus hemorrágicos las cifras son aún más elevadas, llegando al 55% la mortalidad al año y al 70% a los 5 años(44). Las principales causas de mortalidad precoz son el deterioro neurológico y las complicaciones sistémicas de tipo infeccioso y aspirativo. Posteriormente, los fallecimientos se deben por lo general a recurrencias, patología cardíaca y complicaciones del ictus inicial(3).

Los datos respecto a discapacidad son también significativos. Aproximadamente un tercio de los pacientes que sufren un ictus son dependientes o han fallecido al cabo de un mes(138). En el brazo de tratamiento fibrinolítico de los principales ensayos con alteplase, casi el 60% de los pacientes presentaban algún tipo de discapacidad o habían fallecido (mRS 2-6). En el brazo de placebo la cifra aumenta hasta el 65%, superando el 70% entre aquellos tratados en las

primeras tres horas(77). Por su parte, en el metaanálisis realizado por Phan et al. de los cinco principales ensayos sobre trombectomía (MR CLEAN, EXPAND-IA, REVASCAT, ESCAPE y SWIFT-PRIME), el 70,7% de los pacientes que recibieron fibrinólisis aislada y el 56,1% de los que recibieron trombectomía eran dependientes o fallecieron (mRS 3-6) al cabo de 3 meses, y el 83,9% de los fibrinolisados frente al 72,5% de los trombectomizados, presentaron algún tipo de discapacidad (mRS 2-6) a los 90 días(82).

La posibilidad de estimar el pronóstico de los pacientes con ictus puede dotar de herramientas útiles en diversos planos a los profesionales implicados en su manejo. Estas herramientas facilitarían potencialmente la toma de decisiones que afectan al tratamiento agudo, la planificación de tratamientos de soporte y rehabilitación al alta, o la aplicación de medidas paliativas en aquellos pacientes que lo requieran. Además permitirían asesorar mejor a los familiares acerca de los cuidados y adaptaciones que han de realizar de cara al alta del paciente(138–140). Con este fin se han intentado realizar diferentes modelos predictivos a través de estudios de base poblacional. Algunos de los más extendidos son el Ischemic stroke predictive risk Score (iSCORE), el Preadmission co-morbidities, Level of consciousness, Age, and Neurologic deficit Score (PLAN Score), el Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne Score (ASTRAL), el Bologna Outcome Algorithm for Stroke (BOAS), el Six Simple Variable model of stroke outcome (SSV) o el Get With the Guidelines risk model (GWTG)(138,139,141–144). La tabla 6 Recoge las variables que predicen y los componentes de cada una de estas escalas predictivas.

Tabla 6. Características de los principales modelos predictivos.

<b>Nombre</b>	<b>Qué predice</b>	<b>Componentes</b>
<b><i>iSCORE</i></b>	Mortalidad a 30 días mRS 3-6 a 30 días Mortalidad a 30 días o institucionalización al alta Mortalidad a un año	Edad Sexo Escala Neurológica Canadiense Subtipo de ictus Factores de Riesgo Vascular Comorbilidades previas Discapacidad previa Glucosa en Urgencias
<b><i>PLAN Score</i></b>	mRS 0-2 al alta mRS 5-6 al alta Mortalidad a 30 días Mortalidad a 1 año	Edad Severidad del ictus Comorbilidades previas Nivel de conciencia
<b><i>ASTRAL</i></b>	mRS > 3 a 30 días Muerte a 30 días	Edad NIHSS Demora Prehospitalaria Afectación del campo visual Nivel de conciencia
<b><i>BOAS</i></b>	mRS > 2 a 6 meses Muerte a 6 meses	Edad NIHSS Debilidad persistente del miembro superior Parálisis al alta de la unidad de ictus Necesidad de oxígeno Necesidad de sondaje urinario

<b>SSV</b>	mRS 0-5 a 60 días Independencia a 6 meses	Edad Vivir solo Independencia previa al ictus Componente verbal de la escala de coma de Glasgow Capacidad de elevar ambos brazos Capacidad de deambular sin ayuda
<b>GWTC</b>	Mortalidad intrahospitalaria	Edad Sexo NIHSS Factores de riesgo vascular Modo de llegada

Además de los factores recogidos en estas escalas y otros factores sociodemográficos (como el sexo femenino, nivel económico o cultural y la raza), han sido evaluados diversos factores predictivos de distinta índole. Algunos de ellos están relacionados con los hallazgos de neuroimagen, como el volumen del infarto y la localización del mismo, si bien ambos factores se relacionan estrechamente con la severidad(145,146), y la presencia de leucoaraiosis(147,148). Otros factores comúnmente relacionados con la mortalidad y el pronóstico funcional son las comorbilidades previas. Destacan en este punto como predictores de mal pronóstico la dependencia previa(139), la diabetes y la hiperglucemia tanto aguda como crónica (65,149,150), la demencia(151), las neoplasias malignas(138), distintos tipos de patología cardíaca (FA, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca)(152,153) y otras patologías sistémicas como la anemia(154,155), la insuficiencia renal(156) y una situación nutricional deficitaria(157). Merece la pena comentar también la asociación de niveles reducidos de ácido úrico o de triglicéridos con una evolución desfavorable(158–160). La primera ha llevado incluso a ensayar la administración de ácido úrico en fase aguda (como el estudio Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke study (URICO-ICTUS),

de carácter multicéntrico y realizado en nuestro país), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo que recibió placebo(161,162).

Pocos han sido, en cambio, los trabajos que han analizado la influencia del tiempo transcurrido hasta recibir atención hospitalaria y el pronóstico tras sufrir un ictus. Entre los primeros en tratar el tema se encuentra el grupo de Dávalos et al. que demostraron una menor mortalidad intrahospitalaria y mejor funcionalidad en pacientes que recibían atención neurológica en las primeras seis horas, aunque sin asociación con la DP(128). Qureshi et al., por su parte, encontraron peor pronóstico en los pacientes con menor DP, aunque no se mantuvo tal relación cuando se ajustó por severidad, concluyendo que los infartos más severos acudían antes al hospital(137). Por su parte, León Jiménez et al. dentro del estudio Primer Registro Mexicano de Isquemia Cerebral (PREMIER) encontraron menor mortalidad a 3 y 6 meses y menores complicaciones en los pacientes atendidos en las primeras 3 y 6 horas, aunque no a los 12 meses(113). Naganuma et al. encontraron un beneficio en los pacientes con ictus isquémicos, pero una peor evolución en los hemorrágicos para los pacientes con una menor DP(111). Ya en 2016 Denti et al. encontraron para los pacientes con ictus no fibrinolizados un beneficio en los pacientes con menor DP, aunque limitado a aquellos que sufrían infartos más severos(163).

## **8. EL ICTUS EN NUESTRO MEDIO. EPIDEMIOLOGÍA Y ATENCIÓN SANITARIA AL ICTUS EN FASE AGUDA.**

### **8.1 Epidemiología del ictus en nuestro medio.**

El ictus es en la actualidad la segunda causa de muerte en España, siendo por sexos la primera entre las mujeres y la segunda en varones, además de ser la primera causa de discapacidad y la segunda de demencia(58,164). La incidencia sin embargo es más difícil de determinar. Se han llevado a cabo distintos estudios de incidencia en varias poblaciones y grupos de edad desde 1993 oscilando entre los 132 y los 174 casos por 100000 habitantes y año, aunque en un estudio reciente se ha estimado la incidencia en nuestro país en 187 casos por 100000 habitantes y año(32,165). El cálculo para los AITs es aún más complicado, dado que muchos pacientes no llegan a consultar por este motivo.



La prevalencia del ictus se estima en torno al 2% en el global de la población – mayor en áreas urbanas que en rurales –, aumentando al 7-8% en población mayor de 65 años. En este subgrupo la prevalencia de AITs es aproximadamente del 2%(165,166).

La morbilidad hospitalaria relacionada con el ictus ha ido en aumento en las últimas décadas y sigue haciéndolo en la actualidad, de manera que en 2006 se recogieron 114807 altas hospitalarias con el diagnóstico principal de enfermedad cerebrovascular, mientras que según los últimos datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística en 2015 se contabilizaron 119353 (63745 en varones). En el mismo periodo, en Castilla-La Mancha se recogieron 4719 altas hospitalarias (2550 en varones) con este diagnóstico(167).

Aunque los datos provenientes de los distintos estudios epidemiológicos realizados en otros países son difícilmente comparables debido a diferencias metodológicas, y con una incidencia a nivel mundial en torno a los 200 casos / 100000 habitantes-año, las tasas de obtenidas en el estudio IBERICTUS (187 casos / 100000 habitantes-año) sitúan la incidencia de ictus en España en cifras similares a las encontradas en Suecia, mayores que las de Estados Unidos, Inglaterra, Alemania, Polonia o Francia, y menores que las de Italia, Ucrania, Grecia, Noruega, Portugal o Estonia(32).

Las diferencias interterritoriales en España son notables. Así, en relación con la morbilidad hospitalaria parece establecerse un gradiente irregular norte-sur, con un máximo de 369 altas hospitalarias por 100.000 habitantes en Asturias y un mínimo de 178 en Canarias(167). Mientras tanto, la mortalidad se situó en 2015 en 61,19 muertes / 100000 habitantes-año, oscilando entre las 90,84 y 90,79 de Extremadura y Asturias respectivamente, y las 36,92 de las Canarias. Nuestra comunidad, Castilla-la Mancha, se sitúa por encima de la media, con cifras de 67,00 muertes por cada 100000 habitantes y año, aunque lejos de los datos de Asturias y Extremadura (según datos de 2015)(168,169).

En un reciente estudio llevado a cabo en España, se ha estimado el coste anual por paciente con ictus en torno a los 21040€, por los 15750€ en los pacientes con VIH y los 28198€ anuales en los pacientes con Alzheimer(49). El estudio de costes socioeconómicos del ictus en España (CONOCES), también realizado en nuestro país y desarrollado en unidades de ictus, el coste medio anual por paciente y año se estimó en más de 27500€(170). Según datos de 1999, 811746 personas de más de

65 años eran dependientes a consecuencia del ictus, lo que suponía el 73% de todas las causas de dependencia(58). Todos estos datos dan una idea de la magnitud del impacto sanitario, económico y social del ictus.

### **8.2 Atención sanitaria al ictus en fase aguda en nuestro medio**

Los avances acontecidos en las últimas décadas en relación con el manejo del ictus han permitido que en los últimos años se haya abandonado el nihilismo terapéutico existente en torno al manejo del ictus(171). En la actualidad se establece la necesidad de organizar la atención al ictus en torno a varios pilares: los sistemas de prenotificación de pacientes mediante CI, la dotación de UI, el manejo neurológico especializado y los tratamientos de reperfusión (fibrinólisis intravenosa y tratamiento intervencionista)(172).

Sin embargo, y a pesar de la publicación de la “Estrategia nacional del ictus” y del “Plan de Asistencia Sanitaria al Ictus”, siguen existiendo importantes diferencias entre las distintas comunidades autónomas, fundamentalmente en la dotación de recursos técnicos y humanos(166,171,173). De esta manera, mientras la fibrinólisis intravenosa y la utilización de sistemas de prenotificación están ampliamente implantados, la dotación de UI, atención neurológica especializada y centros de referencia para trombectomía mecánica se reparten de manera desigual. Así, de las 56 unidades de ictus existentes en España en noviembre de 2016, 10 se encuentran en Cataluña, 9 en la Comunidad de Madrid, 6 en la Comunidad Valenciana y 5 en el País Vasco, mientras que en Extremadura o Castilla-La Mancha sólo hay dos(62,173).

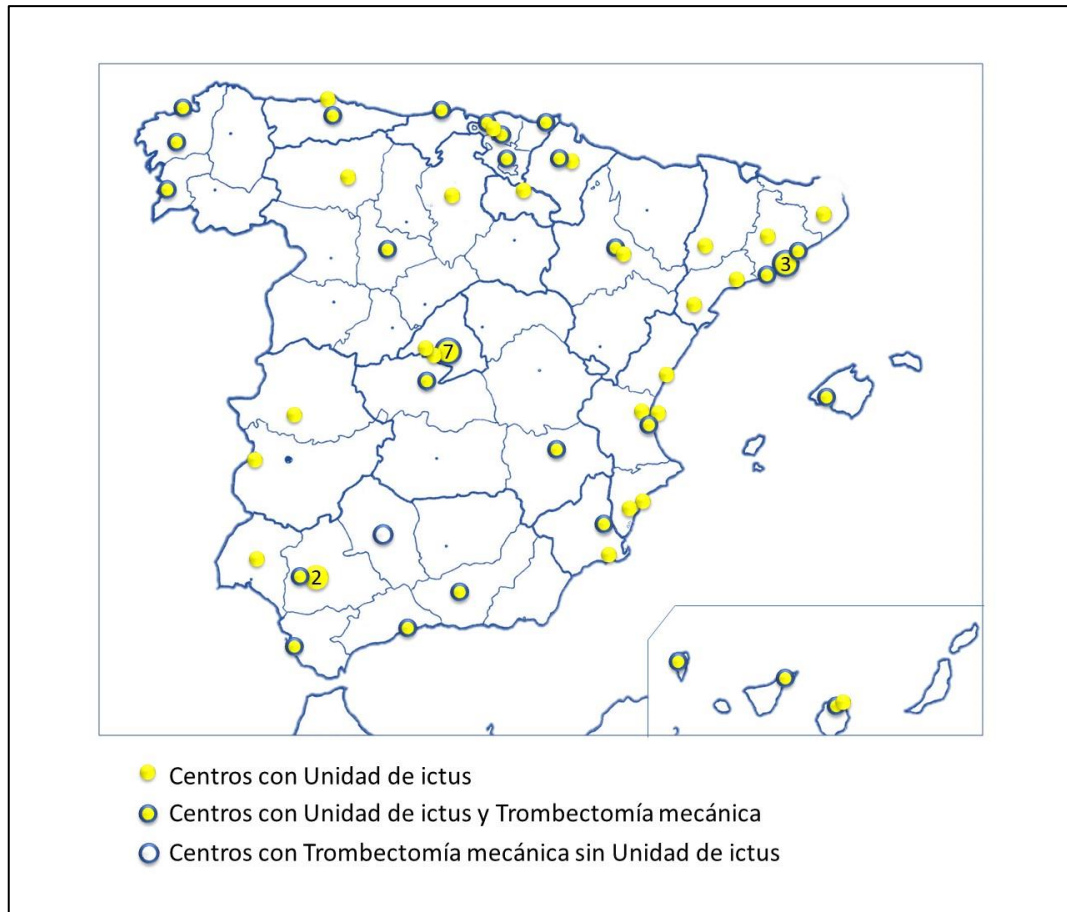


Figura 13. Mapa de las Unidades de Ictus en España.

Nuestro estudio se ha desarrollado en el Hospital General La Mancha - Centro, ubicado en la comarca de La Mancha, al noreste de la provincia de Ciudad Real. Tiene en la actualidad 220 camas de hospitalización abiertas y atiende, según datos de 2016, un área 138906 habitantes que se amplía a 202828 para Neurología y a 261503 para el CI. Cuenta con un Equipo de Ictus integrado en el Servicio de Neurología, con guardias propias de presencia física. Todo esto se encuentra encuadrado dentro de un sistema regional protocolizado, bien consolidado y con una amplia coordinación a nivel autonómico con el Sistema Extrahospitalario de Emergencias (112) y el resto de centros hospitalarios implicados(174). Cuenta asimismo con experiencia en fibrinolisis (incluida la participación en ensayos

clínicos multicéntricos de ámbito internacional)(75) y la posibilidad de realizar estudio de neurosonología y/o TC multimodal (TC convencional, unido a Angio-TC y TC de perfusión) urgente. Así, en 2010 se atendieron un total de 114 códigos ictus (el 60% intrahospitalarios) con 28 pacientes tratados con r-TPA(175).

## **II – JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



### 1. JUSTIFICACIÓN.

Existen en torno a 130000 millones de neuronas en el cerebro de un adulto humano normal(43). Por cada minuto que un ictus permanece sin tratar mueren 1,4 millones de neuronas(54). El retraso en la aplicación del tratamiento de elección para cada caso determina en los pacientes con ictus un peor pronóstico funcional y vital, máxime cuando esta demora impide la aplicación de terapias de reperfusión. Sin embargo, estas se aplican a menos de un 10% de ellos(52,77,79).

En la actualidad, habida cuenta del descenso conseguido en los tiempos intrahospitalarios en la atención al ictus, el retraso en la aplicación del tratamiento está condicionado fundamentalmente por la DP(99,176). A pesar de esto, hasta fechas recientes no se ha estudiado la influencia de la DP en el pronóstico funcional. El grupo de Dávalos et al., en 1995, encontró relación entre este y el retraso en recibir atención neurológica especializada, pero no con la DP(177). Qureshi et al. en 2006, encontraron un peor pronóstico en los pacientes con menor DP, dado que estos presentaban infartos más severos. Por su parte, tres años más tarde, Naganuma et al. encontraron un mejor pronóstico para los pacientes con ictus isquémico y una menor DP, pero peor en los pacientes con ictus hemorrágico. Finalmente, Denti et al. en una serie de pacientes con ictus isquémico no fibrinolizados, encontraron menor mortalidad al cabo de un mes en los pacientes con una DP  $\leq 120$  minutos.

Lo anteriormente descrito nos permite formular la siguiente

### 2. HIPÓTESIS.

Una DP  $\leq 180$  minutos se asocia a una mayor probabilidad de independencia funcional (expresada como una mRS  $\leq 2$ ) a los tres meses del ictus.

### **3.OBJETIVOS.**

En relación con la hipótesis planteada, se proponen los siguientes objetivos:

#### **3.1. Objetivo general.**

Analizar el impacto de la DP en el pronóstico funcional tras sufrir un ictus. Estimar la proporción de pacientes que son atendidos en los primeros 180 minutos y determinar los factores relacionados con una DP  $\leq$  3h.

#### **3.2. Objetivos específicos.**

##### **3.2.1. Objetivo principal.**

Establecer si existe entre los pacientes con una DP menor o igual a 3 horas un beneficio clínico, expresado como una mayor probabilidad de independencia funcional ( $mRS \leq 2$ ) al a los tres meses del ictus.

##### **3.2.2. Objetivos secundarios.**

- Estimar la proporción de pacientes que acuden a nuestro centro en las tres primeras horas.

- Determinar los factores relacionados con una DP menor o igual a 180 minutos.

- Evaluar si los pacientes con una DP menor o igual a 180 minutos presentan mayor probabilidad de independencia funcional ( $mRS \leq 2$ ) al alta o al año del evento o una menor probabilidad de muerte a los tres meses.



## **III – PACIENTES Y MÉTODOS**



## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

### **1.1 Tipo de estudio.**

El presente estudio puede definirse de forma global como un estudio observacional, analítico y prospectivo, realizado en pacientes que han sido diagnosticados de ictus en el Hospital General La Mancha – Centro de Alcázar de San Juan (Ciudad Real), recogidos de manera consecutiva durante su valoración en Urgencias por facultativos del Servicio de Neurología. El periodo de inclusión de pacientes fue de 18 meses abarcando desde el 15 de noviembre de 2013 al 14 de abril de 2015. Para cada paciente se realizó un seguimiento clínico durante un año contabilizando en cada caso únicamente el primer evento en el supuesto de acontecer varios en el periodo del estudio.

## **2. POBLACIÓN.**

### **2.1 Población de referencia.**

Para la elaboración de este estudio se ha tomado como población diana a los pacientes con diagnóstico clínico de ictus o AIT atendidos por facultativos del Servicio de Neurología del Hospital General La Mancha – Centro durante su estancia en Urgencias en el periodo especificado. Nuestro Hospital se encuentra ubicado en la comarca de La Mancha, al noreste de la provincia de Ciudad Real. Tiene en la actualidad 220 camas de hospitalización abiertas y atiende, según datos de 2016, un área 138906 habitantes que se amplía a 202828 para Neurología y a 261503 para el CI.



Figura 14. Región atendida por el CI del Hospital General Mancha Centro por transporte terrestre (en verde).

## 2.2 Justificación del tamaño muestral.

Según estudios previos realizados en nuestro país, la proporción de pacientes con ictus que han tenido una DP inferior a los 180 minutos varía entre el 40 y el 60%(26). Para estimar esta proporción con un error del 5% sería necesario reclutar 369 pacientes.

Asumiendo un 50% de pacientes atendidos de manera precoz, en el estudio de asociación para la variable  $DP \leq 180'$ , esperamos que se asocie a un incremento

relevante en el riesgo de mRS  $\leq 2$ . Para detectar un RR de 1,5 o mayor con una potencia del 80% (riesgo beta del 20%) sería necesario reclutar 262 pacientes.

En el estudio de asociación para las variables intervenibles, como la llamada al 112, esperamos que se asocien a incrementos relevantes en el riesgo de retraso inferior a los 180 minutos. Para detectar un RR de 2 o mayor con una potencia del 80% (riesgo beta del 20%) sería necesario reclutar 132 pacientes.

Teniendo en cuenta lo anterior, con un reclutamiento de más de 370 pacientes sería suficiente para nuestros objetivos con una precisión suficiente.

### **2.3 Muestra.**

Se recogieron 382 pacientes diagnosticados de ictus o AIT y atendidos de manera consecutiva en el área de Urgencias del Hospital General La Mancha – Centro por facultativos del Servicio de Neurología y que cumplieron los criterios de inclusión. Se recogieron datos de todos los pacientes en el momento de su inclusión a través de la anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias pertinentes. Asimismo, durante las primeras 72 horas a partir de su llegada, se obtuvieron datos relativos al periodo prehospitario mediante entrevista con el paciente o con el familiar o responsable del paciente en caso de que la situación clínica impidiera la comunicación con el primero. Los datos relativos al diagnóstico y evolución clínica fueron extraídos de la historia clínica. Toda la información se recogió en una base de datos creada a tal efecto.

### **2.4 Criterios de selección muestral.**

Los criterios de inclusión de pacientes fueron:

- Pacientes mayores de 14 años diagnosticados de ictus o AIT. En caso de presentar varios episodios en el periodo de estudio, sólo se recogerá el primero de ellos.
- Los pacientes son atendidos en el Área de Urgencias del Hospital General La Mancha Centro.
- El diagnóstico es realizado por un facultativo del Servicio de Neurología.

Los criterios de exclusión fueron:

- Negativa del paciente (o su representante) a participar en el estudio.
- Ictus acontecidos durante un ingreso hospitalario motivado por otra causa distinta del ictus (ictus intrahospitalarios).
- Pacientes con HSA.
- Pacientes con sospecha inicial de ictus en los que el estudio posterior haya encontrado otro diagnóstico alternativo o no haya permitido un diagnóstico concluyente.
- Imposibilidad para recoger datos fiables sobre el periodo prehospitalario.

### **3. VARIABLES.**

#### **3.1. Variables sociodemográficas.**

- Edad: la que tiene el individuo en el momento de la consulta en Urgencias.
- Sexo: el recogido en su Documento Nacional de Identidad.
- Estado civil: el extraído de la anamnesis. Se distinguió entre individuos solteros, casados, separados / divorciados y viudos.
- Situación sociofamiliar: obtenida durante la anamnesis. Se agruparon en tres categorías: Paciente institucionalizado, paciente que convive con familiares y paciente que vive solo.
- Nivel educativo: se consideró como tal el nivel superior de estudios cursado de manera completa. Se analizó como variable dicotómica agrupando a los pacientes iletrados y con estudios básicos no completos de una parte, y a los pacientes con escolarización completa, educación secundaria o estudios superiores, por otra.
- Tipo de población: se recogió el lugar de residencia del paciente. Por las características del área geográfica atendida, se estableció de antemano como una variable dicotómica, distinguiendo entre los pacientes con residencia en localidades con menos de 10000 habitantes y los residentes en poblaciones con 10000 o más habitantes.

### 3.2. Variables circunstanciales.

- Distancia al hospital: se registró la distancia en Km desde la localidad donde se iniciaron los síntomas hasta nuestro centro.
- Momento de inicio: se consignó la hora y fecha en la que los síntomas fueron advertidos en un primer momento. En los eventos acontecidos durante el sueño se consideró como tal la hora del despertar. En los casos en que el paciente se encontraba sin testigos y sin posibilidad de comunicarse (por afectación del lenguaje o del nivel de conciencia), el momento en que es encontrado en tales circunstancias fue considerado como la hora de inicio. Atendiendo a lo anterior se registraron del mismo modo:
  - Horario de inicio: se recogieron como de inicio diurno aquellos iniciados entre las 8 y las 22 horas, mientras que los acontecidos fuera de ese horario se consideraron de inicio nocturno. Se consideró como no conocido en aquellos casos en que el paciente se encontraba solo al inicio y las circunstancias clínicas (afectación del nivel de conciencia, del lenguaje) no permitieron obtener datos al respecto.
  - Día de inicio: se distinguió entre los eventos iniciados en día laborable y los que se advirtieron en fin de semana o festivo.
  - Día de consulta: se diferenciaron aquellos pacientes que consultaron en día laborable y los que lo hicieron en fin de semana o festivo.
  - Estación del año: se estableció como la estación de año en el momento de advertir los síntomas.
- Testigo del evento: se distinguió entre los pacientes solos al inicio, los que estaban acompañados de su pareja, de un hijo o de otro tipo de acompañante. En caso de presenciar varios testigos el evento, se consideró como tal a aquel que toma parte de forma activa en la decisión.
- Lugar de inicio: los pacientes fueron clasificados en función de si el inicio de los síntomas fue advertido en el domicilio o bien en un lugar público.

### 3.3. Variables de respuesta y asistenciales.

- Tiempo de reacción (TR): tiempo que transcurre entre que los síntomas son advertidos y la toma inicial de una decisión de realizar consulta médica,

medido en minutos. Se evalúa como variable cuantitativa continua y como variable dicotómica en función de si el TR es  $\leq 15$  minutos o no.

- Demora prehospitalaria: Se definió como el tiempo transcurrido entre el momento de inicio (según la definición previa) y la llegada del paciente al centro hospitalario, medido en minutos. Al igual que la anterior, se evaluó como variable cuantitativa continua y como dicotómica, según la DP fuera o no  $\leq 180$  minutos.
- Primer contacto médico: modo de acceso al sistema sanitario, distinguiendo entre llamada al 112, consulta con Urgencias de Atención Primaria, consulta con Atención Primaria, Urgencias Hospitalarias y otros medios.
- Medio de transporte: se valoraron los pacientes que acudieron en vehículo propio, ambulancia convencional y ambulancia medicalizada.
- Código ictus: se consignó la activación de
  - CI intrahospitalario: aquellos activados tras la llegada del paciente a nuestro centro.
  - CI extrahospitalario: los activados antes de la llegada a nuestro centro desde el Centro de Salud o a través del 112.
- Fibrinólisis: pacientes en los que se llevaron a cabo maniobras de reperfusión por vía endovenosa.

### 3.4. Variables clínicas.

- Situación funcional: se determinó mediante la mRS. En cada momento evaluado se analizó como variable cuantitativa continua y como variable dicotómica según fuera o no  $\leq 2$ . Todos los miembros del Servicio de Neurología, incluyendo el investigador, habían sido instruidos y capacitados para su uso previamente en el seno de diversos ensayos clínicos. Se aplicó en distintos momentos del estudio:
  - Previa al evento: obtenida de la anamnesis en el momento de la inclusión.
  - Inicial: considerada como la situación funcional en el momento de la primera evaluación por neurología.
  - Al alta: la consignada en el informe de alta en función de la situación observada al final del proceso de hospitalización.



- A los tres meses: la determinada en la revisión clínica realizada a los 3 meses del evento. En caso de fallecimiento previo, se consignó como mRS = 6. Evaluada como variable dicotómica se consideró como variable dependiente para el objetivo principal.
- A los 12 meses: obtenida del paciente y / o familiares a los 12 meses del evento. En caso de fallecimiento previo se recogió como mRS = 6.
- Tabaquismo: definido el tabaquismo activo como consumo de al menos un cigarrillo al día en el último mes. Se agrupó en una misma categoría a ex fumadores y no fumadores.
- Hábito enólico actual: se consideró como tal al consumo de más de 280g de alcohol a la semana en varones y más de 140g de alcohol en mujeres.
- HTA: se clasificaron como hipertensos los pacientes con un diagnóstico previo de hipertensión arterial documentado, los que lo relataron entre sus antecedentes en la anamnesis y los que tomaban tratamiento antihipertensivo en el momento del evento.
- DM: pacientes con diagnóstico recogido mediante anamnesis o documentado con anterioridad de DM y/o tratamiento con insulina o antidiabéticos orales.
- DLP: se consideró dicho antecedente cuando el paciente lo reconocía durante la anamnesis y en aquellos pacientes con diagnóstico documentado en la historia clínica previa.
- FA: obtenido de la propia anamnesis y de la revisión de la historia clínica, considerándose presente en cualquiera de los dos casos.
- Cardiopatía isquémica: existencia de antecedente médico documentado en la historia previa u obtenido de la propia anamnesis de episodios de cardiopatía isquémica, síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio o angina inestable) o de revascularización coronaria quirúrgica o percutánea.
- Insuficiencia cardíaca: existencia documentada en la historia previa u obtención por anamnesis de un antecedente de insuficiencia cardíaca.
- Enfermedad cerebrovascular previa: se definió como la documentación previa o registro por anamnesis de episodios previos de ictus o AIT.

- Antecedente familiar de enfermedad cerebrovascular: se recogió la presencia de familiares de primer o segundo grado afectados con antecedentes de ictus o AIT.
- Sobrepeso y obesidad: fueron calificados de pacientes con sobrepeso u obesidad aquellos con un Índice de Masa Corporal  $> 25$  y  $30$  respectivamente según el peso y la talla dados por el paciente o familiar durante su estancia hospitalaria.
- Sedentarismo: se consideró como tal la realización de menos de 150 minutos semanales de actividad física moderada.
- Cáncer: se consignó dicho antecedente en todos aquellos pacientes con un diagnóstico de neoplasia maligna previo o concomitante al evento índice.
- Demencia: se consideró presente cuando existían antecedentes de deterioro cognitivo progresivo de cualquier causa (degenerativo, vascular, mixto, etc) con repercusión funcional de al menos un mes de evolución.
- Dependencia: situación funcional previa definida por una mRS  $\geq 3$ .
- Tratamiento realizado: se consignó el número de fármacos administrados en el momento de inclusión para el manejo de la HTA, el número de antidiabéticos y la introducción o no de insulina para el tratamiento de la DM y la presencia de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes entre su tratamiento habitual.
- Leucoaraiosis: se determinó su presencia mediante la revisión de la TC basal, valorándose como una variable dicotómica según su presencia o ausencia.
- Severidad: determinada según la puntuación en la escala NIHSS durante la primera evaluación por parte de Neurología y evaluada tanto de manera cuantitativa como dicotómica ( $< 10$  o  $\geq 10$ ).
- Tipo de evento: se distinguió entre ictus isquémico, hemorrágico y AIT.
- Territorio afectado: los episodios se clasificaron en aquellos afectando al hemisferio izquierdo, al derecho, a la fosa posterior o aquellos cuya localización no pudo ser determinada de manera fiable. Se analizó también de manera agrupada los que afectaron a la fosa posterior frente al resto de grupos.
- Clasificación sindrómica: subtipo de ictus isquémico atendiendo a la clasificación OCSP.

- Clasificación etiológica: se diferenció entre etiología aterotrombótica, cardioembólica, lacunar, inhabitual o indeterminada y hemorrágicos.
- Infección hospitalaria: se definió como la presencia de patología de tipo infeccioso durante el ingreso según lo recogido de la evolución clínica e informe de alta.
- Presión arterial: se registró en todos los pacientes a su llegada a Urgencias. La presión diastólica y sistólica se consideraron como variables cuantitativas continuas y, adicionalmente, la sistólica como variable dicotómica (según fuera mayor o no de 185mmHg).

### 3.5. Variables analíticas:

- Hemoglobina: valorada como cuantitativa continua y como dicotómica. En este último caso, se clasificaron con el diagnóstico de anemia, de acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud, los pacientes con niveles de hemoglobina < 13,0g/dL en el caso de los hombres y de 12,0mg/dL en mujeres.
- Glucemia en urgencias: la cuantificada en la analítica urgente extraída a la llegada del paciente al hospital. Se consideró elevada cuando sus niveles fueron superiores a 160mg/dL.
- Hemoglobina glicosilada: expresada en porcentaje, se analizó como variable dicotómica según fuera el valor de su concentración plasmática superior o no al 6,5%.
- Ácido úrico plasmático: codificada como una variable cuantitativa continua y medida en mg/dL.
- Filtrado Glomerular estimado (FGe): se determinó el FGe y se estableció el antecedente de insuficiencia renal en aquellos pacientes que presentaron un FGe < 50mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, además de los que realizaban seguimiento por este motivo o estaban en programas de diálisis.
- Albúmina: se cuantificaron sus niveles plasmáticos y se definió la presencia de un déficit nutricional en los pacientes con niveles inferiores a 3,5mg/dL.
- Perfil lipídico: se determinaron los niveles de Colesterol total, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol y triglicéridos, expresados en mg/dL y se codificaron como variables cuantitativas continuas.

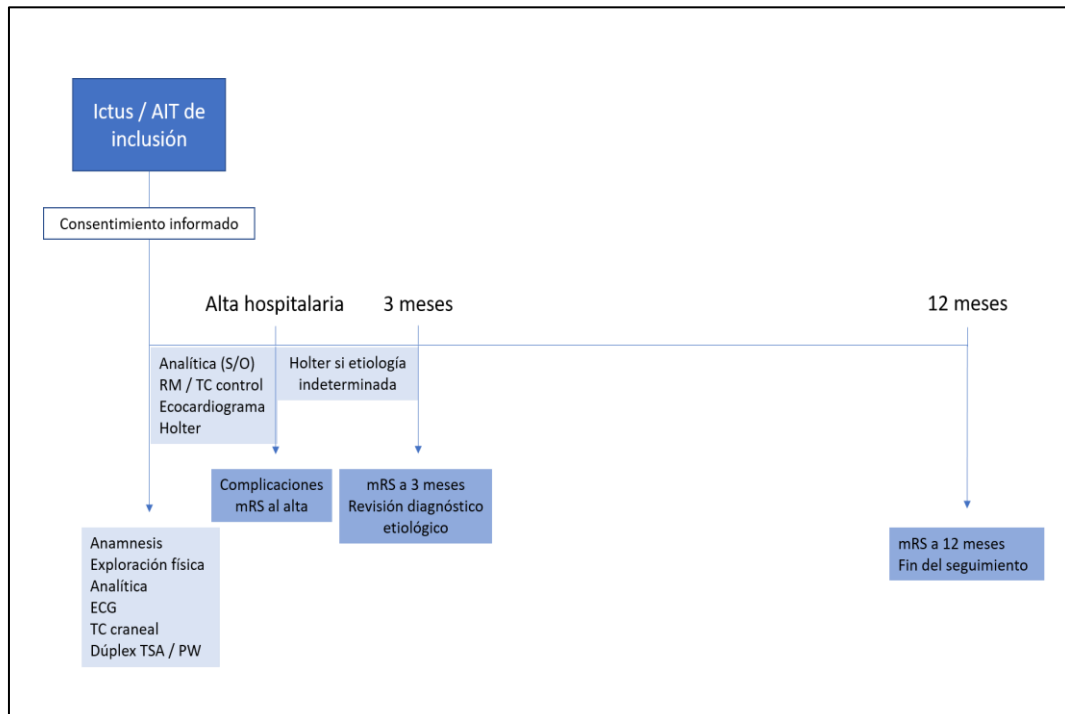


Figura 15. Anagrama que representa el diseño del estudio. AIT: Accidente isquémico transitorio; ECG: electrocardiograma; TC: tomografía computarizada; TSA: troncos supraaórticos; PW: polígono de Willis; RM: resonancia magnética; mRS: escala de Rankin modificada.

#### 4. PLANIFICACIÓN.

La inclusión de pacientes se realizó en el momento de la valoración de los mismos por parte del neurólogo en el área de Urgencias y tras la obtención del consentimiento informado. En este punto, se procedió en todos los casos a la realización de la anamnesis y exploración física, a la extracción de analítica urgente y realización de electrocardiograma, TC craneal (simple o multimodal) y, en el caso de los isquémicos en que se hubiera realizado TC simple, dúplex de troncos supraaórticos y del polígono de Willis. Entre los datos recogidos en la anamnesis se obtuvieron (en las primeras 72 horas) los relativos al periodo extrahospitalario.

Durante el ingreso del paciente se realizó la extracción de analítica ordinaria, la obtención de neuroimagen de control (bien con TC o con RM cerebral) y el

estudio cardiológico mediante ecocardiograma en el caso de los ictus isquémicos, al que se añadió Holter en caso de infarto no lacunar.

Al alta hospitalaria se recogieron las complicaciones de tipo infeccioso y la evolución clínica cuantificada mediante la mRS.

Tras el alta y en los casos pertinentes, se repitió el estudio de Holter en caso de ictus de etiología indeterminada y se realizó una revisión clínica a los tres meses, en la que se revisó el diagnóstico etiológico y se realizó una nueva determinación de la escala mRS.

Finalmente, a los 12 meses, se volvió a cuantificar la situación funcional del paciente en relación a la escala mRS. El proceso anteriormente descrito puede verse esquematizado en la figura 15.

#### **5. RECOGIDA Y ARCHIVO DE LA INFORMACIÓN.**

La recogida de datos se realizó mediante un cuestionario de recogida de datos (CRD) breve y fácil de cumplimentar (Anexo I).

Los datos fueron cumplimentados en todos los casos por el investigador, y sólo fueron accesibles por él mismo y por el estadístico que llevó a cabo el análisis de los datos. Nadie externo al investigador pudo realizar cambios en los datos recogidos relativos al paciente. El estadístico no dispuso de datos identificativos de los pacientes y siguió aspectos referentes a la confidencialidad de los mismos.

Se realizó la introducción de datos a una base de datos creada a tal efecto en el programa *Microsoft Excel 2013*, donde cada variable de la base de datos tuvo una relación directa con una variable del CRD. Previamente al inicio del análisis de los datos se realizó la validación de la base de datos para asegurar la calidad de la misma y una vez validada se realizó su cierre. Posteriormente, se migró la base de datos al programa estadístico *IBM SPSS v21* para el proceso y análisis de los resultados.

#### **6. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS Y ASPECTOS ÉTICOS.**

La recogida de datos se realizó en todos los casos tras la obtención del consentimiento informado (Anexo II) de cada uno de los pacientes o, en aquellos en que la situación clínica lo impidiera, de los acompañantes de estos.

La información referente a la identidad de los pacientes fue y es considerada confidencial a todos los efectos. Para el correcto mantenimiento de la confidencialidad respecto a la información de los pacientes, se realizó una adecuada codificación y disociación identificativa en la base de datos, de manera que únicamente el investigador pudo asociar tales datos a una persona identificada o identificable. La base de datos que generó el estudio no contuvo identificación alguna del paciente, salvo un código numérico por el que no es posible desvelar su identidad.

En lo referente a los datos del estudio se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de "Protección de Datos de Carácter Personal".

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General La Mancha Centro siguiendo las regulaciones locales e internacionales en el ámbito de la investigación médica y los estándares establecidos por la Declaración de Helsinki.

## 7. ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo usando medidas de tendencia central (media (M) o mediana) y dispersión (desviación estándar (DE) o rango intercuartílico (RIC)) cuando se estimó oportuno para las variables cuantitativas, y porcentajes para las variables cualitativas. Para analizar las diferencias entre grupos se usó el test de  $J_i^2$  para las variables cualitativas, mientras que la T de Student o sus variantes no paramétricas fueron aplicados para las variables cuantitativas. Para el análisis multivariante se realizó una regresión logística binaria, incluyendo aquellas variables que arrojaron un valor  $p < 0,20$  en el análisis bivariante, así como aquellas que se consideraron especialmente relevantes para cada uno de los objetivos. Se eligió un nivel de significación de 0,05 para seleccionar las variables finalmente incluidas en el modelo de regresión logística binaria.

Todos los análisis y cálculos fueron realizados usando el paquete estadístico PASW (version 21.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois) y EPIDAT 4.1.

## **IV - RESULTADOS**





### 1. ESTIMACIÓN DEL PORCENTAJE DE PACIENTES CON UNA DEMORA PREHOSPITALARIA MENOR DE 3 HORAS.

Se reclutaron un total de 382 individuos en el periodo de estudio, de los que 186 (48,69%) llegaron a nuestro hospital dentro de los primeros 180 minutos desde que los síntomas fueron advertidos. Con los datos obtenidos, podemos afirmar con un nivel de confianza del 95%, que la proporción de individuos con ictus que acuden a nuestro centro en las tres primeras horas se encuentra entre el 43,55% y el 53,83%.

### 2. FACTORES RELACIONADOS CON UNA ATENCIÓN PRECOZ EN PACIENTES CON ICTUS.

#### 2.1. Participantes y variables sociodemográficas.

De los 382 individuos reclutados, 43 (11,26%) llegaron al hospital en la primera hora tras percibir los síntomas. La mediana para el TR fue de 60 minutos, mientras que para la DP fue de 201 minutos. Las características sociodemográficas de la muestra se recogen en la Tabla 7.

Tabla 7. Resumen y análisis bivariante para las características sociodemográficas de la muestra.

	Total (n=382)	DP<180' (n=186)	DP>180' (n=196)	P
<b>Edad (años); M ± DE</b>	73,90 ± 13,20	73,49 ± 13,57	74,29 ± 12,86	0,552
<b>Sexo (Hombre); n (%)</b>	207 (54,18%)	97 (52,15%)	110 (56,12%)	0,436
<b>Estado civil;</b>				0,071
Soltero; n (%)	22 (5,76%)	6 (3,23%)	16 (8,16%)	
Casado; n (%)	231 (60,47%)	108 (58,06%)	123 (62,76%)	

Viudo; n (%)	121 (31,68%)	66 (35,48%)	55 (28,06%)	
Divorciado; n (%)	8 (2,09%)	6 (3,23%)	2 (1,02%)	
<b>Situación sociofamiliar</b>				0,426
Vive con familiares; n (%)	289 (75,65%)	137 (73,66%)	152 (77,55%)	
Vive solo; n (%)	72 (18,85%)	36 (19,35%)	36 (18,37%)	
Institucionalizado; n (%)	21 (5,50%)	13 (6,99%)	8 (4,08%)	
<b>Nivel educativo</b>				0,001
Analfabeto / lectoescritura; n (%)	293 (76,70%)	129 (69,35%)	164 (83,67%)	
Estudios primarios como mínimo; n (%)	89 (23,30%)	57 (30,65%)	32 (16,33%)	
<b>Tipo de población</b>				0,690
< 10000 habitantes; n (%)	195 (51,04%)	93 (50,00%)	102 (52,04%)	
> 10000 habitantes; n (%)	187 (48,95%)	93 (50,00%)	94 (47,96%)	

## 2.2. Situación premórbida.

La mediana para la situación funcional previa medida por la mRS fue de 0 puntos (RIC 0-2) tanto para el total de la muestra como para los pacientes atendidos antes y después de los primeros 180' ( $p=0,512$ ). Tampoco se encontraron diferencias en el estado nutricional cuantificado por la concentración sérica de albúmina, cuya media fue de  $3,93 \pm 0,44$  mg/dL ( $3,95 \pm 0,44$  vs  $3,91 \pm 0,45$ ;  $p=0,414$ ), ni en la concentración de hemoglobina, con media de  $13,84 \pm 1,69$  g/dL ( $13,87 \pm 1,67$  vs  $13,82 \pm 1,73$ ;  $p=0,729$ ) o la de ácido úrico  $4,99 \pm 1,53$  mg/dL ( $4,84 \pm 1,41$  vs  $5,12 \pm 1,62$ ;  $p=0,081$ ). Del total de la muestra, 43 pacientes (11,27%) presentaban algún tipo de neoplasia maligna al diagnóstico (9,68% vs 12,76%;  $p=0,343$ ), 39 (10,21%) estaban diagnosticados de deterioro cognitivo en rango de demencia (11,83 vs 8,67%;  $p=0,308$ ) y 41 (10,73%) tenían un FGe menor de 50mL/min/1,73m<sup>2</sup> (10,21% vs

11,22%;  $p=0,761$ ). Adicionalmente, 81 pacientes (21,20%) presentaban datos compatibles con anemia al ingreso (20,43% vs 21,93%;  $p=0,725$ ) y 54 pacientes (14,14%) un déficit nutricional estimado por la concentración sérica de albúmina (14,52% vs 13,54%;  $p=0,703$ ).

Un total de 343 pacientes (89,79%) presentaban al menos un factor de riesgo vascular mayor modificable (HTA, DM, DLP, tabaquismo activo) o estaba diagnosticado con anterioridad al evento de FA (90,32% vs 89,29%;  $p=0,876$ ), presentando en 233 casos (60,99%) al menos dos de estos antecedentes, sin diferencias entre grupos (61,29% vs 60,71%;  $p=0,912$ ). La situación respecto a la presencia de factores de riesgo vascular queda recogida en las figuras 16 a 20. En la tabla 8 se recogen datos de determinaciones analíticas realizadas durante el ingreso.

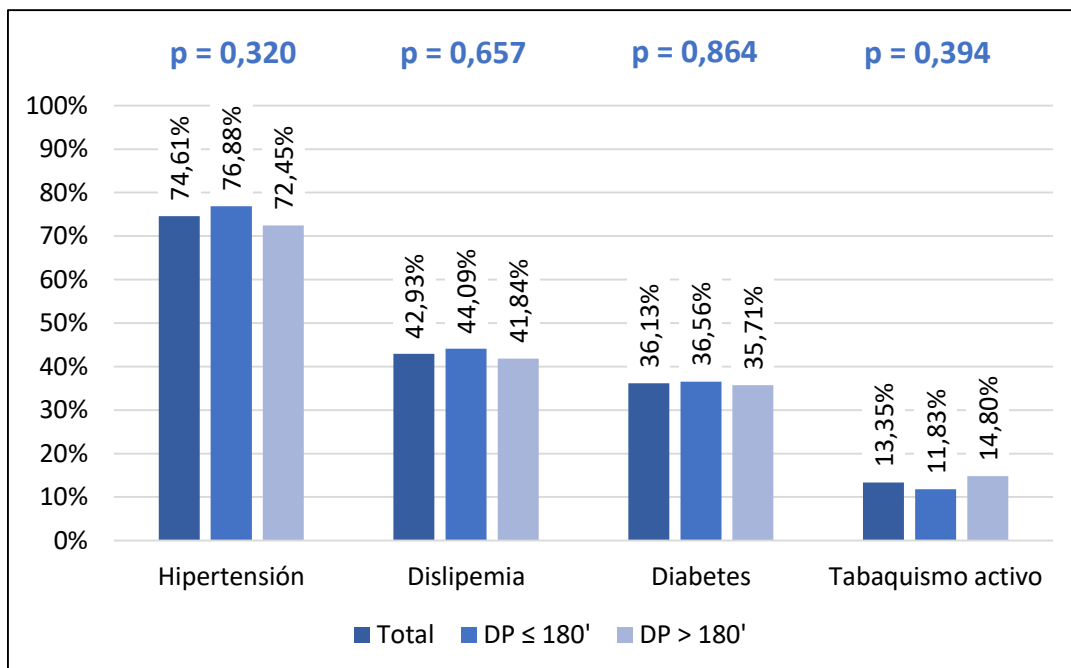


Figura 16. Distribución de factores de riesgo vascular en la muestra y DP.

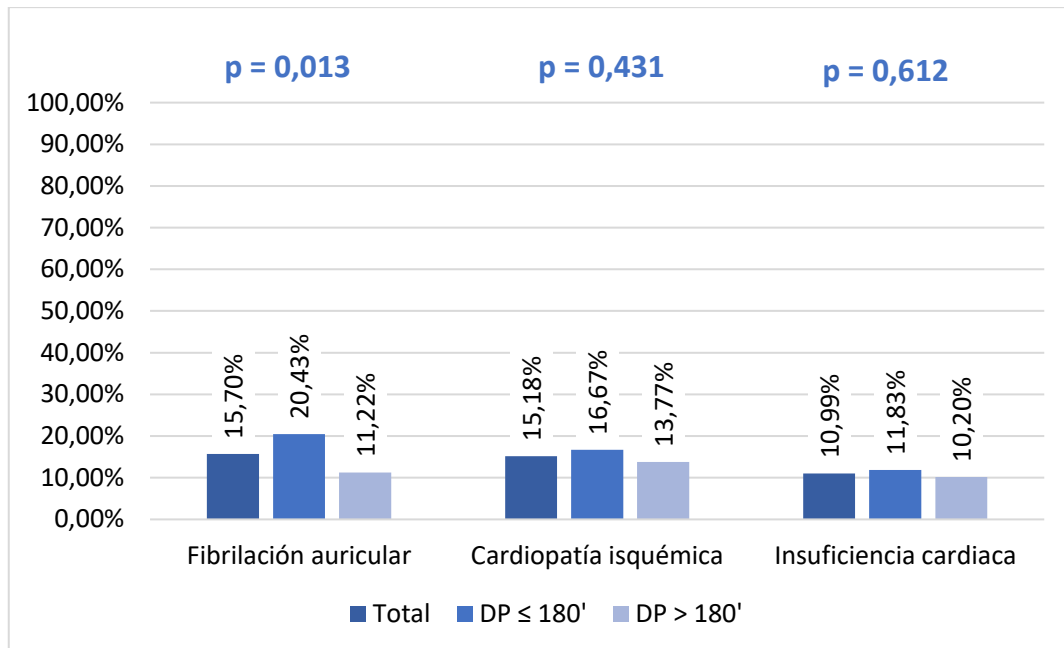


Figura 17. Prevalencia de cardiopatías en la muestra y DP.

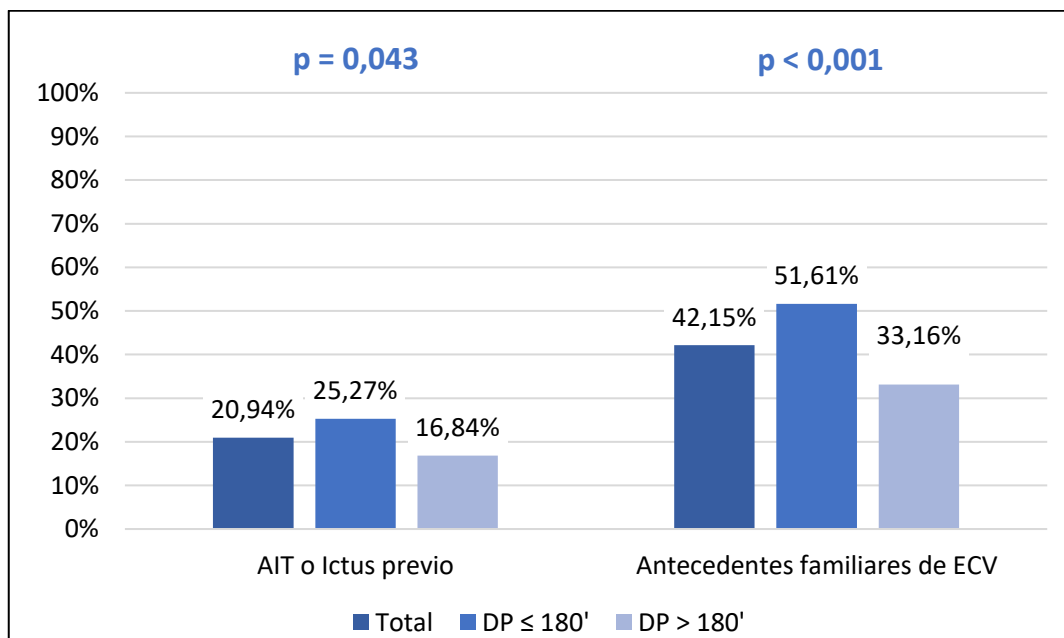


Figura 18. Antecedentes personales y familiares de ictus y DP. ECV: Enfermedad Cerebrovascular

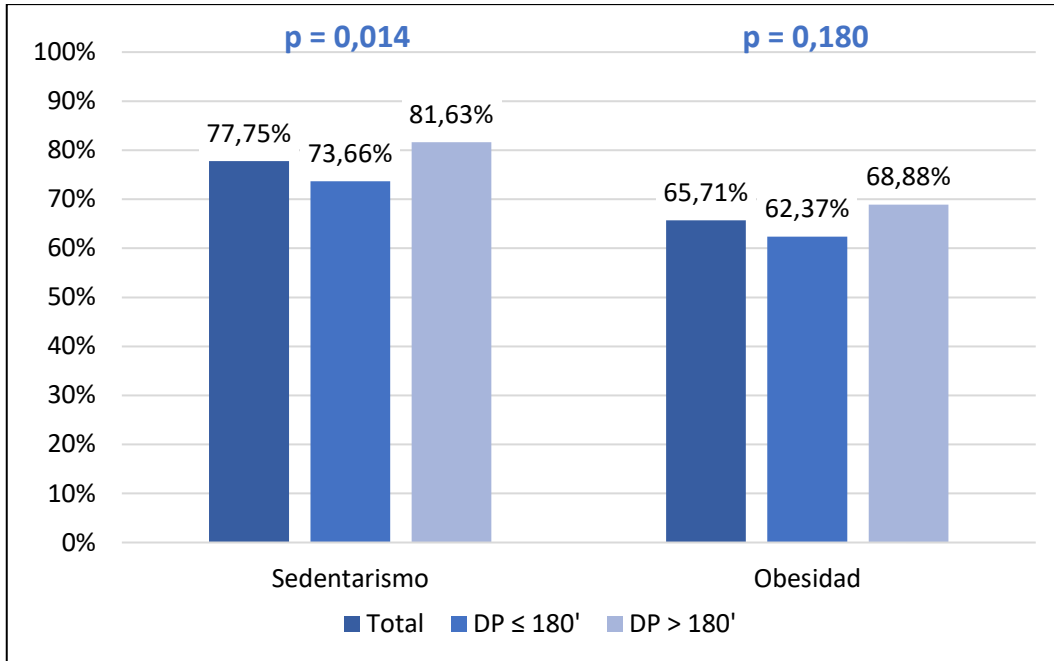


Figura 19. Sedentarismo y obesidad y DP.

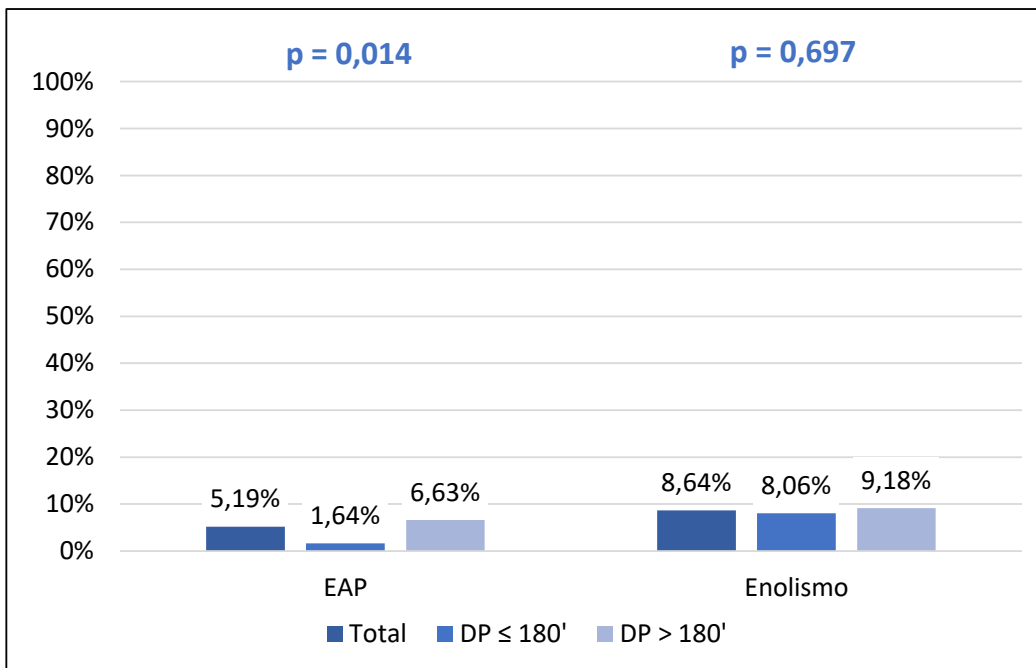


Figura 20. Antecedentes de enfermedad arterial periférica (EAP) y enolismo y DP.

Tabla 8. Determinaciones analíticas y de TA y demora prehospitalaria.

	Total	DP < 180'	DP > 180'	p
<b>Hemoglobina (g/dL); M ± DE</b>	13,84 ± 1,69	13,87 ± 1,66	13,82 ± 1,73	0,761
<b>Albúmina (mg/dL); M ± DE</b>	3,93 ± 0,44	3,95 ± 0,44	3,91 ± 0,45	0,413
<b>Ácido Úrico (mg/dL); M ± DE</b>	4,99 ± 1,53	4,84 ± 1,41	5,12 ± 1,62	0,081
<b>Glucemia en Urgencias (mg/dL); M ± DE</b>	142,20 ± 67,58	143,82 ± 64,21	140,67 ± 70,74	0,652
<b>Hb A1c (%); M ± DE</b>	6,46 ± 1,45	6,38 ± 1,37	6,53 ± 1,69	0,505
<b>Colesterol Total (mg/dL); M ± DE</b>	175,01 ± 40,01	174,87 ± 37,22	175,14 ± 42,42	0,954
<b>HDL-Colesterol (mg/dL); M ± DE</b>	51,86 ± 45,68	50,07 ± 17,94	53,43 ± 60,32	0,517
<b>LDL-Colesterol (mg/dL); M ± DE</b>	101,76 ± 36,17	101,60 ± 34,77	101,91 ± 37,45	0,948
<b>Triglicéridos (mg/dL); M ± DE</b>	126,82 ± 57,11	119,30 ± 49,93	133,41 ± 62,14	0,027
<b>TA Sistólica (mmHg); M ± DE</b>	151,87 ± 27,26	153,66 ± 27,87	150,13 ± 26,61	0,212
<b>TA Diastólica (mmHg); M ± DE</b>	84,33 ± 16,93	85,47 ± 17,96	83,23 ± 15,84	0,203

Algo más de un tercio de los pacientes, 136 de ellos (35,60%), recibían tratamiento antiagregante en el momento del evento, en su mayor parte con ácido acetilsalicílico (101 pacientes), mientras que 48 pacientes (12,57%) estaban anticoagulados, 42 de ellos con acenocumarol. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes atendidos en las primeras tres horas y aquellos que llegaron al hospital pasado este periodo entre los antiagregados (38,17% vs 33,16%; p=0,302) ni entre los anticoagulados (15,59% vs 9,69; p=0,081). En las figuras 21 y 22 se muestran los datos referentes al tratamiento de la HTA y la DM en relación con la demora prehospitalaria.

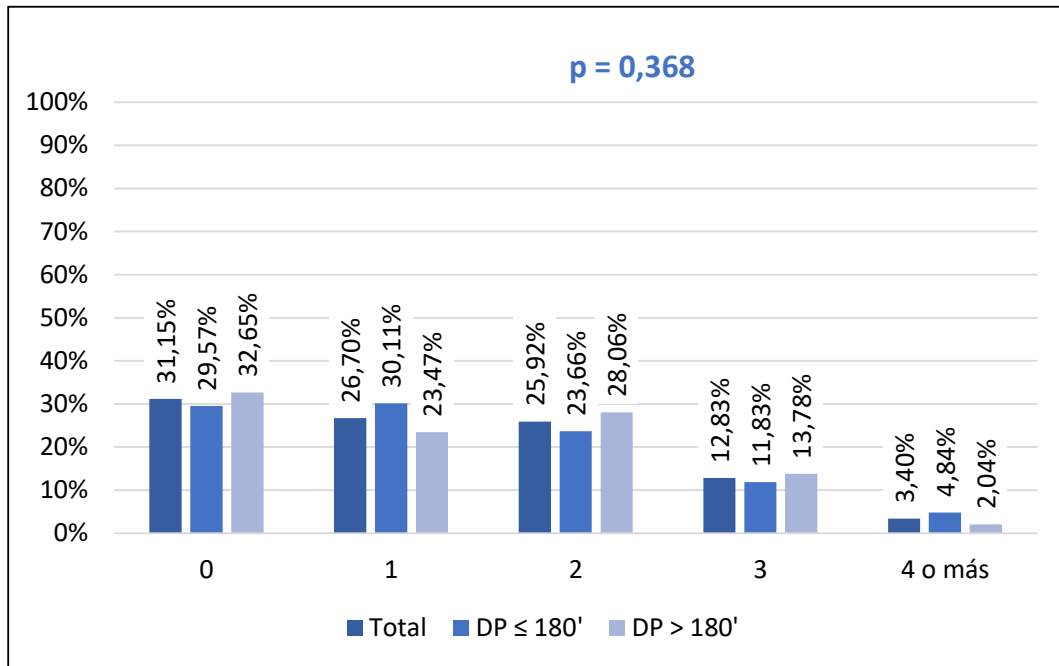


Figura 21. Número de antihipertensivos y DP.

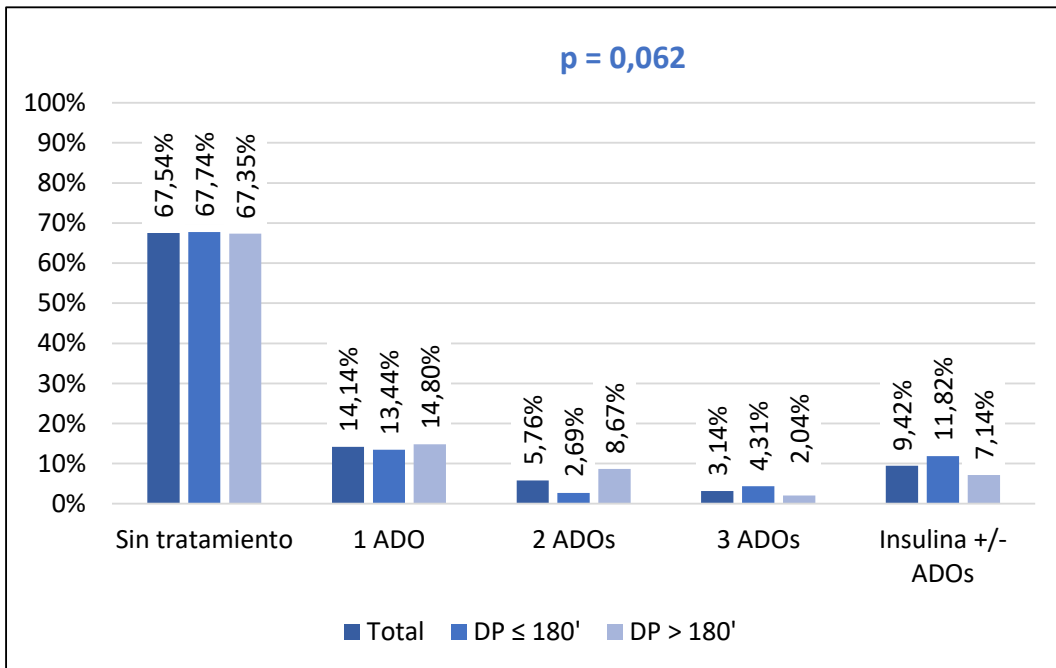


Figura 22. Tratamiento antidiabético y DP. ADO: antidiabético oral.

### 2.3 Variables circunstanciales

La media para la distancia al hospital desde el lugar donde se iniciaron los síntomas fue de  $22,39 \pm 14,72$ , sin diferencias entre los que llegaron al hospital en las tres primeras horas o después de este límite ( $22,83 \pm 15,67$  vs  $21,94 \pm 13,77$ ;  $p=0,573$ ). De los 382 pacientes incluidos, en 56 pacientes (14,66%) los síntomas fueron advertidos durante la noche, entre las 21 de la noche y las 8 de la mañana (15,59% vs 13,78%;  $p=0,620$ ) y en 93 pacientes (24,35%) no fue posible determinar la hora exacta de inicio – ictus del despertar o ictus sin testigos en pacientes con trastorno del lenguaje o del nivel de conciencia sin testigos – (23,66% vs 25,00%;  $p=0,764$ ). En 323 casos (84,55%) el inicio del evento se situó en el domicilio del paciente (83,87% vs 85,20%;  $p=0,729$ ). En 109 pacientes (28,53%) el evento tuvo lugar sin testigos (24,73% vs 32,14%;  $p=0,111$ ). La influencia del inicio en día no laborable y la estación del año, así como del testigo del evento pueden verse en las figuras 23 a 25.

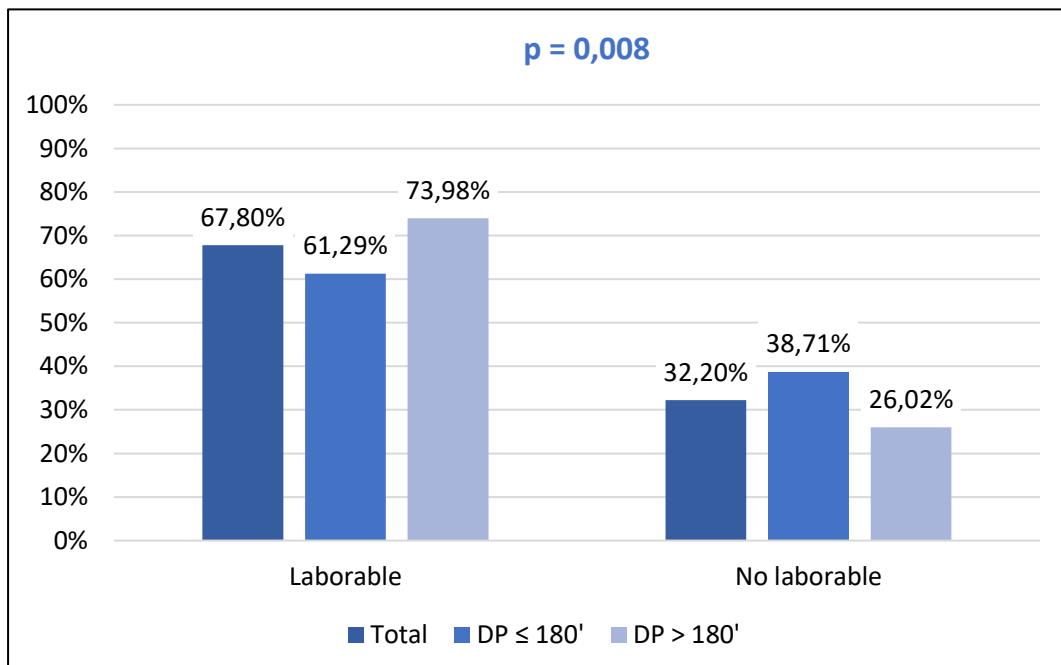


Figura 23. Inicio en día no laborable y demora prehospitalaria.



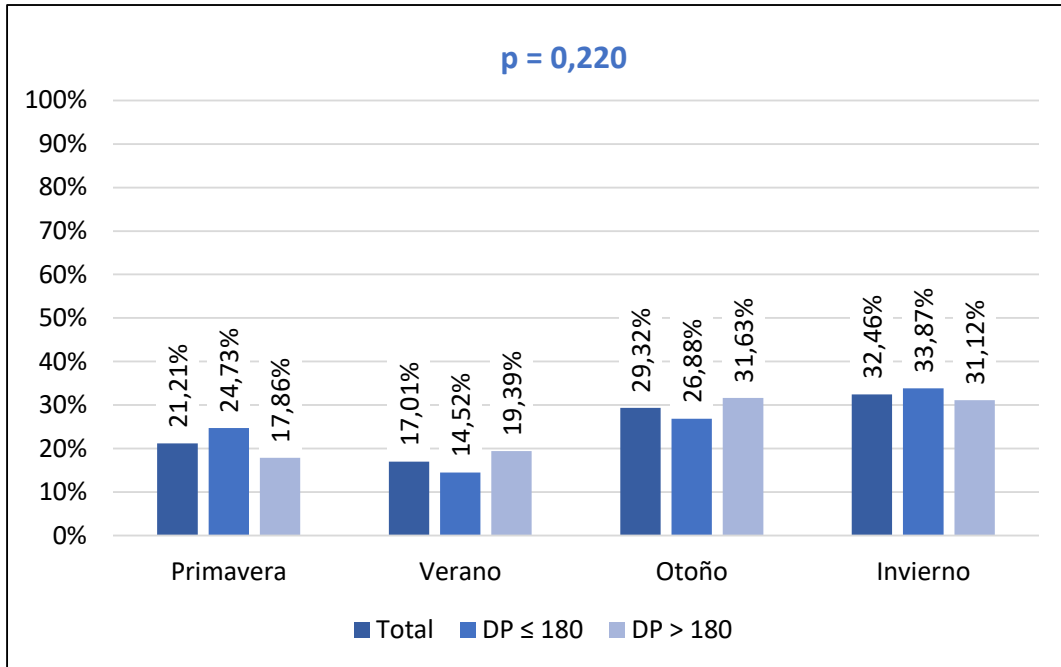


Figura 24. Estación del año y demora prehospitalaria.

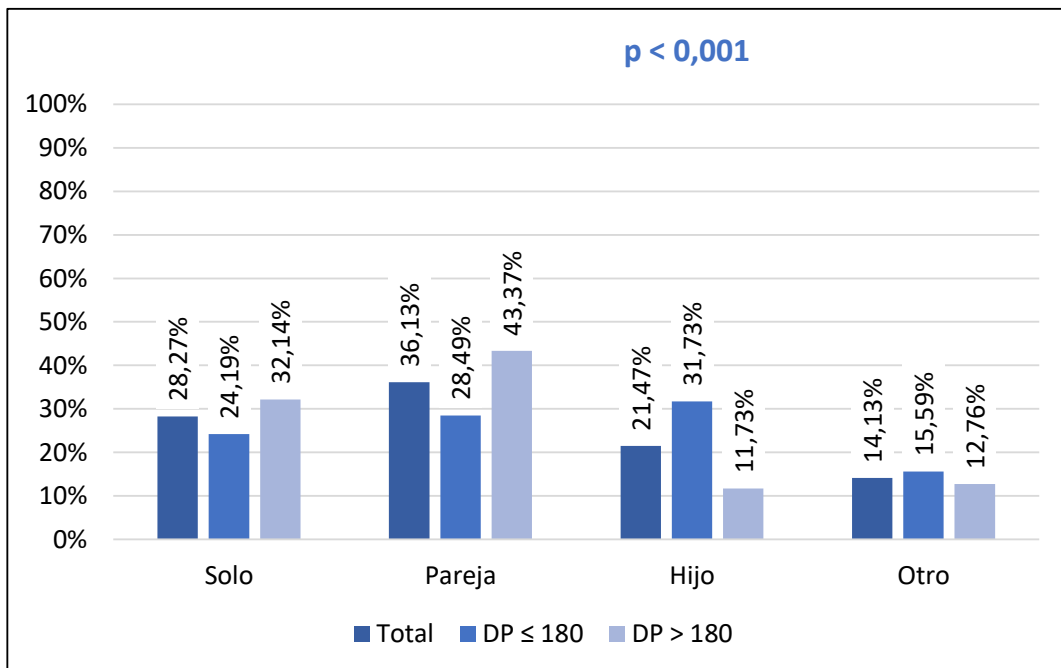


Figura 25. Testigo del evento y demora prehospitalaria.

#### 2.4. Variables de respuesta y asistenciales.

El tiempo de reacción hasta que el paciente decide realizar una primera consulta fue de 15 minutos o menos en 101 pacientes (26,44%), suponiendo la mitad de los que obtuvieron una DP de 3h o menos y una minoría en el resto (50,00% vs 4,08%;  $p < 0,001$ ). Esto dio lugar a la activación de 106 Códigos Ictus (27,75%) y 63 Códigos ictus extrahospitalarios (16,49%), relacionándose la activación de un Código Ictus extrahospitalario con una llegada en las 3 primeras horas (30,65% vs 3,06%;  $p < 0,001$ ). Se realizaron durante el periodo de estudio un total de 25 fibrinolisis (6,54%). Podemos ver en las figuras 26 y 27 la demora prehospitalaria según el tipo de contacto médico y el medio de transporte utilizado para llegar al hospital.

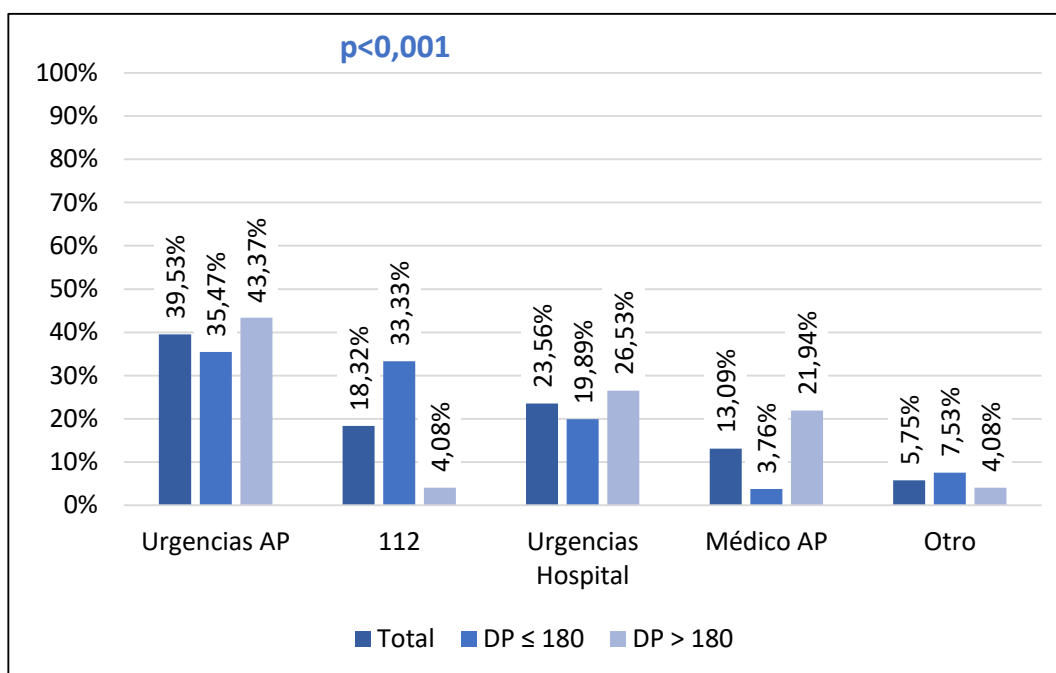


Figura 26. Tipo de contacto médico solicitado en primer lugar y demora prehospitalaria

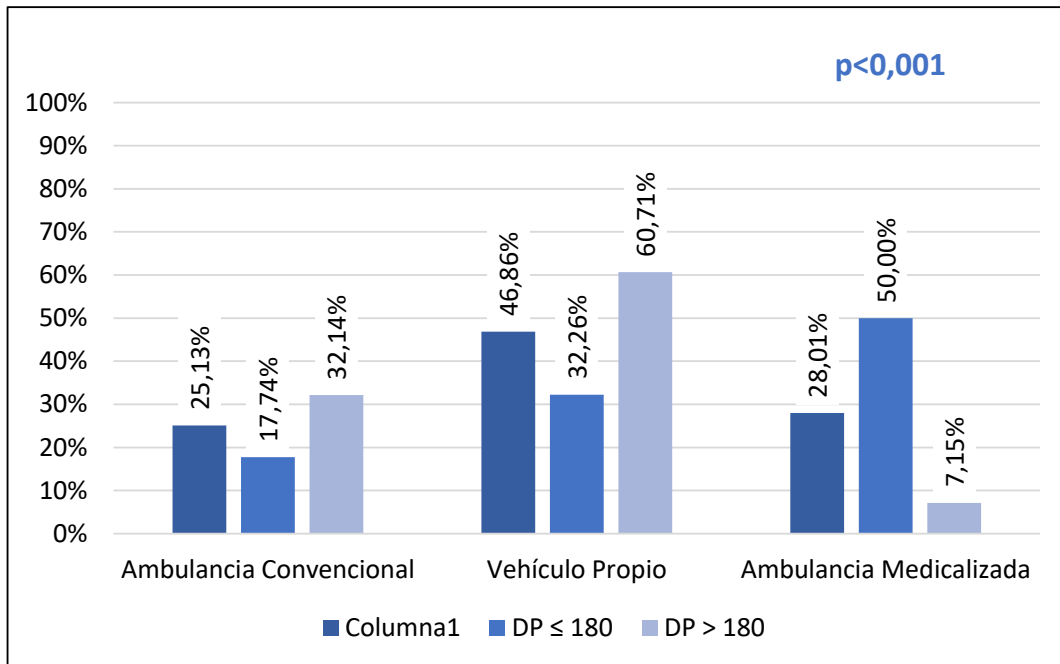


Figura 27. Medio de transporte utilizado para el traslado y demora prehospitalaria.

### 2.5. Variables clínicas relacionadas con el evento.

De los 382 pacientes, un total de 73 (19,11%) sufrieron eventos que cursaron como AITs, 41 entre los que llegaron en las tres primeras horas y 32 en el grupo con demora mayor de tres horas (22,04% vs 16,33%;  $p=0,149$ ). Sólo 43 pacientes (11,26%) sufrieron eventos hemorrágicos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (13,19% vs 9,69%;  $p=0,327$ ). El territorio afectado fue la fosa posterior en 70 (18,32%) de los pacientes, siendo más frecuente entre los pacientes con DP > 180' (11,29% vs 25,00%;  $p=0,001$ ). La figura 28 muestra la distribución según las distintas etiologías, mientras que la figura 29 refleja el subtipo de la clasificación OCSF entre los isquémicos.

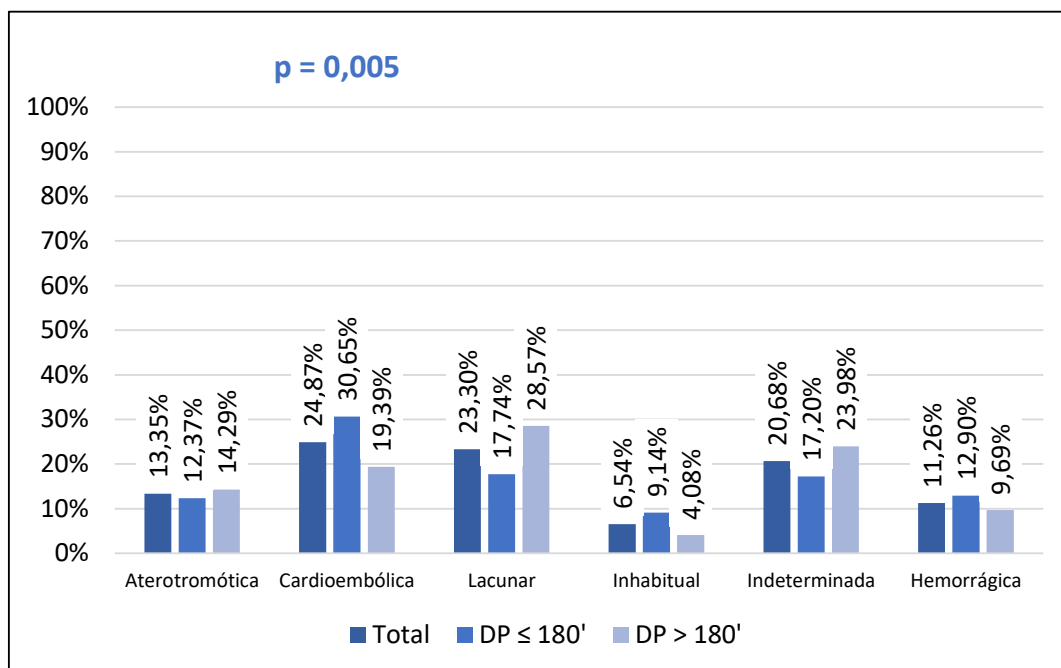


Figura 28. Distribución de pacientes por etiologías según la DP.

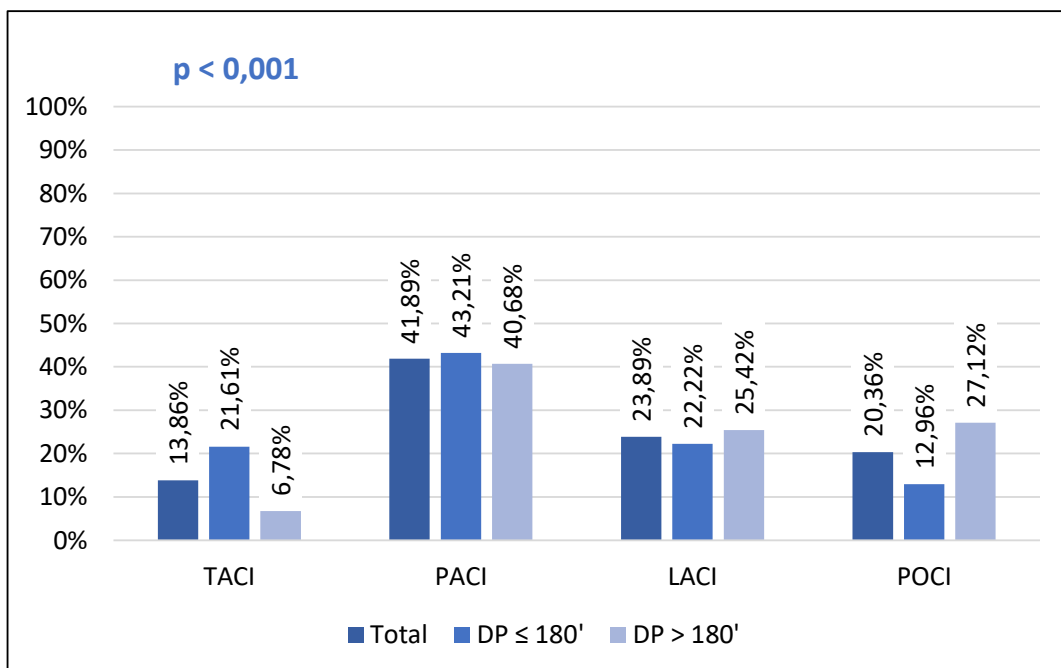


Figura 29. Distribución de pacientes en subtipos de la clasificación OCSP según la DP.

La severidad del déficit en el momento de la evaluación por Neurología medida por la escala NIHSS, alcanzó una media de  $5,64 \pm 6,64$ , significativamente más elevada entre los pacientes que recibieron una atención precoz ( $7,78 \pm 7,87$  vs  $3,61 \pm 4,34$ ;  $p < 0,001$ ), de manera que la situación funcional registrada al ingreso, medida por la mRS fue, como mediana, de 3 puntos (2-3), mayor entre los que llegaron en las 3 primeras horas (4 (2-5) vs 3 (1-4);  $p < 0,001$ ). En la figura 30 se muestra la distribución de la NIHSS en función de la demora prehospitalaria.

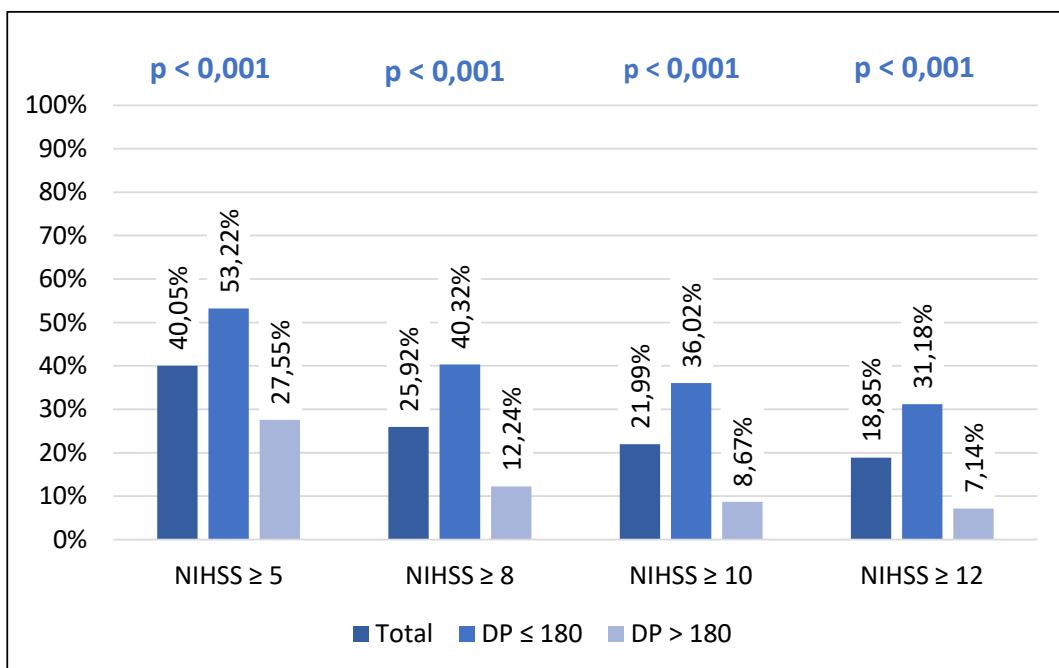


Figura 30. Severidad medida por la NIHSS y DP.

## 2.6. Análisis multivariante para los factores relacionados con una atención precoz en pacientes con ictus.

Se llevó a cabo un análisis multivariante por regresión logística binaria, incluyéndose en el modelo todas aquellas variables que obtuvieron una  $p < 0,20$  en

el análisis bivariante, así como algunas variables que, pese a obtener niveles de significación superiores se consideraron de especial interés por su naturaleza o por datos provenientes de estudios previos. Se recogen a continuación en la tabla 9 las variables resultantes en el modelo final.

Tabla 9. Modelo multivariante para la probabilidad de recibir atención hospitalaria en las tres primeras horas tras advertir la presencia de síntomas de ictus.

Variable	OR	IC 95%	P
<b>Nivel educativo</b>			
Estudios Primarios	2,974	1,416 – 6,248	0,004
<b>Antecedentes Familiares de ictus</b>	2,445	1,383 – 4,323	0,002
<b>Edad de inicio</b>	0,973	0,947 – 0,999	0,039
<b>NIHSS <math>\geq</math> 10</b>	4,914	1,800 – 13,697	< 0,001
<b>TR <math>\leq</math> 15</b>	17,583	7,089 – 43,609	< 0,001
<b>Fibrilación auricular</b>	2,278	1,001 – 5,180	0,005
<b>AIT</b>	2,333	1,172 – 4,646	0,016
<b>Primer contacto médico</b>			0,001
Urgencias Primaria	1		
112	4,965	1,800 – 13,697	
Urgencias Hospital	1,914	0,974 – 3,764	
Consulta Primaria	0,446	0,167 – 1,193	
Otros	2,013	0,592 – 6,848	
<b>Testigo del evento</b>			0,001
Pareja	1		
Solo	1,233	0,613 – 2,479	
Hijo	4,306	1,890 – 9,811	
Otro	1,440	0,613 – 3,383	

### 3. PRONÓSTICO FUNCIONAL

Para establecer la influencia de una atención precoz en el pronóstico, se ha valorado la probabilidad de presentar una mRS  $\leq 2$  en tres momentos distintos: al alta, a los 3 meses y a los 12 meses.

El 79,32% de los pacientes atendidos presentaban una puntuación en la mRS  $\leq 2$  – eran funcionalmente independientes – previo al inicio de los síntomas. El porcentaje de pacientes con mRS  $\leq 2$  en el momento del ingreso, del alta hospitalaria, a los tres meses y a los 12 meses del evento, fue respectivamente del 37,17%, 54,45%, 58,64% y el 56,81%.

Recogemos a continuación los resultados del análisis bivariante para el objetivo principal (probabilidad de independencia funcional a los 3 meses) y del análisis multivariante en los tres momentos seleccionados.

#### 3.1. Factores sociodemográficos y pronóstico funcional.

De los 382 pacientes incluidos, 224 (58,64%) presentaban a los 3 meses una mRS  $\leq 2$ . La media para la edad fue de  $73,90 \pm 13,20$  años y en el 45,81% de los casos las afectadas fueron mujeres. De ellos, 21 (5,50%) residían en centros sociosanitarios, siendo menos habitual en los pacientes con mRS  $\leq 2$  a los 3 meses (3,13% vs 8,86%;  $p = 0,015$ ). Otros factores sociodemográficos se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Factores sociodemográficos y situación funcional a los 3 meses.

	Total (n = 382)	mRS $\leq 2$ (n = 224)	mRS $> 2$ (n = 158)	P
<b>Edad; M <math>\pm</math> DE</b>	73,90 $\pm$ 13,20	69,53 $\pm$ 13,28	80,09 $\pm$ 10,45	< 0,001
<b>Sexo mujer; n (%)</b>	175 (45,81%)	90 (40,18%)	85 (53,80%)	0,009
<b>Situación sociofamiliar; n (%)</b>				0,005

<b>Solo</b>	72 (18,85%)	35 (15,63%)	37 (23,42%)	
<b>Vive con familiar</b>	289 (75,65%)	182 (81,25%)	107 (67,72%)	
<b>Institucionalizado</b>	21 (5,50%)	7 (3,13%)	14 (8,86%)	
<b>Nivel de estudios; n (%)</b>				< 0,001
<b>Primarios o superior</b>	89 (23,30%)	76 (33,93%)	13 (8,23%)	

### 3.2. Situación premórbida y pronóstico funcional.

Al menos un factor de riesgo vascular mayor modificable estuvo presente en 197 pacientes con mRS  $\leq 2$  a los tres meses y en 146 de los pacientes con dependencia funcional (87,95% vs 92,41%;  $p=0,156$ ), mientras que dos o más factores de riesgo estuvieron presentes en 135 y 94 pacientes respectivamente (60,27% vs 62,03%;  $p=0,729$ ). Los datos referentes a los distintos factores de riesgo vascular se encuentran desglosados en las figuras 31 y 32 y en la tabla 11.



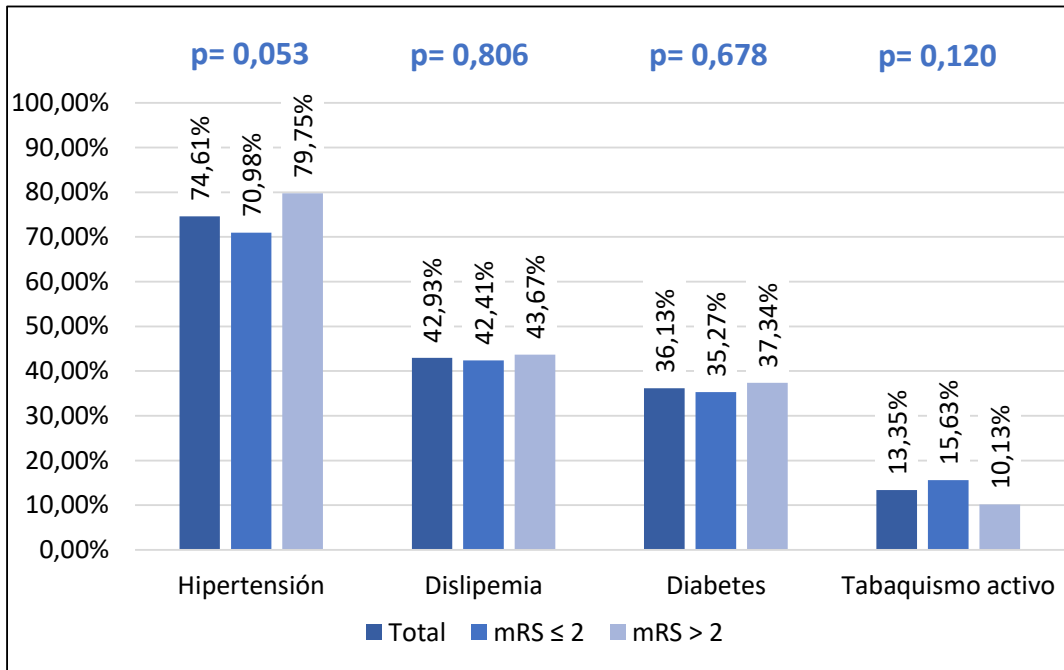


Figura 31. Factores de riesgo vascular modificables e independencia funcional a los 3 meses.

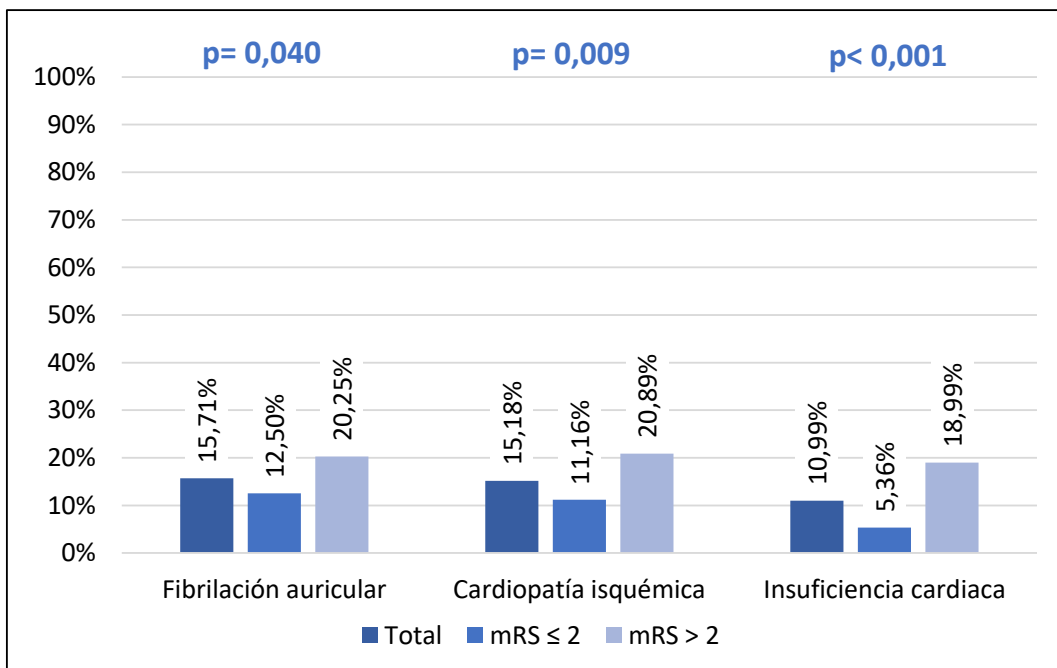


Figura 32. Cardiopatías y probabilidad de independencia funcional a los 3 meses.

Tabla 12. Otros factores de riesgo vascular y situación funcional a 3 meses.

	<b>Total (n = 382)</b>	<b>mRS ≤ 2 (n = 224)</b>	<b>mRS &gt; 2 (n = 158)</b>	<b>P</b>
ECV previa; n (%)	80 (20,94%)	41 (18,30%)	39 (24,68%)	0,131
Enfermedad Arterial Periférica; n (%)	16 (4,19%)	6 (2,68%)	10 (6,33%)	0,079
Enolismo; n (%)	33 (8,64%)	12 (5,36%)	21 (13,29%)	0,007
Sedentarismo; n (%)	297 (77,75%)	153 (68,30%)	144 (91,14%)	< 0,001
Obesidad o sobrepeso; n (%)	251 (65,71%)	155 (69,20%)	96 (60,76%)	0,087

La puntuación en la mRS previa al evento fue  $\leq 2$  en 303 pacientes (79,3%). El 98,32% de los pacientes que presentaron una mRS  $\leq 2$  a los tres meses, obtenían también una puntuación inferior a 3 antes del evento, frente a un 52,53% en el grupo de los que obtuvieron una mRS  $> 2$  a los 3 meses. Otras patologías y condiciones previas al evento en relación con la situación funcional se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Otras condiciones premórbidas y situación funcional a los 3 meses.

	<b>Total (n = 382)</b>	<b>mRS ≤ 2 (n = 224)</b>	<b>mRS &gt; 2 (n = 158)</b>	<b>p</b>
<b>Cáncer; n (%)</b>	43 (11,26%)	23 (10,27%)	20 (12,66%)	0,467
<b>Anemia; n (%)</b>	81 (21,20%)	41 (18,30%)	40 (25,32%)	0,005
<b>Dependencia; n (%)</b>	70 (18,32%)	4 (1,79%)	66 (41,77%)	< 0,001
<b>Demencia; n (%)</b>	39 (10,21%)	5 (2,23%)	34 (21,52%)	< 0,001
<b>Insuficiencia Renal; n (%)</b>	41 (10,76%)	14 (6,25%)	27 (17,20%)	0,001
<b>Déficit Nutricional; n (%)</b>	51 (14,05%)	18 (8,18%)	33 (23,08%)	< 0,001

Otros antecedentes valorados en relación con la situación funcional a tres meses fueron los tratamientos para los factores de riesgo y patología vascular concomitante. Se encuentran recogidos en la tabla 14.

Tabla 14. Tratamientos previos al evento y mRS a 3 meses.

	<b>Total (n = 382)</b>	<b>mRS ≤ 2 (n = 224)</b>	<b>mRS &gt; 2 (n = 158)</b>	<b>P</b>
<b>Antiagregación; n (%)</b>	136 (35,60%)	70 (31,25%)	66 (41,77%)	0,034
<b>Anticoagulación; n (%)</b>	48 (12,57%)	20 (8,93%)	28 (17,72%)	0,011
<b>Insulinoterapia; n (%)</b>	36 (9,42%)	17 (7,59%)	19 (12,03%)	0,144
<b>2 o más antihipertensivos; n (%)</b>	161 (42,15%)	91 (40,63%)	70 (44,30%)	0,473

### 3.3. Factores circunstanciales y pronóstico funcional.

Del total de 382 eventos, 123 de ellos (32,20%) sucedieron en un día no laborable (36,61 vs 25,95%;  $p=0,028\%$ ). Con independencia de ello, 121 pacientes (31,68%) realizaron la consulta hospitalaria durante fin de semana o festivo no laborable (36,16% vs 25,32%;  $p=0,025$ ). Un total de 56 eventos (14,66%) tuvieron lugar en horario nocturno (12,05% vs 18,35%;  $p=0,086$ ). El momento exacto de instauración de los síntomas pudo determinarse en 289 casos (75,65%) (62,63% vs 37,32%;  $p=0,005$ ), mientras que en los otros 93 los síntomas se iniciaron en el periodo de sueño o en pacientes sin acompañante al inicio y que no pudieron comunicar lo ocurrido por alteración del lenguaje o del nivel de conciencia. Los resultados de otras variables circunstanciales se expresan en las figuras 33 a 35.

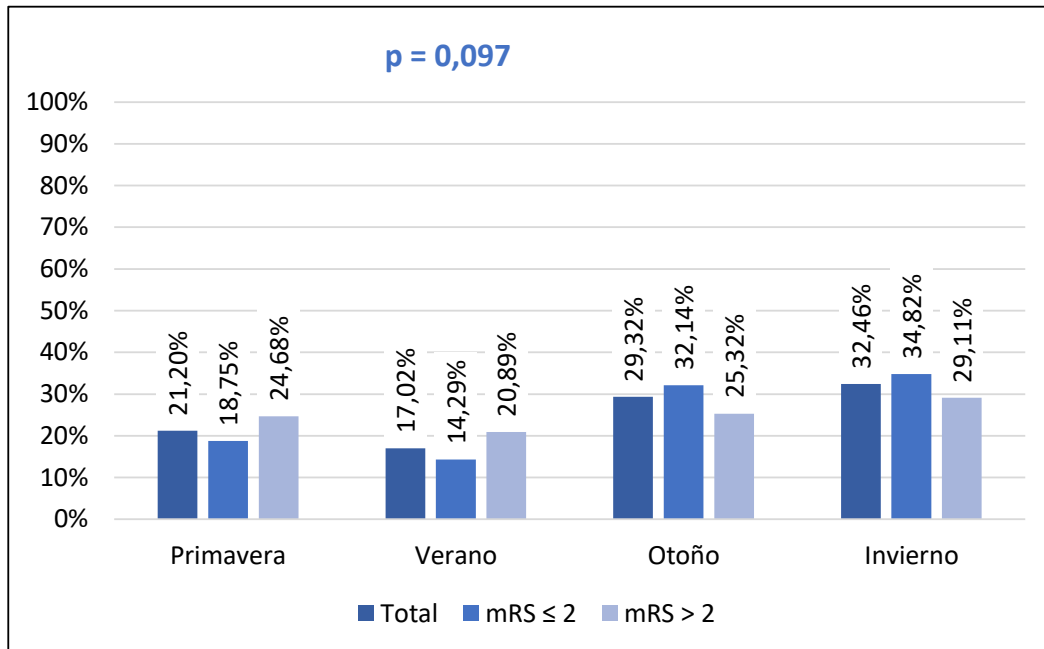


Figura 33. Estación del año y mRS a los 3 meses.

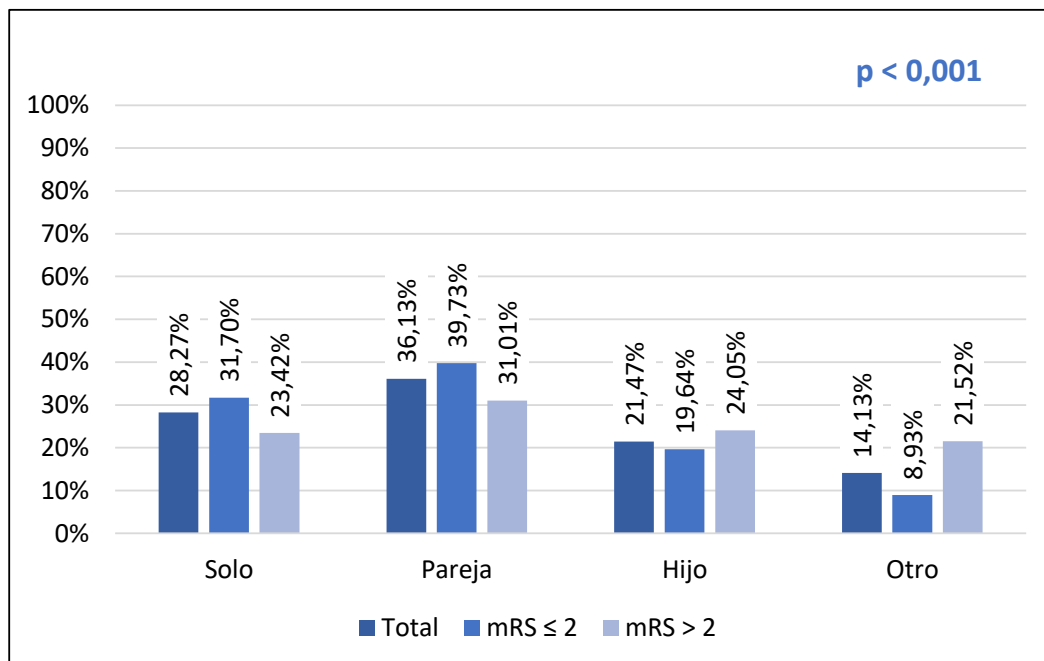


Figura 34. Acompañante al inicio del evento y mRS a los 3 meses.

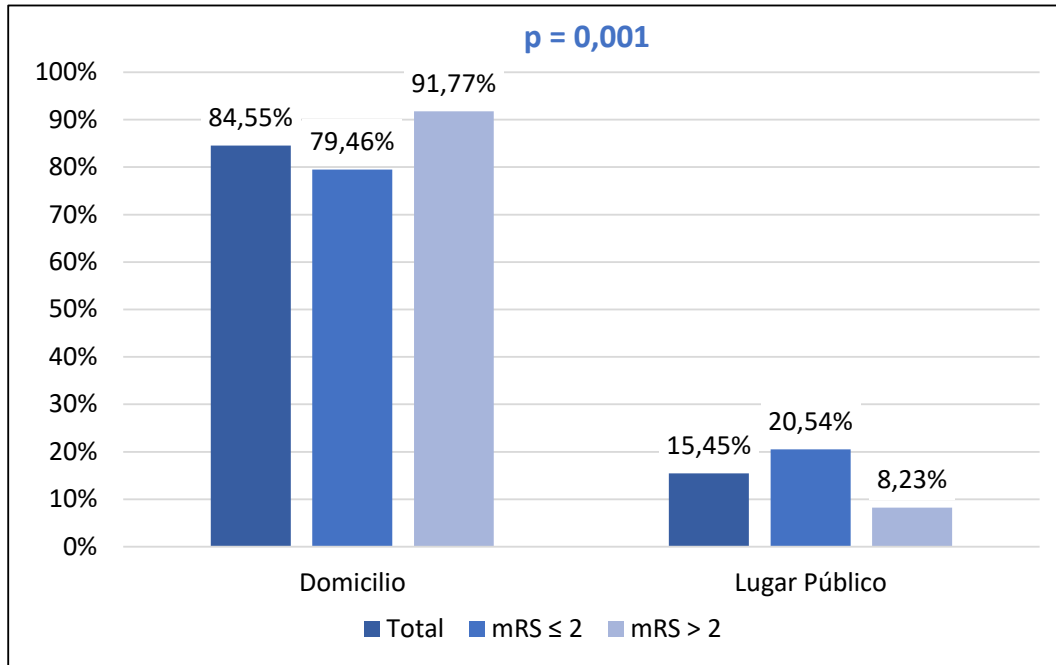


Figura 35. Lugar de inicio y situación funcional a 3 meses.

### 3.4 Variables asistenciales y de respuesta.

Se activaron un total de 106 CI, lo que supuso una tasa de activación del 27,75% (26,79% vs 29,11%;  $p=0,617$ ), entre ellos 63 extrahospitalarios, un 16,49% de los pacientes incluidos (13,84% vs 20,25%;  $p=0,096$ ). Con estos datos se realizaron en el periodo evaluado 25 fibrinolisis, suponiendo una tasa del 6,54% del total de los eventos (7,59% vs 5,06%;  $p=0,326$ ). Otras variables de respuesta y asistenciales se recogen en las figuras 36 y 37.

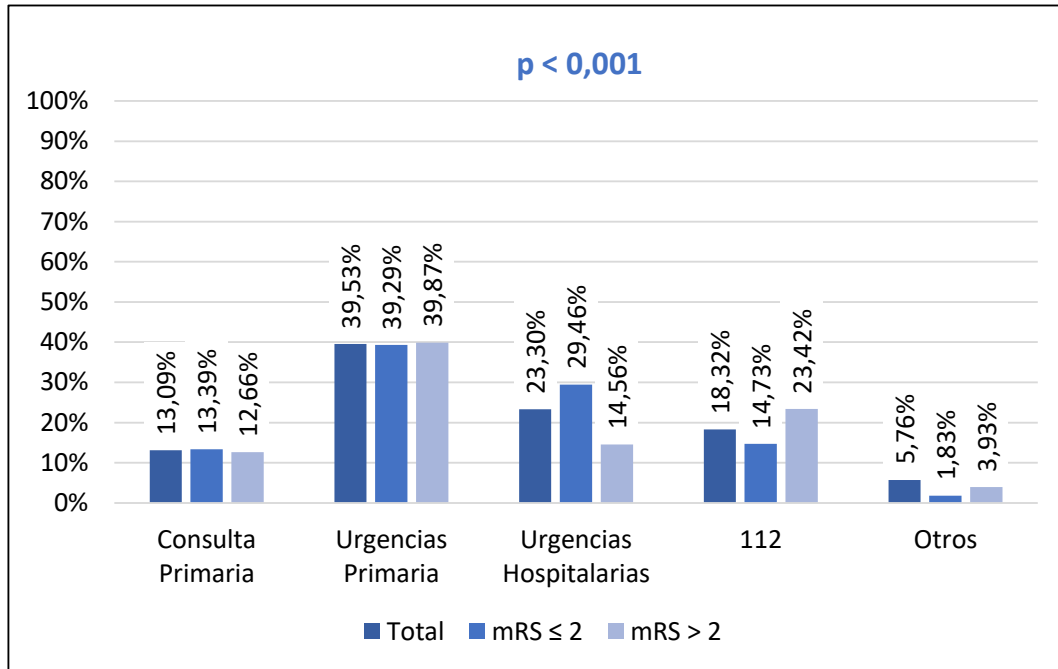


Figura 36. Primer contacto médico y mRS.

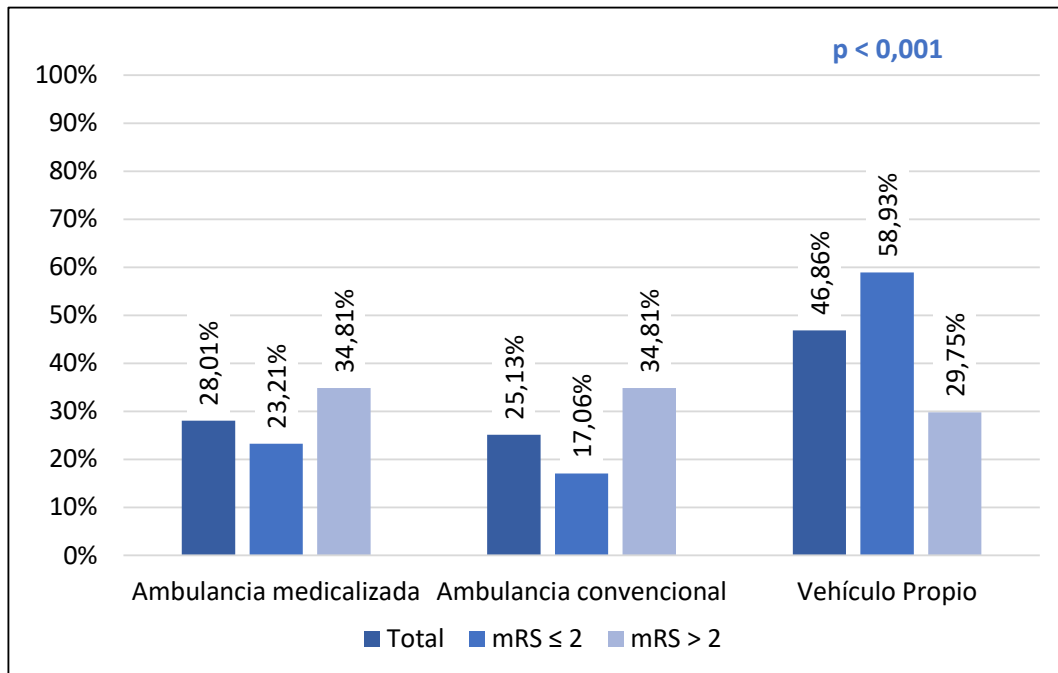


Figura 37. Medio de traslado y situación funcional a los 3 meses.

### 3.5. Variables clínicas y analíticas.

En las técnicas de neuroimagen realizadas, se encontró leucoaraiosis en 290 pacientes (75,92%), apreciándose con más frecuencia en pacientes con una mRS > 2 (67,86% vs 87,34%;  $p < 0,001$ ). Por otra parte, se realizaron determinaciones analíticas de otras variables pronósticas que se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Variables analíticas y situación funcional a 3 meses.

	<b>Total (n = 382)</b>	<b>mRS ≤ 2 (n = 224)</b>	<b>mRS &gt; 2 (n = 158)</b>	<b>P</b>
<b>Glucemia inicial (mg/dL); M ± DE</b>	142,20 ± 67,58	136,08 ± 62,44	150,84 ± 73,57	0,036
<b>Hb A1c (%); M ± DE</b>	6,46 ± 1,55	6,33 ± 1,39	6,72 ± 1,79	0,119
<b>Colesterol total (mg/dL); M ± DE</b>	175,01 ± 40,01	177,63 ± 40,275	170,81 ± 39,37	0,138
<b>Colesterol LDL (mg/dL); M ± DE</b>	101,76 ± 36,17	102,69 ± 36,97	100,26 ± 34,93	0,561
<b>Colesterol HDL (mg/dL); M ± DE</b>	51,86 ± 45,67	51,42 ± 39,64	52,56 ± 54,236	0,830
<b>Triglicéridos (mg/dL); M ± DE</b>	126,82 ± 57,11	135,78 ± 62,88	112,55 ± 42,99	< 0,001
<b>Hemoglobina (g/dL); M ± DE</b>	13,84 ± 1,69	14,06 ± 1,65	13,54 ± 1,71	0,003
<b>Albúmina (mg/dL); M ± DE</b>	3,93 ± 0,44	4,07 ± 0,39	3,73 ± 0,45	< 0,001
<b>Ácido Úrico (mg/dL); M ± DE</b>	4,98 ±- 1,53	5,03 ± 1,37	4,93 ± 1,76	0,598

Un total de 93 pacientes (el 24,41% de la muestra) presentó una glucemia en la analítica inicial extraída en el departamento de Urgencias superior a 160mg/dL (21,08% vs 29,11%;  $p=0,072$ ), mientras que 49 (12,86%) superaban los 200mg/dL (10,76% vs 15,82%;  $p=0,146$ ). En cuanto a la hemoglobina glicosilada, 82 pacientes (21,47%) presentaban niveles superiores al 6,5% (18,30% vs 25,95%;  $p= 0,099$ ).

De los 382 eventos, 339 (88,74%) fueron isquémicos (94,64% vs 80,38%;  $p < 0,001$ ), mientras que los 43 restantes fueron hemorrágicos. En 75 casos (19,63%) la duración fue menor de 24 horas y fueron calificados como AITs (29,02% vs 6,33%;  $p < 0,001$ ). En la figura 38 se observa la situación funcional a los 3 meses en relación con la etiología del evento.

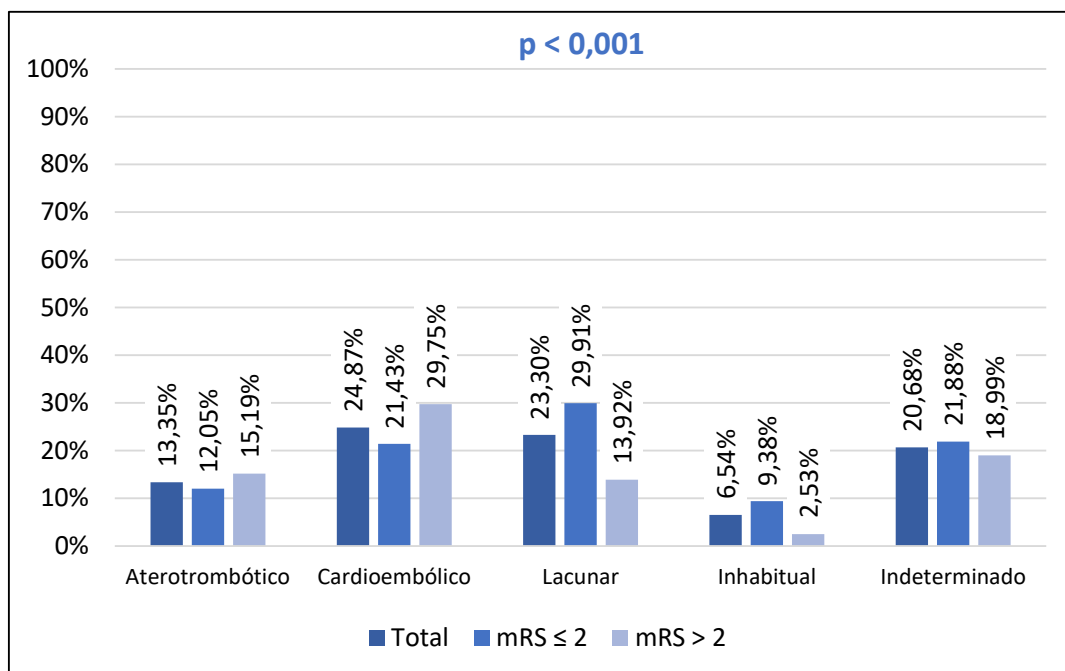


Figura 38. Etiología del evento y mRS a 3 meses.

En 70 casos (18,32%) el territorio afectado correspondió a la fosa posterior (18,75% vs 17,72%;  $p = 0,798$ ). Los datos sobre localización lesional pueden verse con más detalle en la figura 39.



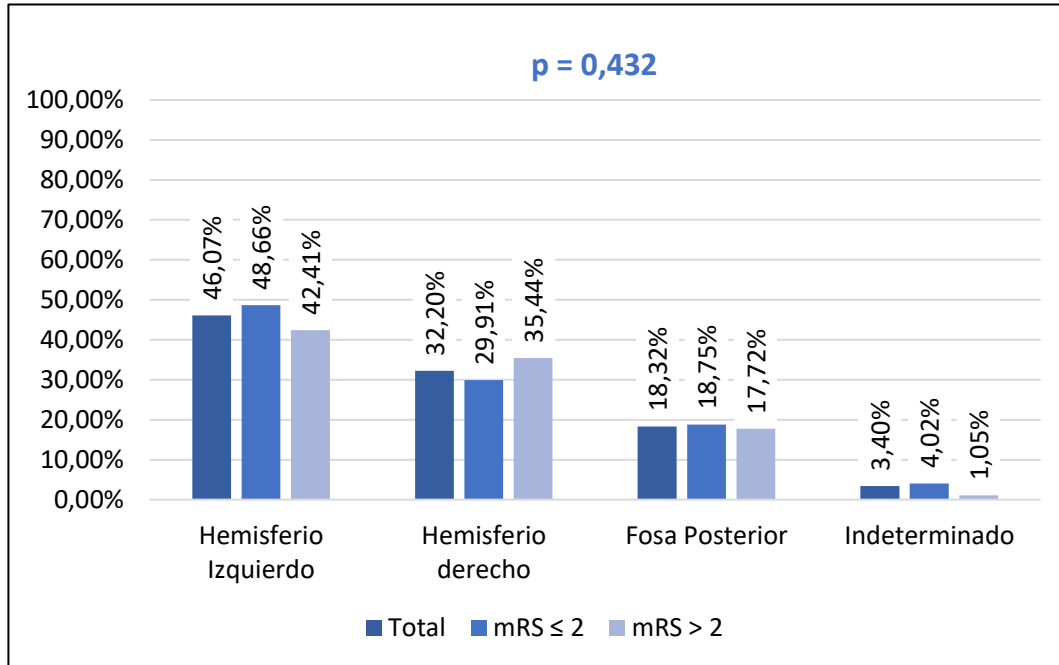


Figura 39. Área afectada y afectación funcional a 3 meses.

Se evaluó también la situación funcional a los 3 meses según la puntuación en la mRS presentada con anterioridad al evento y la afectación clínica cuantificada según la NIHSS. Los datos se presentan en la tabla 16.

Tabla 16. mRS previa y severidad medida por la NIHSS y situación funcional a los 3 meses.

	Total (n=382)	mRS ≤ 2 (n=224)	mRS > 2 (n=158)	P
mRS previa; Mediana (RI)	0 (0-2)	0 (0-0)	2 (0-3)	<0,001
NIHSS inicial; Mediana (RI)	3 (1-8)	2 (0-4)	7 (2,75-14)	<0,001

Finalmente, se consideraron la presencia de determinados déficits, tales como los de tipo motor, afasia o disfagia en la exploración clínica inicial, en relación con la situación funcional a los 3 meses, cuyos datos se expresan en la figura 40.

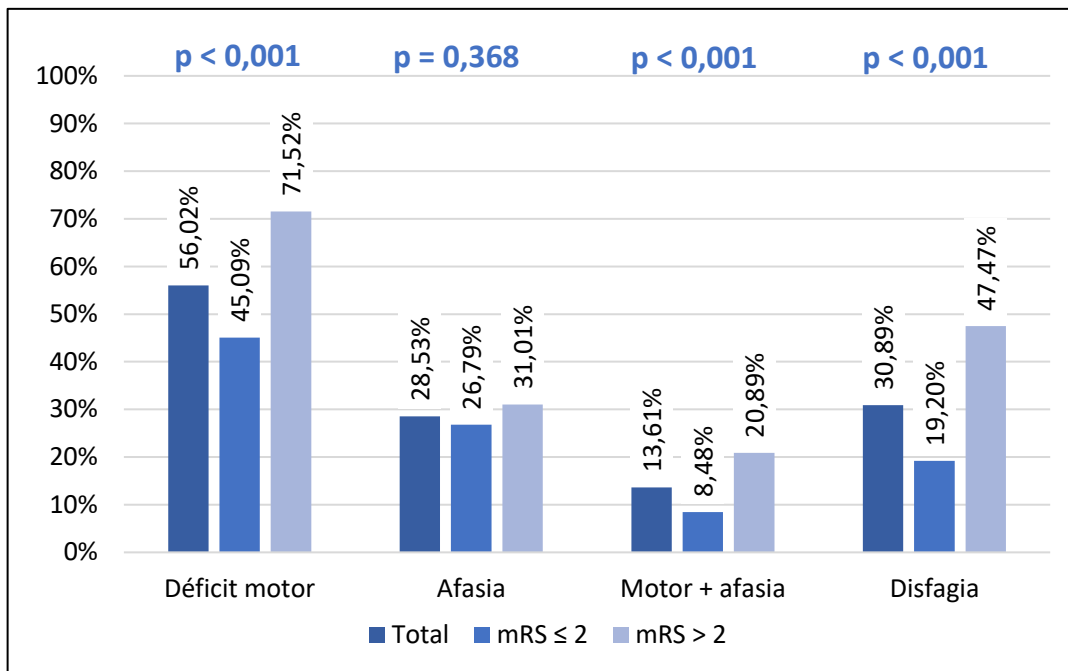


Figura 40. Déficit motor, afasia, disfagia y mRS a 3 meses.

### 3.6. Demora prehospitalaria y pronóstico funcional.

Se recogió la situación funcional de todos los sujetos de la muestra en varios momentos clínicamente relevantes de su evolución. En la tabla 17 puede verse el porcentaje de pacientes funcionalmente independientes en cada momento y en relación con la DP.

Tabla 17. Pacientes con mRS  $\leq 2$  en los distintos momentos evaluados y DP.

	<b>Total (n=382)</b>	<b>DP <math>\leq 180</math> (n=186)</b>	<b>DP <math>&gt; 180</math> (n=196)</b>	<b>P</b>
<b>mRS previa <math>\leq 2</math>; n (%)</b>	303 (79,32%)	150 (80,65%)	153 (78,06%)	0,533
<b>mRS al ingreso <math>\leq 2</math>; n (%)</b>	142 (37,17%)	57 (30,65%)	85 (43,37%)	0,010
<b>mRS al alta <math>\leq 2</math>; n (%)</b>	208 (54,45%)	104 (55,91%)	104 (53,06%)	0,576
<b>mRS a 3 meses <math>\leq 2</math>; n (%)</b>	224 (58,64%)	115 (61,83%)	109 (55,61%)	0,218
<b>mRS a 12 meses <math>\leq 2</math>; n (%)</b>	217 (56,81%)	112 (60,22%)	105 (53,57%)	0,190

La distribución por grupos de mRS en función de la demora prehospitalaria en los distintos momentos evaluados puede verse con más detalle en las figuras 41 a 45. En la figura 46 se muestra el porcentaje de pacientes fallecidos en cada momento evaluado en relación con la DP.

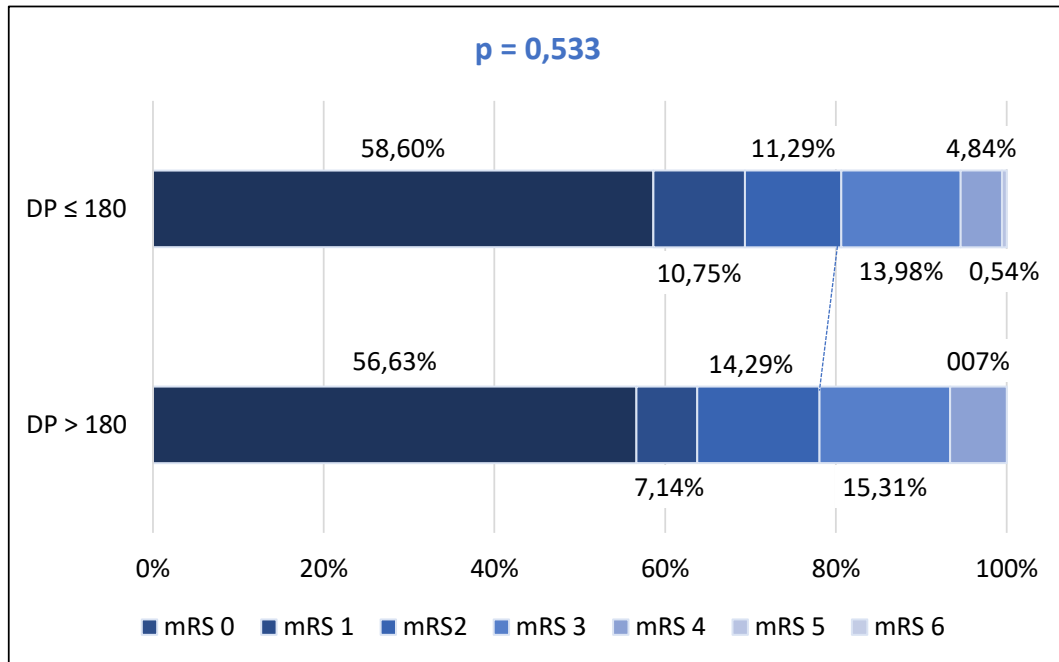


Figura 41. Distribución por puntuación en la mRS previa al evento en función de la DP.

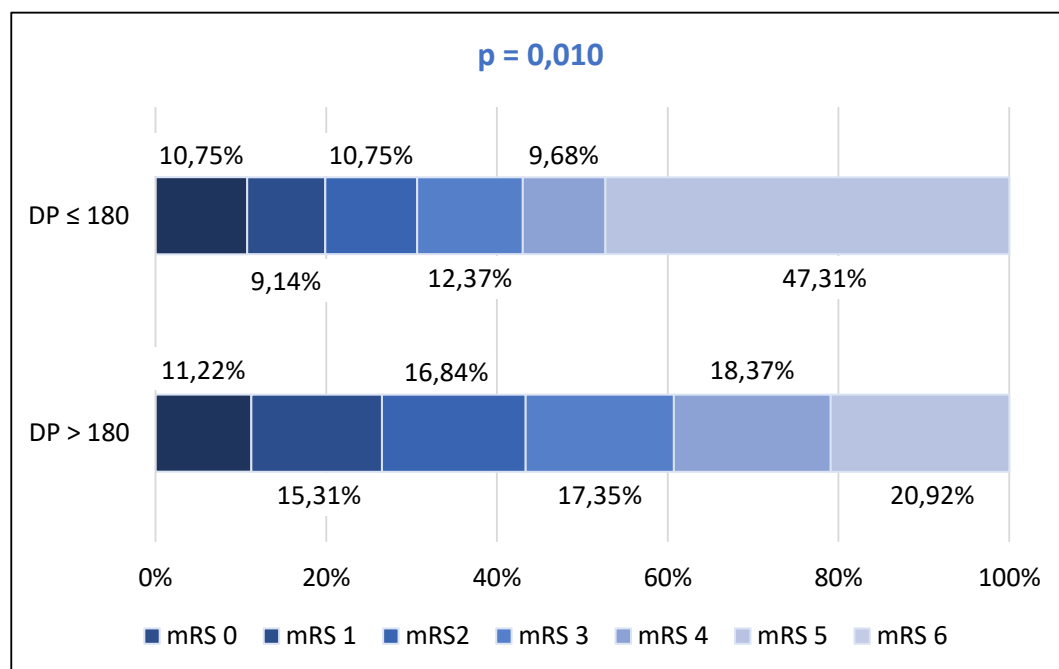


Figura 42. Distribución por puntuación en la mRS al ingreso en función de la DP.

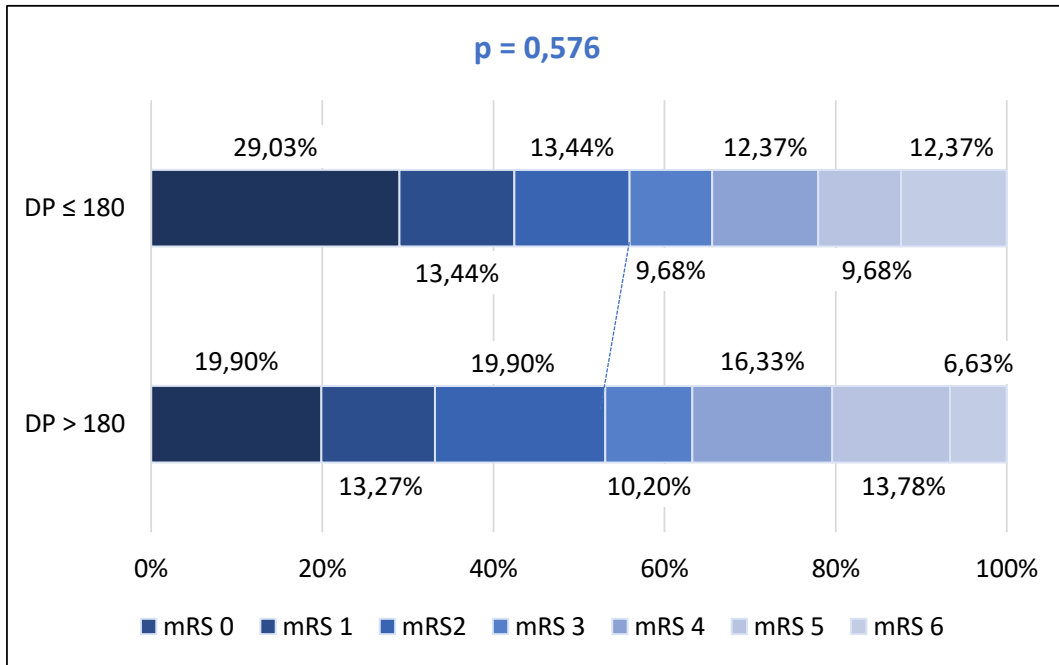


Figura 43. Distribución por puntuación en la mRS al alta de planta en función de la DP.

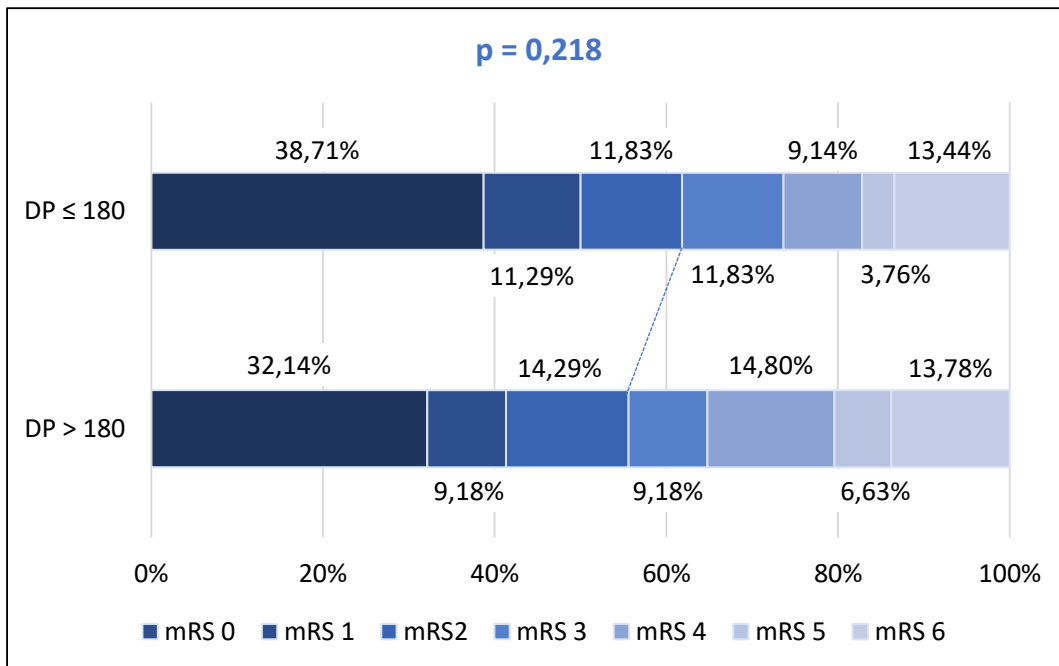


Figura 44. Distribución por puntuación en la mRS a los 3 meses en función de la DP.

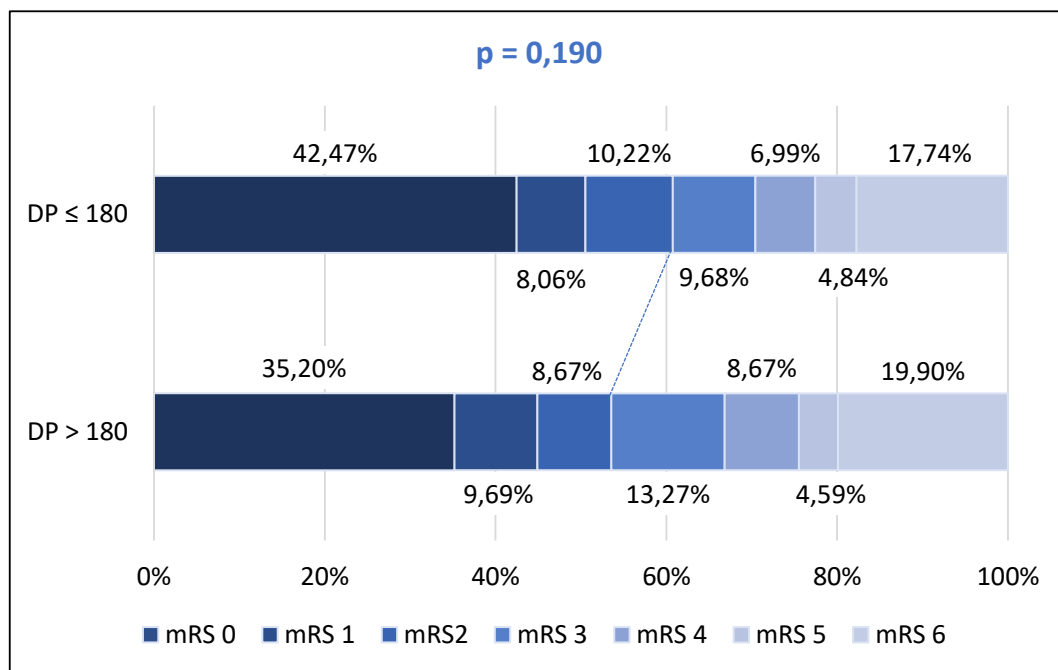


Figura 45. Distribución por puntuación en la mRS al año en función de la DP.

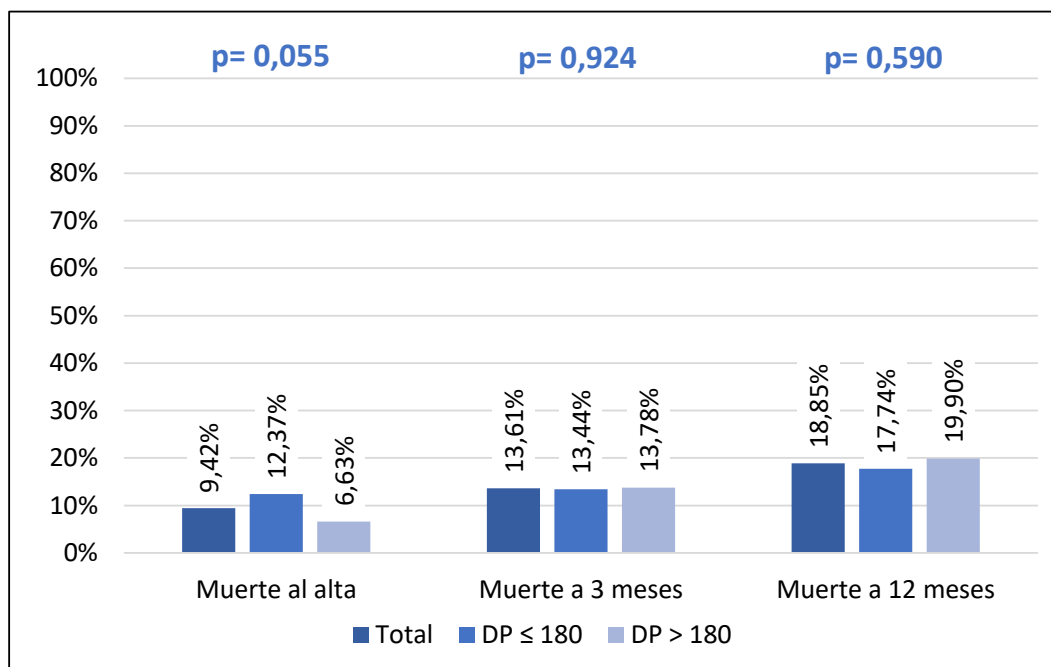


Figura 46. Porcentaje de pacientes fallecidos al alta, a 3 meses y a 12 meses según DP.

### 3.7. Análisis multivariante para el pronóstico funcional en pacientes con ictus

Finalmente se llevaron a cabo análisis multivariantes con todos los factores que mostraron una  $p < 0,20$  en el análisis bivariante, los considerados habitualmente como factores pronósticos en ictus y aquellos especialmente relevantes para el estudio, obteniéndose los datos que se muestran en las tablas 18 a 20:

Tabla 18. Factores pronósticos para la probabilidad de presentar  $mRS \leq 2$  al alta.

Variable	OR	IC 95%	P
Infección hospitalaria	0,168	0,061 – 0,467	0,001
mRS previa	0,239	0,175 – 0,328	< 0,001
NIHSS inicial	0,811	0,750 – 0,877	<0,001
Fibrinólisis	12,628	2,955 – 53,969	0,001
AIT	4,55	1,438 – 14,398	0,010
Enolismo	0,210	0,073 – 0,602	0,004

Tabla 19. Factores pronósticos para la probabilidad de presentar  $mRS \leq 2$  a los 3 meses.

Variable	OR	IC 95%	P
DP $\leq$ 180	4,808	1,862 – 12,416	0,001
Infección hospitalaria	0,176	0,059 – 0,518	0,002
mRS previa	0,203	0,136 – 0,302	< 0,001
NIHSS inicial	0,860	0,791 – 0,934	<0,001
AIT	7,433	1,520 – 36,348	0,013
Tabaquismo activo	0,197	0,056 – 0,699	0,012
Sexo (Hombre)	3,358	1,444 – 7,810	0,007
Triglicéridos	1,009	1,001 – 1,018	0,044
Déficit nutricional	0,328	0,117 – 0,925	0,035

Tabla 20. Factores pronósticos para la probabilidad de presentar  $mRS \leq 2$  a los 12 meses.

Variable	OR	IC 95%	P
DP $\leq 180$	4,155	1,435 – 12,033	0,009
Infección hospitalaria	0,037	0,006 – 0,249	0,001
mRS previa	0,286	0,189 – 0,433	< 0,001
NIHSS inicial	0,832	0,752 – 0,919	<0,001
Sexo (Hombre)	2,907	1,102 – 7,690	0,031
Ácido Úrico	1,010	1,001 – 1,019	0,043
Hb A1c > 6,5	0,190	0,064 – 0,568	0,003

Se realizó también un análisis multivariante para la mortalidad a 3 meses, cuyos resultados se muestran en la tabla 21.

Tabla 21. Análisis multivariante para la mortalidad a 3 meses.

Variable	OR	IC 95%	P
DP $\leq 180$	0,136	0,043 – 0,431	0,001
Infección hospitalaria	12,258	4,832 – 31,093	< 0,001
mRS previa	1,659	1,209 – 2,277	0,002
NIHSS inicial	1,251	1,161 – 1,347	<0,001
FGE < 50	9,053	2,796 – 29,312	< 0,001
Tabaquismo activo	4,335	1,045 – 17,992	0,043
TAS > 185mmHg	5,665	1,690 -18,985	0,005

Tras excluir a los pacientes cuyos eventos fueron clasificados como AITs y los que recibieron tratamiento fibrinolítico, una DP < 180 minutos continuó siendo un



predicador de independencia funcional establecida como una puntuación menor o igual a 2 en la mRS. En las figuras 47 a 51 podemos ver la distribución por la puntuación en la mRS (previa al ingreso, al ingreso, al alta, a los tres meses y a los 12 meses) según la DP para los pacientes no fibrinolizados con eventos de 24 o más horas de duración. En las tablas 22 a 24, se muestran los resultados del análisis multivariante para independencia funcional al alta y a 3 y 12 meses en este subgrupo de pacientes.

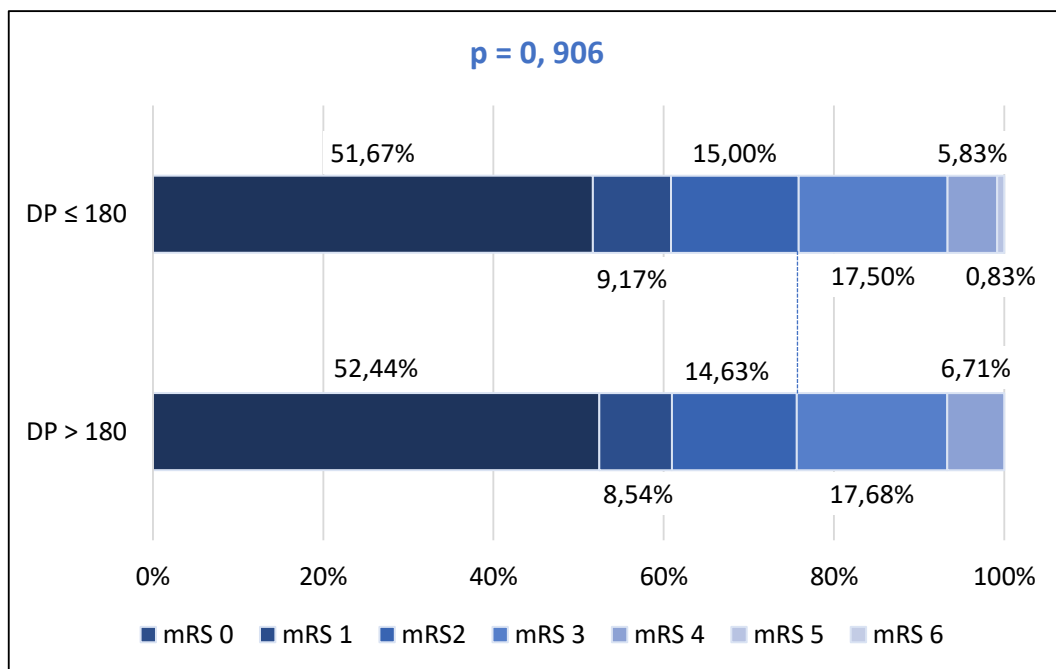


Figura 47. Distribución según la puntuación previa al evento en la escala mRS en función de la DP.

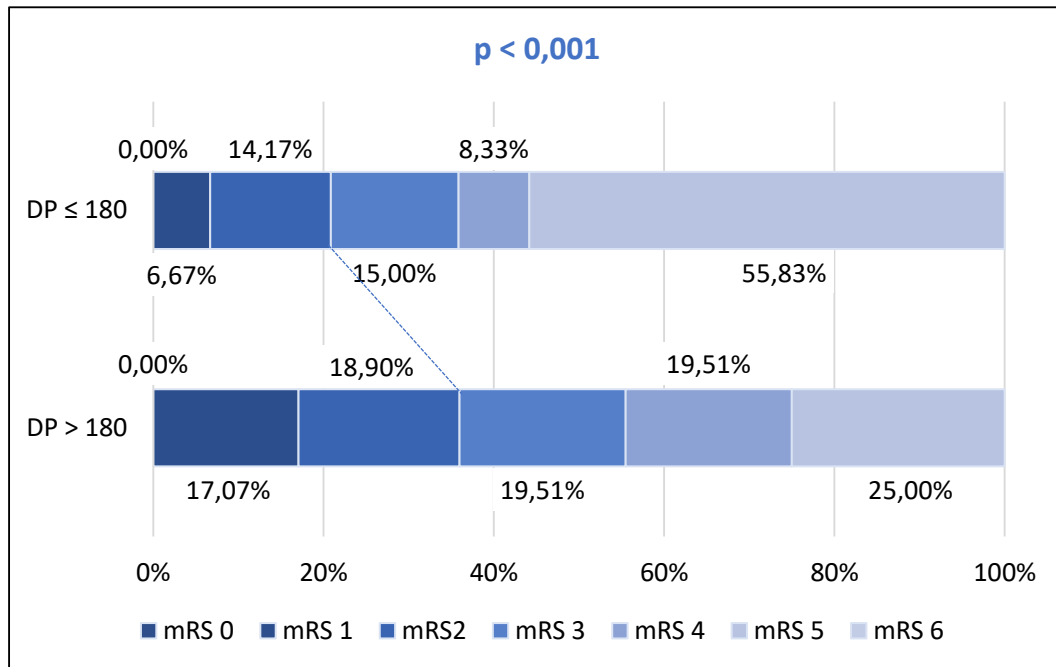


Figura 48. Distribución por puntuación en la mRS al ingreso en función de la DP.

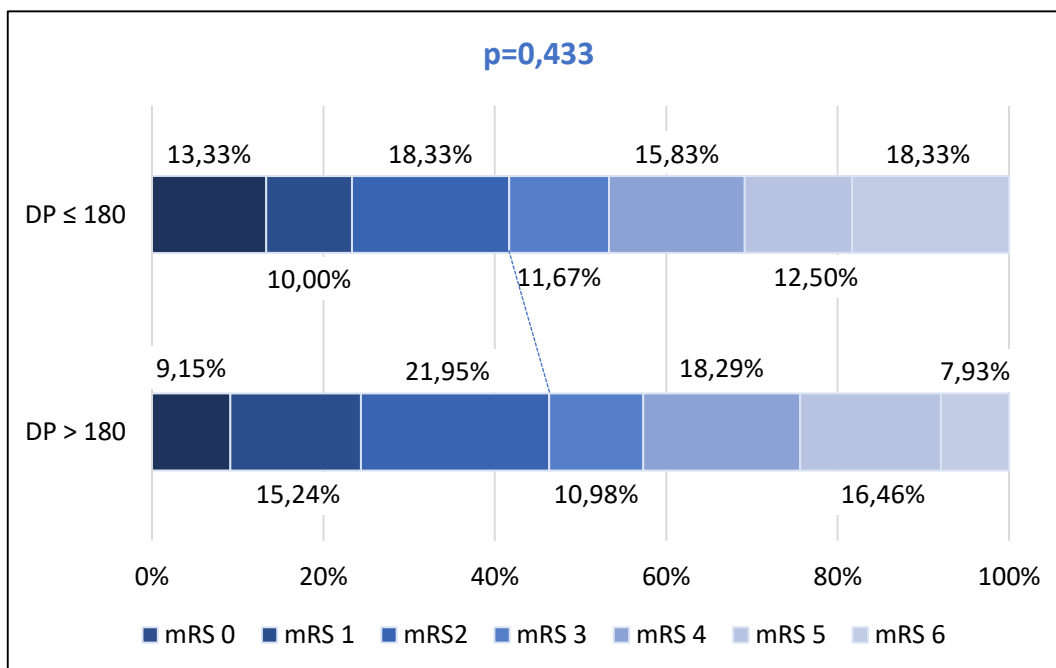


Figura 49. Distribución por puntuación en la mRS al alta de planta en función de la DP.

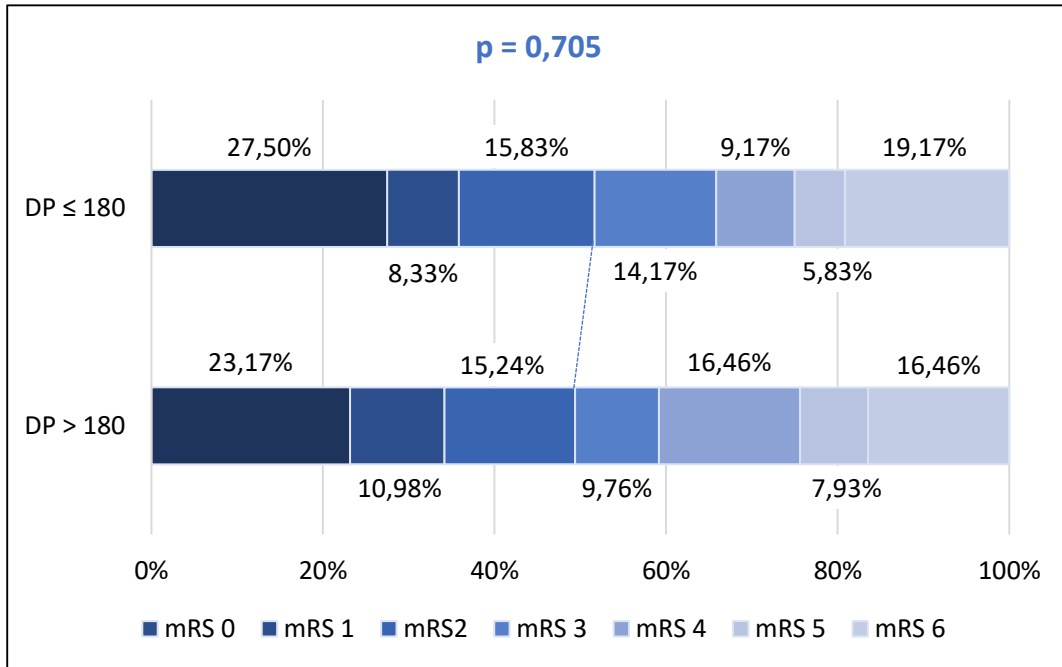


Figura 50. Distribución por puntuación en la mRS a los 3 meses en función de la DP.

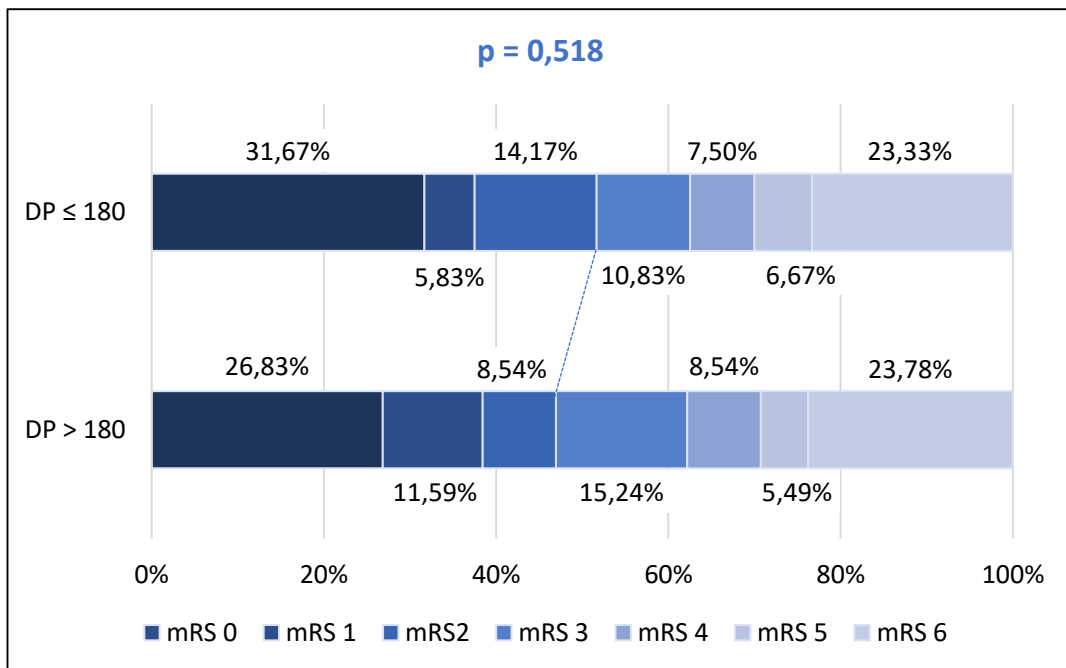


Figura 51. Distribución por puntuación en la mRS a los 12 meses en función de la DP

Tabla 22. Factores predictores de independencia funcional (mRS  $\leq$  2) al alta en pacientes no fibrinolisados con eventos de más de 24 horas.

Variable	OR	IC 95%	p
DP 180	2,553	1,132 – 5,757	0,024
Infección hospitalaria	0,229	0,075 – 0,703	0,010
NIHSS inicial	0,744	0,671 – 0,826	<0,001
mRS previa	0,281	0,202 – 0,391	<0,001

Tabla 23. Factores predictores de independencia funcional (mRS  $\leq$  2) a los tres meses en pacientes no fibrinolisados con eventos de más de 24 horas.

Variable	OR	IC 95%	p
DP<180	5,478	1,998 – 15,018	0,001
Infección hospitalaria	0,132	0,042 – 0,416	0,001
mRS previa	0,226	0,150 – 0,342	< 0,001
NIHSS inicial	0,829	0,755 – 0,910	<0,001
Tabaquismo activo	0,182	0,050 – 0,658	0,009
Sexo (hombre)	2,674	1,098 – 6,493	0,030
Triglicéridos	1,010	10,001 – 1,019	0,036

Tabla 24. Factores predictores de independencia funcional (mRS  $\leq$  2) a los 12 meses en pacientes no fibrinolisados con eventos de más de 24 horas.

Variable	OR	IC 95%	p
DP<180	5,205	2,147 – 12,619	<0,001
Infección hospitalaria	0,058	0,017 – 0,204	<0,001
mRS previa	0,288	0,209 – 0,397	<0,001
NIHSS inicial	0,809	0,746 – 0,878	<0,001

Finalmente, el análisis multivariante para la mortalidad a 3 meses en los pacientes no fibrinolizados y con déficits de más de 24 horas de duración se muestra en la tabla 25.

Tabla 25. Mortalidad a 3 meses en pacientes no fibrinolizados y con déficits de más de 24 horas de duración.

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
DP<180	0,208	0,069 – 0,628	0,005
<b>Infección hospitalaria</b>	6,823	2,901 – 16,049	<0,001
<b>mRS previa</b>	1,412	1,053 – 1,894	0,021
<b>NIHSS inicial</b>	1,228	1,141 – 1,322	<0,001
<b>FGE &lt; 50</b>	4,441	1,415 – 13,943	0,011



## **V - DISCUSIÓN**





### 1. TIEMPOS PREHOSPITALARIOS Y RESPUESTA AL ICTUS.

Se han realizado hasta la fecha múltiples estudios que analizan el retraso en la atención hospitalaria en pacientes con ictus. En la mayoría de ellos, el porcentaje de pacientes atendidos dentro de las tres primeras horas se mueve en una horquilla entre el 40 y el 60%(104,109,112,116,131). En otros, como el de Ashraf et al. o el de León Jiménez et al., en cambio, las cifras son inferiores al 40%, o presentan medianas superiores a las 4h para la DP(113,126). Esto ocurre con frecuencia cuando los datos proceden de estudios realizados hace más de una década, como el de Derex et al., o en otros previos como el de Feldman et al. o el de Alberts et al.(101,103,107). También cuando el criterio para fijar la hora de inicio de los ictus sin testigos y del despertar (la última vez que el paciente fue visto sin síntomas) es distinto al nuestro, lo que puede modificar los resultados. Es el caso, por citar algunos ejemplos, de los trabajos de Geffner et al., Hagiwara et al. y Mellon et al.(15,91,127). Pocos grupos, como el caso de Vidale et al. o el de Puolakka et al. han recogido cifras superiores al 60% o medianas inferiores a 160 minutos(117,178). En nuestro país, varios trabajos muestran resultados que se aproximan a los anteriormente descritos como en el caso de Palomeras et al. o Conde-Sendín et al.(116,131). En otras ocasiones se han podido replicar estos resultados, pero se trata, como en los trabajos de Chen et al. y Koksál et al., de estudios con datos truncados, es decir, que sólo recogen datos de los pacientes que llegan en las primeras 4-72h(115,179).

En relación con estos datos, nuestro estudio se sitúa en un punto intermedio, dentro de las cifras habituales, con un porcentaje próximo al 50% y una mediana algo superior a las tres horas. También los porcentajes encontrados para los pacientes atendidos en la primera hora van a ser equiparables a los de estudios previos, que en la mayoría de los casos se sitúan entre el 10 y el 20%(91,105,131,180).

Los hallazgos respecto al TR son más difíciles de comparar entre las distintas series publicadas. Existen así estudios que utilizan datos truncados (Rosamond et al., Koksál et al.), obteniendo medianas inferiores a la nuestra (entre 15 y 60 minutos)(104,115). Inatomi et al. y Palomeras et al., entre otros, etiquetan la respuesta de precoz o inmediata sin dar los tiempos valorados, consiguiendo

porcentajes más elevados que el nuestro(109,131). A pesar de estas dificultades, consideramos que nuestros datos se sitúan en el rango habitual(104).

Estos datos reflejan varios hechos a tener en cuenta en el futuro. En primer lugar, tanto en nuestra muestra como en estudios previos, existe un gran margen de mejora en la respuesta al ictus para conseguir maximizar las tasas de fibrinólisis, por lo que consideramos que se deben seguir impulsando proyectos en este sentido. Por otro lado, y a pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años, con campañas dirigidas al público y a los profesionales(91,117,123,181), nuestros hallazgos refuerzan la idea del estancamiento en el descenso gradual en la DP que parecía estar produciéndose en los últimos años(106).

## **2. FACTORES RELACIONADOS CON LA ATENCIÓN PRECOZ EN ICTUS.**

### **2.1. Variables sociodemográficas.**

Pasamos a continuación a analizar los distintos grupos de variables y su impacto en la DP, comenzando por uno de los grupos más ampliamente estudiados al respecto: el de las variables sociodemográficas.

#### **2.1.1. Edad.**

La edad ha sido analizada de manera constante en los estudios sobre la demora prehospitalaria en ictus, si bien los resultados son contradictorios. Así, existen trabajos como el de Rossnagel et al. en los que se asoció una mayor edad a una atención hospitalaria precoz(133). Este hecho se ha intentado justificar en ocasiones por un mayor conocimiento de la exposición a la enfermedad o experiencias previas. En otros trabajos, como el de León-Jiménez et al. se ha atribuido esta relación a los pacientes con un rango intermedio de edad(113). Finalmente, como ocurre en nuestro caso y en el estudio de Faiz et al. en Noruega, se ha encontrado también una relación directa entre la edad y la DP, de manera que los pacientes de menor edad son atendidos con mayor frecuencia dentro de las primeras horas(112). Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se encuentran diferencias significativas en relación con la edad(107,116,126) o, de encontrarse, estas han desaparecido en el análisis multivariante(91,109,131,135). Esta variabilidad en la relación encontrada entre la edad y la DP no está totalmente

aclarada, aunque se puede explicar por varios factores. Uno de ellos, la educación. Un mayor nivel educativo, menor por lo general en pacientes de avanzada edad, suele asociarse a un menor retraso. En nuestro caso, la corrección por el nivel educativo no ha hecho desaparecer esta relación. Otra posible razón es el papel que adquiere el testigo del evento en la respuesta al ictus a distintos niveles, como la percepción del evento como una urgencia, la sensación de severidad, la selección de un tipo de contacto médico u otro, etc. En nuestro estudio el testigo del evento ha demostrado tener gran importancia. Sería interesante recoger datos sobre el nivel sociocultural o la edad del testigo para poder discernir mejor estos aspectos.

### 2.1.2. Sexo

También en este punto los datos provenientes de los distintos estudios van a variar de unos a otros. Con frecuencia, como en los trabajos de Mandelzweig et al., Foerch et al. y De Ridder et al. se ha atribuido al sexo femenino un mayor retraso. Algunas de las explicaciones que se han dado a este hecho incluyen la mayor edad de las mujeres con ictus. Esto además se relaciona con un mayor porcentaje de pacientes viviendo solas, relacionados ambos hechos en principio con una mayor dificultad para el acceso a los cuidados médicos(182–184). Otros hechos esgrimidos para justificar estos resultados han sido las diferencias entre hombres y mujeres en el tipo y severidad de los síntomas o en el estado funcional previo al ictus(182,184). A diferencia de estos casos, el trabajo de Derex et al. encontró una mayor probabilidad de recibir atención precoz en las mujeres(107). Sin embargo, en la mayoría de trabajos no se encuentran diferencias entre sexos, incluyendo algunos estudios como el de Madsen et al. en los que se realizan ajustes por los distintos factores de confusión antes mencionados (15,109,120,121,127,129,131,185). La situación en nuestra muestra se asemeja más a este segundo grupo, al no hallarse diferencias significativas por sexos en el análisis multivariante, e incluso encontrando mayor proporción de mujeres en el grupo con una atención precoz.

### 2.1.3. Nivel educativo

El nivel educativo del paciente ha mostrado resultados más homogéneos en aquellos estudios que lo evalúan, encontrando como en el trabajo de Yang et al. una mayor probabilidad de ser atendido en las primeras horas en aquellos pacientes

con mayor nivel educativo(129). En el caso de Conde-Sendín et al. y León-Jiménez esta relación sólo se mantiene en el análisis bivariante(113,116). En nuestro caso, con una población en la que más de tres cuartas partes de los pacientes no disponían de estudios formales, disponer de – al menos – estudios primarios, triplicó la probabilidad de ser atendido en nuestro hospital dentro de las tres primeras horas.

#### 2.1.4. Circunstancias sociales y familiares

Varios aspectos se han tenido en cuenta en diferentes estudios en este ámbito, fundamentalmente el estado civil y las condiciones de vida.

El estado civil ha sido evaluado de manera habitual en los sucesivos estudios llevados a cabo sobre el retraso en la atención al ictus, sin que, por lo general, se haya encontrado relación(107,109,112,113,116,127,128). Una excepción a este hecho es el estudio de Madsen et al. en Estados Unidos(120), en el que los pacientes casados acudieron con mayor frecuencia dentro de las tres primeras horas. En nuestro estudio hay una tendencia no significativa en este sentido en el análisis bivariante, sin que se refleje este hecho en la regresión logística binaria. Es probable que el testigo del evento tenga más peso en la DP que el propio estado civil, lo que explicaría los resultados.

Vivir solo supone, a priori, una mayor dificultad en el acceso a los cuidados sanitarios. En este sentido apuntan entre otros los estudios de Derex et al. y Miller et al. que vinculan este hecho con un mayor retraso prehospitalario(107,186). Hagiwara et al. consideraron la edad del conviviente como covariable, encontrando que las personas que vivían solas y aquellas que vivían en domicilios de dos personas añosas eran más propensos a ser evaluados con una mayor DP(15). Al igual que el grueso de la literatura, nuestros datos no concuerdan con estos resultados, sino que no muestran relación alguna entre el estado sociofamiliar y la DP(80,108,116,127).

#### 2.1.5 Otras variables sociodemográficas

La distancia desde el lugar de inicio hasta el hospital fue relacionada por Ashraf et al. de manera puntual con una mayor demora(126). No ha ocurrido así en nuestros pacientes, probablemente dada la cercanía del centro a los municipios

de los que es referencia y a un mayor uso del 112 en aquellos más alejados. La correcta distribución geográfica de los centros con dotación para la atención urgente al ictus es una medida a implementar para mejorar la asistencia al ictus(171). Yang et al., por su parte, encontraron que la procedencia de un área urbana condicionó menores retrasos(129). En nuestro caso, con poblaciones que apenas superan los 30000 habitantes en aquellas más pobladas, y en que casi la mitad de pacientes proceden de poblaciones con menos de 10000 habitantes, no hemos encontrado ninguna diferencia en este sentido.

Otros estudios han analizado el impacto del nivel socioeconómico. En este aspecto, Abilleira et al. hallaron mayores retrasos en pacientes con un nivel bajo de recursos(80), mientras León-Jiménez et al. recogieron mejores tiempos en pacientes que acudían a un centro privado(113). Otros, en cambio, no han encontrado diferencias(187). Las dificultades encontradas para la obtención de datos fiables relacionados con los ingresos del paciente, entre otros motivos, nos han hecho descartar la inclusión de variables de tipo económico.

## **2.2. Estado premórbido.**

Se trata de un grupo con gran impacto y ampliamente abarcado en la literatura sobre el tema. Podemos evaluarlo desde distintos aspectos.

### **2.2.1 Situación previa y estado nutricional.**

En nuestro estudio se ha valorado la situación funcional previa a la enfermedad actual en relación con la DP, sin que se hayan encontrado diferencias significativas en las medianas ni en el porcentaje de pacientes con una puntuación entre 0 y 2 atendidos antes o después de las primeras tres horas. Esto ocurre también en estudios previos como el de Inatomi et al. o el de Vidale et al.(109,178). En cambio, Madsen et al, encontraron que los pacientes con una mRS menor a dos presentaban con mayor frecuencia un menor retraso en su llegada al hospital(120).

En nuestro estudio se ha analizado la posible influencia del estado nutricional o de la presencia de anemia, sin encontrar diferencias en la concentración sérica de albúmina o en la concentración de hemoglobina, ni tampoco en la proporción de pacientes con anemia o déficit nutricional entre ambos grupos. Adicionalmente se evaluaron las proporciones de pacientes con neoplasias malignas, deterioro

cognitivo en rango de demencia e insuficiencia renal presentes entre los pacientes atendidos en las tres primeras horas y con una mayor demora, con el fin de descartar que el menoscabo o el estigma ocasionado por las patologías previas estuviera relacionado con la demora prehospitalaria, sin encontrar ningún hallazgo consistente en este sentido. No hemos encontrado mención a estos datos en estudios previos.

### 2.2.2 Prevalencia de factores de riesgo

La presencia de factores de riesgo se ha analizado en nuestra muestra desde dos ángulos. Por un lado, cuantitativamente, en relación con la presencia de factores mayores de riesgo vascular y su número. La prevalencia de factores de riesgo modificables entre HTA, DM, DLP, tabaquismo y FA, fue muy cercana al 90% en ambos grupos, con datos similares a los obtenidos en el estudio INTERSTROKE y el estudio sobre Control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ictus atendidos en Atención Primaria en España (ICTUSCARE)(23,188).

En nuestro trabajo no se encontraron diferencias en la prevalencia de FRV entre los pacientes con una DP menor o igual a tres horas y aquellos con un retraso mayor. Tampoco la confluencia de varios de ellos presentó diferencias entre grupos, con aproximadamente un 60% de pacientes con dos o más de estos 5 factores de riesgo. Palomeras et al., por su parte, describieron una mayor probabilidad de ser evaluados en las primeras 3h en los pacientes con menos de dos factores de riesgo vascular(131), pero este hecho no ha sido evaluado o replicado en otros estudios. En cualquier caso, la escasa correlación entre el riesgo vascular y la DP puede reflejar el desconocimiento de los factores de riesgo por parte de la población, incluso en individuos de alto riesgo. Como muestra de este hecho, Pancioli et al. recogieron cifras sorprendentemente bajas de reconocimiento de factores de riesgo (del 58% para hipertensión y el 13% para diabetes) entre pacientes portadores de los mismos(189). Gupta et al., por su parte, llevaron a cabo un estudio entre pacientes con alto riesgo de ictus en el cual el 85% de los participantes no se consideraba en riesgo(190).

### 2.2.3. Fibrilación auricular y otras patologías cardíacas.

El antecedente de FA en los pacientes con ictus ha sido el factor de riesgo más comúnmente relacionado con una atención más precoz. Esto se refleja en los estudios de Koksai et al., Rossnagel et al. De la Ossa et al. y Kim et al. Entre las explicaciones que se han dado se encuentran la mayor conciencia de los riesgos asociados a su patología o a una atribución de los síntomas a un problema cardíaco (112,115,130,133). También en nuestro caso se ha encontrado esta asociación entre FA y DP, duplicando la probabilidad de recibir una atención en las tres primeras horas. Afortunadamente para estos pacientes, dado que la anticoagulación los inhabilita en su mayoría para la fibrinólisis intravenosa(78), la incorporación de la trombectomía mecánica ha abierto las puertas de la reperfusión a los pacientes anticoagulados.

Ocasionalmente, otros antecedentes cardiológicos también se han descrito asociados a una menor demora. La cardiopatía isquémica ha sido relacionada de este modo con la DP en los trabajos de León-Jiménez et al y Ashraf et al.(113,126). Nuevamente, la atribución de los síntomas a su patología cardiológica y el mayor conocimiento de esta entre la población general, es la causa más probable para este hallazgo(115) que, no obstante, no se ha reproducido en nuestra muestra, ni tan siquiera en el análisis bivariante.

### 2.2.4. Hipertensión, dislipemia, diabetes y tabaquismo.

A pesar de la elevada prevalencia de estos factores de riesgo vascular en los pacientes con ictus y del elevado riesgo atribuible poblacional encontrado para la hipertensión en datos recientes(23–25,188), nuestra muestra no ha mostrado diferencias en la probabilidad de ser atendidos en las tres primeras horas en función de la presencia de dichos antecedentes. Tampoco los pacientes fumadores activos, de los que cabría esperar hábitos de salud más deficientes, han mostrado un patrón distinto de respuesta. Este hecho se repite de manera constante en trabajos previos, entre los que sólo hemos hallado relación entre el antecedente de dislipemia y una mayor probabilidad de atención precoz en el estudio de León-Jiménez et al(113,121,130–132). Hemos analizado en nuestro estudio la posibilidad de una interacción entre el tratamiento de estos factores de riesgo (hipertensión y

diabetes) y la DP, sin encontrar hallazgos significativos. No hemos encontrado otros estudios con datos al respecto.

#### 2.2.5. Ictus o AIT previo.

Existen datos previos que, como los reflejados por Madsen et al. (120) muestran una mayor probabilidad de ser atendido en las primeras horas en los pacientes con antecedentes personales de enfermedad cerebrovascular. En la misma línea, otros estudios han relacionado la identificación de los síntomas como ictus con una menor demora. Entre ellos se encuentran el realizado por Geffner et al. en Castellón y los de Koksall et al. y Kim et al.(115,127,181). En cualquier caso, este no ha sido un hallazgo constante y son muchos los estudios que no han conseguido replicarlo, como ocurre con el realizado por Abilleira et al. o el de Conde Sendín et al. entre otros(80,92,112,116). En nuestra muestra, los pacientes con el antecedente personal de un evento cerebrovascular acudieron a las urgencias hospitalarias dentro de las tres primeras horas con más frecuencia que los pacientes sin historia previa de ictus o AIT. Sin embargo, tras realizar ajuste por variables de confusión, no se encontraron diferencias en el análisis multivariante. Como en el nuestro, en la mayoría de trabajos publicados no se observa relación entre el antecedente de ictus y la DP. Esto podría indicar que se estaría desaprovechando la estancia hospitalaria para hacer educación en estos pacientes sobre cómo actuar ante una eventual recurrencia(103,121,131).

#### 2.2.6. Otros factores de riesgo.

Hemos incluido en nuestro análisis otros factores de riesgo, incluyendo los antecedentes familiares de ictus o AIT, y los antecedentes personales de obesidad, sedentarismo, enolismo y enfermedad arterial periférica. En este último caso, los pacientes con patología arterial periférica acudieron con más frecuencia con un retraso mayor de tres horas, pero, al igual que en el estudio de León-Jiménez et al.(113), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante. El consumo de alcohol, la obesidad y el sedentarismo no modificaron en ninguna medida la DP. Estos datos no son recogidos habitualmente en la literatura sobre el tema.



Por su parte, entre nuestros pacientes, aquellos con antecedente familiar de enfermedad cerebrovascular, a diferencia del antecedente personal de ictus o AIT – que sólo mostró asociación en el análisis bivariante –, multiplicó en casi 2,5 veces la probabilidad de presentar una DP menor de 3h. La explicación puede residir en un mejor conocimiento de los signos y síntomas por parte del paciente y los testigos, pero también de las consecuencias personales y sociofamiliares. Esta asociación no había sido descrita con anterioridad, probablemente porque este dato ha sido recogido en pocas ocasiones(113).

### 2.3. Variables circunstanciales

Nuestro trabajo ha analizado numerosos factores circunstanciales en relación con la demora prehospitolaria, desde factores temporales como la hora – de día o de noche, ictus del despertar –, el día – laborable o no – y la estación del año en el inicio del evento, al lugar de inicio – domicilio o fuera de él –, pasando por el testigo del evento.

#### 2.3.1 Horario de inicio.

El impacto del horario de inicio ha sido ampliamente estudiado, atribuyéndose en ocasiones un papel favorecedor para una atención precoz al inicio fuera del horario laboral o en horario nocturno. Ejemplos de ello vemos en los trabajos de Madsen et al. y Wang et al. y su explicación sería una mayor percepción de urgencia o bien por un mayor uso de los sistemas de emergencia en horario nocturno(120,191). Sin embargo, en varios estudios, como el de Addo et al. o Song et al., el inicio diurno duplica la probabilidad de ser atendido en las tres primeras horas con una menor DP. Esto lo atribuyen los autores a una menor disponibilidad de testigos, o la mayor dificultad del testigo para reconocer los síntomas cuando estos ocurren durante la noche. Otros como el de Hagiwara también apuntan en este sentido(15,108,121). Inatomi et al., en cambio, encontraron mayor probabilidad de ser atendido precozmente en los eventos con inicio en horario vespertino(109). En nuestro estudio, como ocurre en el de Koksai et al., Maestroni et al. o Derex et al.(107,110,115), no se encontraron diferencias en relación con el horario de inicio del evento, lo que pudo deberse a un mejor ajuste por otras variables como el tipo de contacto médico utilizado o el testigo del evento entre otros, o a haber

diferenciado entre los que ocurren durante el periodo de sueño de los que ocurren despierto.

Esta distinción se ha recogido también por otros autores, analizando la repercusión de los ictus del despertar en la DP. En el estudio de Madsen et al., advertir los síntomas por primera vez al despertar se encuentra fuertemente asociado a una mayor demora en la llegada al hospital. Sin embargo, este hallazgo en su caso resulta evidente, al considerar como el momento de inicio como aquel en que el paciente fue visto asintomático por última vez(120). En nuestro caso se valoró también la posibilidad de que existiera una mayor demora en los pacientes en los que la hora de inicio no pudiera ser precisada con exactitud (bien por tratarse de un ictus del despertar o por acontecer sin testigos en pacientes incapaces de comunicarse). Ni en este caso ni en los ictus del despertar encontramos ningún tipo de asociación.

### 2.3.2. Fecha de inicio.

Los pacientes con un inicio en día no laborable llegan más frecuentemente en las primeras horas al hospital. Esto ha sido replicado por gran parte de los grupos que han abordado el tema, así como el nuestro. Sin embargo, como ocurre en los estudios de Maestroni et al. y Gache et al., su efecto desaparece como factor independiente, fundamentalmente al ajustar por el método de contacto del paciente o testigo con el sistema sanitario(110,134). El inicio en día no laborable favorece el uso de los sistemas de emergencias sanitarias (como el 112 o el 911), que de manera constante se ha visto asociado con una menor DP(109,131,192,193). Por tanto, esta relación ha de resaltar la importancia del primer contacto médico en la DP, que evaluaremos más adelante.

Dada la variabilidad estacional en la incidencia de ictus, así como en la mortalidad asociada(194,195), hemos incluido también en nuestra valoración la estación del año en que se produjo el evento como posible factor relacionado con la demora, sin que puedan apreciarse diferencias relevantes en este aspecto. En la bibliografía revisada no hemos encontrado referencias a esta relación.

### 2.3.3. Lugar de inicio.

Como se indicó previamente, no hemos encontrado diferencias según la distancia desde el lugar de inicio al hospital ni en función del tipo de población (más o menos de 10000 personas). En este apartado exponemos, por tanto, la influencia del inicio del evento en el domicilio del paciente. En nuestra muestra, casi 9 de cada 10 casos los síntomas fueron advertidos en el domicilio del paciente, sin que existiera apenas variación entre los pacientes con una DP menor y mayor de tres horas. En cambio, Geffner et al. encontraron que los pacientes con cuadros iniciados fuera del domicilio acudían con más frecuencia (algo más del doble) en las tres primeras horas, aunque las diferencias sólo fueron significativas en el análisis bivariante(127).

### 2.3.4. Testigo del evento.

El papel del testigo del inicio de los síntomas tiene una importante influencia en la DP. Así, en el estudio llevado a cabo por Rosamond et al., se encontró que en aquellos casos en que el testigo era quien identificaba los síntomas, no sólo reaccionaban antes, sino que la DP era casi la mitad que en los que era el propio paciente, dato que también recogen el grupo de Desseigne y el de Derex, aunque este último sólo en el análisis bivariante(104,109,135). La presencia o no de testigos también ha sido valorada, de manera que estar solo al inicio se ha relacionado en los trabajos de Inatomi et al. y Mellor et al. con mayores retrasos(109,196). En nuestro caso se encontró una tendencia en este sentido en el análisis bivariante. Sin embargo, incluimos en nuestro análisis el tipo de testigo que presenciaba el inicio, de manera que los casos que se iniciaron sin testigos no obtuvieron mayores demoras que los que se iniciaron con la pareja. Ahora bien, el inicio en presencia de un hijo cuadruplicó la probabilidad de ser atendido en las tres primeras horas frente a los iniciados en compañía de la pareja. Este hecho no ha sido comunicado en estudios previos, y puede estar relacionado con una menor edad o un mejor nivel cultural del testigo. En cualquier caso, sería necesario determinar en futuros estudios, no sólo el tipo de testigo sino su edad, nivel educativo y papel adoptado en la secuencia de decisiones tomadas tras advertir los síntomas.

### 2.3.5. Otras variables circunstanciales

Muchos estudios excluyen los casos de ictus del despertar o cuya hora de inicio no puede ser determinada por distintos motivos(115,134,178). En otros la hora de inicio se fija siguiendo el criterio utilizado para las terapias de reperfusión (última hora a la que el paciente fue visto sin síntomas), lo que hace que, con frecuencia, los pacientes con un inicio desconocido sean considerados con mayor demora(80,91,104,118,127). En nuestro caso se decidió incluir a los pacientes con síntomas de inicio desconocido, tanto por tratarse de ictus del despertar como por acontecer en pacientes sin testigos que por presentar problemas para comunicarse no pudieron precisar la hora de inicio. Analizamos así la posibilidad de que existieran diferencias en la DP entre los pacientes con un inicio conocido y aquellos con una hora no conocida para el inicio, sin encontrar diferencias entre grupos.

## 2.4. Variables de respuesta y asistenciales

Incluimos en este grupo aquellas variables que reflejan la respuesta del paciente ante los síntomas (tiempo de respuesta, primer contacto médico) y las indican la respuesta del sistema asistencial (activación de código ictus, medio de transporte).

### 2.4.1. Tiempo de reacción.

Parece asumirse en la mayoría de estudios que el TR se asocia de manera directa con la DP, con lo que no se analiza la influencia de aquel en esta última. Así, al calcular el impacto del resto de variables no es posible saber qué parte del mismo corresponde al retraso en la decisión de solicitar ayuda médica y cuál al resto del proceso. Nuestro trabajo pretende encontrar variables en las que sea posible intervenir a fin de disminuir la DP en ictus. Por este motivo y para minimizar el efecto de confusión que pueda ejercer, se ha decidido incluir el TR como covariable.

La mitad de nuestros pacientes iniciaron la búsqueda activa de atención médica en la primera hora. Como ya se indicó previamente, la gran variabilidad metodológica en los criterios de inclusión/exclusión y en el cálculo del TR dificultan las comparaciones directas con trabajos previos. En cualquier caso, los datos de nuestra muestra parecen situarse en los valores habituales(104). Se consideró como una reacción precoz aquella que se adopta en los primeros 15 minutos, cumpliendo

esta condición poco más de una cuarta parte de nuestra muestra. De este modo, en nuestro medio, la probabilidad de presentarse en el hospital con una DP menor o igual a 180 minutos fue más de 15 veces superior en los pacientes que toman una decisión de buscar ayuda médica de manera activa en los primeros 15 minutos. Esto sitúa al TR como principal determinante (pero no el único) de la DP.

#### 2.4.2. Primer contacto médico realizado

La probabilidad de ser atendido en el hospital dentro de las primeras tres horas fue casi cinco veces mayor en los pacientes que contactaron inicialmente con los servicios de emergencias extrahospitalarias (112) que en los que lo hicieron con el dispositivo de Urgencias de Atención Primaria, más de 2,5 veces superior a la de quienes acudieron al hospital directamente y más de 20 veces si la comparamos con los que acuden para ser atendidos por su médico habitual. La menor demora en pacientes que contactan con el 112 y servicios análogos ha sido demostrada en múltiples publicaciones previas(104,109,110,118,120,121,130,133,135,178). De manera excepcional, en el estudio realizado por Koksall et al. en Turquía esta relación no se ha podido replicar(115).

#### 2.4.3. Medio de transporte utilizado

A pesar de la fuerte relación del transporte en ambulancia medicalizada con la atención hospitalaria en las primeras tres horas, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en el análisis por regresión logística binaria. La razón para ello reside en el hecho de que más de dos tercios de los pacientes transportados por ambulancia medicalizada, lo fueron a partir de contactos con el 112, lo que claramente ha actuado como factor de confusión. De manera similar, aquellos estudios que tienen en cuenta el modo de contacto, como los grupos de Rosamond et al., Rossnagel et al. y Geffner et al., por lo general, coinciden con nuestras observaciones(104,127,133). A diferencia de estos, Mellon et al., Yang et al., Palomeras et al. o López-Hernández et al, sí han encontrado esta relación(91,129,131,180), si bien no han considerado la influencia de la activación de los sistemas de emergencias. Teniendo en cuenta estos datos, podemos afirmar que, más que el medio de transporte utilizado, lo que influye en la DP es contacto inicial con un tipo de contacto médico que permita el traslado en ambulancia

medicalizada. Por mayor probabilidad y menor demora, será recomendable que dicho contacto sea a través del 112 o servicios de similares características.

#### 2.4.4. Activación de código ictus.

La activación a nivel prehospitalario de sistemas de prenotificación como el CI han demostrado en los trabajos de Palomeras et al. Kim et al. y Baldereschi et al. permitir el traslado rápido de pacientes a centros con posibilidad de realizar terapias de reperfusión(131,136,197). En nuestro caso, tras ajustar por el TR y el tipo de contacto médico inicial, esta asociación no fue estadísticamente significativa a pesar de que en casi un tercio de los pacientes con DP menor o igual a 180 minutos se había activado previamente un CI extrahospitalario, cuando en el total de la muestra fueron poco más de un 15% los CI extrahospitalarios activados. En cualquier caso, aunque la relación entre código ictus y DP venga dada en su mayor parte por el TR y el primer contacto médico, consideramos importante incidir en esta medida, ya que no sólo puede dotar de mayor urgencia al transporte, sino que permite evitar el traslado a centros no capacitados para realizar terapias de reperfusión e iniciar en el destino una serie de mecanismos que permitirán optimizar los tiempos de tratamiento(64,98,192,198).

### 2.5. Variables clínicas relacionadas con el evento.

La mayor parte de nuestros pacientes, como era de esperar, sufrieron eventos isquémicos. Poco más de una décima parte fueron ictus hemorrágicos y los síntomas duraron menos de 24 horas en aproximadamente uno de cada cinco casos. El porcentaje para los AITs fue prácticamente el doble que la incidencia recogida por Brea et al. en 2011 en nuestro país, pero más parecida al 16,40% recogido en el estudio IBERICTUS(32,165). Estas desviaciones pueden deberse a la variabilidad con la que son diagnosticados y recogidos los eventos transitorios. Además, en el estudio IBERICTUS sólo se recogieron los primeros eventos. En cuanto al porcentaje de eventos hemorrágicos, fue muy similar al recogido en el estudio EPICES – el mayor registro español de pacientes con ictus con base hospitalaria –, en el que alcanzaron el 12,4%(199). En el estudio IBERICTUS, la etiología más frecuente fue la aterotrombótica, seguida – por orden – de la indeterminada, cardioembólica, lacunar e inhabitual. En el registro de Epidemiología del Ictus en

España (EPICES), la etiología aterotrombótica y cardioembólica fueron las más frecuentes con un 28,4% y un 26,2% de los ictus isquémicos respectivamente(32,199). En cambio, en nuestro caso fueron más frecuentes los cardioembólicos, por delante de los lacunares, indeterminados, aterotrombóticos – a los cuales casi dobló en frecuencia – e inhabituales. La razón más probable para ello reside en la edad de la muestra, dado que en nuestro centro los ictus son atendidos por neurólogos independientemente de la edad. Más de la mitad de nuestros pacientes eran mayores de 75 años y en ese rango de edad la FA supone la principal causa de ictus(200,201). Además, en el estudio EPICES se excluyeron los pacientes con AIT. Según el diagnóstico sindrómico, los resultados sí fueron muy similares al registro EPICES, con en torno al 40% de PACIs, 25% de LACIs, 20% de POCIs y 15% de TACIs(199).

#### 2.5.1. Severidad del evento

La severidad es uno de los principales determinantes de la DP, como lo confirma una amplia variedad de estudios al respecto, bien de manera objetiva (108,110,112,116,120,121,133,137), o percibida por el paciente y los testigos como en los estudios de Geffner et al y Mellor et al. (127,196). Los motivos para ello pueden ser varios. Una mayor severidad se ha relacionado con un menor TR en los trabajos de Inatomi et al. y Rosamond et al.(104,109). También Inatomi, junto a Jiang et al. y Olacoaga et al. relacionaron la gravedad con una mayor probabilidad de contactar con los servicios de emergencias extrahospitalarias(109,118,134). Ambos factores, por su parte, se encuentran asociados con una mayor probabilidad de recibir atención en las primeras horas, como se ha explicado previamente. En nuestro caso, podemos ver como la proporción de pacientes atendidos en las tres primeras horas va aumentando conforme mayor es puntuación en la NIHSS. La media para la NIHSS fue más del doble en los pacientes con una DP menor o igual a 3 horas que en los que llegaron más tarde. Así, en nuestro modelo multivariante, una NIHSS mayor de 10 va a multiplicar por 5 la probabilidad de una atención precoz.

#### 2.5.2. Eventos transitorios y DP.

Los pacientes que presentaron un AIT acudieron a nuestro centro con mayor frecuencia dentro de las tres primeras horas que aquellos que sufrieron un infarto

establecido, aunque el análisis bivariante no arrojó un resultado significativo. Sin embargo, en nuestro modelo multivariante, supuso una probabilidad más de dos veces mayor de llegar en las tres primeras horas. Otros estudios, como los de Geffner et al. y López-Hernández et al., realizados en nuestro país, o el de Rossnagel et al., muestran resultados similares(127,133,180).

### 2.5.3. Etiología del ictus

En este apartado, los distintos estudios sobre la DP aportan resultados diversos. Los datos apuntan tres opciones distintas. En primer lugar, Hagiwara et al., Palomeras et al. y Faiz et al. encontraron una menor demora en los pacientes con ictus cardioembólicos(15,131,202), aunque en algunos casos la diferencia desaparece tras ajustar por potenciales factores de confusión, como la severidad o el antecedente de FA. Ashraf et al., López-Hernández et al. y Addo et al., por su parte, señalan un menor retraso en los ictus hemorrágicos(108,126,180). Finalmente, León-Jiménez et al., asociaron los infartos lacunares a una menor probabilidad de recibir atención en las primeras horas(113). En cualquier caso, estos hallazgos parecen relacionados con la gravedad del cuadro – mayor por lo general en los hemorrágicos y cardioembólicos y menor en los lacunares – y a sus características de presentación(187), que conllevaría un tiempo de reacción menor y una probabilidad mayor de contactar con los servicios de emergencias(89,108,110,133).

### 2.5.4. Clasificación sindrómica (OCSP).

Como hemos comentado previamente, la clasificación OCSP es una clasificación sindrómica, por tanto, relacionada con los síntomas de presentación. Nuestro estudio refleja unos datos muy similares a trabajos previos en lo que se refiere a la proporción de pacientes en cada uno de los subgrupos resultantes(199). Han sido pocos los estudios que evalúan esta asociación. En el estudio de Palomeras et al. encontraron el triple de probabilidades de presentar una DP baja en aquellos pacientes que sufren un TACI(131). En nuestro estudio, como en el de Faiz et al., no hemos conseguido replicar este hallazgo(112). Este subtipo de la OCSP refleja una importante gravedad, lo que puede motivar estas diferencias, ya que mientras nuestro modelo multivariante y el de Faiz et al.(112) incluyen la



puntuación en escalas de severidad como factor relacionado con la DP, esta no va a estar incluida en el de Palomeras et al.(131).

#### 2.5.5. Otras variables clínicas

Se evaluó además la influencia de la localización del evento (hemisferio izquierdo, derecho o fosa posterior) en la DP. Se consideró la posibilidad de una asociación por la diferente expresividad clínica de cada territorio. Además, tanto las campañas de concienciación en medios de comunicación como las de formación en personal sanitario y parasanitario, suelen incluir pocos síntomas relativos a la afectación del territorio posterior(39,108,205,206). Así, el estudio de Palomeras et al. encontró una mayor proporción de pacientes con síntomas de fosa posterior entre los atendidos pasadas las tres primeras horas, aunque el resultado no fue significativo en el análisis multivariante(131). Este hecho ocurrió de manera similar en nuestro estudio. El análisis por regresión logística binaria no arrojó resultados significativos a pesar de que más del doble de pacientes con ictus de fosa posterior fueron atendidos pasadas las tres primeras horas que en las tres primeras.

En otros estudios sobre la DP se ha analizado el impacto de los síntomas (motores, sensitivos, afectación del habla, alteración de la marcha, vértigo, cefalea, pérdida de conciencia, crisis epilépticas, etc.) sobre la DP. Se han encontrado resultados muy variables, determinando según el estudio mayor probabilidad de ser atendidos en las primeras horas de manera indistinta en pacientes con disminución del nivel de conciencia en el caso de Derex et al.(107), síntomas motores en los de Palomeras et al. y Ashraf et al.(126,131), parálisis facial (nuevamente en el de Palomeras et al.)(131), afectación visual en el trabajo de León-Jiménez et al.(113) o incluso la práctica totalidad de los síntomas analizados, como ocurre en el estudio de Madsen et al.(120). Salvo en el caso de la pérdida de conciencia, más relacionado con la HSA– no evaluada en nuestro estudio –, casi nunca se han considerado predictores independientes de una atención precoz. Teniendo en cuenta lo anterior, decidimos no incluir en nuestro estudio el análisis de los síntomas en relación con la DP. Se consideró así que quedaban suficientemente reflejados en la localización, severidad y subtipo sindrómico.

### 3. DEMORA PREHOSPITALARIA Y PRONÓSTICO

Como ya ha sido demostrado con anterioridad en metaanálisis de los principales estudios con alteplase, la efectividad del mismo es mayor cuanto menor sea el intervalo que transcurre desde la instauración de los síntomas hasta su administración(77). Sin embargo, la proporción de pacientes con ictus a los que se les aplica un tratamiento de reperfusión es baja(80).

El impacto del retraso en recibir atención médica en pacientes con ictus independientemente del tratamiento realizado ha recibido poca atención hasta la fecha. Ya en 1995, Dávalos et al. demostraron en un estudio observacional que los pacientes que recibían atención neurológica especializada en las primeras 6 horas presentaban un mejor pronóstico funcional al alta y una menor duración de la hospitalización. Sin embargo, no se demostró influencia sobre el pronóstico según la DP(177). Una década más tarde, Qureshi et al. analizaron el impacto de la DP en distintos intervalos en el pronóstico funcional al alta, concluyendo que los pacientes que portan los infartos más severos acuden con más frecuencia en las primeras horas y, por este motivo, el pronóstico funcional era tanto peor cuanto menor era la DP. Sin embargo, no se realizó un ajuste por la severidad del cuadro(137). Naganuma et al. llevaron a cabo un extenso estudio multicéntrico en Japón, sobre el impacto de la DP en la situación funcional al alta, demostrando un mejor pronóstico en los pacientes con ictus isquémicos atendidos en las primeras tres horas, pero un peor pronóstico en el caso de los ictus hemorrágicos. Este último hallazgo fue atribuido al hecho de que pasadas las tres primeras horas, la probabilidad de presentar un resangrado disminuye considerablemente, siendo este un importante factor pronóstico(111). Finalmente, Denti et al. publicaron un trabajo en 2016 limitado a pacientes con ictus isquémico en los que no se había realizado fibrinólisis. En ellos apreciaron una menor mortalidad al cabo de un mes en los pacientes atendidos en las dos primeras horas. Al analizar por severidad, sólo se apreciaron diferencias en los ictus más severos(163).

Nuestros datos van más allá al demostrar un beneficio funcional de una atención hospitalaria precoz en el medio y largo plazo (3 y 12 meses respectivamente) para todo el conjunto de pacientes. El mayor peso de la fibrinólisis en el momento del alta y las limitaciones de la mRS para discriminar diferencias menores en los momentos cercanos al inicio(207) explicarían la ausencia

de asociación al alta (en nuestro caso la mediana para la estancia media es menor a 8 días). Si excluimos a los pacientes que sufrieron un AIT y a los fibrinolizados, la probabilidad de mantener una independencia funcional tanto al alta, como a los tres y doce meses, también fue mayor en los pacientes con una DP menor de 3 horas. La explicación más probable a este hallazgo sería el acceso más precoz a cuidados especializados. Este permitiría un mejor control de la presión arterial, la glucemia y el resto de parámetros precisos para el mantenimiento de la homeostasis. Asimismo, posibilitaría la prevención y el tratamiento precoz de las complicaciones potenciales(56,128,177). De hecho, los resultados obtenidos son muy similares a los encontrados por Dávalos et al. en 1995, cuando demostraron un riesgo relativo mayor de 5 para la probabilidad de obtener un pronóstico funcional desfavorable en aquellos pacientes que fueron atendidos por un neurólogo pasadas más de 6 horas tras el inicio de los síntomas(177).

En nuestro caso se ha realizado un ajuste por múltiples factores pronósticos conocidos para el ictus. De ellos, han demostrado asociación estadísticamente significativa de manera constante la severidad medida por la NIHSS, la funcionalidad previa cuantificada por la mRS y las complicaciones de tipo infeccioso durante el ingreso. La influencia de estos factores está ampliamente descrita en la literatura(139,209–210). Cuando se incluye a los pacientes con AITs y los fibrinolizados, la administración de alteplase (en el pronóstico al alta) y la remisión clínica en las primeras 24h, como era de esperar, también se relacionaron de manera significativa con una mayor probabilidad de independencia(77).

Otros factores que se asociaron con la funcionalidad y/o en la mortalidad en los distintos momentos evaluados fueron el control glucémico, la concentración sérica de ácido úrico y de triglicéridos, el sexo, el tabaquismo activo, la función renal y el estado nutricional evaluado según la concentración plasmática de albúmina. Estos hallazgos avalan los datos de estudios previos sobre factores pronósticos en ictus. Un deficiente control glucémico, no sólo en la fase aguda, sino también de manera crónica, ha demostrado ensombrecer el pronóstico de estos pacientes, como demuestran los trabajos de Luitse et al., Latttanzi et al. o Tanaka et al. (65,149,150). Del mismo modo, estudios prospectivos han demostrado un mejor pronóstico en pacientes con concentraciones más elevadas de ácido úrico o de triglicéridos. En el caso del ácido úrico, la causa residiría en la disminución del estrés oxidativo, lo que ha llevado incluso a realizar ensayos aleatorizados para

valorar su eficacia administrado en la fase aguda del ictus. Tal es el caso del ensayo URICO-ICTUS cuyos resultados fueron publicados por Chamorro et al. en 2014, (158,161). Existen, no obstante, también hallazgos en sentido contrario(159). Respecto a los triglicéridos, los hallazgos de trabajos como los de Ryu et al. y Pikija et al. en patología cerebrovascular parecen indicar que niveles bajos se asocian a mayor mortalidad y peor pronóstico, probablemente en relación con un peor estado nutricional previo(160,211). Un estado nutricional deficitario que en el estudio de Kimura et al. demostró su papel como factor pronóstico mediante la determinación aislada de albúmina, al igual que en nuestro caso. Rajeshwar et al. encontraron esta misma influencia del estado nutricional en el pronóstico, esta vez medida mediante la determinación de albúmina asociada a otros parámetros (índice de masa corporal, prealbúmina)(157,212). El tabaquismo activo, por su parte, también se ha asociado a un peor pronóstico funcional y mayor mortalidad(140). El peor pronóstico atribuido a las mujeres es puesto de manifiesto en los estudios de Jamieson, Appelros y Govindarajan. Este se considera en relación con la mayor edad de estas y con la mayor severidad de los infartos, además de las diferencias entre sexos en las percepciones y acceso al tratamiento ante los síntomas de ictus(213–215). Finalmente, una función renal alterada en la analítica de ingreso se ha asociado a un peor pronóstico funcional y mayor mortalidad en pacientes con ictus(216).

#### 4. LIMITACIONES

La principal limitación del presente estudio reside en el hecho de haberse realizado en un único centro, por lo que es posible que las conclusiones del mismo no sean aplicables en otras áreas geográficas.

Otra limitación importante es la ausencia de datos de los pacientes y los testigos del evento en relación con el conocimiento previo sobre el ictus y las percepciones respecto a los síntomas que presentaron. Se decidió prescindir de estos datos por varios motivos. En primer lugar, en la actualidad no existe en castellano una encuesta validada y disponible a tal efecto. Existe una encuesta validada en inglés, pero se desestimó la posibilidad de solicitar permisos y realizar el proceso de validación de la traducción al castellano. Consideramos además que las respuestas a dicha encuesta pueden verse influenciadas por la información

recibida del personal médico y paramédico implicado en la atención de los pacientes tanto a nivel extrahospitalario como intrahospitalario y por los tratamientos administrados, afectando tanto a la identificación de los síntomas como ictus y la percepción de severidad, como al conocimiento del ictus en sí. Por estos motivos y, ante lo limitado de los recursos humanos para el estudio, se decidió prescindir de esta información.

En relación con el análisis de la influencia de la DP en el pronóstico, el estudio carece de datos radiológicos sobre el volumen del infarto. Sin embargo, se incluyeron datos relacionados con este, como el subtipo sindrómico de ictus de la clasificación OCSF, la localización del mismo o la severidad del evento. Se prefirieron estos últimos por tratarse de un estudio sobre la DP, más relacionada con los síntomas iniciales que con la extensión final del infarto, que va a depender entre otros factores del manejo realizado en fase aguda.



## **VI - CONCLUSIONES**





1. Se ha comprobado que recibir una atención precoz – entendida como una llegada al hospital en las tres primeras horas desde la percepción de los síntomas – se relaciona con una mayor probabilidad de ser funcionalmente independiente a los tres meses de sufrir un ictus.
2. Con los datos obtenidos en nuestra muestra, podemos afirmar que, en nuestro medio, la mitad de los pacientes que sufren un ictus no reciben una atención precoz.
3. Se comprueba que los factores que se relacionan con una atención temprana al ictus en nuestro medio son poseer un mejor nivel educativo, tener una menor edad al inicio del evento, la severidad de los síntomas, la búsqueda de ayuda médica en los primeros 15 minutos, el antecedente personal de fibrilación auricular, el antecedente familiar de patología cerebrovascular, sufrir un AIT, consultar en primer lugar con el 112 y estar acompañado de un hijo en el momento del inicio.
4. Recibir una atención hospitalaria precoz se relacionó también con una mayor probabilidad de independencia funcional a los 12 meses y con una menor mortalidad a los 3 meses, pero no con una mayor probabilidad de independencia funcional al alta.



## **VII - BIBLIOGRAFÍA**



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Arboix A, Álvarez-sabín J, Soler L. Ictus . Clasificación y criterios diagnósticos. *Neurologia*. 1998;13(3):3–10.
2. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980;58(1):113–30.
3. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM, Royal S, Macleod UKM. *Stroke*. 2008;37(1):1612–23.
4. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, López Fernández JC, Martí-Fàbregas J, Nombela F, et al. Clinical practice guidelines in intracerebral haemorrhage. *Neurologia*. 2013;28(4):236–49.
5. Adams Jr H, Bendixen B, Keppelle L, Biller J, Love B, Gordon D, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
6. Wardlaw JM, Dennis MS, Lindley RI, Sellar RJ, Warlow CP. The validity of a simple clinical classification of acute ischaemic stroke. *J Neurol*. 1996;243(3):274–9.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan G a, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1–5.
8. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, De Marchis GM, et al. What is a minor stroke? *Stroke*. 2010;41(4):661–6.
9. An SJ, Kim TJ, Yoon B. Epidemiology , Risk Factors , and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage : An Update. *J Stroke*. 2017;19(1):3–10.
10. Sessa M. Intracerebral hemorrhage and hypertension. *Neurol Sci*. 2008;29(Suppl 2):S258–9.
11. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39(11):2993–6.
12. García-Rodríguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology*. 2013; 81:566-574.
13. Grysiewicz R, Gorelick PB. Incidence, mortality, and risk factors for oral anticoagulant-associated intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(10):2479–88.
14. Quinones-Hinojosa A, Gulati M, Singh V, Lawton MT. Spontaneous

- intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. *Neurosurg Focus*. 200;15(4):E3.
15. Hagiwara Y, Imai T, Yamada K, Sakurai K, Atsumi C, Tsuruoka A, et al. Impact of life and family background on delayed presentation to hospital in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(4):625–9.
  16. Yamada M. Brain hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(8):955–62.
  17. Heit JJ, Iv M, Wintermark M. Imaging of Intracranial Hemorrhage. *J Stroke*. 2017;19(1):11–27.
  18. Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Semin Neurol*. 2010;30(3):311–9.
  19. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Cerebral Arteriovenous Malformations: Evaluation and Management. *Sci World J*. 2014;2014:834931.
  20. Pellisé Guinjoan J, Ustrell Roig X, Marés Segura R. Etiologías. In: Martí - Vilalta J. *Enfermedades vasculares cerebrales*. 3ª Edición. Barcelona: Ediciones Mayo; 2012. p. 75–88.
  21. Pozzi M, Roccatagliata D, Sterzi R. Drug abuse and intracranial hemorrhage. *Neurol Sci*. 2008;29(Suppl. 2):S269–70.
  22. Alpsan MH, Bebek N, Ciftci FD, Coban O, Bahar S, Tuncay R. Intracerebral hemorrhage associated with sildenafil use: A case report. *J Neurol*. 2008;255(6):932–3.
  23. Abellán Alemán J, Ruilope Urioste LM, Leal Hernández M, Armario García P, Tiberio López G, Martell Claros N. Control of cardiovascular risk factors in patients with stroke attended in primary care in Spain. ICTUSCARE study. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(8):329–35.
  24. Bèjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):59–68.
  25. Elkind MS V. Epidemiology and risk factors. *Continuum (Minneap Minn)*. 2011;17:1213–32.
  26. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–95.
  27. Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2008;3(2):105–16.
  28. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS V, Rundek T, Wright CB, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: The northern Manhattan study. *Circulation*. 2005;111(10):1327–31.
  29. Traylor M, Farrall M, Holliday EG, Sudlow C, Hopewell JC, Cheng YC, et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE Collaboration): A meta-analysis of genome-wide

- association studies. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):951–62.
30. Chauhan G, Debette S. Genetic Risk Factors for Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Cardiol Rep. Current Cardiology Reports*; 2016;18(12).
  31. Acha O, Hernández JL, Penado S, Cano M, Riancho JA. Factores de riesgo e ictus en pacientes de diferentes edades. *Rev Clin Esp.* 2003;203(4):189–92.
  32. Díaz-Guzmán J, Egido J-A, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):272–81.
  33. Castillo J, Vivancos-Mora J. Hospital arrival times and delay before acute stroke patients receive neurological care. Analysis of a national multi-centre registry: EPICES registry (II). *Rev Neurol*; 2012;54(8):461–7.
  34. Tziomalos K, Spanou M, Bouziana SD, Papadopoulou M, Giampatzis V, Kostaki S, et al. Type 2 diabetes is associated with a worse functional outcome of ischemic stroke. *World J Diabetes.* 2014;5(6):939–44.
  35. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):380–6.
  36. Epstein KA, Viscoli CM, Spence JD, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Smoking cessation and outcome after stroke or TIA. *Neurology.* 2017;89(16):1723-1729.
  37. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016;388(10046):806–17.
  38. Albers GW, Bernstein RA, Brachmann J, Camm J, Easton JD, Fromm P, et al. Heart Rhythm Monitoring Strategies for Cryptogenic Stroke: 2015 Diagnostics and Monitoring Stroke Focus Group Report. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002944.
  39. Amano T, Yokota C, Sakamoto Y, Shigehatake Y, Inoue Y, Ishigami A, et al. Stroke Education Program of Act FAST for Junior High School Students and Their Parents. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;23(5):1–6.
  40. Wu Y, Chen T. An up-to-date review on cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(6):1301–6.
  41. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(6):483–95.
  42. Back T, Hemmen T, Schüler OG. Lesion evolution in cerebral ischemia. *J Neurol.* 2004;251(4):388–97.
  43. Heiss W-D. The ischemic penumbra: correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke. The Johann Jacob Wepfer award 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(4):307–20.
  44. Hankey GJ. Stroke. *Lancet.* 2016;6736(16):1–14.

45. Sonni S, Lioutas V-A, Selim MH. New avenues for treatment of intracranial hemorrhage. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(1):277.
46. Dowlatshahi D, Demchuk A, Flaherty M, Ali M, Lyden PL, Smith E. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage Relationship with patient outcomes. *Neurology*. 2011;76(5):1238–44.
47. WHO | The top 10 causes of death. Ginebra: World Health Organization; [acceso septiembre 2017]; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html#>
48. Rothwell PM, Coull a J, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366(9499):1773–83.
49. Mar J, Arrospide A, Begiristain JM, Larrañaga I, Elosegui E, Oliva-Moreno J. The impact of acquired brain damage in terms of epidemiology, economics and loss in quality of life. *BMC Neurol*. 2011;11(1):46.
50. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennet DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014; 383(9913):245-54.
51. Catalá-López F, Fernández de Larrea-Baz N, Morant-Ginestar C, Alvarez-Martín E, Díaz-Guzmán J, Gènova-Maleras R. The national burden of cerebrovascular diseases in Spain: A population-based study using disability-adjusted life years. *Med Clin*. 2015;144(8)353-9.
52. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Comitee and the ESO Wriiting Comitee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507.
53. Biller J, Love BB. Nihilism and stroke therapy. *Stroke*. 1991;22(9):1105–7.
54. Ragoschke-Schumm A, Walter S, Haass A, Balucani C, Lesmeister M, Nasreldein A, et al. Translation of the “time is brain” concept into clinical practice: Focus on prehospital stroke management. *Int J Stroke*. 2014;9(3):333–40.
55. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. *Stroke*. 2015;46:3020–35.
56. Alonso de Leciñana M, Egido J a, Casado I, Ribó M, Dávalos a, Masjuan J, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. 2014;29(2):102–22.
57. Egido JA, Alonso de Leciñana M, Martínez Vila E, Díez Tejedor E. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. En: Díez Tejedor, E. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 97-132.
58. López fernández JC, Masjuan Vallejo J, Arenillas Lara J, Blanco González



- M, Botia paniagua E, Casado Naranjo I, et al. Análisis de los recursos asistenciales para el ictus en España en 2012: ¿beneficios de la Estrategia del Ictus del Sistema Nacional de Salud? *Neurologia*. 2014;29:387-96.
59. Norrving B. The implementation of the Helsingborg Declaration on Stroke Management. *Ital J Neurol Sci*. 1998;19:S32-4.
60. Te Ao BJ, Brown PM, Feigin VL, Anderson CS. Are stroke units cost effective? Evidence from a New Zealand stroke incidence and population-based study. *Int J Stroke*. 2012;7(8):623-30.
61. Chan DKY, Cordato D, O'Rourke F, Chan DL, Pollack M, Middleton S, et al. Comprehensive stroke units: A review of comparative evidence and experience. *Int J Stroke*. 2013;8(4):260-4.
62. Para vencer el ictus todos contamos. ¡Detectarlo a tiempo es vital!. Barcelona: Sociedad Española de Neurología; [acceso septiembre 2017]; Disponible en: [www.sen-ictus.es/donde-acudir#](http://www.sen-ictus.es/donde-acudir#)
63. McManus M, Liebeskind DS. Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke. *J Clin Neurol*. 2016;12(2):137-46.
64. 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.
65. Luitse MJA, Velthuis BK, Kappelle LJ. Chronic hyperglycemia is related to poor functional outcome after acute ischemic stroke. 2017;2:180-186.
66. Mankovsky BN, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20:268-87.
67. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: A registry and systematic review. *Stroke*. 2013;44(7):1915-23.
68. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Homeostasis as basis of acute stroke treatment: stroke units are the key. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(suppl 2):129-34.
69. Den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HMA, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):434-40.
70. Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC, Dippel DW. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1469-493X (Electronic)):CD001247.
71. Rowat AM, Dennis MS, Wardlaw JM. Hypoxaemia in acute stroke is frequent and worsens outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(3):166-72.
72. Ferdinand P, Roffe C. Hypoxia after stroke: a review of experimental and clinical evidence. *Exp Transl Stroke Med* [Internet]. BioMed Central;

- 2016;8(1):9.
73. Luft AR, Kesselring J. Critique of A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Stroke*. 2016;47(1):291–2.
  74. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Sc B, Campbell B, Chung K, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1099–107.
  75. Von Kummer R, Mori E, Truelsen T, Jensen JKS, Grønning BA, Fiebach JB, et al. Desmoteplase 3 to 9 Hours After Major Artery Occlusion Stroke: The DIAS-4 Trial (Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2016;47(12):2880–7.
  76. Wardlaw JM, Del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *ACP J Club*. 2002;136(2):50.
  77. 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(9727):1695–703.
  78. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 2012;379(9834):2364–72.
  79. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768–74.
  80. Abilleira S, Lucente G, Ribera a, Permanyer-Miralda G, Gallofré M. Patient-related features associated with a delay in seeking care after stroke. *Eur J Neurol*. 2011;18(6):850–6.
  81. Hoffmeister L, Lavados PM, Mar J, Comas M, Arrospide A, Castells X. Minimum intravenous thrombolysis utilization rates in acute ischemic stroke to achieve population effects on disability: A discrete-event simulation model. *J Neurol Sci*. 2016;365:59–64.
  82. Phan K, Zhao DF, Phan S, Huo YR, Mobbs RJ, Rao PJ, et al. Endovascular therapy including thrombectomy for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Neurosci*. 2016;29:38–45.
  83. Goyal M, Menon BK, Zwam WH Van, 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. 2016;6736(16):1–9.
  84. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11-20.

85. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke for the ESCAPE Trial Investigators\*. *N Engl J Med.* 2015;372:1019–30.
86. 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):1–11.
87. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285–95.
88. Campbell BC V, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372:1009–18.
89. Derex L. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173(3):106-113.
90. Chen C, Ding D, Starke RM, Crowley RW, Liu KC, Southerland AM, et al. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology.* 2015;85(22):1980-90.
91. Mellon L, Hickey A, Doyle F, Dolan E, Williams D. Can a media campaign change health service use in a population with stroke symptoms? Examination of the first Irish stroke awareness campaign. *Emerg Med J.* 2014;31:536-540.
92. Fussman C, Rafferty AP, Lyon-Callo S, Morgenstern LB, Reeves MJ. Lack of association between stroke symptom knowledge and intent to call 911: a population-based survey. *Stroke.* 2010;41(7):1501–7.
93. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H. The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke.* 2007;38(10):2765–70.
94. Morales-ortiz A, Amorín M, Fages EM, Moreno-escribano A, Villaverde-gonzález R, Martínez-navarro ML, et al. Utilización del sistema de emergencias extrahospitalario en el tratamiento del ictus agudo en la región de Murcia . Posible repercusión en la asistencia sanitaria urgente del ictus. *Neurologia.* 2006;42(2):68–72.
95. Kendall J, Dutta D, Brown E. Reducing delay to stroke thrombolysis--lessons learnt from the Stroke 90 Project. *Emerg Med J.* 2015;32:100-104.
96. Palazón-Cabanes B, López-Picazo Ferrer JJ, Morales-Ortiz A, Tomás-García N. Identificación de los factores condicionantes de tiempos e indicadores de calidad en la atención intrahospitalaria al ictus agudo. *Rev Neurol.* 2016;62(4):157–64.
97. Kim SK, Lee SY, Bae HJ, Lee YS, Kim SY, Kang MJ, et al. Pre-hospital notification reduced the door-to-needle time for iv t-PA in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2009;16(12):1331–5.
98. Meretoja A. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke

- thrombolysis. *Neurology*. 2012;79(4):306-13.
99. Threlkeld ZD, Kozak B, McCoy D, Cole S, Martin C, Singh V. Collaborative Interventions Reduce Time-to-Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in a Public Safety Net Hospital. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(7):1500-5.
  100. Alberts MJ, Perry A, Dawson D V., Bertels C. Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke*. 1992;23(3):352-6.
  101. Alberts MJ, Bertels C, Dawson D V. An analysis of time of presentation after stroke. *JAMA*. 1990;263(1):65-8.
  102. Barsan WG, Brott TG, Olinger CP, Adams HPJ, Haley ECJ, Levy DE. Identification and entry of the patient with acute cerebral infarction. *Ann Emerg Med*. 1988;17(11):1192-5.
  103. Feldmann E, Gordon N, Brooks JM, Brass LM, Fayad PB, Sawaya KL, et al. Factors Associated With Early Presentation of Acute Stroke. *Stroke*. 1993;24(12):1805-10.
  104. Rosamond WD, Gorton R a, Hinn a R, Hohenhaus SM, Morris DL. Rapid response to stroke symptoms: the Delay in Accessing Stroke Healthcare (DASH) study. *Acad Emerg Med*. 1998;5(1):45-51.
  105. Williams JE, Rosamond WD, Morris DL. Stroke symptom attribution and time to emergency department arrival: the delay in accessing stroke healthcare study. *Acad Emerg Med*. 2000;7(1):93-6.
  106. Evenson KR, Foraker RE, Morris DL, Rosamond WD. A comprehensive review of prehospital and in-hospital delay times in acute stroke care. *Int J Stroke*. 2009;4(3):187-99.
  107. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P. Factors Influencing Early Admission in a French Stroke Unit. *Stroke*. 2002;33(1):153-9.
  108. Addo J, Ayis S, Leon J, Rudd AG, McKeivitt C, Wolfe CD a. Delay in presentation after an acute stroke in a multiethnic population in South London: the South London Stroke Register. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e001685.
  109. Inatomi Y, Yonehara T, Hashimoto Y, Hirano T, Uchino M. Pre-hospital delay in the use of intravenous rt-PA for acute ischemic stroke in Japan. *J Neurol Sci*. 2008;270(1-2):127-32.
  110. Maestroni a, Mandelli C, Manganaro D, Zecca B, Rossi P, Monzani V, et al. Factors influencing delay in presentation for acute stroke in an emergency department in Milan, Italy. *Emerg Med J*. 2008;25(6):340-5.
  111. Naganuma M, Toyoda K, Nonogi H, Yokota C, Koga M, Yokoyama H, et al. Early hospital arrival improves outcome at discharge in ischemic but not hemorrhagic stroke: A prospective multicenter study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(1):33-8.

112. Faiz KW, Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Prehospital delay in acute stroke and TIA. *Emerg Med J*. 2013;30(8):669–74.
113. León-Jiménez C, Ruiz-Sandoval J, Chiquete E, Vega-Arroyo M, Arauz A, Murillo-Bonilla L, et al. Tiempo de llegada hospitalaria y pronóstico funcional después de un infarto cerebral: resultados del estudio PREMIER. *Neurología*. 2014;29(4):200–9.
114. Gargano JW, Wehner S, Reeves MJ. Presenting Symptoms and Onset-to-Arrival Time in Patients With Acute Stroke and Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;20(6):494-502.
115. Koksal EK, Gazioglu S, Boz C, Can G, Alioglu Z. Factors associated with early hospital arrival in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci*. 2014;(10):1567-72.
116. Conde-Sendín MÁ, Aladro Y, Amela-Peris R. Análisis de la demora prehospitalaria en la asistencia al ictus. *Rev Neurol*. 2005;41(6):321–6.
117. Puolakka T, Väyrynen T, Häppölä O, Soinne L, Kuisma M, Lindsberg PJ. Sequential analysis of pretreatment delays in stroke thrombolysis. *Acad Emerg Med*. 2010;17(9):965–9.
118. Olascoaga Arrate A, Freijo Guerrero MM, Fernández Maiztegi C, Azkune Calle I, Silvariño Fernández R, Fernández Rodríguez M, et al. Utilización de transporte sanitario urgente por los pacientes con ictus isquémico e impacto en los tiempos de atención. *Neurología*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.11.004>.
119. Nishijima H, Kon T, Ueno T, Haga R, Yamazaki K, Yagihashi K, et al. Effect of educational television commercial on pre-hospital delay in patients with ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2016;37(1):105–9.
120. Madsen TE, Sucharew H, Katz B, Alwell KA, Moomaw CJ, Kissela BM, et al. Gender and Time to Arrival among Ischemic Stroke Patients in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(3):504–10.
121. Song D, Tanaka E, Lee K, Sato S, Koga M, Kim YD, et al. Factors Associated With the Hospital Arrival Time in Patients With Ischemic Stroke in Korea. *J Stroke*. 2015;17(2):159–67.
122. Advani R, Naess H, Kurz M. Mass media intervention in western Norway aimed at improving public recognition of stroke, emergency response, and acute treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(6):1467–72.
123. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F. Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke*. 2007;38(7):2115–22.
124. Mellon L, Doyle F, Rohde D, Williams D, Hickey A. Stroke warning campaigns: delivering better patient outcomes? A systematic review. *Patient Relat Outcome Meas*. 2015;6:61–73.
125. Yperzeele L, Van Hooff RJ, De Smedt A, Valenzuela Espinoza A, Van de Casseye R, Hubloue I, et al. Prehospital Stroke Care: Limitations of Current

- Interventions and Focus on New Developments. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(1):1–9.
126. Ashraf V V, Maneesh R, Praveenkumar K, Saifudheen A, Girija S. Factors delaying hospital arrival of patients with acute stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18:162–6.
  127. Geffner D, Soriano C, Pérez T, Vilar C, Rodríguez D. Delay in seeking treatment by patients with stroke: who decides, where they go, and how long it takes. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(1):21–5.
  128. De La Ossa NP, Sánchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millán M, Arenillas JF, Dorado L, et al. Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 2008;70(15):1238–43.
  129. Yang H, Zhang J, Xie J, Yang C, Dong X, Gong Y, et al. Factors influencing pre-hospital delay among acute ischemic stroke patients in the midlands of China. *Int J Cardiol*.; 2014;172(2):533–4.
  130. Kim HJ, Ahn JH, Kim SH, Hong ES. Factors associated with prehospital delay for acute stroke in Ulsan, Korea. *J Emerg Med*. 2011;41(1):59–63.
  131. Palomeras E, Fossas P, Quintana M, Monteis R, Sebastián M, Fábregas C, et al. Emergency perception and other variables associated with extra-hospital delay in stroke patients in the Maresme region (Spain). *Eur J Neurol*. 2008;15(4):329–35.
  132. Jiang B, Ru X, Sun H, Liu H, Sun D, Liu Y, et al. Pre-hospital delay and its associated factors in first-ever stroke registered in communities from three cities in China. *Sci Rep*. 2016;6:29795.
  133. Rossnagel K, Jungehülsing GJ, Nolte CH, Müller-Nordhorn J, Roll S, Wegscheider K, et al. Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. *Ann Emerg Med*. 2004;44(5):476–83.
  134. Gache K, Couralet M, Nitenberg G, Leleu H, Minvielle E. The role of calling EMS versus using private transportation in improving the management of stroke in France. *Prehospital Emerg Care*. 2013;17(2):217–22.
  135. Desseigne N, Akharzouz D, Varvat J, Cheynet M, Pouzet V, Marjollet O, et al. Quels sont les facteurs influençant les délais d'admission des patients arrivant aux urgences pour une suspicion d'accident vasculaire cérébral. *Press Medicale*. 2012;41(11):e525–33.
  136. Baldereschi M, Di A, Lucente G. Relevance of Prehospital Stroke Code Activation for Acute Treatment Measures in Stroke Care : A Review. 2012;34:182–90.
  137. Qureshi AI, Kirmani JF, Sayed MA, Safdar A, Ahmed S, Ferguson R, et al. Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke. *Neurology*. 2005;64(12):2115–20.
  138. O'Donnell MJ, Fang J, D'Uva C, Saposnik G, Gould L, McGrath E, et al. The PLAN Score. A bedside prediction rule for death and severe disability following acute ischemic stroke. *Arch Inter Med*. 2012;172(20):1548–56.

139. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, Hall R, O'Donnell M, Raptis S, et al. IScore: A risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation*. 2011;123(7):739–49.
140. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Predictors of early and late case-fatality in a nationwide danish study of 26 818 patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(10):2806–12.
141. Ntaios G, Faouzi M, Ferrari, J Lang W, Vemmos K, Michel P. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. *Neurology*. 2012;78(2):1916–22.
142. Counsell C, Dennis M, Mcdowall M, Warlow C. Development and Validation of New Prognostic Models. *Stroke*. 2002;33:1041–7.
143. Muscari A, Puddu GM, Santoro N, Zoli M. A simple scoring system for outcome prediction of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(5):334–42.
144. Smith EE, Shobha N, Dai D, Olson DM, Reeves MJ, Saver JL, et al. Risk score for in-hospital ischemic stroke mortality derived and validated within the get with the guidelines-stroke program. *Circulation*. 2010;122(15):1496–504.
145. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A. Initial Lesion Volume Is an Independent Predictor of Clinical Stroke Outcome at Day 90 An Analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive ( VISTA ) Database. *Stroke*. 2012;43:1266–72.
146. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo ÉCS, Singhal AB, et al. Prognosis of Untreated Strokes Due to Anterior Circulation Proximal Intracranial Arterial Occlusions Detected by Use of Computed Tomography Angiography. *JAMA Neurol*. 2014;71(2):151–7.
147. Arsava EM, Lu J, Smith EE. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology*. 2009;72:1403-10.
148. Ryu W, Woo S, Schellingerhout D, Jang MU, Park K, Hong K, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes. *Brain*. 2017;140(1):158-170.
149. Lattanzi S, Bartolini M, Provinciali L. Glycosylated Hemoglobin and Functional Outcome after Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;7:1786-91.
150. Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka Y. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2013;332:45–50.
151. Saposnik G, Kapral MK, Cote R, Rochon PA, Wang J, Raptis S, et al. Is pre-existing dementia an independent predictor of outcome after stroke ? A propensity score-matched analysis. *J Neurol*. 2012;259:2366–75.
152. Mcgrath ER, Kapral MK, Eikelboom JW, Canavan M, Donnell MJO. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic

- stroke. *Neurology*. 2013;81:825-32.
153. Brammas A, Stina J, Ulvenstam A, Mooe T. Mortality After Ischemic Stroke in Patients With Acute Predictors and Trends Over Time in Sweden. *Stroke*. 2013;44:3050–5.
  154. Milionis H, Papavasileiou V, Eskandari A, Ambrogio-remillard SD, Ntaios G, Michel P. Anemia on admission predicts short- and long-term outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015;10(2):224-30.
  155. Sico JJ, Concato J, Wells CK, Lo AC, Nadeau SE, Williams LS, et al. Anemia is Associated with Poor Outcomes in Patients with Less Severe Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(3):271–8.
  156. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, Merzeliak O, Toashi M, Orion D, et al. Chronic Kidney Disease and Clinical Outcome in Patients With Acute Stroke. *Stroke*. 2009;40:1296–303.
  157. Kimura Y, Yamada M, Itagaki A, Tanaka N, Muroh Y. Combination of Low Body Mass Index and Low Serum Albumin Level Leads to Poor Functional Recovery in Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(2):448-453.
  158. Wu H, Jia Q, Liu G, Liu L, Pu Y, Zhao X, et al. Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients, but not in cerebral hemorrhage patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(3):469–75.
  159. Chiquete E, Luis LR, Antonio MM. Serum Uric Acid and Outcome after Acute Ischemic Stroke : PREMIER Study. *Cerebrovasc Dis*. 2013;75:168-74.
  160. Pikiša S, Trkulja V, Juvan L, Ivanec M, Dukši D. Higher on-admission serum triglycerides predict less severe disability and lower all-cause mortality after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):15–24.
  161. Amaro S, Cánovas D, Castellanos M, Gállego J, Martí-Fèbregas J, Segura T, et al. The URICO-ICTUS study, a phase 3 study of combined treatment with uric acid and rtPA administered intravenously in acute ischaemic stroke patients within the first 4'5 h of onset of symptoms. *Int J Stroke*. 2010;5(4):325–8.
  162. Chamorro Á, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-Fábregas J, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): A randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):453–60.
  163. Denti L, Artoni A, Scoditti U, Gatti E, Bussolati C, Ceda GP. Pre-hospital Delay as Determinant of Ischemic Stroke Outcome in an Italian Cohort of Patients Not Receiving Thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(6):1458-66.
  164. Defunciones según la causa de muerte. Año 2012. Madrid: Instituto Nacional de Estadística (España); [acceso septiembre 2017]; Disponible en: <http://www.goo.gl/mXxip3>.
  165. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa À. Epidemiología de la



- enfermedad vascular cerebral en España. *Clin Invest Arter*. 2013;25(5):211–7.
166. Bernal Delgado E. Atlas de Variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud. *VPM*. 2013;5(1):383–418.
  167. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2015. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; [acceso octubre 2017]; Disponible en: <http://goo.gl/tQMBDw>.
  168. Defunciones según la causa de muerte 2015. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; [acceso octubre 2017]; Disponible en: <http://goo.gl/dPSRxn>.
  169. Defunciones por comunidades y ciudades autónomas. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2015; [acceso septiembre 2017]; Disponible en: <http://goo.gl/qJJwQZ>.
  170. Alvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Mar J, Gonzalez-Rojas N, et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *Eur J Heal Econ*. 2017;18(4):449–58.
  171. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Stroke care in Spain. What do we have? What do we need? *Neurologia*. 2011;26(8):445–8.
  172. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas J, Calleja S, Castillo J, Dávalos A, et al. Plan de asistencia sanitaria al ICTUS II. 2010. *Neurologia*. 2011;26(7):383–96.
  173. Unidades asistenciales en el área de neurociencias. Estándares y recomendaciones de calidad. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013; [acceso septiembre 2017]; Disponible en <http://goo.gl/8fM42w>.
  174. Sescam. Código Ictus Castilla La Mancha. Toledo: Servicio de Salud de Catilla - La Mancha; [acceso septiembre 2017]; Disponible en: <http://goo.gl/3UYuae>.
  175. Del Saz Saucedo S, Ortega León T, Rueda Medina I, Navarro Muñoz S, Recio Bermejo M, García Ruiz R, et al. Análisis de los códigos ictus atendidos en el Hospital La Mancha Centro. *Neurologia*. 2010;25:142–3.
  176. Singer OC, Hamann GF, Misselwitz B, Steinmetz H, Foerch C. Time trends in systemic thrombolysis in a large hospital-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:316–21.
  177. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E. Delay in neurological attention and stroke outcome. Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. *Stroke*. 1995;26(12):2233–7.
  178. Vidale S, Beghi E, Gerardi F, De Piazza C, Proserpio S, Arnaboldi M, et al. Time to hospital admission and start of treatment in patients with ischemic stroke in northern Italy and predictors of delay. *Eur Neurol*. 2013;70(5–6):349–55.
  179. Chen C-H, Huang P, Yang Y-H, Liu C-K, Lin T-J, Lin R-T. Pre-hospital and In-hospital Delays After Onset of Acute Ischemic Stroke – A Hospital-

- based Study in Southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2007;23(11):552–9.
180. López-Hernández N, García-Escrivá A, Sánchez-Payá J, Llorens-Soriano P, Álvarez-Saúco M, Pampliega-Pérez A, et al. Retraso extrahospitalario e intrahospitalario en el tratamiento del ictus. *Rev Neurol*. 2005;40(9):531–6.
  181. Kim YS, Park S-S, Bae H-J, Cho A-H, Cho Y-J, Han M-K, et al. Stroke awareness decreases prehospital delay after acute ischemic stroke in Korea. *BMC Neurol*. BioMed Central Ltd; 2011;11(1):2.
  182. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D. Perceptual , Social , and Behavioral Factors Associated With Delays in Seeking Medical Care in Patients With Symptoms of Acute Stroke. *Stroke*. 2006;37(5):1248–53.
  183. Foerch C, Misselwitz B, Humpich M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T, Sitzer M. Sex disparity in the access of elderly patients to acute stroke care. *Stroke*. 2007;38(7):2123–6.
  184. De Ridder I, Dirks M, Niessen L, Dippel D. Unequal access to treatment with intravenous alteplase for women with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(9):2610–2.
  185. Nagaraja N, Bhattacharya P, Mada F, Salowich-Palm L, Hinton S, Millis S, et al. Gender based differences in acute stroke care in Michigan hospitals. *J Neurol Sci*. 2012;314(1–2):88–91.
  186. Miller JB, Heitsch L, Siket MS, Schrock JW, Wira CR, Lewandowski C, et al. The Emergency Medicine Debate on tPA for Stroke: What Is Best for Our Patients? Efficacy in the First Three Hours. *Acad Emerg Med*. 2015;22(7):852–55.
  187. Kleindorfer DO, Lindsell CJ, Broderick JP, Flaherty ML, Woo D, Ewing I, et al. Community socioeconomic status and prehospital times in acute stroke and transient ischemic attack: Do poorer patients have longer delays from 911 call to the emergency department? *Stroke*. 2006;37(6):1508–13.
  188. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761–75.
  189. Pancioli A, Broderick J, Kothari R, Brott T, Tuchfarber A, Miller R, et al. Public Perception of Stroke Warning Signs and Knowledge of Potential Risk Factors. *JAMA*. 1998;279(16):1288–92.
  190. Gupta A, Thomas P. Knowledge of stroke symptoms and risk factors among at-risk elderly patients in the UK. *Int J Clin Pract*. 2002;56(9):634–7.
  191. Wang G, Liu G, Zhang R, Ji R, Gao B, Wang Y, et al. Evaluation of off-hour emergency care in acute ischemic stroke: Results from the China national stroke registry. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138046.
  192. Bae HJ, Kim DH, Yoo NT, Choi JH, Huh JT, Cha JK, et al. Prehospital notification from the emergency medical service reduces the transfer and intra-hospital processing times for acute stroke patients. *J Clin Neurol*.

- 2010;6(3):138–42.
193. Wester P, Radberg J, Lundgren B, Peltonen M. Factors Associated With Delayed Admission to Hospital and In-Hospital Delays in Acute Stroke and TIA : A Prospective, Multicenter Study. *Stroke*. 1999;30(1):40–8.
  194. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Murakami Y, Ichikawa M, Sugihara H, et al. Stroke case fatality shows seasonal variation regardless of risk factor status in a Japanese population: 15-year results from the Takashima Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2009;32(1):53–60.
  195. Kumar N, Venkatraman A, Garg N. Seasonality in acute ischemic stroke related hospitalizations and case fatality rate in the United States. *Int J Cardiol*. 2015;195:134–5.
  196. Mellor RM, Bailey S, Sheppard J, Carr P, Quinn T, Boyal A, et al. Decisions and delays within stroke patients' route to the hospital: A qualitative study. *Ann Emerg Med*. 2015;65(3):279–287.
  197. Kim D, Nah H, Park H, Choi J, Kang M, Huh J. Impact of Prehospital Intervention on Delay Time to Thrombolytic Therapy in a Stroke Center with a Systemized Stroke Code Program. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(7):1665–70.
  198. Thortveit ET, Bøe MG, Ljøstad U, Mygland Å, Tveiten a. Organizational changes aiming to reduce iv tPA door-to-needle time. *Acta Neurol Scand*. 2013;(14):248–52.
  199. Arias-Rivas S, Vivancos-Mora J, Castillo J. Epidemiología de los subtipos de ictus en pacientes hospitalizados atendidos por neurólogos: Resultados del registro EPICES (I). *Rev Neurol*. 2012;54(1):385–93.
  200. Weir NU. An update on cardioembolic stroke. 2008;(Mi).
  201. Armario P, Pinto X, Soler C, Cardona P. Prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico. *Clin Investig arterioscler*. 2015;27(6):287–300.
  202. Faiz KW, Sundseth A, Thommessen B, Ronning OM. Factors related to decision delay in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(3):534–9.
  203. O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic Stroke. *Continuum (Mineapp Minn)*. 2017;23(1):111–32.
  204. Kim JY, Bae H-J. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke*. 2017;19(1):28–39.
  205. O'Brien W, Crimmins D, Donaldson W, Risti R, Clarke T a., Whyte S, et al. FASTER (Face, Arm, Speech, Time, Emergency Response): Experience of Central Coast Stroke Services implementation of a pre-hospital notification system for expedient management of acute stroke. *J Clin Neurosci*. 2012;19(2):241–5.
  206. Dombrowski SU, White M, Mackintosh JE, Gellert P, Araujo-Soares V, Thomson RG, et al. The stroke "Act FAST" campaign: Remembered but not understood? *Int J Stroke*. 2014;

207. Carod-Artal FJ. Escalas específicas para la evaluación de la calidad de vida en el ictus. *Rev Neurol.* 2004;39(11):1052–62.
208. Koennecke H-C, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology.* 2011;77(10):965–72.
209. Censori B, Camerlingo M, Casto L, Ferraro B, Gazzaniga GC, Cesana B, et al. Prognostic Factors in 1St-Ever Stroke in the Carotid-Artery Territory Seen Within 6 Hours After Onset. *Stroke.* 1993;24(4):532–5.
210. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Consoli D, Wolfe CDA, et al. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke . Data from a multicenter multinational hospital-based registry . The European Community Stroke Project. *J Neurol Sci.* 2006;244:143–50.
211. Ryu W-S, Lee S-H, Kim CK, Kim BJ, Yoon B-W. Effects of low serum triglyceride on stroke mortality: a prospective follow-up study. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):299–304.
212. Rajeshwar K, Sc M, Sc AJM, Ph D, Sc AMM, Phil M, et al. Serum albumin levels in ischemic stroke and its subtypes : Correlation with clinical outcome. *Nutrition.* 2013;29(6):872–5.
213. Jamieson DG, Skliut M. Stroke in Women: What is different. *Curr Atheroscler Rep.* 2010;12(4):236–43.
214. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. A review on sex differences in stroke treatment and outcome. *Acta Neurol Scand.* 2010;121(6):359–69.
215. Govindarajan P, Friedman BT, Delgadillo JQ, Ghilarducci D, Cook LJ, Grimes B, et al. Race and sex disparities in prehospital recognition of acute stroke. *Acad Emerg Med.* 2015;22(3):264–72.
216. Rowat A, Graham C, Dennis M. Renal dysfunction in stroke patients: a hospital-based cohort study and systematic review. *Int J Stroke.* 2014; 9(5):633-39.

# **ANEXOS**



---

**ANEXO 1**  
**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**



**DEMORA PREHOSPITALARIA EN ICTUS. FACTORES  
RELACIONADOS CON LA ATENCIÓN PRECOZ Y  
PRONÓSTICO FUNCIONAL.**

---

**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

CÓDIGO DE PACIENTE: **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Mayor de 14 años	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Valorado por Neurología en Urgencias	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Otorga consentimiento informado	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Ictus intrahospitalario	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Ictus previo en el periodo del estudio	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Hemorragia subaracnoidea	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Información no fiable sobre el periodo prehospitalario	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Diagnóstico final distinto de ictus	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No



## VISITA INICIAL

CÓDIGO DE PACIENTE:

--	--	--

## VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

<b>Fecha</b>	<b>Sexo</b>	Hombre <input type="checkbox"/>
<b>Nacimiento:</b> _____		Mujer <input type="checkbox"/>

<b>Situación sociofamiliar</b>	<input type="checkbox"/> Vive solo	<b>Nivel educativo</b>	<input type="checkbox"/> Analfabeto
	<input type="checkbox"/> Vive con pareja		<input type="checkbox"/> Lectoescritura básica
	<input type="checkbox"/> Vive con otro familiar		<input type="checkbox"/> Estudios Primarios
	<input type="checkbox"/> Institucionalizado		<input type="checkbox"/> Estudios Secundarios
			<input type="checkbox"/> Estudios superiores

<b>Estado civil</b>	<input type="checkbox"/> Soltero	<input type="checkbox"/> Separado / Divorciado
	<input type="checkbox"/> Casado	<input type="checkbox"/> Viudo

Población de residencia: \_\_\_\_\_

## VARIABLES CIRCUNSTANCIALES

<b>Fecha de inicio:</b> _____	<input type="checkbox"/> Laborable	<b>Estación del año</b>	<input type="checkbox"/> Primavera	<input type="checkbox"/> Verano
	<input type="checkbox"/> No laborable		<input type="checkbox"/> Otoño	<input type="checkbox"/> Invierno

<b>Hora de inicio:</b> _____	<input type="checkbox"/> 8-22:00	<b>Momento de inicio</b>	<input type="checkbox"/> Conocido
	<input type="checkbox"/> 22:01-7:59		<input type="checkbox"/> Despertar
			<input type="checkbox"/> No identificable

<b>Lugar de inicio</b>	<input type="checkbox"/> Domicilio	<b>Testigo del evento</b>	<input type="checkbox"/> Pareja
	<input type="checkbox"/> Lugar Público		<input type="checkbox"/> Hijo
			<input type="checkbox"/> Otro acompañante
			<input type="checkbox"/> Solo

Población de inicio: \_\_\_\_\_

## VISITA INICIAL

CÓDIGO DE PACIENTE:

--	--	--

## VARIABLES DE RESPUESTA Y ASISTENCIALES:

Hora decisión:

\_\_\_\_\_

Tiempo de reacción:

\_\_\_\_\_

 ≤ 15 min > 15 minHora llegada  
al hospitalDemora  
Prehospitalaria: \_\_\_\_\_ ≤ 180 min > 180 minPrimer  
contacto

- 112
- Urgencias Primaria
- Urgencias Hospital
- Atención Primaria
- Otros

Medio Transporte

- Propio
- Ambulancia  
Convencional
- Ambulancia  
Medicalizada

Código ictus

- No
- Extrahospitalario
- Intrahospitalario

Fibrinólisis

- Sí
- No

## SITUACIÓN PREMÓRBIDA

mRS previa : \_\_\_\_\_

Factores de  
Riesgo

- HTA
- Diabetes
- Dislipemia
- Tabaquismo  
Activo

- Consumo  
excesivo de alcohol
- Ictus / AIT previo
- Fibrilación  
Auricular
- Cardiopatía  
isquémica
- Insuficiencia  
cardiaca

- Antecedentes  
familiares de ictus /  
AIT
- Enfermedad  
Arterial periférica
- Obesidad
- Sedentarismo

Otros Antecedentes

- Demencia
- Cáncer
- Dependencia

## VISITA INICIAL

CÓDIGO DE PACIENTE:

--	--	--

<b>Tratamientos</b> <input type="checkbox"/> AntiHTA (nº): ____  <b>Tratamientos</b> <input type="checkbox"/> AntiHTA (nº): ____	<input type="checkbox"/> Antidiabéticos  <input type="checkbox"/> Antiagregación  <input type="checkbox"/> Anticoagulación	<input type="checkbox"/> Insulina <input type="checkbox"/> ADOs (nº): ____  <input type="checkbox"/> AAS <input type="checkbox"/> Clopidogrel <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> Doble  <input type="checkbox"/> Acenocumarol <input type="checkbox"/> NACO
--	--	---

## EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

<b>TAS:</b> _____ <b>mmHg</b>	<input type="checkbox"/> < 185 mmHg <input type="checkbox"/> ≥ 185 mmHg	<b>TAD:</b> _____ <b>mmHg</b>	<input type="checkbox"/> < 105 mmHg <input type="checkbox"/> ≥ 105 mmHg
----------------------------------	--	----------------------------------	--

<b>NIHSS:</b> _____	<b>mRS:</b> _____
---------------------	-------------------

<b>Leucoaraiosis</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<b>Hemoglobina:</b> _____ <b>g/dL</b>	<b>Anemia</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
---	--	--

<b>Glucemia Urgente:</b> _____ <b>mg/dL</b>	<b>Hb A1c:</b> _____ <b>%</b>
---	----------------------------------

<b>Filtrado Glomerular estimado (ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>)</b> <input type="checkbox"/> < 50 <input type="checkbox"/> ≥ 50	<b>Albúmina</b> Déficit <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
--	--

<b>LDL-Colesterol:</b> _____ <b>mg/dL</b>	<b>HDL-Colesterol:</b> _____ <b>mg/dL</b>
---	---

<b>Triglicéridos:</b> _____ <b>mg/dL</b>	<b>Ácido Úrico:</b> _____ <b>mg/dL</b>
--	--

VISITA INICIAL

CÓDIGO DE PACIENTE:

--	--	--

## DIAGNÓSTICO Y COMPLICACIONES:

<b>Tipo de Evento</b>	<input type="checkbox"/> AIT	<b>Localización</b>	<input type="checkbox"/> Hemisferio izquierdo
	<input type="checkbox"/> Ictus isquémico		<input type="checkbox"/> Hemisferio derecho
	<input type="checkbox"/> Ictus hemorrágico		<input type="checkbox"/> Fosa posterior

<b>Etiología</b>	<input type="checkbox"/> Aterotrombótico	<b>Subtipo OCSP</b>	<input type="checkbox"/> TACI
	<input type="checkbox"/> Cardioembólico		<input type="checkbox"/> PACI
	<input type="checkbox"/> Lacunar		<input type="checkbox"/> LACI
	<input type="checkbox"/> Inhabitual		<input type="checkbox"/> POCI
	<input type="checkbox"/> Indeterminado		<input type="checkbox"/> No valorable
	<input type="checkbox"/> Hemorrágico		

<b>Complicaciones</b>	<input type="checkbox"/> Infección
-----------------------	------------------------------------

## SITUACIÓN AL ALTA

NIHSS: \_\_\_\_\_

mRS: \_\_\_\_\_

## VISITA 3 MESES

CÓDIGO DE PACIENTE: 

## DIAGNÓSTICO Y COMPLICACIONES:

<b>Tipo de Evento</b>	<input type="checkbox"/> AIT <input type="checkbox"/> Ictus isquémico <input type="checkbox"/> Ictus hemorrágico	<b>Localización</b>	<input type="checkbox"/> Hemisferio izquierdo <input type="checkbox"/> Hemisferio derecho <input type="checkbox"/> Fosa posterior
<b>Etiología</b>	<input type="checkbox"/> Aterotrombótico <input type="checkbox"/> Cardioembólico <input type="checkbox"/> Lacunar <input type="checkbox"/> Inhabitual <input type="checkbox"/> Indeterminado <input type="checkbox"/> Hemorrágico	<b>Subtipo OCSF</b>	<input type="checkbox"/> TACI <input type="checkbox"/> PACI <input type="checkbox"/> LACI <input type="checkbox"/> POCI <input type="checkbox"/> No valorable
<b>Complicaciones</b>	<input type="checkbox"/> Infección		

## SITUACIÓN A 3 MESES

NIHSS: \_\_\_\_\_

mRS: \_\_\_\_\_

**VISITA 12 MESES****CÓDIGO DE PACIENTE:** **DIAGNÓSTICO Y COMPLICACIONES:**

<b>Tipo de Evento</b>	<input type="checkbox"/> AIT	<b>Localización</b>	<input type="checkbox"/> Hemisferio izquierdo
	<input type="checkbox"/> Ictus isquémico		<input type="checkbox"/> Hemisferio derecho
	<input type="checkbox"/> Ictus hemorrágico		<input type="checkbox"/> Fosa posterior

<b>Etiología</b>	<input type="checkbox"/> Aterotrombótico	<b>Subtipo OCSF</b>	<input type="checkbox"/> TACI
	<input type="checkbox"/> Cardioembólico		<input type="checkbox"/> PACI
	<input type="checkbox"/> Lacunar		<input type="checkbox"/> LACI
	<input type="checkbox"/> Inhabitual		<input type="checkbox"/> POCI
	<input type="checkbox"/> Indeterminado		<input type="checkbox"/> No valorable
	<input type="checkbox"/> Hemorrágico		

<b>Complicaciones</b>	<input type="checkbox"/> Infección
-----------------------	------------------------------------

**SITUACIÓN A 3 MESES**

NIHSS: _____	mRS: _____
--------------	------------

**ANEXO II**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Título del protocolo: Demora prehospitalaria en ictus. Factores relacionados con la atención precoz y pronóstico funcional.**

Investigador principal: Rafael García Ruiz.

Sede donde se realizará el estudio: Hospital General La Mancha Centro

**Nombre del paciente:**

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

**1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

La enfermedad vascular cerebral (ictus) es en la actualidad la segunda causa de muerte y la primera de discapacidad en España. En la actualidad existen tratamientos que pueden disminuir o incluso eliminar los síntomas, pero sólo pueden utilizarse en las primeras horas.

**2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos valorar el retraso en la llegada al hospital de los pacientes con ictus y las circunstancias que se relacionan con una llegada temprana.

### 3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Los intentos previos para disminuir el retraso en la llegada de los pacientes al hospital no han conseguido su objetivo. Pretendemos obtener información importante para plantear nuevas estrategias más eficaces en el futuro.

### 4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted y sus antecedentes médicos. Se recogerán datos administrativos y médicos en relación con usted.

### 5. ACLARACIONES:

Su participación en el estudio es completamente voluntaria, por lo que si decide no participar o retirarse en cualquier momento del mismo, no habrá ninguna consecuencia negativa para usted.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo.

La información obtenida en este estudio será mantenida con estricta confidencialidad, conforme a lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/99 de 13 de Diciembre, desarrollada por el Real Decreto 1720/2007 de 21 de Diciembre.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.



## 6. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Con todo ello, acepto participar en este estudio de investigación.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o representante

Firma del Investigador  
Tel:.....

## 7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

### **Título del protocolo: Demora prehospitalaria en ictus. Factores relacionados con la atención precoz y repercusión funcional**

Investigador principal: Rafael García Ruiz

Sede donde se realizará el estudio: Hospital General La Mancha Centro

Nombre del participante:

Deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

---

---

---

---

---

---

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recogido sobre él con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante

**ANEXO III  
ESCALA NIHSS**

ÍTEM	VALORACIÓN	Puntuación
<p><b>1a. NIVEL DE CONCIENCIA</b></p>	<p><b>0</b> Alerta  <b>1</b> No alerta, pero despierta a estímulos mínimos  <b>2</b> Requiere estimulación intensa para despertar  <b>3</b> Coma</p>	
<p><b>1b. PREGUNTAR AL PACIENTE EL MES Y SU EDAD:</b> Sólo puntuar la primera respuesta (aproximaciones o rectificaciones deben puntuarse como incorrecto, no ayudar ni dar pistas).  -Si el paciente está afásico o estuporoso, puntuar "2".  -Si el paciente no puede emitir sonidos y no está afásico (disartria intensa o anartria, intubado, mudo o barrera idiomática) puntuar "1".</p>	<p><b>0</b> Contesta correctamente a ambas preguntas  <b>1</b> Contesta una correctamente  <b>2</b> Ambas incorrectas</p>	
<p><b>1c. PEDIR AL PACIENTE QUE ABRA/CIERRE LOS OJOS Y ABRA/CIERRE LA MANO.</b> Si no hay respuesta hacer el gesto para que el paciente lo imite y posteriormente puntuar. Sólo puntuar la primera acción.  -Si existe algún impedimento físico para realizar estas órdenes, escoger otra orden motora simple.</p>	<p><b>0</b> Obedece ambas órdenes correctamente  <b>1</b> Obedece una orden correctamente  <b>2</b> Ambas incorrectas</p>	
<p><b>2. MOVIMIENTOS HORIZONTALES DE LA MIRADA.</b> Sólo valorar la mirada horizontal de manera voluntaria o con los reflejos oculocefálicos (no permitido los test calóricos).  -Si el paciente tiene la mirada desviada, pero se corrige de manera voluntaria, por contacto visual o de manera refleja, puntuar "1".  -Si el paciente tiene una paresia periférica de un nervio oculomotor (III, IV ó VI), puntuar "1".</p>	<p><b>0</b> Normal  <b>1</b> Parálisis de la mirada sin desviación forzada  <b>2</b> Desviación forzada de la mirada</p>	
<p><b>3. CAMPOS VISUALES.</b> Explorar los campos visuales por confrontación (cuadrantes superiores e inferiores) o por amenaza.  -Si ceguera unilateral, explorar sólo el ojo no ciego.  -Si ceguera bilateral de cualquier causa, puntuar "3".  -Si sólo existe extinción visual, no sumar y puntuar en ítem 11.</p>	<p><b>0</b> Normal  <b>1</b> Hemianopsia parcial (cuadrantanopsia).  <b>2</b> Hemianopsia completa  <b>3</b> Hemianopsia bilateral.</p>	

ÍTEM	VALORACIÓN	Puntuación
<p><b>4. PARÁLISIS FACIAL.</b> Ordenar al paciente que enseñe los dientes y cierre los ojos o bien hacer mímica para que el paciente lo imite. -Si el paciente está afásico o poco reactivo emplear un estímulo doloroso para observar la mueca.</p>	<p><b>0</b> Movimientos simétricos <b>1</b> Parálisis menor (gestual) <b>2</b> Parálisis inferior o supranuclear <b>3</b> Parálisis completa (superior e inferior)</p>	
<p><b>5. FUNCIÓN MOTORA EN EL BRAZO.</b> Ordenar que el paciente levante el brazo no parético en primer lugar y lo mantenga elevado 10 sg. (no valorar la fuerza de la mano). En segundo lugar, se explora el brazo parético. -Si el paciente está en decúbito, la posición del brazo extendido será de 45°. Si el paciente está sentado, la posición del brazo extendido será de 90° -Si el paciente está afásico se puede emplear mímica, para que el paciente lo imite, pero no estímulos dolorosos. -Si se puntúa "9", en este ÍTEM, esta puntuación no debe sumarse en la puntuación final.</p>	<p><b>0</b> Normal (No cae tras 10 sg en el Barré) (5/5) <b>1</b> Caída en el Barré en &lt;10 sg, sin tocar cama (4/5) <b>2</b> Algún esfuerzo contra gravedad, cae a la cama (3/5) <b>3</b> Ningún esfuerzo contra la gravedad (1-2/5) <b>4</b> Ningún movimiento <b>9</b> Imposible comprobar por artrodesis o amputación</p>	
<p><b>6. FUNCIÓN MOTORA EN LA PIERNA.</b> Ordenar que el paciente levante a 30° la pierna extendida en la posición de decúbito supino, y mantenerla 5 segundos a 30°. Explorar la pierna no parética en primer lugar y posteriormente se explora el lado parético. -Si el paciente está afásico se puede emplear mímica, para que el paciente lo imite, pero no estímulos dolorosos. -Si se puntúa "9", en este ÍTEM, esta puntuación no debe sumarse en la puntuación final.</p>	<p><b>0</b> Normal (Mingazzini negativo tras 5 sg) (5/5) <b>1</b> Caída en Mingazzini en &lt;5 sg, sin tocar cama (4/5) <b>2</b> Algún esfuerzo contra gravedad, cae a la cama (3/5) <b>3</b> Ningún esfuerzo contra gravedad (1-2/5) <b>4</b> Ningún movimiento <b>9</b> Imposible comprobar por artrodesis o amputación.</p>	

ÍTEM	VALORACIÓN	Puntuación
<p><b>7. ATAXIA DE MIEMBROS.</b> Se realiza la maniobra dedo-nariz y talón-rodilla en ambos lados con ojos abiertos. Se considera que existe ataxia cuando ésta es desproporcionada a la paresia. Si el paciente no comprende o está plégico puntuar "0". -Se puntúa "2" cuando la ataxia afecta a 2 o más miembros pudiendo ser estos ipsilaterales.</p>	<p><b>0</b> No ataxia <b>1</b> Ataxia en un miembro <b>2</b> Ataxia en dos miembros</p>	
<p><b>8. SENSIBILIDAD.</b> Se explora con aguja (si paciente obnubilado o afásico evaluar retirada ante estímulo doloroso). Explorar cara, brazos (no manos), tronco y piernas (no pies). Sólo valorar hipoalgesia relacionada con el ictus (no por neuropatía etc.). -Si alteración unilateral severa, bilateral o paciente en coma puntuar "2". -Pacientes afásicos o estuporosos puntuarán "0" o "1" según gesto o retirada ante dolor.</p>	<p>Normal <b>1</b> Hipoalgesia leve a moderada <b>2</b> Hipoalgesia severa o anestesia <b>0</b> Contesta correctamente a ambas preguntas <b>1</b> Contesta una correctamente <b>2</b> Ambas incorrectas</p>	
<p><b>9. LENGUAJE.</b> En la evaluación del lenguaje se tendrá en cuenta las respuestas a los ítems previos (grado de comprensión y de expresión). -Si la falta de visión interfiere con el examen decir al paciente que identifique objetos colocados en la mano. -Si intubación traqueal o mudo, hacer escribir. -Si coma (ítem 1a=3) puntuar "3".</p>	<p><b>0</b> No afasia <b>1</b> Afasia leve a moderada <b>2</b> Afasia severa</p>	
<p><b>10. DISARTRIA.</b> A pesar de la afasia valorar la articulación. -Si se puntúa "9", en este ÍTEM, esta puntuación no debe sumarse en la puntuación final.</p>	<p><b>0</b> Articulación normal <b>1</b> Disartria leve o moderada <b>2</b> Lenguaje casi ininteligible o mutismo/anartria</p>	
<p><b>11. EXTINCIÓN, INATENCIÓN, NEGLIGENCIA.</b> Explorada en los ítem previos la extinción visual y sensitiva. La presencia de heminegligencia o anosognosia se valora como anormal -Si el paciente tiene un déficit visual importante que impide la valoración de la extinción visual puntuar "0" si no existe extinción sensitiva. -Si el paciente está afásico, pero parece atender a ambos lados, puntuar "0". -Si el paciente está en coma puntuar "2".</p>	<p><b>0</b> Normal <b>1</b> Inatención o extinción en una de las modalidades sensitivas (visual, táctil, espacial, corporal o auditiva) <b>2</b> Severa heminegligencia o extinción en más de una modalidad <b>0</b> Normal</p>	

**ANEXO IV**  
**ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (MRS)**

<b>0 – SIN SÍNTOMAS</b>
<b>1 – SIN DISCAPACIDAD SIGNIFICATIVA</b>
<p>Presenta algunos síntomas y signos, pero sin limitaciones para realizar sus actividades habituales y su trabajo.</p> <p><b>Preguntas:</b> ¿Tiene el paciente dificultad para leer o escribir, para hablar o encontrar la palabra correcta, tiene problemas con la estabilidad o de coordinación, molestias visuales, adormecimiento (cara, brazos, piernas, manos, pies), pérdida de movilidad (cara, brazos, piernas, manos, pies), dificultad para tragar saliva u otros síntomas después de sufrir el ictus?</p>
<b>2 – DISCAPACIDAD LEVE</b>
<p>Presenta limitaciones en sus actividades habituales y laborales previas, pero es independiente para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).</p> <p><b>Preguntas:</b> ¿Ha habido algún cambio en la capacidad del paciente para sus actividades habituales o trabajo o cuidado comparado con su situación previa al ictus? ¿Ha habido algún cambio en la capacidad del paciente para participar en actividades sociales o de ocio? ¿Tiene el paciente problemas con sus relaciones personales con otros o se ha aislado socialmente?</p>
<b>3 – DISCAPACIDAD MODERADA</b>
<p>Necesita ayuda para algunas actividades instrumentales, pero no para las actividades básicas de la vida diaria. Camina sin ayuda de otra persona. Necesita de cuidador al menos dos veces por semana.</p> <p><b>Preguntas:</b> ¿Precisa de ayuda para preparar la comida, cuidado del hogar, manejo del dinero, realizar compras o uso de transporte público?</p>
<b>4 – DISCAPACIDAD MODERADA-SEVERA</b>
<p>Incapaz de atender satisfactoriamente sus necesidades, precisando ayuda para caminar y para actividades básicas. Necesita de cuidador al menos una vez al día, pero no de forma continuada. Puede quedar solo en casa durante algunas horas.</p> <p><b>Preguntas:</b> ¿Necesita ayuda para comer, usar el baño, higiene diaria o caminar? ¿Podría quedar solo algunas horas al día?</p>
<b>5 – DISCAPACIDAD SEVERA</b>
Necesita atención constante. Encamado. Incontinente. No puede quedar solo.

**PUBLICACIONES Y  
COMUNICACIONES DE LA  
TESIS**





**Artículos:**

- García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Arias Arias A, Del Saz Saucedo P, et al. Response to symptoms and prehospital delay in stroke patients. Is it time to reconsider stroke awareness campaigns? J Stroke and Cerebrovasc Dis. JSCVD-D-17-00385 (aceptado, pendiente de publicación).
- García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Arias Arias A, Santos Pinto A, Huertas Arroyo R, González Manero A, Santos Pinto A, Botia Paniagua E, Abellán Alemán A. Factores relacionados con una respuesta inmediata a los síntomas en pacientes con ictus o AIT. Neurología. NEUROLOGIA-D-17-00193R1 (aceptado, pendiente de publicación).

**Comunicaciones a congresos:****1. Comunicaciones tipo Poster en congresos internacionales:*****1<sup>st</sup> European Stroke Organisation Conference (Glasgow; 17 – 19 Abril 2015).***

- Prehospital delay and predictors of early arrival in stroke patients. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, García Chiclano A, Mateu Mateu A, Blanco Valero MC, Mangas Aveleira C, Botia Paniagua E.
- Evaluation of the efficacy of a simple strategy in reducing prehospital delay and improving prognosis in stroke patients. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, García Chiclano A, Mateu Mateu A, Blanco Valero MC, Tenias Burillo JM, Botia Paniagua E.
- Evaluation of prehospital delay and related factors in stroke patients in a second level hospital in La Mancha (Spain). García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, García Chiclano A, Mateu Mateu A, Blanco Valero MC, Botia Paniagua E.
- Impact of risk factor son pre-hospital delay in stroke patients. Is it time to focus awareness campaigns? García Ruiz R, García Ruiz RM, Silva Fernández J,

García Chiclano A, Mateu Mateu A, Blanco Valero MC, Navarro Muñoz S, Vadillo Bermejo A, Piñar Morales R, Valenzuela Alvarado S, Botia Paniagua E.

***24th European Stroke Conference (Viena; 13 – 15 Mayo 2015).***

- Predictors of early hospital arrival in stroke patients. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Botia Paniagua E, Espejo Martínez B, González Pereira C.

***2nd European Stroke Organisation Conference (Barcelona; 10-12 Mayo 2016).***

- Impact of decision delay and first medical contact in prehospital delay. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Mateu Mateu A, González Manero A, Botia Paniagua E, Blanco Valero MC, Abellán Alemán J, González Pereira C.

***3rd European Stroke Organisation Conference (Praga; 16 – 18 Mayo 2017).***

- Prehospital delay in stroke and TIA patients. Factors influencing arrival in the first three hours. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Arias Arias A, Rueda Medina I, Recio Bermejo M, Santos Manero A, González Manero A, Botia Paniagua E, Abellán Alemán A, González Pereira C.
- Response to stroke symptoms. Does diabetes make the difference or do we need to improve diabetes education? Silva Fernández J, García Ruiz R, García Ruiz RM, Botia Paniagua E, Abellán Alemán J, Rueda Medina I, Espejo Martínez B, Miguel Martín B, González Manero A, Santos Pinto A, González Pereira C.

***26th European Stroke Conference (Berlín; 24 – 26 Mayo 2017)***

- Time to improve diabetic education – Diabetic patients fail to seek medical attention faster than non-diabetic after stroke onset. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Pacheco Jiménez M, González Manero A, Santos Pinto A, Espejo Martínez B, Botia Paniagua P, Abellán Alemán J.

- Fast response to stroke symptoms. Factors related to arrival in the first hour after onset. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Millán Pascual J, González Manero A, Santos Pinto A, Blanco Vicente E, Botia Paniagua E, Abellán Alemán J.
- Do hemorrhagic stroke patients respond better to stroke symptoms than ischemic patients? García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Millán Pascual J, González Manero A, Santos Pinto A, Blanco Vicente E, Botia Paniagua E, Abellán Alemán J.
- Decision delay in stroke patients. Do we know what triggers an immediate response to symptoms? García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Millán Pascual J, González Manero A, Santos Pinto A, Blanco Vicente E, Botia Paniagua E, Abellán Alemán J.
- How much can we increase thrombolysis rates? Is it worth to keep on trying? García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Navarro Muñoz S, Vadillo Bermejo A, González Manero A, Santos Pinto A, Botia Paniagua E, Abellán Alemán J.
- Early arrival after stroke onset – Prehospital delay and related factors in a second level hospital. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Huertas Arroyo R, González Manero A, Santos Pinto A, Del Saz Saucedo P, Botia Paniagua E, Abellán Alemán J.

## **2. Comunicaciones tipo Poster en congresos nacionales:**

*LXVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (Valencia; 17 – 21 Noviembre 2015).*

- Primer contacto médico en pacientes con ictus en el área Mancha-Centro. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Mateu Mateu A, González Manero A, García Chiclano A, Botia Paniagua E.

- Tiempo y tipo de reacción y demora prehospitalaria en el Hospital General La Mancha Centro. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, García Chiclano A, Mateu Mateu A, Botia Paniagua E.
- ¿Existe relación entre la presencia de factores de riesgo y la selección del primer contacto médico tras ictus? García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, García Chiclano A, Mateu Mateu A, Botia Paniagua E.
- Factores predictivos para una atención Precoz en el hospital La Mancha Centro. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, García Chiclano A, Mateu Mateu A, Recio Bermejo M, González Manero A, Botia Paniagua E.
- Razones para la exclusión del tratamiento fibrinolítico en pacientes con demora prehospitalaria menor de tres horas. García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Mateu Mateu A, Recio Bermejo M, González Manero A, Espejo Martínez B, Botia Paniagua E, Abellán Alemán J, Santos Pinto A.

### **3. Comunicaciones Orales en congresos nacionales:**

*XVI Reunión de la Sociedad Castellano-Manchega de Neurología (Albacete; 11 – 12 Marzo 2017).*

- Elección de una respuesta óptima a los síntomas del ictus. Situación actual y perspectivas. González Manero, AM; García Ruiz, R; Silva Fernández, J; Recio Bermejo, M; Santos Pinto A; Botia Paniagua E.

