

UNIVERSIDAD DE BURGOS



PROGRAMA DE DOCTORADO: EDUCACIÓN

TESIS DOCTORAL

FACTORES PREDICTORES DEL RETRASO PREHOSPITALARIO EN EL ICTUS

Realizado por
Raúl Soto Cámara

Dirigido por:
Dr. Jerónimo J. González Bernal
Dr. José María Trejo Gabriel y Galán

Burgos, 2018

*“Lo importante no es lo que nos hace el destino,
sino lo que nosotros hacemos de él”*

Florence Nightingale

A mis padres, a mi hermana, a Carla.

Agradecimientos.

A mi Director de tesis, Dr. Jerónimo J. González Bernal, por su confianza en mi trabajo y sus constantes muestras de ánimo y apoyo.

A mi Co-Director de tesis, Dr. José María Trejo Gabriel y Galán, por la idea principal de este proyecto, por sus orientaciones científicas y clínicas y por las facilidades ofrecidas para su inicio, desarrollo y culminación.

A todos los profesionales de enfermería y medicina que trabajan en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Burgos, por hacerme más sencillo el arduo trabajo de campo.

A los pacientes que han padecido un ictus y sus familias que, de manera desinteresada, han accedido a participar en este proyecto dedicándome parte de su tiempo, en muchas ocasiones en situaciones muy difíciles para ellos, a quien espero beneficien los resultados obtenidos.

A mis compañeros de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Burgos y de la Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León - Sacyl, por su interés en el presente proyecto y sus continuas muestras de ánimo.

A mis amigos y familia, por estar siempre ahí y hacerme ver que podía alcanzar esta ilusión cuando yo aún no lo veía. Aunque la lista es muy extensa, quisiera agradecer especialmente a Blanca, Nuria, M^a Asún y Chus el apoyo incondicional prestado.

A mis padres, Milagros y Lucinio, por su paciencia y confianza, por ser un ejemplo a seguir de lucha, trabajo y constancia y por haber conseguido una familia a partir del sacrificio, ofreciendo a sus hijos las mejores oportunidades.

A mi hermana, Mariola, por ser un referente a seguir, por haberme enseñado tantas cosas y por su apoyo infinito.

A Carla, la pequeña "pingüi" que, a pesar de sus continuos enfados, sabe lo mucho que la quiero.

Gracias a todos...

Índice

Certificado de los directores.	5
Agradecimientos.	7
Índice de tablas.	15
Índice de gráficos.	21
Índice de abreviaturas y acrónimos	25
Resumen	29
1. Introducción.	33
1.1 DEFINICIÓN DE ECV.	35
1.2 ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LAS ECV.	36
1.2.1. ISQUEMIA CEREBRAL.	37
1.2.1.1. ISQUEMIA CEREBRAL GLOBAL	40
1.2.1.2. ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL.....	40
1.2.1.2.1. Accidente isquémico transitorio (AIT).	41
1.2.1.2.2. Infarto cerebral o ictus isquémico.....	42
1.2.2. ICTUS HEMORRÁGICO.	50
1.2.2.1. HEMORRAGIA INTRACEREBRAL (HIC).	51
1.2.2.1.1. Hemorragia parenquimatosa.	51
1.2.2.1.2. Hemorragia intraventricular.	53
1.2.2.2. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA (HSA).	53
1.3 FACTORES DE RIESGO CEREBROVASCULAR.	55
1.3.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES.	55
1.3.2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES.	57
1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ECV.	63
1.4.1. INCIDENCIA DE LA ECV	66
1.4.1.1. INCIDENCIA A NIVEL MUNDIAL.....	67
1.4.1.2. INCIDENCIA EN EUROPA	69
1.4.1.3. INCIDENCIA EN ESPAÑA.....	70

1.4.2. PREVALENCIA DE LA ECV.	78
1.4.2.1. PREVALENCIA A NIVEL MUNDIAL	78
1.4.2.2. PREVALENCIA EN EUROPA	79
1.4.2.3. PREVALENCIA EN ESPAÑA	80
1.4.3. MORTALIDAD DE LA ECV	87
1.4.3.1. MORTALIDAD A NIVEL MUNDIAL	88
1.4.3.2. MORTALIDAD A NIVEL EUROPEO	91
1.4.3.3. MORTALIDAD EN ESPAÑA	94
1.4.4. COSTES, DISCAPACIDAD Y CARGA GLOBAL DEL ICTUS	96
1.5 DIAGNÓSTICO DE LAS ECV	102
1.5.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO	102
1.5.2. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN	108
1.5.2.1. NEURORADIOLOGÍA	109
1.5.2.2. ESTUDIOS ANGIOGRÁFICOS	117
1.5.2.3. NEUROSONOLOGÍA	119
1.6 TRATAMIENTO DE LA ECV	122
1.6.1. CUIDADOS GENERALES	122
1.6.2. TRATAMIENTO ESPECÍFICO DEL ICTUS ISQUÉMICO	124
1.6.2.1. TROMBÓLISIS INTRAVENOSA	125
1.6.2.2. TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA	137
1.6.2.2.1. Trombólisis intraarterial	138
1.6.2.2.2. Trombectomía mecánica	140
1.6.3. TRATAMIENTO ESPECÍFICO DEL ICTUS HEMORRÁGICO	149
1.6.4. OTRAS INTERVENCIONES EN EL ICTUS	151
1.7 RETRASO EN LA ATENCIÓN AL ICTUS	164
1.7.1. FASES DEL RETRASO EN LA ATENCIÓN AL ICTUS	167
1.7.1.1. RETRASO PREHOSPITALARIO	167
1.7.1.2. RETRASO INTRAHOSPITALARIO	171
1.7.2. TIEMPOS DE RETRASO EN LA ATENCIÓN AL ICTUS	173
1.7.2.1. TIEMPOS PREHOSPITALARIOS	174
1.7.2.2. TIEMPOS INTRAHOSPITALARIOS	175
1.7.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL RETRASO PREHOSPITALARIO	176
1.8 JUSTIFICACIÓN	234

2. *Objetivos* **237**

2.1	OBJETIVO DESCRIPTIVO.....	239
2.2	OBJETIVOS INFERENCIALES.	239
2.2.1.	OBJETIVOS ANÁLISIS BIVARIANTE.	239
2.2.2.	OBJETIVOS ANÁLISIS MULTIVARIANTE.	240

3. *Hipótesis* **241**

3.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	243
3.2	HIPÓTESIS INFERENCIALES.	243
3.2.1.	HIPÓTESIS ANÁLISIS BIVARIANTE.....	243
3.2.2.	HIPÓTESIS ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	244

4. *Material y Método.* **245**

4.1	TIPO DE ESTUDIO.....	247
4.2	ÁMBITO DE REALIZACIÓN.	247
4.3	POBLACIÓN DE ESTUDIO.	248
4.4	PERIODO DEL ESTUDIO.....	249
4.5	RECOGIDA DE DATOS.	250
4.6	VARIABLES ANALIZADAS	251
4.6.1.	VARIABLES INDEPENDIENTES O PREDICTORAS.	251
4.6.1.1.	VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS.....	251
4.6.1.2.	VARIABLES CLÍNICAS.	251
4.6.1.3.	VARIABLES CONDUCTUALES.....	255
4.6.1.4.	VARIABLE COGNITIVAS.	257
4.6.1.5.	VARIABLES CONTEXTUALES.....	259
4.6.1.6.	VARIABLES EMOCIONALES.....	261
4.6.2.	VARIABLES DEPENDIENTES.....	261

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	263
4.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	265

5. Resultados. **267**

5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	269
5.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	269
5.2 ANÁLISIS INFERENCIAL.....	286
5.2.1. ANÁLISIS BIVARIANTE.....	286
5.2.1.1. FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS.....	286
5.2.1.2. FACTORES CLÍNICOS.....	288
5.2.1.3. FACTORES CONDUCTUALES.....	298
5.2.1.4. FACTORES COGNITIVOS.....	303
5.2.1.5. FACTORES CONTEXTUALES.....	318
5.2.1.6. FACTORES EMOCIONALES.....	328
5.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	331
5.2.2.1. FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS.....	334
5.2.2.2. FACTORES CLÍNICOS.....	335
5.2.2.3. FACTORES CONDUCTUALES.....	337
5.2.2.4. FACTORES COGNITIVOS.....	339
5.2.2.5. FACTORES CONTEXTUALES.....	342
5.2.2.6. FACTORES EMOCIONALES.....	344

6. Discusión **349**

6.1 DISCUSIÓN RESULTADOS DESCRIPTIVOS.....	351
6.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	351

6.2	DISCUSIÓN RESULTADOS INFERENCIALES.	357
6.2.1.	DISCUSIÓN ANÁLISIS BIVARIANTE.	358
6.2.1.1.	FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS.	358
6.2.1.2.	FACTORES CLÍNICOS.	360
6.2.1.3.	FACTORES CONDUCTUALES.	363
6.2.1.4.	FACTORES COGNITIVOS.	365
6.2.1.5.	FACTORES CONTEXTUALES.	368
6.2.1.6.	FACTORES EMOCIONALES.	372
6.2.2.	DISCUSIÓN ANÁLISIS MULTIVARIANTE.	373
6.2.2.1.	FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS.	373
6.2.2.2.	FACTORES CLÍNICOS.	374
6.2.2.3.	FACTORES CONDUCTUALES.	376
6.2.2.4.	FACTORES COGNITIVOS.	377
6.2.2.5.	FACTORES CONTEXTUALES.	379
6.2.2.6.	FACTORES EMOCIONALES.	381
6.3	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	382
6.4	PROPUESTAS DE FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.	385

7. Conclusiones **387**

7.1	CONCLUSIÓN RESULTADOS DESCRIPTIVOS.	389
7.1.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.	389
7.2	CONCLUSIÓN RESULTADOS INFERENCIALES.	390
7.2.2.1.	FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS.	390
7.2.2.2.	FACTORES CLÍNICOS.	390
7.2.2.3.	FACTORES CONDUCTUALES.	390
7.2.2.4.	FACTORES COGNITIVOS.	391
7.2.2.5.	FACTORES CONTEXTUALES.	391
7.2.2.6.	FACTORES EMOCIONALES.	391

7.2.3. CONCLUSIÓN ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	392
7.2.3.1. FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS.	392
7.2.3.2. FACTORES CLÍNICOS.....	392
7.2.3.3. FACTORES CONDUCTUALES.....	392
7.2.3.4. FACTORES COGNITIVOS.	393
7.2.3.5. FACTORES CONTEXTUALES.	393
7.2.3.6. FACTORES EMOCIONALES.....	393
7.3 REFLEXIÓN FINAL A MODO DE CONCLUSIÓN	394

<i>8. Referencias bibliográficas.</i>	395
--	------------

<i>9. Anexos.</i>	427
--------------------------	------------

Resumen.

En los últimos años, a pesar de la puesta en marcha de programas de salud cuyo fin último es la adopción de medidas para el mejor control y manejo de los factores de riesgo cardiovascular, las enfermedades cerebrovasculares se han convertido en una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial, con un elevado coste socio-sanitario, tanto directo como indirecto, siendo una de las principales causas de secuelas neurológicas permanentes y discapacidad.

El progresivo conocimiento de su fisiopatología junto con los importantes avances que se han producido en el campo de las técnicas de diagnóstico y/o tratamiento permiten detectar el ictus de manera más temprana, convirtiéndolo en una enfermedad prevenible, abordable y potencialmente tratable, tanto durante el episodio agudo como en la fase de recuperación funcional. De esta manera, el tiempo es el factor que mayor influencia va a ejercer sobre el pronóstico final del paciente a corto, medio y largo plazo.

Por ello, el objetivo del presente trabajo fue determinar el tiempo empleado por el paciente en acudir a un centro hospitalario de tercer nivel tras el inicio de los síntomas de un evento ictal agudo, identificando los posibles factores predictores que condicionan una mayor probabilidad de recibir una atención hospitalaria precoz.

Para ello se diseñó un estudio descriptivo, transversal, prospectivo, en el que la población de estudio estuvo formada por todos los pacientes de ambos sexos y mayores de 18 años que, entre el 1 de Septiembre de 2.015 y 31 de Agosto de 2.016, fueron diagnosticados de AIT, ictus isquémico o ictus hemorrágico mediante valoración clínica y/o pruebas de neuroimagen, estables neurológicamente, que se encontraban ingresados en la Unidad de Neurología ó UI del Hospital Universitario de Burgos, en los que fuera posible establecer la hora de inicio de los síntomas. Como variables de exposición se consideraron factores socio-demográficos, clínicos, conductuales,

cognitivos, contextuales y emocionales; como variable resultado se utilizó el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada del paciente al hospital, llevándose a cabo diferentes análisis bivariados y multivariados para determinar la existencia de asociación.

En los 436 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos, el tiempo medio de retraso prehospitalario fue de 714,26 minutos (DS \pm 1296,688). En el análisis bivariado realizado, el tener más edad (p 0,005), la presencia de sintomatología relacionada con el habla y/o lenguaje (p 0,024), el inicio brusco de los síntomas (p 0,000), el pedir ayuda inmediatamente después del inicio de los síntomas (p 0,000), el uso previo del SEM (p 0,000), el pensamiento inicial del paciente de estar padeciendo un ictus (p 0,000), un nivel de gravedad autopercebida elevado (p 0,000), el pedir ayuda atendiendo al tipo de síntomas padecidos (p 0,000), el saber lo que es un AIT (p 0,018), el saber cómo actuar ante un ictus (p 0,000), el acudir al hospital tras ser sugerido por el MAP o el personal del SEM (p 0,010), la activación del SEM (p 0,000) ó del Código Ictus prehospitalario (p 0,010), un mayor nivel de ansiedad autopercebido (p 0,001) así como el sentimiento de miedo y preocupación (p 0,001) se relacionaron de manera estadísticamente significativa con un menor retraso prehospitalario; sin embargo, el ser fumador activo (p 0,028), la estabilización de los síntomas (p 0,000), el pensamiento de que la situación va a mejorar de manera espontánea (p 0,000) sin necesidad de pedir ayuda (p 0,000), la solicitud de ayuda por parte del propio paciente (p 0,050), el mayor intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la petición de ayuda (p 0,000) ó la activación del SEM (p 0,000) y el mayor retraso de transporte prehospitalario (p 0,001) se relacionaron significativamente con un incremento en la demora en acudir al hospital. En el modelo de regresión lineal múltiple desarrollado, el inicio gradual de los síntomas (β 822,453; IC95% 517,735-1127,171; p 0,000) y un nivel de ansiedad leve-moderado (β 482,389; IC95%92,334-872,443; p 0,015) son los principales factores predictores de un mayor retraso prehospitalario mientras que la petición de ayuda atendiendo al tipo de síntomas (β -299,774; IC95% (-573,419)-(-26,130); p 0,032) o la petición de ayuda

realizada a personal no sanitario (β -256,981; IC95% (-507,884)-(-5,898); p 0,045) predicen un menor retraso prehospitalario; en los modelos de regresión logística un retraso de decisión mayor de 15 minutos (OR 14,686; IC95% 3,462-62,294; p 0,000) ó el inicio nocturno de los síntomas (OR 9,136; IC95% 3,858-21,631; p 0,000) son los principales factores predictores de un retraso superior a 210 y 360 minutos respectivamente.

A pesar de los esfuerzos realizados para aumentar la concienciación de la población general sobre la importancia de atender precozmente a los pacientes con ictus así como sus repercusiones negativas en caso de no hacerlo, aún se producen retrasos significativos en la llegada del paciente al hospital tras el inicio de los síntomas. Es por este motivo por el que los nuevos programas educativos que se desarrollen a partir de ahora deberían abordar específicamente los factores predictores de mayor riesgo de retraso prehospitalario.

Palabras clave: Stroke, Stroke onset, Time factors, Prehospital delay.

INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de ECV.

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) engloban a un grupo heterogéneo de alteraciones neurológicas, secundarias a un trastorno vascular, que afectan de forma transitoria o permanente al correcto funcionamiento de una o varias estructuras del encéfalo. Su manifestación aguda se conoce con el nombre ictus, cuyo origen etimológico procede del término latín «ictus-us», que significa “golpe”, el cual hace referencia a su presentación clínica súbita y violenta^(1,2).

Entre la comunidad científica neurológica internacional existe consenso y unanimidad en el hecho de intentar evitar otras expresiones menos explícitas, que pueden generar cierto grado de confusión ó inducir a error respecto al concepto de la ECV concreta ó a la diferenciación de sus diferentes tipos, como pueden ser las de accidente cerebrovascular, apoplejía, ataque cerebral, congestión, derrame cerebral, embolia ó trombosis, en favor de ésta por analogía con el uso del vocablo anglosajón “stroke”. Con este término, a la naturaleza cerebrovascular del evento se une la connotación del carácter agudo del episodio^(2,3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como un síndrome de signos clínicos con alteración focal, en algunas ocasiones global, de la función cerebral que se desarrolla rápidamente, con síntomas que pueden durar 24 horas o más, pudiendo conducir a la muerte, sin otra causa aparente que la del origen vascular⁽⁴⁾. Para el National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) un ictus es el síndrome clínico que cursa con déficit neurológico de comienzo súbito, focal o global, de causa isquémica o hemorrágica⁽⁵⁾. Para el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN) se trata de un trastorno brusco de la circulación cerebral que altera la función de una determinada región del cerebro, que puede producirse por una reducción importante del flujo sanguíneo a un área del encéfalo o por una hemorragia originada por la rotura de un vaso sanguíneo⁽²⁾.

1.2 Etiología y clasificación de las ECV.

Desde un punto de vista etiopatogénico, en todas las ECV se produce una alteración brusca del flujo sanguíneo cerebral (FSC), como consecuencia de un proceso patológico que afecta a los vasos sanguíneos del cerebro ó de un trastorno de la sangre circulante. En ambos casos, el aporte de oxígeno y nutrientes se reduce por debajo de los niveles mínimos necesarios que permiten mantener un adecuado metabolismo neuronal así como su normal funcionamiento, encontrándose dificultada la eliminación de los productos de degradación. Su duración va a determinar el nivel de daño neurológico permanente, discapacidad y/o muerte resultante, al seguir un curso dinámico desde el momento en el que los síntomas comienzan⁽⁶⁾.

La nomenclatura de las ECV es muy compleja y va a depender de la naturaleza, tamaño y morfología de la lesión, forma de instauración, evolución posterior, etiología, topografía y mecanismo de producción.

Las ECV se pueden clasificar en diversos subtipos en función de criterios clínicos, topográficos, etiopatogénicos, diagnósticos y pronósticos, si bien ninguna de estas clasificaciones es considerada como ideal⁽⁷⁾.

En la actualidad, una de las clasificaciones más sencillas y representativas es la que, atendiendo a su etiopatogenia, las divide en dos grandes grupos diametralmente opuestos, isquémicas y hemorrágicas⁽⁶⁾.

Conocer el mecanismo de producción de las ECV resulta fundamental para poder realizar un adecuado tratamiento así como para poder implementar estrategias eficaces de prevención primaria y/o secundaria.

1.2.1. Isquemia cerebral.

Representa el 80-85% de los casos incidentes y en todos ellos se produce una interrupción cualitativa y/o cuantitativa del flujo sanguíneo en una zona del parénquima encefálico debido a un estado de hipoperfusión sistémica, a la oclusión de un vaso cerebral como consecuencia del impacto de un émbolo procedente de cualquier otra localización o a la formación de un trombo en los propios vasos cerebrales^(6,8).

- **Hemodinámico:**

La perfusión cerebral global está disminuida debido a una situación de bajo gasto cardiaco y a que el FSC colateral compensatorio es insuficiente o no existe; situación que se ve favorecida si coexiste con una estenosis significativa o una oclusión arterial.

Suele producirse en áreas limítrofes entre dos territorios arteriales principales, dando lugar al denominado infarto frontera, siendo su localización más habitual entre la arteria cerebral anterior (ACA) y la arteria cerebral media (ACM) y entre ésta y la arteria cerebral posterior (ACP).

Puede afectar a otras estructuras del organismo.

- **Embólico:**

El ictus se produce por la oclusión de una arteria, habitualmente intracraneal, como consecuencia de la formación de un émbolo distal a un punto del sistema vascular donde existe un adecuado flujo sanguíneo colateral, siendo secundario a una lesión endotelial en el corazón, la aorta o las grandes arterias que irrigan el cerebro.

En cuanto a su composición, el émbolo puede estar formado por material ateromatoso, fibrinoplaquetario, cartilaginoso, de aire, de grasa, de colesterol, de elementos sépticos o microbianos, de células tumorales o de cuerpos extraños.

En este caso, el problema radica en localizar el origen del émbolo para evitar la aparición de recidivas.

1.2.1.1. Isquemia cerebral global.

El descenso brusco del FSC por debajo de los niveles mínimos necesarios para su normal funcionamiento afecta de manera difusa y simultánea a todo el encéfalo, con o sin lesión asociada del tronco encefálico y/o del cerebelo, no estando limitado el daño anatómico al territorio de arterias específicas⁽⁸⁾.

La gravedad y extensión del daño isquémico dependerá de la intensidad y duración de la alteración hemodinámica responsable de la isquemia.

Sus posibles causas se relacionan con una disminución del gasto cardiaco o de las resistencias vasculares periféricas, siendo las más frecuente de todas ellas el paro cardiaco ó la cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, aunque cualquier cuadro de shock prolongado, independientemente de su etiología, también puede producirlo.

Clínicamente se caracteriza porque puede provocar síndromes cerebrales focales en los territorios frontera o en las zonas de unión de las tres grandes arterias intracraneales (ACA, ACM, ACP), déficits cognitivos, estados vegetativos persistentes por necrosis neocortical e incluso la muerte cerebral por afectación troncoencefálica.

1.2.1.2. Isquemia cerebral focal.

El descenso brusco del FSC por debajo de los niveles mínimos necesarios para su normal funcionamiento afecta a un área ó región encefálica determinada, siendo la forma más frecuente de afectación vascular⁽⁸⁾.

Tradicionalmente se han considerado 2 subtipos, basándose en el hecho de que los síntomas y/o signos provocados por la isquemia revirtiesen o no en menos de 24 horas, concepto que en la actualidad ya ha sido superado.

1.2.1.2.1. Accidente isquémico transitorio (AIT).

El TIA Working Group define el AIT como un episodio transitorio de disfunción neurológica causado por isquemia focal cerebral, espinal o retiniana, de comienzo brusco, que da lugar a trastornos neurológicos objetivos y/o subjetivos, de duración habitualmente inferior a 60 minutos, sin evidencia de lesión parenquimatosa de infarto agudo en las técnicas de neuroimagen. Es reversible, no existiendo déficit neurológico permanente tras su finalización^(14,15).

Esta nueva definición ha ido evolucionando desde un concepto temporal a uno más biológico, en el que se subraya la necesidad de confirmar la ausencia de tejido cerebral infartado y se pone en duda la arbitrariedad temporal previa, probablemente excesiva si se tiene en cuenta que la mayoría de los AIT duran entre 5-10 minutos, de que la duración de los signos y síntomas provocados por la isquemia revirtiesen o no en menos de 24 horas, ya que en dicho periodo también pueden producirse infartos cerebrales evidenciados mediante las modernas técnicas de neuroimagen⁽¹⁶⁾. Además, hoy en día, se recomienda la puesta en marcha de medidas terapéuticas durante las primeras horas tras el inicio del ictus, por lo que el intervalo de 24 horas para definir el AIT puede resultar excesivo.

El AIT se puede clasificar atendiendo al territorio vascular afectado en vertebrobasilar, carotideo ó de localización indeterminada, aplicable cuando síntomas como la disartria, la hemiparesia o la debilidad unilateral no son localizadores y se pueden corresponder con un déficit tanto en la circulación cerebral anterior como en la posterior. Si se tiene en cuenta la topografía y las manifestaciones clínicas que produce puede ser retiniano (amaurosis fugaz o ceguera monocular transitoria), hemisférico cortical, subcortical-lacunar o atípico. Cada uno estos grupos subclínicos tienen un mecanismo fisiopatológico, sintomatología, tratamiento y pronóstico diferentes.

Pero a pesar de que su diagnóstico puede generar una falsa impresión de benignidad por la transitoriedad de los síntomas, diversos estudios han puesto de manifiesto que se trata de una verdadera urgencia médica y neurológica por la alta tasa de recurrencia precoz que presenta y el alto riesgo de evolucionar a un ictus u otros evento vascular, principalmente coronario. Se estima que entre 15-20% de los ictus isquémicos vienen precedidos por un AIT y que el riesgo de sufrir un ictus tras un AIT es del 1,4-9,9% en las primeras 48 horas, del 3,8-12,8% en los primeros 7 días, del 11,5% en el primer mes y de hasta el 17,3% en los 3 primeros meses^(17,18).

Su pronóstico individual es extraordinariamente variable, por lo que, una vez diagnosticado, debe averiguarse el mecanismo causal para poder implementar las acciones más adecuadas en el manejo de la fase aguda así como para la puesta en marcha de estrategias de prevención secundaria orientadas a la reducción de la aparición de nuevos episodios en todo el lecho vascular (cerebral, coronario y/o arterias periféricas).

1.2.1.2.2. Infarto cerebral o ictus isquémico.

El infarto cerebral se define como todo déficit neurológico focal que se produce cuando el episodio de isquemia es lo suficientemente prolongado en el tiempo, habitualmente de duración superior a 24 horas, como para producir áreas de necrosis tisular, observables en las técnicas de neuroimagen.

En contraposición con el AIT, en el infarto cerebral se requiere demostrar la presencia de lesión parenquimatosa, por lo que ante todo paciente que presente un déficit neurológico transitorio compatible con un AIT pero que en la resonancia magnética nuclear (RMN) o en la tomografía axial computarizada (TAC) se aprecie una lesión isquémica aguda de localización congruente con los síntomas, el diagnóstico deberá ser el de infarto cerebral que cursa con síntomas transitorios.

- *Ictus cardioembólico:*

Infarto de tamaño medio (1,5-3 mm) ó grande (mayor 3 mm), topografía cortical, con presentación instantánea o aguda de focalidad neurológica, con inicio de los síntomas en vigilia, que alcanza su máxima intensidad en las primeras fases de la enfermedad y que se produce por la oclusión de una arteria cerebral por un émbolo de origen cardiaco.

Las zonas donde se alojan preferentemente estos émbolos son las bifurcaciones arteriales, divisiones mayores de la ACM, tercio distal de la arteria basilar y arterias cerebrales posteriores, áreas arteriales estenosadas por aterosclerosis y ramas arteriales distales.

Para su diagnóstico es imprescindible evidenciar la presencia de cardiopatía embolígena, en ausencia de oclusión o estenosis arterial significativa de forma concomitante.

Existen ciertas características que son orientativas de este tipo de infarto, como la presencia de infartos en múltiples territorios arteriales cerebrales o sistémicos o la afectación del territorio tanto superficial como profundo de la misma arteria.

- *Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial - Ictus lacunar:*

Infarto de pequeño tamaño (diámetro menor 1,5 mm) localizado en el territorio de distribución de las arterias perforantes cerebrales (tálamo, ganglios de la base y tronco cerebral), que clínicamente suele ocasionar un síndrome lacunar en un paciente con antecedentes de HTA u otros FR, en ausencia de otra etiología que lo justifique. No debe haber fuentes potenciales de embolismo ni estenosis mayores del 50% en arterias extracraneales ipsilaterales ni signos y/o síntomas corticales.

Aunque la microaterosclerosis y la lipohialinosis de las arterias perforantes cerebrales secundarias a la HTA, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la hiperlipidemia, el sedentarismo y la obesidad constituyen el sustrato patológico más frecuente del ictus lacunar, otras causas potenciales, aunque poco frecuentes, incluyen el embolismo cardiaco, el embolismo arterio-arterial, la arteritis infecciosa o el estado protombótico.

Los síndromes lacunares que definen esta entidad son el síndrome motor puro (hemiparesia), el síndrome sensitivo puro (hemihipoestesia), el síndrome sensitivo-motor (hemiparesia-hemihipoestesia), la hemiparesia atáxica y la disartria mano torpe.

Asimismo, hay que destacar que, aunque los síndromes lacunares suelen estar ocasionados por enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial, también pueden ser debidos a otros subtipos de ictus (cardioembolismo, pequeños hematomas cerebrales o aterotrombosis).

- *Ictus de causa rara o inhabitual:*

Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotideo o vertebrobasilar en un paciente sin FR cerebrovasculares en el que tras un adecuado estudio diagnóstico se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar, identificándose causas menos frecuentes: enfermedades sistémicas (alteraciones metabólicas, conectivopatías, síndrome mieloproliferativo, trastornos de la coagulación, procesos infecciosos) ó arteriopatías no ateroescleróticas (aneurisma del septo, trombosis venosa cerebral, migraña, disecciones arteriales, angiítis, displasia fibromuscular, malformación arteriovenosa o por otra causa iatrogénica).

En estos casos, el ictus puede ser la forma de inicio de la enfermedad de base o aparecer durante el curso evolutivo de la misma.

Su importancia radica en que estas causas inhabituales de ictus inciden con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, teniendo muchas de ellas tratamiento específico.

- *Ictus de origen indeterminado:*

Infarto de tamaño medio ó grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotideo o vertebrobasilar, en el que tras un exhaustivo estudio diagnóstico se han descartado los subtipos anteriores o bien se han identificado varias posibles etiologías, no pudiéndose determinar con un alto grado de confianza su causa, siendo por tanto un diagnóstico de exclusión.

Dentro de esta etiología se establecen 3 subtipos:

- *Por la coexistencia de 2 o más etiologías potenciales:* en este caso deben anotarse todas, preferentemente en orden de probabilidad diagnóstica.
- *Por estudio incompleto o insuficiente:* se produce en aquellos casos que por diversas circunstancias no se han realizado todos los procedimientos y pruebas complementarias necesarias para descartar satisfactoriamente la etiología del ictus, constituyendo la situación diagnóstica menos deseable en la práctica clínica.
- *Etiología desconocida o criptogénico:* si tras un estudio completo no se puede atribuir el ictus a ninguna de las otras categorías. Constituye del 11-39,9% de los ictus y son más frecuentes en población joven.

En cuanto a su frecuencia, diversos estudios han demostrado que el aterotrombótico afecta a en torno al 15-15,7% de la población, el cardioembólico al 30-35%, el lacunar al 25-27,2%, mientras que el de etiología indeterminada supone en torno al 30% de todos los ictus, siendo más frecuente en los jóvenes, si bien en los últimos años, como consecuencia de la mayor accesibilidad a los estudios cardiológicos y a las pruebas de neuroimagen y neurosonología, ha disminuido hasta el 22%^(20,21).

El infarto cerebral puede afectar a la circulación anterior, formada por la carótida interna y sus ramas intracraneales, o la circulación posterior, constituida por el sistema vertebrobasilar y sus ramas. En base a ello, Bramford et al⁽²²⁾ en 1.991 en el Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) establecieron una nueva clasificación que permite valorar de un modo rápido y fiable la localización, el tamaño y la extensión de la lesión en función de los datos clínicos obtenidos en la valoración, ofreciendo información sobre su mecanismo etiopatogénico más probable y su pronóstico funcional, con una elevada correlación con los hallazgos obtenidos en las pruebas de neuroimagen⁽²³⁾. En ella se distinguen 4 subtipos clínicos con una clara diferenciación en cuanto a su historia natural:

- Infarto lacunar (LACI):

Representan el 25% de todos los infartos cerebrales, localizándose lesiones de pequeño tamaño en el territorio de las arterias perforantes profundas (tálamo-perforantes, tálamo-geniculadas, lenticuloestriadas ó perforantes de la basilar).

Presenta una baja tasa de mortalidad inicial, con una elevada proporción de pacientes funcionalmente afectados.

Se caracteriza por la ausencia de alteración de las funciones cerebrales superiores y de trastornos campimétricos, debiendo cumplir los criterios clínicos de cualquiera de los síndromes lacunares descritos en la literatura como típicos:

- Síndrome motor puro, que afecte al menos a dos de las tres partes del hemicuerpo contralateral (cara, brazo o pierna).
- Síndrome sensitivo puro, que afecte al menos a dos de las tres partes del hemicuerpo contralateral.
- Hemiparesia-ataxia ipsilateral (hemiparesia atáxica).
- Disartria-mano torpe.
- Movimientos anormales focales y agudos (hemibalismo, hemiparkinson, hemicorea).

- Infarto de la circulación posterior (POCI):

Representan el 25% de los infartos cerebrales, localizándose las lesiones en la arteria vertebral, basilar o cerebral posterior, siendo el embolismo arteria-arteria o cardiaco el mecanismo patogénico más frecuente.

Presenta una baja tasa de mortalidad inicial, si bien existe un riesgo significativo de recurrencia.

Para poder clasificarlos como tal, es necesario que se cumpla alguno de los criterios siguientes:

- Afectación ipsilateral de pares craneales (única o múltiple) con déficit motor y/o sensitivo contralateral (síndrome alterno).
- Déficit motor y/o sensitivo bilateral no medular.

- *Ictus estable*: cuando el déficit neurológico inicial no se modifica en las horas o días siguientes. En los ictus que afectan al territorio carotideo deben transcurrir un periodo mínimo de 24 horas sin modificación del cuadro clínico para considerar que es estable, mientras que en el caso del territorio vertebrobasilar asciende hasta las 72 horas.

1.2.2. Ictus hemorrágico.

Representa el 15-20% de los casos incidentes, excluyendo los derivados de traumatismo craneoencefálico (TCE), y en todos ellos se produce la rotura espontánea no traumática de un vaso sanguíneo de la red vascular normal del encéfalo como consecuencia de un proceso degenerativo u otro mecanismo, con la consiguiente extravasación y acumulación de sangre en el interior de la cavidad craneal, existiendo gran variabilidad en cuanto a su localización, tamaño, forma, disposición y complicaciones^(6,8). En este caso, además de producirse isquemia por el cese del aporte sanguíneo tras la ruptura del vaso, la sangre liberada ejerce un efecto de masa, con importantes consecuencias sobre las estructuras circundantes.

En ocasiones, los términos hemorragia y hematoma se utilizan de manera indistinta, implicando ambos la salida de sangre al espacio extravascular. Sin embargo, con el primer término se hace referencia a la acumulación poco circunscrita de sangre, infiltrando de forma difusa el tejido nervioso, con tendencia a extenderse hacia el espacio ventricular o subaracnoideo; mientras que con el segundo se designa al sangrado que produce efecto masa por compresión del tejido circundante, más delimitado y de localización, por lo general, lobular y/o subcortical.

En general, suelen tener peor pronóstico que el ictus isquémico, con tasas de morbi-mortalidad más elevadas, de manera que el 40,4% de los pacientes fallecen en el primer mes y solo un 20% son funcionalmente independientes al cabo de 6 meses⁽²⁴⁾.

Dependiendo de la localización donde se produzca primariamente el sangrado se pueden distinguir distintos tipos de hemorragias.

1.2.2.1. Hemorragia intracerebral (HIC).

La HIC se define como la extravasación y acumulación poco circunscrita de sangre en el parénquima cerebral o en el interior de los ventrículos cerebrales, que se infiltra de manera difusa por toda la cavidad craneal. Representa el 8,6% de los casos.

En torno al 45% de los pacientes con HIC pueden empeorar en las primeras 48 horas debido a diferentes causas:

- Invasión de sangre a nivel ventricular, con aumento de la presión intracraneal (PIC) e hidrocefalia, más frecuente en hemorragias de ganglios basales.
- Compresión del tronco cerebral en hematomas localizados en el cerebelo, que provocan efecto masa por la inflamación y el edema.
- Crecimiento del hematoma y aumento de la PIC.

1.2.2.1.1. Hemorragia parenquimatosa.

La hemorragia parenquimatosa se define como la colección hemática dentro del parénquima cerebral, de tamaño y localización variable, que produce daño directamente en el sitio de la lesión mediante compresión del tejido circundante o adyacente ó bien extenderse al sistema ventricular y/o al espacio subaracnoideo.

1.3 Factores de riesgo cerebrovascular.

Los FR se definen como la confluencia de un conjunto de circunstancias personales, ambientales y sociales que permiten identificar a un grupo de personas que presentan una probabilidad mayor de desarrollar una determinada enfermedad a lo largo de su vida si se compara con el resto de la población general⁽²⁵⁾.

Su identificación precoz resulta primordial al permitir establecer e implementar estrategias y medidas de control en los sujetos que todavía no han padecido la enfermedad (prevención primaria) o, si ya la han presentado, evitar o reducir el riesgo de recidivas (prevención secundaria)^(26,27).

En el caso concreto de las ECV, se han identificado importantes vínculos epidemiológicos con determinados FR, los cuales, al presentarse de manera asociada, potencian exponencialmente su acción entre sí e incrementan el riesgo de ictus, reflejando la etiología multifactorial y la heterogeneidad de este síndrome⁽²⁸⁾.

Atendiendo a las posibilidades de actuación, los FR del ictus se van a dividir en modificables, potencialmente modificables y no modificables; aunque si se tiene en cuenta la solidez de la evidencia se clasifican en FR bien documentados o confirmados y en FR menos documentados o posibles^(15,29). (Tabla 1)

1.3.1. Factores de riesgo no modificables.

Son aquellos FR sobre los que no es posible actuar específicamente ni adoptar medida preventiva alguna que los corrijan o modifiquen⁽²⁵⁾. Pero, a pesar de ello, su detección resulta fundamental al permitir identificar a sujetos de alto riesgo, en los que la concomitancia de otros FR modificables hace necesario un control más estricto, pudiéndose beneficiar de otras intervenciones terapéuticas preventivas⁽²⁷⁾.

- HTA: La HTA, tanto sistólica como diastólica, es el FR aislado que con mayor frecuencia se asocia a la ECV dada su alta prevalencia y su elevado potencial de riesgo ($RR > 4$), especialmente en las HIC localizadas en los ganglios basales debidas al mal control de la misma⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Este aumento de riesgo es el resultado de un complejo proceso adaptativo en la estructura de los vasos sanguíneos que produce un incremento de la resistencia vascular periférica. Es un indicador indirecto de arterioesclerosis y actúa induciendo lesiones ateromatosas y lipohialinosis en las arterias y arteriolas perforantes, que favorecen la aparición de infartos en la sustancia blanca así como hemorragias. El riesgo de ictus se incrementa de forma proporcional con el aumento de la presión arterial, tanto en varones como en mujeres y en todos los grupos de edad, siendo de 3 a 5 veces superior en los pacientes hipertensos; a lo que hay que añadir el hecho de que la población hipertensa tiene asociados con mayor frecuencia otros FR como exceso de peso, sedentarismo, diabetes mellitus o consumo excesivo de alcohol^(6,44). El riesgo se duplica por cada 7,5 mmHg de incremento de la presión diastólica. El nivel absoluto de presión arterial a conseguir así como la manera de lograrlo es incierta, si bien el beneficio se ha asociado con una reducción media de 5-10 mmHg^(45,46).
- Diabetes mellitus: La diabetes mellitus es un FR independiente para el ictus isquémico como consecuencia de las complicaciones micro y macrovasculares, existiendo una relación directa entre el grado de intolerancia a la glucosa y el aumento de nivel de riesgo⁽⁴³⁾. Los diabéticos, además de una mayor predisposición a desarrollar aterosclerosis, presentan una mayor prevalencia de otros FR (HTA, obesidad ó dislipemia). El riesgo relativo de ictus en los diabéticos oscila entre 1,8 y 6,0, siendo más elevado en las mujeres que en los varones (3,6-5,8 vs 2,5-4,1), alcanzando su valor máximo en la quinta y sexta década de la vida; el tratamiento con insulina también se asocia con un riesgo mayor. Dicho riesgo se reduce un 12% por cada punto en el que disminuye la hemoglobina glicosilada^(6,15,47).

- Cardiopatías embolígenas: La fibrilación auricular (FA) es uno de los principales FR del ictus isquémico de origen cardioembólico. El riesgo de ictus en pacientes con FA no valvular es hasta 5 veces superior que en el resto de la población, incrementándose con la edad⁽⁴³⁾. La concurrencia de otros FR independientes como la edad avanzada, un ictus o AIT previo, la HTA, la disfunción ventricular izquierda, la diabetes mellitus ó el sexo femenino se asocian con mayor consistencia al riesgo de presentar un ictus en los pacientes con FA. La FA paroxística y la FA crónica presentan un riesgo similar de ictus isquémico; sin embargo, la FA valvular se asocia con un riesgo de ictus 18 veces mayor. Los ictus que padecen los pacientes con FA suelen tener mayor severidad y mayor riesgo de recurrencia^(6,25,43).
- Terapia hormonal - Anticonceptivos orales: El uso de hormonas femeninas (estrógenos y/o progesterona), ya sea como terapia hormonal sustitutiva o como anticonceptivos orales, aumenta el riesgo de padecer ictus isquémico y/o trombosis venosa cerebral; si bien, el riesgo absoluto en mujeres que no presentan otros FR asociados es bajo^(59,60). Este riesgo está directamente relacionado con la duración del tratamiento y con la cantidad de estrógenos que contienen, siendo superior cuando su consumo se prolonga durante largos periodos de tiempo o cuando los anticonceptivos prescritos son los de primera generación. No se recomienda su uso en mujeres que presenten alteraciones congénitas de la coagulación, desaconsejándose en aquellas otras que sean fumadoras ó que tengan antecedentes de migrañas, episodios tromboembólicos, diabetes mellitus ó HTA^(61,62).

Los resultados obtenidos en el proyecto INTERSTROKE^(42,43,63), estudio epidemiológico internacional multicéntrico de casos y controles, han puesto de manifiesto que 10 FR modificables (HTA, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad abdominal, tipo de dieta, sedentarismo, consumo de alcohol, factores psicosociales, enfermedades cardíacas ó niveles de apolipoproteínas) son los responsables de hasta el 90% del riesgo de padecer un ictus.

De todos ellos, la HTA y las causas cardíacas son los factores que se asocian con un mayor riesgo; si bien, la HTA tiene un mayor impacto en los hemorrágicos y las causas cardíacas en los isquémicos.

El desarrollo e implantación de intervenciones dirigidas a reducir las cifras de tensión arterial (TA), a dejar de fumar ó a promover hábitos de vida saludables (actividad física ó dieta) reducen sustancialmente el riesgo de padecer un ictus.

1.4 Epidemiología de las ECV.

En la mayoría de los países, la ECV se está convirtiendo en un problema socio-sanitario de primer orden, situación que se verá agravada en los próximos años como consecuencia del progresivo envejecimiento de la población mundial, al ser una de las principales causas de morbi-mortalidad, invalidez y discapacidad en la población adulta, lo que se traduce en un importante coste socio-económico y emocional para el paciente, su familia y los servicios de salud, constituyendo una de las prioridades básicas para la mayoría de los sistemas sanitarios, como así lo refleja, para el caso concreto de España, el desarrollo e implantación en el año 2.009 de la Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud, orientada a mejorar y homogeneizar la atención al ictus^(1,64).

Diversos trabajos han estimado que, en términos globales, en torno a 17 millones de personas padecen un evento cerebrovascular anualmente, de las cuales aproximadamente un tercio fallecen en el año siguiente, una tercera parte quedan discapacitadas de forma permanente y únicamente el tercio restante logran una recuperación importante, situación esta última favorecida en parte por la facilidad en el acceso al apoyo, tratamiento y rehabilitación necesarios⁽⁶⁵⁾.

En los últimos años, ha existido un interés creciente por conocer la epidemiología de las ECV, lo que ha derivado en un incremento continuo en el número de publicaciones que analizan específicamente la incidencia, prevalencia o mortalidad de esta patología. Pero, a pesar de ello, los estudios disponibles actualmente continúan siendo escasos e insuficientes al tratarse de una entidad heterogénea y compleja tanto en su forma de presentación clínica como en su etiopatogenia, destacando las importantes discrepancias metodológicas detectadas en su desarrollo, lo que disminuye la validez y fiabilidad de los resultados obtenidos, no siendo lícito atribuir la variabilidad observada a la diferente presencia de la enfermedad.

1.4.1.1. Incidencia a nivel mundial

La OMS establece que la incidencia media mundial de la ECV se sitúa en torno a los 200 casos por cada 100.000 habitantes/año⁽⁷⁴⁾, si bien existen un gran número de estudios epidemiológicos^(4,75,76) cuyos resultados han puesto de manifiesto la existencia de un grado de heterogeneidad cada vez mayor en las tendencias temporales de la tasa de incidencia entre diferentes poblaciones y áreas geográficas, lo cual puede estar relacionado con factores genéticos, factores ambientales, factores socio-económicos, la edad de la población ó la prevalencia de los FR asociados.

En este sentido, cabe mencionar la revisión realizada por Feigin et al⁽³⁴⁾ sobre la epidemiología del ictus en el siglo XX, en la que se observó que la tasa de incidencia anual de ictus por 100.000 habitantes fue más del doble en Japón (Oyabe: 460 casos, IC95% 427-493) que en el Reino Unido (Londres: 130 casos, IC95% 120-141). Los resultados de otra revisión más reciente también han evidenciado que dicha tasa, ajustada a la población estándar mundial de la OMS, en países como Tanzania (Dar-es-Salaam: 315,9 casos, IC95% 282,43-353,34), Portugal (Porto: 261,0 casos, IC95% 249-253) o Ucrania (Uzhhorod: 238,0 casos, IC95% 213-263) era 3-5 veces superior a otros países como Reino Unido (Oxfordshire: 73 casos, IC95% 64-83), Australia (Perth: 67 casos, IC95% 56-79), Francia (Dijon: 58 casos, IC95% 53-63), India (Rohtak: 48 casos, IC95% 38-59), Sri Lanka (Colombo: 41 casos, IC95% 35-47) ó Nigeria (Ibadan: 41 casos, IC95% 36-45), si bien es cierto que, según los autores, en un elevado número de países la información sobre estas tasas no se encontraba disponible⁽⁷⁷⁾. Esta variabilidad geográfica también se ha observado entre países del mismo continente e incluso entre regiones de un mismo país^(78,79). Esta es una de las razones por la que estas tasas no deben generalizarse de un nivel regional a uno nacional, ni tampoco de un país a otro.

Si se tiene en cuenta la clasificación del nivel de desarrollo socio-económico establecido por el Banco Mundial, en las últimas 4 décadas, se ha observado un comportamiento divergente y estadísticamente significativo en la tasa de incidencia ajustada por edad del ictus en función del nivel de ingresos, con un descenso del 42% en las regiones más desarrolladas (de 163 a 94 casos por 100.000 habitantes/año,

p 0,004) en contraste con un incremento de más del 100% en los países con ingresos medios-bajos (de 52 a 117 casos por 100.000 habitantes/año, $p < 0,0001$) que, en la última década, ha llegado incluso a superar a la tasa observada en los países de ingresos altos, situación que ha llevado a definir al ictus como una verdadera epidemia. En función de ello, se ha calculado que el porcentaje de cambio anual de dicha tasa es del -1,0% en los países con altos ingresos y del 5,6% en los países menos desarrollados. La implantación de programas de prevención primaria así como el control de los FR cardiovascular pueden explicar la reducción en la incidencia de ictus observada en los países industrializados; su ausencia o baja implantación explicarían el que la tendencia sea justamente la opuesta en los países emergentes⁽⁸⁰⁾.

En el año 2.014, basándose en los resultados del Global Burden of Disease Study 2.010, se publica un trabajo cuyo objetivo era estimar la carga mundial y regional del ictus durante el periodo 1990-2010, en el que se halló una tasa de incidencia anual mundial de 257,96 casos por 100.000 habitantes. Al igual que en el estudio anterior, también se observaron variaciones geográficas significativas en la tasa de incidencia del ictus, oscilando entre los 60 casos por 100.000 habitantes de Kuwait y los 504 casos de Lituania, situación que se relacionó con su nivel de ingresos. La tasa de incidencia estandarizada por edad disminuyó de forma significativa en un 12% (IC95% 6-17) en los países de altos ingresos y aumentó en un 12% (IC95% -3-22) en los países de ingresos medios-bajos, no alcanzando significación estadística. Destacar también que a nivel mundial se obtuvo un aumento significativo del 25% (IC95% 13-33) en la tasa de incidencia de ictus en personas de 20 a 64 años⁽⁷⁶⁾.

La edad media de presentación del ictus es de 69,8 años en el varón y de 74,8 años en la mujer. En la mayoría de estudios, la aparición de nuevos casos está vinculada con la edad como principal FR independiente y no modificable, existiendo un aumento progresivo de la incidencia con cada década de vida a partir de los 55 años, estimándose que en torno al 75% de los pacientes con ictus son mayores de 65 años. Como consecuencia de ello y del progresivo envejecimiento y aumento de la esperanza de vida de la población, estudios de proyección de la OMS prevén un incremento del 27% en la incidencia entre los años 2.000 y 2.025⁽³⁴⁾.

La probabilidad de padecer un evento cerebrovascular agudo a lo largo de la vida es un 25-30% más elevado en los varones, teniendo la raza negra el doble de riesgo debido a diferencias biológicas en la producción y distribución de la arterioesclerosis. Atendiendo al sexo, la tasa de incidencia específica por edad es sustancialmente mayor en los niños y adultos jóvenes varones, tendiendo a igualarse entre los 55 y 80 años, aumentando posteriormente en las mujeres a partir de los 80 años, lo cual puede ser debido a su mayor esperanza de vida^(34,35).

1.4.1.2. Incidencia en Europa

Estudios entre poblaciones del norte y sur de Europa han revelado la existencia de importantes diferencias en la incidencia del ictus, alcanzando cifras mucho más elevadas en países como Finlandia, donde en varones llegan a registrarse 270 casos nuevos de ECV por cada 100.000 habitantes/año, mientras que en Italia o Portugal descienden hasta los 100 casos por 100.000 habitantes/año⁽⁷⁹⁾.

A nivel europeo, destaca el trabajo realizado por Di Carlo et al⁽⁸¹⁾ en el que, utilizando los datos de 6 estudios de base poblacional realizados en Austria, España, Holanda, Italia y Suiza, observaron un importante incremento de la tasa bruta de incidencia anual para ambos sexos en relación con la edad, siendo de 8,72 casos por 1.000 habitantes (IC95% 4,7-10,06) para el grupo de edad de 65-84 años y de 17,31 casos (IC95% 14,79-20,02) para los mayores de 75 años.

En el año 2.004, Truelsen et al⁽⁸²⁾ llevaron a cabo una revisión bibliográfica de estudios sobre incidencia y prevalencia de ictus, realizados en los países miembros de la Unión Europea (UE), Noruega, Islandia y Suiza, publicados en los 10 años previos. La tasa bruta de incidencia experimentaba un incremento exponencial con la edad, siendo superior en los varones en la mayoría de los países.

En lo que se refiere a los trabajos epidemiológicos realizados, cabe destacar el reducido número de ellos que cumplen los criterios necesarios para poderlos considerar como “ideales”. En los últimos años, a pesar de los esfuerzos realizados por conseguir una mayor estandarización metodológica en los estudios, la variabilidad es un aspecto común a todos ellos, lo que permite explicar, al menos parcialmente, la divergencia en los resultados obtenidos, los cuales deben ser interpretados con cierta precaución y cautela, evitando en todo momento su comparación y generalización. Entre las principales limitaciones metodológicas identificadas se encuentran las siguientes: no siempre tienen una base poblacional clara; contienen información no actualizada; se circunscriben a ámbitos locales; tienen un tamaño reducido que afecta a su potencia estadística; abordan aspectos concretos y diferentes de la morbilidad cerebrovascular; son muy heterogéneos en lo que se refiere a los grupos de edad estudiados, a la identificación de casos, a los criterios de inclusión considerados, a los criterios diagnósticos utilizados ó a los métodos de cálculo, de ajuste de tasas o de presentación de resultados; no aportan datos sobre tendencias temporales, al carecer de una fuente de financiación solida que permita mantener la estructura de control de la población durante un periodo de tiempo prolongado^(84,85).

Uno de los primeros estudios realizados, iniciado en abril de 1.968, registró todos los casos nuevos de ECV en una cohorte de población laboral de 1.059 varones de una empresa petro-química de Manresa (Barcelona), con edades comprendidas entre 30 y 59 años, a los que se les realizó un seguimiento durante 28 años, hasta octubre de 1.996. La tasa bruta de incidencia anual de ictus fue de 183 casos por 100.000 habitantes. Atendiendo a la edad, el 64% de los casos se produjeron después de los 60 años⁽⁸⁶⁾.

En el año 1.993, Leno et al⁽⁸⁷⁾ publicaron un estudio en el que analizaban la incidencia hospitalaria del ictus en adultos jóvenes (<50 años) de Cantabria entre el 1 de abril de 1.986 y el 31 de marzo de 1.988, obteniendo una tasa bruta de incidencia anual de 17,3 y 10,4 casos por 100.000 habitantes en varones y mujeres respectivamente. Al calcular la tasa anual específica por grupos de edad en ambos sexos por 100.000 habitantes se obtuvieron los siguientes resultados: 13,9 casos en el

residentes en Cataluña, para lo cual combinaron los datos del Registro de Mortalidad y el Registro del Conjunto Mínimo de Datos (CMBD) de 65 de los 84 hospitales generales existentes, obteniendo una tasa bruta de incidencia anual por 100.000 habitantes de 206 casos (IC95% 204- 208), la cual osciló entre los 218 casos en varones (IC95% 214-221) y los 127 casos en mujeres (IC95% 125-128). Por grupos de edad, en la población de 45-84 años se estimó una tasa de incidencia específica en ambos sexos por 100.000 habitantes de 268 casos (IC95% 265-270) mientras que en la de 25-74 años de 106 casos (IC95% 105-107).

El Ischemic stroke incidence in Santa Coloma of Gramanet (ISISCOG), estudio prospectivo de base poblacional realizado en Santa Coloma del Gramanet (Barcelona) durante el año 2.003, obtuvo una tasa bruta de incidencia anual de ictus isquémico de 137 casos por 100.000 habitantes (IC95% 116-158); siendo de 141 casos en varones (IC95% 111-172) y de 133 casos en mujeres (IC95% 103-162). La tasa de incidencia aumentó en ambos sexos con la edad, si bien este incremento fue más marcado en los varones⁽⁹⁴⁾.

En el estudio EBRICTUS, cuyo objetivo principal fue determinar las características epidemiológicas de todos los casos nuevos de ictus de la población mayor de 15 años del área sanitaria Terres de l'Ebre (Tarragona), entre el 1 de Abril de 2.006 y el 31 de marzo de 2.008 y con un periodo de seguimiento hasta el 31 de marzo de 2.010, se obtuvo una tasa bruta de incidencia anual de 21,1 casos por 1.000 habitantes (IC95% 18,7-23,6), siendo similar en ambos sexos, 19,6 casos en varones (IC95% 17,3-22,9) vs 18,9 casos en mujeres (IC95% 16,7-21,1). Por edad, el 74,5% de los casos se produjeron en el grupo de población mayor de 70 años (81,5% de la población evaluada), lo que se tradujo en una tasa de incidencia de 77,9 casos por cada 1.000 habitantes (IC95% 70,4-85,4), la cual fue 12 veces superior a la alcanzada por el grupo de menos de 70 años, 6,1 casos (IC95% 5,1-7,0)⁽⁹⁵⁾.

En el estudio IBERICTUS, registro epidemiológico prospectivo de base poblacional, coordinado por el Proyecto Ictus del GEECV de la SEN, se analizaron todos los casos incidentes de ECV diagnosticada entre los residentes mayores de 17 años

Basándose en los resultados del Global Burden of Disease Study 2.010, se estimó una tasa de prevalencia mundial de 502,32 casos por 100.000 habitantes (714,9 en países de renta elevada y 393,4 en países de renta media-baja). En base a ello, se concluyó que la tasa de prevalencia de ictus en los países con ingresos altos se incrementaba significativamente en un 27% (IC95% 19-43), pero en los países con ingresos medios-bajos aumentaba solamente un 8.5% (IC95% -13-34), cifra que no alcanzó significación estadística⁽⁷⁶⁾.

El progresivo envejecimiento de la población junto con el aumento de la esperanza de vida ha producido un aumento de la hospitalización por ictus, planteando un importante problema socio-sanitario. En el año 2.013, según los datos estadísticos publicados por la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), la tasa bruta de hospitalización por ECV en sus países miembros osciló entre los 45 y 159,3 ingresos por cada 100.000 habitantes de México e Irlanda y los 895,2 y 829,5 de Hungría y Lituania. En cuanto a la estancia media hospitalaria, Dinamarca fue la región en la que los pacientes necesitaron menos días de ingresos (6,1), en contraposición con Corea del Sur (60,3).

1.4.2.2. Prevalencia en Europa

En el año 2.000, y utilizando los datos obtenidos en 6 estudios de base poblacional realizados en Austria, España, Holanda, Italia y Suiza, Di Carlo et al⁽⁸¹⁾ calcularon la prevalencia global del ictus en adultos mayores de 55 años, obteniendo una tasa estandarizada a la población europea por 100 habitantes de 4,84% en el grupo de edad de 65-84 años (IC95% 4,47-5,21) y de 7,06% para los mayores de 75 años (IC95% 6,52-7,60). Dicha tasa se incrementaba a medida que la edad avanzaba, observándose diferencias significativas en algunos grupos etarios en función del sexo: en los varones mayores de 90 años la prevalencia descendió al 6,3% mientras que en las mujeres continuó la tendencia ascendente, alcanzado el 8,4%.

Por su parte, Trueslen et al⁽⁸²⁾ también observaron que la tasa de prevalencia se incrementaba exponencialmente con la edad, siendo superior en los varones en la mayoría de los países miembros de la UE.

En el año 2014, según los datos aportados por EUROSTAT, la tasa bruta de hospitalización por ECV en países miembros de la UE varió entre los 112,7 y 159,3 ingresos por cada 100.000 habitantes de Chipre e Irlanda y los 895,2 y 829,5 de Hungría y Lituania. En cuanto a la estancia media, Bulgaria fue la región en la que los pacientes precisaron estar menos días ingresados (5,3), mientras que Finlandia el país con mayor estancia hospitalaria (28,5).

1.4.2.3. Prevalencia en España

En España, el número de estudios publicados a nivel local y/o regional es muy reducido, observándose importantes limitaciones y discrepancias metodológicas en su desarrollo. Con estos datos, relativos al número de ictus y al número de enfermos que en un momento determinado mantienen secuelas como consecuencia de un episodio previo, es muy difícil poder concretar la verdadera cifra de prevalencia.

El primer estudio prospectivo “puerta a puerta” que analizó específicamente la prevalencia del AIT e ictus en España fue desarrollado por Bermejo et al⁽¹⁰¹⁾ en la población mayor de 65 años de 2 ámbitos poblacionales diferentes, un área urbana de Madrid y un área rural de Ávila, entre 1.988 y 1.992. En el medio urbano, se obtuvo una prevalencia de 8,5% para el ictus (IC95% 5,5-11,5) y del 2,1% para el AIT (IC95% 0,6-3,6); mientras que en el ámbito rural fue del 7,1% para el ictus (IC95% 5,4-8,8). En ambos casos, la prevalencia fue mayor en las mujeres y se incrementaba claramente con la edad.

Posteriormente, Matias-Guiu et al⁽⁸⁸⁾ realizaron otro estudio “puerta a puerta” en 3 municipios del Área Sanitaria de Alcoy (Alicante) entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre de 1.989, obteniendo una tasa de prevalencia por 1.000 habitantes de 13 casos para el AIT (IC95% 8,8- 17,9) y de 21,5 casos para el ictus (IC95% 15,8-27,2), observándose un aumento progresivo con la edad. En cuanto al sexo, la prevalencia fue superior en los varones en ambas patologías: 16,6 (IC95% 9,4-23,9) vs 10,3 (IC95% 7,4-13,1) en el AIT y 22,5 (IC95% 14,0-31,0) vs 20,6 (IC95% 16,6-24,6) en el ictus.

Durante los 3 primeros meses del año 1.990, López Pousa⁽¹⁰²⁾ et al llevaron a cabo un estudio “puerta a puerta” en una población rural de Girona de 14.370 habitantes, con el objeto de conocer cuantas personas mayores de 64 años habían sufrido un ictus o un AIT. En el caso del ictus, se observó una prevalencia de 4.012 casos por 100.000 habitantes (4%), siendo más elevada en las mujeres, 5.072 vs 2.675; en cuanto a la edad, el 47% de los casos tenían más de 74 años, el 33,3% se encontraban entre los 65-74 años y el 19,7% restante era menor de 65 años, de los cuales un 3% lo padeció antes de los 40 años. La prevalencia del primer AIT en la población de más de 69 años fue de 679 casos por 100.000 habitantes (0,7%), siendo más elevada en los varones, 1.161 vs 371.

En 1.994, Díaz Guzmán et al⁽¹⁰³⁾, utilizando el mismo diseño que el planteado por Martínez-Salio et al para el cálculo de la incidencia y basándose en los datos obtenidos en el proyecto NEDICES, estudio de cohortes prospectivo y cerrado, compararon la prevalencia de ictus y AIT en la población mayor de 65 años de 3 núcleos de población de diferente nivel socio-económico del centro de España, 2 urbanos y 1 rural, para el periodo comprendido entre 1.994 y 1.998. Se obtuvo una tasa bruta de prevalencia de ECV de 4,9 casos por cada 100 habitantes (IC95% 4,3-5,4), de la cual 3,5 casos correspondieron al ictus isquémico establecido (IC95% 2,9-3,9) y 1,5 casos al AIT (IC95% 1,0-1,6). La prevalencia de ECV fue mayor en los varones que en las mujeres: 5,2 (IC95% 4,4-6,2) vs 4,6 (IC95% 3,9-5,4), experimentando un incremento exponencial conforme avanzaba la edad, más significativo en las mujeres, sobre todo, a partir de los 80 años. La edad de inicio de la ECV se situó entre los 25 y 91 años para ambos sexos, localizándose el percentil 50 en los 69 años. Se observaron diferencias en

Por lo que se refiere al tipo de admisión, en 2.015, nueve de cada diez personas (89,48%) que ingresaron en un hospital del SNS por ECV lo hicieron de forma urgente, porcentaje que se ha mantenido estable en los últimos años. La gran mayoría de altas se realizaron al domicilio del paciente/cuidador principal como consecuencia de su mejoría/curación (75,89%), representando los fallecimientos el 11,70% de los casos; el número de altas hospitalarias voluntarias se situó en el 0,30% y el 13,11% de los casos fueron trasladados a otro hospital ó a un centro socio-sanitario.

La tasa de reingreso en pacientes con ECV se situó en el 6,12% de los casos, distribuyéndose un 2,50% en los primeros 8 días y un 3,62% entre el 9º y 30º día. La estancia media de los reingresos fue de 10,49 días. Por sexo, la tasa de reingresos fue superior en las mujeres (6,04 vs 6,21 casos), siendo la estancia media similar. Por grupos de edad, los pacientes con más de 75 años presentaron la mayor tasa de reingresos (7,71%), si bien la mayor estancia media de estos reingresos correspondió al grupo de 15-44 años con 13,77 días. Como cabía esperar, a medida que aumenta la gravedad de los pacientes, también lo hace la tasa de reingresos y la duración de los mismos, de manera que el 9,55% de los pacientes con gravedad extrema reingresan, con una duración media del mismo de 34,85 días, distribuyéndose de forma constante a lo largo del primer mes. Por comunidades autónomas, destacar que el mayor número de reingresos se produjo en Ceuta (11,21%), Galicia (7,87%) y Extremadura (7,64%) y donde menos en Islas Baleares (3,38%), Islas Canarias (4,40%) y Navarra (4,45%). La estancia media de estos reingresos osciló entre los 7,07 días del País Vasco y los 21,50 días de Melilla.

1.4.3. Mortalidad de la ECV

La mortalidad se define como el número de personas que fallecen en un periodo de tiempo específico después de haber padecido una ECV.

Las estadísticas oficiales de mortalidad continúan siendo la principal fuente de información para las comparaciones epidemiológicas de la ECV a nivel internacional, si bien su credibilidad se basa en la exactitud de los certificados de defunción, la cual ha sido cuestionada en los últimos años al poder variar de un país a otro y modificarse con el tiempo. Numerosos trabajos han destacado la existencia de inexactitudes en la cumplimentación de los certificados de defunción en el ictus, lo cual puede deberse a un insuficiente conocimiento del médico certificador ó a una pobre formación de los profesionales sanitarios en la determinación de la posible causa de muerte, entre otras razones⁽¹⁰⁵⁾. No obstante, existen estudios que muestran una baja concordancia entre médicos adecuadamente formados con acceso a la realización de una revisión detallada de la información clínica disponible⁽¹⁰⁶⁾. En el caso concreto de España, en un estudio de validación de certificados de defunción, la concordancia entre la certificación del ictus como principal causa de muerte y la causa de muerte de referencia determinada por personal experto basándose en toda la información médica disponible fue razonablemente buena, con un índice kappa de 0,79 (IC95% 0,74-0,81)⁽¹⁰⁷⁾.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que las estadísticas de mortalidad pueden proporcionar una visión sesgada de la situación al informar únicamente de los casos fatales de la enfermedad, obviando la proporción de pacientes que sobreviven al evento.

De todos los países que han comunicado datos sobre mortalidad a la OMS entre los años 1.976 y 2.014, Kazajistán, Rusia, Bulgaria, Grecia y Rumania son los estados con tasas de mortalidad por ictus más elevadas, situándose en el lado opuesto Papúa Nueva Guinea, Qatar, Bahrein, Nicaragua y Kuwait. Austria y Suiza, a pesar de tener una elevada proporción de población mayor de 65 años, presentan tasas muy bajas; por el contrario, en Montserrat, Islas Seychelles e Islas Vírgenes Británicas las tasas de mortalidad son muy elevadas a pesar de la presencia de una población relativamente joven, si bien, en estos últimos casos, los resultados se basan en estudios no actualizados realizados en grupos de población muy reducidos⁽¹⁰⁸⁾.

El estudio WHO MONICA de las OMS, iniciado en 11 países en la primera mitad de la década de los 80, mostró una tendencia descendente en la mortalidad global tanto en varones como en mujeres, siendo más acusada en Alemania, Dinamarca, Italia y Suiza, con tasas más elevadas comparativamente en China, Finlandia, Lituania y Rusia. Como posibles causas de este descenso se han apuntado la menor incidencia de la enfermedad por un mayor control de los FR así como la mayor supervivencia de los pacientes por una mejor prevención secundaria⁽¹⁰⁹⁾.

Los resultados del Global Burden of Disease Study 2.010 vinieron a confirmar la información obtenida hasta el momento, destacando que la tasa de mortalidad global anual fue de 88 casos/100.000 habitantes, oscilando entre los 27 casos de Francia y los 264 de Afganistán, situación que se relacionó con el nivel de ingresos, siendo más elevada en países de renta media o baja (104,9 casos) frente a aquellos otros de renta elevada (60,5 casos)⁽⁷⁶⁾.

Basándose en los datos aportados por el Laussane Stroke Registry, se observa que la mortalidad por ictus, isquémico y hemorrágico, ha experimentado una disminución progresiva en todos los grupos de edad desde el año 1.979 hasta la actualidad, a pesar del aumento de la esperanza de vida de la población, lo cual se relaciona con la presentación de formas clínicas más leves, el mejor control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), la facilidad en el acceso a los recursos sanitarios, la disponibilidad de opciones terapéuticas más eficaces en la fase aguda

tasa anual de mortalidad por 100.000 habitantes más elevada se registró en Bulgaria, con 267,6 casos, y la inferior en Israel, con 45,1; en el caso de las mujeres, la tasa más elevada se obtuvo en Rusia, con 351,0 casos, y la más baja también en Israel, con 51,6. Se observó una tendencia decreciente en la mortalidad por ictus en Europa occidental, no siendo homogénea en el oriente de Europa, al coexistir países con una estabilización en las tasas de mortalidad junto con otros que experimentaron un aumento considerable. Serbia y Montenegro fueron los estados en los que se produjo un mayor aumento en la tasa de mortalidad para ambos sexos por 100.000 habitantes (6,9 muertes en varones y 9,1 en mujeres); mientras que el mayor descenso se registró en Portugal para varones (-4,9) y en Austria para mujeres (-5,4). Los países con mayor estatus socio-económico mostraron tasas más bajas y descensos más importantes, existiendo excepciones como Portugal ó Grecia, que mostraron tasas superiores de mortalidad al inicio del periodo, a pesar de lo cual presentaron un descenso continuo. En contraste, los países con ingresos medios y bajos mostraron tasas superiores de mortalidad en 1.990 y un aumento persistente de las mismas.

En esta misma línea se encuentran los datos aportados por otros estudios como el Acute Neurological Stroke Care in Europe: Results of the European Stroke Care Inventory, en el que se observó la existencia de una brecha entre los países del este y oeste de Europa, con tasas de letalidad a los 30 días más altas en la parte oriental de Europa, por encima del 20% en su mayoría, como consecuencia de un aumento del número de ictus isquémicos graves y un mayor porcentaje de hemorragias cerebrales ingresadas en unidades de cuidados intensivos (UCIs)⁽¹¹³⁾.

En los estudios de mortalidad basados en los registros hospitalarios existentes se han observado variaciones significativas entre países, con un riesgo más elevado en el Reino Unido y más bajo en Alemania y Francia, si bien estos resultados no han sido ajustados teniendo en cuenta factores de confusión como la clase social o la etnia. Al analizar las posibles causas de estas diferencias se ha encontrado que el Reino Unido tienen un porcentaje elevado de población de raza negra (21%), lo cual puede contribuir a reducir la supervivencia ajustada por edad, sexo ó subtipo de ictus, así como el hecho de que existe un pobre control de los FR en los centros sanitarios⁽¹¹⁴⁾.

1.4.3.3. Mortalidad en España.

En el año 2.015, la ECV se ha convertido en la segunda causa de mortalidad en la población general española, con 28.434 fallecimientos, ocupando por entidades específicas el primer lugar en las mujeres y el segundo en los varones tras la enfermedad isquémica del corazón, representando el 6,73% del total de defunciones registradas (4,82% en varones y 7,81% en mujeres).

En este año, la tasa bruta de mortalidad por ECV fue de 61,27 casos por 100.000 habitantes, 52,97 para varones y 69,28 para mujeres. El análisis de la evolución temporal de esta tasa en los últimos 35 años ha permitido observar la existencia de una tendencia decreciente en las cifras de mortalidad desde los 129,77 casos por 100.000 habitantes recogidos en el año 1.981; aspecto muy positivo que, al igual que en el resto de países de su entorno, se relaciona con la puesta en marcha de políticas de detección y control de los principales FRCV así como con los avances en el diagnóstico y tratamiento del ictus durante la fase aguda. Esta tendencia permite observar un efecto periodo, que afecta a todos los grupos de edad y marca un punto de inflexión en la evolución de la mortalidad, y un efecto cohorte, con mayor riesgo de fallecer entre los varones y entre las edades más avanzadas, debido probablemente a una distribución no homogénea de FR como la HTA o el tabaquismo.

La tasa bruta de mortalidad aumentó de forma exponencial con la edad, siendo 1.000 veces superior entre los mayores de 85 años en relación con los menores de 69 años; por otro lado, dicha tasa experimentó un descenso paralelo en ambos sexos.

Por comunidades autónomas, se han observado importantes diferencias geográficas con tasas muy bajas en Islas Canarias (37,22), Ceuta (40,24), Madrid (40,28) y Melilla (41,33) y tasas cuya magnitud fue muy superior en regiones como Extremadura (90,38), Asturias (90,23), Galicia (81,17) y La Rioja (80,55). La reducción más acusada de la mortalidad se produjo en Islas Canarias y Navarra con un descenso medio anual del 5,2 y 5,1% respectivamente, siendo el menos importante en la Región de Murcia con un 2,6%.

Posteriormente, múltiples han sido los trabajos que han intentado estimar el coste del ictus, siendo sus resultados coincidentes en la mayoría de las ocasiones, destacando entre todos ellos el estudio CONOCES en el que se analizó el impacto socio-económico que el ictus tenía en pacientes ingresados en UI, obteniendo un coste medio de 9.438 € si existían antecedentes personales de FA y de 9.813 € si no les había. De estos costes, más del 70% se derivaba de gastos durante la estancia hospitalaria, seguido de las pruebas de neuroimagen⁽¹²⁰⁾.

Al analizar el coste en función del nivel de dependencia se observó que el grado de discapacidad era uno de los condicionantes más importantes en el consumo de recursos sanitarios, de manera que los pacientes dependientes para las actividades básica de la vida diaria (ABVD) generaban mayores gastos que los dependientes para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), tal como cabía esperar (24.800 €/año vs 10.400 €/año)⁽¹²¹⁾.

Un aspecto a tener en cuenta en el análisis de costes del ictus, en muchas ocasiones infravalorado en los estudios, es el relacionado con el cuidado informal de estos pacientes, que en la mayoría de ocasiones es asumido por sus propios familiares. En este sentido, destaca el trabajo realizado por Oliva et al⁽¹²²⁾ en el que, basándose en la información contenida en la Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud (EDDES) del Instituto Nacional de Estadística (INE), estimaron que las horas dedicadas al cuidado de pacientes supervivientes a un ictus suponía una cuantía que oscilaba entre los 1.125 y los 1.746 millones de € al año. A ello hay que añadir el elevado impacto emocional que sobre los cuidadores produce el hecho de tener que atender a un ser querido con un grado de dependencia variable, situación que favorece la aparición de patología ansioso-depresiva.

Basándose en los cálculos del CMBD, la cuantificación del gasto medio por paciente ocasionado por los ingresos hospitalarios debidos a ECV en el año 2.015 fue de 6782,66 €, únicamente superado por los trastornos mentales (7339,16 €) y ciertas enfermedades con origen en el periodo neonatal (7377,29 €), siendo mayor que el coste medio generado por proceso (4.935,37 €).

Desde el año 1.997, se observa una tendencia ascendente de los costes por ECV hasta el año 2.011, momento en el que se estabiliza, oscilando a partir de entonces en torno a los 6.500 € anuales.

El coste medio de los pacientes es muy variable entre comunidades autónomas, siendo más elevado en Cataluña (7.126,46 €), Madrid (7.471,52 €) e Islas Canarias (7.982,56€); en el extremo opuesto, se encuentran La Rioja (4.969,50 €), Melilla (5.292,53 €) y Ceuta (5.486,56 €), con los menores costes alcanzados. El rango de variabilidad entre regiones se sitúa en más de 3.000 €, hecho que se asocia fundamentalmente con la distinta complejidad de los casos (case mix) y con la mayor o menor proporción de los casos quirúrgicos.

Todos estos datos confirman al ictus como una de las enfermedades que mayor carga social y económica tiene, con un elevado impacto debido a la propia magnitud de la enfermedad, a la pérdida de productividad que ocasiona y al enorme consumo de recursos que genera, justificando la implantación de cualquier estrategia que logre disminuir la morbi-mortalidad asociada.

La carga global de enfermedad es una medida que considera tanto las consecuencias mortales como la discapacidad provocada por la ECV o sus lesiones, la cual, en los últimos años, está experimentando un rápido aumento debido al progresivo envejecimiento de la población, siendo la primera causa de discapacidad aguda en mayores de 65 años y la segunda causa de demencia tras la enfermedad de Alzheimer. Se estima que la carga global del ictus a nivel mundial va a aumentar desde los 38 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) de 1.990 hasta los 61 millones del año 2.020.

Entre el 60-65% de los pacientes que padecen un ictus son funcionalmente independientes al año de haberse producido, situándose por tanto el nivel de dependencia en el primer año en torno al 35-40% de los casos. A los 5 años, el 29% de los supervivientes presentan un nivel de discapacidad moderada-severa, el 37% tienen discapacidad ligera y solamente el 34% restante será funcionalmente independiente.

La causa principal de muerte y discapacidad tras un ictus es la recurrencia del mismo, incrementándose un 73% la mortalidad y un 39% la dependencia funcional tras un primer episodio, adquiriendo especial importancia la prevención de posibles recidivas⁽¹²⁵⁾. El riesgo es mayor en el primer año (6-14%) que en los años sucesivos (4% anual), siendo máximo durante el primer mes. El subtipo etiológico también determina el riesgo de recurrencia, de manera que en los ictus aterotrombóticos es mayor que en los de origen cardioembólico, indeterminado ó lacunar.

1.5 Diagnóstico de las ECV.

El primer eslabón de toda actuación protocolizada en el manejo del paciente con ictus debe basarse en el correcto diagnóstico clínico, pilar fundamental sobre el que se sustentan el conjunto de actuaciones sucesivas.

Por ello, ante todo paciente que presente un cuadro clínico sugerente de ECV, lo primero que se debe hacer es confirmar su diagnóstico, descartando otras posibles entidades clínicas que puedan asemejarse, estableciendo su tipología (isquémica o hemorrágica), determinando la topografía y la extensión de la lesión encefálica, lo cual permitirá conocer en qué situación se encuentra el sistema vascular cerebral.

Todo este proceso diagnóstico, cuyo fin último es aplicar las medidas terapéuticas más apropiadas para el paciente en el menor tiempo posible, debe realizarse en base a los resultados obtenidos en la exploración física protocolizada de los diferentes territorios vasculares del organismo, de una exploración neurológica completa de las funciones encefálicas que confirmará la sospecha de focalidad así como de todas aquellas pruebas complementarias que se consideren pertinentes. Es fundamental realizar una anamnesis detallada en la que se determine, entre otros datos, el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro, las manifestaciones clínicas, las circunstancias en las que se presentaron los síntomas neurológicos así como los antecedentes cardiovasculares personales y familiares⁽¹²⁶⁾.

1.5.1. Diagnóstico clínico.

Las ECV pueden manifestarse a través de un variado número de síntomas, los cuales van a depender de la extensión de la lesión, de su etiología así como de la topografía vascular y parenquimatosa cerebral afectada.

1.5.2.1. Neuroradiología.

En los últimos años, el papel de la neuroradiología en el diagnóstico de la ECV aguda ha experimentado un cambio radical, no solamente vinculado con el gran avance de las técnicas de imagen sino, porque, para que las actuales terapias de revascularización puedan ser aplicadas, se exige una valoración previa precisa de las estructuras cerebrales.

- Tomografía computarizada craneal sin contraste (TC):

Examen radiológico de primera elección en todo paciente con déficit neurológico focal de instauración aguda, debido a su fácil accesibilidad, amplia disponibilidad, rapidez de ejecución e interpretación y probada eficacia.

Con la finalidad de obtener los mejores resultados clínicos se debe realizar lo más rápidamente posible, y siempre durante las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas, especialmente en pacientes con⁽¹⁴²⁾:

- Indicación de tratamiento trombolítico.
- Tratamiento anticoagulante o tendencia hemorrágica conocida.
- Nivel de conciencia deprimido, con progresión o fluctuación inexplicada de los síntomas.
- Papiledema, rigidez de nuca o fiebre.
- Indicación de anticoagulación precoz.
- Deterioro tras el tratamiento trombolítico.

En el ictus isquémico agudo, permite establecer el diagnóstico etiopatogénico y diferenciarlo de los infartos crónicos así como evaluar la presencia y extensión de leucoaraiosis, hallazgo radiológico considerado como FR de muerte vascular⁽¹⁴³⁾. Permite observar con elevada sensibilidad, la transformación hemorrágica del infarto cerebral durante los primeros días, circunstancia que se produce de forma espontánea en el 65% de los casos, ascendiendo hasta el 90% en los de origen cardioembólico. Hay que tener en cuenta que la obtención de un resultado normal

en la TC no excluye la existencia de isquemia, situación directamente relacionada con los conceptos de core y penumbra

En los últimos años, el desarrollo técnico experimentado por los equipos de TC ha permitido identificar signos precoces sugerentes de isquemia, los cuales se han observado en al menos el 50% de los casos en las primeras 6 horas de evolución. Estos signos, secundarios al edema citotóxico que sufre el tejido cerebral por la hipoperfusión y que indican la presencia de daño tisular irreversible, son^(144,145):

- Hipodensidad del núcleo lenticular que afecta tanto al pálido como al putamen, si bien el primero lo hace de forma más temprana.
- Desaparición del ribete insular a causa de la hipodensidad del córtex en dicha zona, que da lugar a una pérdida de la distinción entre la cápsula externa y el córtex insular.
- Hipodensidad del parénquima cerebral, afectando tanto a la sustancia gris como a la blanca.
- Borramiento de los surcos de la convexidad, como expresión del efecto masa, producido por la presencia del edema cerebral focal.
- Signo de la ACM hiperdensa, por la trombosis aguda y un flujo enlentecido en su interior.

Sin embargo, también tiene importantes limitaciones que la convierten en una técnica subóptima en la selección de pacientes candidatos a la administración de tratamientos urgentes de revascularización⁽¹⁴⁶⁾:

- Escasa sensibilidad para la detección temprana de tejido isquémico.
- No aportar información sobre el estado de la microcirculación cerebral, aspecto imprescindible para determinar la presencia de tejido isquémico viable o de penumbra isquémica.
- Baja sensibilidad y excesiva variabilidad interobservador en la identificación de los signos precoces de isquemia cerebral, sobre todo en las 3 primeras horas, que pueden mejorarse significativamente con una formación adecuada así como con el uso de métodos de lectura radiológica como la escala ASPECTS

médico que interpreta las imágenes) son sus principales inconvenientes, lo que pone en evidencia la necesidad imperiosa de desarrollar protocolos estandarizados de adquisición de la imagen y de la calidad del estudio⁽¹⁵⁴⁾.

En una reciente revisión sobre el papel de la neuroimagen en el tratamiento del ictus isquémico agudo, Menon et al⁽¹⁵⁵⁾ concluyeron que la TC-multimodal permitía identificar casos en los que se podía obtener beneficio clínico con tiempos de evolución largos o desconocidos así como reconocer a los pacientes con poca probabilidad de mejoría, a pesar de encontrarse dentro de los límites de tiempo clásicamente aceptados.

- *Resonancia magnética cerebral (RM):*

A pesar de no ser considerada como una exploración de primera elección en el diagnóstico temprano de la isquemia cerebral al no tener mayor sensibilidad que la TC, la RM permite identificar signos precoces de infarto, como la ausencia de señal de flujo en los vasos arteriales que aparece de forma inmediata ó el aumento de señal de flujo del parénquima que lo hace durante las primeras 8 horas⁽¹⁵⁶⁾. El uso de contraste iv facilita la identificación del territorio vascular afectado por la isquemia, al aumentar la señal en las arterias distales a la oclusión por la existencia de circulación colateral leptomeníngea⁽¹⁵⁷⁾.

Su realización esta especialmente indicada en los ictus lacunares, los que afectan al territorio vertebrobasilar, aquellos cuyo origen se sospeche sea una trombosis venosa, una disección arterial o malformaciones arterio-venosas ó cuando tras un TC previo el diagnóstico siga siendo incierto al haberse descartado enfermedades neurológicas que pueden simular un ictus⁽¹⁵⁶⁾.

Con el objetivo de poder incrementar la sensibilidad de la RM en la detección de lesiones isquémicas en fase aguda, en la valoración de la posible viabilidad del tejido cerebral y en la localización de lesiones arteriales oclusivas se han desarrollado tres variantes de RM:

así como con una mayor probabilidad de recuperación clínica. En algunas ocasiones es posible objetivar una reoclusión arterial temprana que sugiere fallo del tratamiento trombolítico, siendo responsable de hasta dos tercios de los deterioros clínicos observados tras la mejoría clínica, presentando estos pacientes un pronóstico funcional peor que aquellos con recanalización estable, pero mejor que el de aquellos otros que no recanalizan⁽¹⁷⁶⁾.

1.6 Tratamiento de la ECV.

El cambio en la conceptualización del ictus a una emergencia médica requiere del desarrollo de intervenciones terapéuticas inmediatas, cuya finalidad es intentar salvar el máximo tejido cerebral posible, reducir el área total afectada y, con ello, las posibles secuelas. Los mecanismos lesionales desencadenados tras la isquemia y/o hemorragia evolucionan con gran rapidez y la ventana terapéutica de acción de algunos tratamientos altamente eficaces es muy estrecha⁽¹⁷⁷⁾.

Hasta hace relativamente pocos años, la actitud terapéutica se ha basado en la aplicación de medidas de soporte (monitorización cardiorrespiratoria, control de la TA, de la glucemia y del equilibrio hidroelectrolítico, tratamiento de la fiebre, manejo de la disfagia y nutrición adecuada) y en la prevención de las posibles complicaciones que pudieran presentarse (infecciones respiratorias y urinarias, disfunción vesical, úlceras por presión, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, convulsiones). Pero los importantes avances científicos acaecidos en las últimas décadas sobre el conocimiento de las entidades específicas causales, la fisiopatología y la patogenia de la ECV han derivado en un cambio substancial en la forma de actuar ante un paciente con ictus, la cual se debe basar fundamentalmente en una atención especializada en UI, en el desarrollo de técnicas terapéuticas no farmacológicas eficaces y en la administración de tratamientos de reperfusión en aquellos casos en los que esté indicado.

1.6.1. Cuidados generales.

En el infarto cerebral, el objetivo inmediato es intentar mejorar al máximo la perfusión cerebral del área isquémica; en el ictus hemorrágico, determinar su tipología y localización mediante la realización de la TC, evitar el aumento de la PIC y realizar una intervención quirúrgica precoz si existe indicación para ello.

y de reducción de la mortalidad a los 3 meses, como así lo confirmó los resultados obtenidos por Rha et al en un metaanálisis realizado en el año 2.007⁽¹⁸⁰⁾.

En la práctica clínica, existen diferentes terapias de revascularización aplicables en la fase aguda del ictus isquémico, si bien en todas ellas los esfuerzos deben ir encaminados a reducir y/o evitar retrasos en su administración.

1.6.2.1. Trombólisis intravenosa.

Consiste en la administración de un fármaco trombolítico por vía iv con el objetivo de lisar el trombo intravascular y, de esta forma, recanalizar el vaso ocluido y restablecer el FSC.

Los primeros estudios sobre tratamiento trombolítico iv se realizaron con estreptoquinasa (SK), los cuales tuvieron que ser interrumpidos prematuramente debido a la elevada tasa de hemorragias cerebrales y al aumento de la mortalidad en los pacientes tratados⁽¹⁸¹⁾.

Posteriormente se han desarrollado múltiples ensayos clínicos, metaanálisis y estudios de práctica clínica en los que el fármaco utilizado ha sido la alteplasa o activador tisular recombinante del plasminógeno por vía iv (rtPA iv), glicoproteína que una vez conjugada con la fibrina induce la conversión del plasminógeno en plasmina, actuando también sobre el fibrinógeno y los factores de coagulación V y VII, que acaban produciendo la lisis y disolución del trombo.

El primer ensayo clínico randomizado que demostró el beneficio de este fármaco frente a placebo fue el estudio del NINDS, desarrollado en 1.995 en Estados Unidos, en el que su administración debía realizarse en las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas. El estudio se desarrolló en dos fases. En una primera fase, se valoró la mejoría clínica inicial a las 24 horas tras la administración del tratamiento, evidenciada como una resolución completa de los síntomas o una caída de más de 4 puntos en la escala NIHSS, observándose en el 47% de los pacientes tratados con rtPA iv y en el 39% de los pacientes tratados con placebo; la recuperación fue completa en

deberían ser incluidos en el registro prospectivo multinacional Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: a Multinacional Multicentre Monitoring Study of Safety and Efficacy of Thrombolysis in Stroke (SIST-MOST)⁽¹⁸⁷⁾, con el objeto de monitorizar y validar la seguridad y eficacia del fármaco en las condiciones de la práctica clínica habitual. Para poder participar en este registro los centros sanitarios debían disponer de una estructura organizativa en forma de UI que permitiera la monitorización continua del paciente durante las primeras 24 horas, garantizar el inicio del tratamiento rehabilitador de forma precoz y que todo el proceso fuera dirigido por un neurólogo u otro profesional experto. Se extendió entre 2.002 y 2.007 e incluyó a 6.483 pacientes, ratificando sus resultados la eficacia y seguridad del uso de rtPA iv, incluso en centros sin experiencia, cuando se seguían criterios estrictos y se aplicaba dentro de los límites temporales inicialmente propuestos de menos de 3 horas desde el inicio de la sintomatología.

Al analizar los resultados obtenidos en estos cuatro últimos estudios, agrupándolos por intervalos de tiempo, Hacke et al⁽¹⁸⁸⁾ demostraron la existencia de relación estadísticamente significativa entre el tiempo transcurrido hasta la administración de rtPA iv y los resultados neurológicos favorables a los 3 meses (Rankin 0-1, Barthel 95-100 y NIHSS 0-1), con las siguientes OR ajustadas según la ventana terapéutica: OR 2,8 (IC95% 1,8-4,5) entre los 0 y 90 minutos desde el inicio de los síntomas, OR 1,6 (IC95% 1,1-2,2) entre los 91 y 180 minutos, OR 1,4 (IC95% 1,1-1,9) entre los 181 y 270 minutos y OR 1,2 (IC95% 0,9-1,5) entre los 271 y 360 minutos, a favor del grupo tratamiento. Estos resultados sugirieron un beneficio potencial más allá de 3 horas, el cual no estaba exento de riesgos. La razón de riesgo para la muerte ajustada por el valor del NIHSS basal únicamente fue significativa para el intervalo de 271-360 minutos (HR 1,45; IC95% 1,02-2,07). La aparición de hemorragia se asoció significativamente con la administración de tratamiento con rtPA (p 0,0001) y la edad (p 0,0002).

Todos estos datos, apoyados en otros estudios con criterios temporales similares, motivó la modificación de las recomendaciones de las guías de práctica clínica del ictus de la AHA, de la ASA⁽¹²⁶⁾ y de la European Stroke Organisation (ESO)⁽¹⁹⁴⁾, que en la actualidad aconsejan el tratamiento con rtPA iv en todos los pacientes con ictus isquémico hasta las 4,5 horas después del inicio de los síntomas y, dado que los beneficios de la terapia son dependientes del tiempo, su administración debe llevarse a cabo tan pronto como sea posible, planteando como objetivo que el tiempo puerta-aguja sea igual o menor a 60 minutos.

Estudios más recientes, como el The Third International Stroke Trial (IST-3)^(195,196), publicado en el año 2.012, han intentado demostrar que la ampliación de la ventana terapéutica hasta las 6 horas desde el inicio de los síntomas no afecta a la efectividad y seguridad del rtPA iv, si bien los resultados obtenidos en el análisis por subgrupos confirmó que se puede tratar al paciente independientemente de la edad y de la gravedad inicial, no permitiendo establecer una clara relación entre el retardo del tratamiento y el resultado de la trombólisis, mostrando una ventaja significativa sólo cuando se administra dentro de las primeras 3 horas.

Wardlaw et al⁽¹⁹⁷⁾, en el año 2.014, publicaron una exhaustiva revisión bibliográfica cuya pretensión fue determinar las circunstancias en las que la terapia trombolítica podía ser eficaz y segura para el paciente, confirmando varios aspectos: por un lado, se redujo significativamente la proporción de pacientes que fallecían o que padecían secuelas severas (mRS ≥ 3) entre los 3 y 6 meses tras el ictus (OR 0,85; IC95% 0,78-0,93); por otro lado, era un tratamiento seguro que no conllevaba efectos adversos significativos ni aumento de la mortalidad si se administraba dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas (OR 0,84; IC95% 0,77-0,93; p 0,0006), siendo el beneficio mayor en las 3 horas iniciales (OR 0,65; IC95% 0,54-0,80; p<0,0001).

De esta manera, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación de la terapia de reperfusión se ha convertido en un predictor clave en la eficacia y seguridad del tratamiento, ya que su acortamiento se correlaciona con una mejoría en el pronóstico funcional y con menores tasas de mortalidad a los 90 días⁽²⁰⁰⁾. Tiene una vida media corta, de 4 a 8 minutos, por lo que para su aplicación debe tenerse en cuenta que se administra a una dosis de 0,9 mg/kg, hasta un máximo de 90 mg, en infusión iv continua durante una hora, si bien un 10% de la dosis total se tiene que administrar inicialmente en bolo durante un minuto. (NE 1a; GR A).

Sin embargo, a pesar de la evidencia existente sobre la seguridad y eficacia del tratamiento y del aumento en el número de pacientes tratados en las últimas décadas, el impacto real de la trombólisis iv en la práctica clínica a nivel internacional sigue siendo aún bajo, ya que solamente un 3-8,5% de los pacientes con ictus isquémico llegan a ser tratados con rtPA iv⁽²⁰¹⁻²⁰³⁾, variando según países y centros, lo cual ha puesto de manifiesto que el cumplimiento de los estrictos criterios de selección establecidos inicialmente en las recomendaciones de uso, aún vigentes en la actualidad, que pretendían asegurar el máximo nivel de eficacia y seguridad, han supuesto la exclusión de hasta un 30% de pacientes subsidiarios de recibir este tratamiento. Esta es la razón por la que algunos de estos criterios están siendo objeto de modificaciones en los últimos años en base a los resultados obtenidos en diversos estudios y ensayos clínicos. (Tabla 5)

22-36 horas post-tratamiento que produce un deterioro neurológico mayor de 4 puntos en la escala NIHSS o que conduce a la muerte⁽¹⁸⁷⁾. Existen factores que aumentan el riesgo de transformación hemorrágica, si bien ninguno de ellos anula el beneficio global del tratamiento. Entre ellos se encuentran la hiperglucemia, el retraso en el tratamiento, el tratamiento previo con antitrombóticos, el no seguimiento del protocolo NINDS, la reoclusión arterial, el edema y efecto masa precoz en la TC y los antecedentes personales de insuficiencia cardiaca congestiva⁽²¹⁵⁾.

En los casos en los que exista un trombo de gran tamaño localizado en una de las principales arterias cerebrales, el tratamiento con rtPA iv tiene una eficacia muy limitada, consiguiendo deshacerle únicamente en un 30% de los casos. El uso de técnicas emergentes de revascularización, que combinan la trombólisis con la aplicación de ultrasonidos a altas frecuencias en el coagulo, mejoran su exposición al agente fibrinolítico. Un metaanálisis de 6 ensayos clínicos aleatorizados y 3 no aleatorizados demostró que el uso de ambas terapias conseguía una revascularización en el 37,2% de los pacientes en contraposición con el 17,2% en los que no⁽²¹⁶⁾. No existen datos fiables sobre su seguridad ni tasa de complicaciones, motivo por el cual todavía no ha sido aceptado como parte del tratamiento en la fase aguda.

En los últimos años, se están desarrollando varios ensayos clínicos en los que se analiza la idoneidad de nuevos fármacos trombolíticos de síntesis modificados (desmoteplasa, reteplasa, tenecteplasa), con una vida media más larga, en la mejora de la afinidad y selectividad por la trombina, en el aumento de la capacidad trombolítica y en la reducción de las complicaciones hemorrágicas asociadas, obteniendo igualmente buenos resultados⁽²¹⁷⁻²²⁰⁾.

1.6.2.2. Tratamiento intervencionista.

La ampliación de la ventana terapéutica continúa siendo uno de los principales objetivos a alcanzar en la investigación en la patología vascular cerebral aguda, con la finalidad de poder ofrecer el beneficio del tratamiento trombolítico a una mayor proporción de pacientes.

El uso de técnicas de neuroimagen multimodal junto con la aplicación de terapias endovasculares invasivas más específicas que actúan a nivel local del trombo y reducen el riesgo hemorrágico sistémico son dos de los abordajes más recientes que van a permitir extender la ventana terapéutica en el tratamiento del ictus.

Por ello, en aquellos pacientes que no se pueden beneficiar del tratamiento trombolítico iv por presentar cualquier tipo de contraindicación ó en aquellos otros refractarios en los que no es eficaz al no lograr la recanalización arterial completa precoz (obstrucción del gran vaso) se puede recurrir a estas técnicas endovasculares, bien como complemento o como alternativa, incluyendo la trombólisis intraarterial (ia) y la trombectomía mecánica⁽²²¹⁾. La aplicación de una u otra viene determinada por múltiples circunstancias clínicas y de carácter asistencial, siendo el tiempo hasta la reperusión el factor independiente que va a determinar el pronóstico funcional del paciente.

Las diferentes sociedades científicas recomiendan realizar la trombólisis ia como opción terapéutica en pacientes con oclusión de la ACM en la ventana de 6 horas o en los pacientes con contraindicaciones para la trombólisis iv, mientras que la trombectomía mecánica se considera una intervención razonable para la extracción de trombos ia en pacientes seleccionados hasta las 6-8 horas.

1.6.2.2.1. Trombólisis intraarterial.

Consiste en la administración local de agentes trombolíticos (pro-urokinasa, urokinasa, rtPA) directamente en el trombo o en las proximidades de la oclusión vascular, utilizando para ello un microcatéter con abordaje percutáneo insertado a través de la arteria femoral.

De esta manera, se optimiza la lisis química del trombo al alcanzar elevadas concentraciones del fármaco en la zona obstruida, minimizando el riesgo de complicaciones hemorrágicas sistémicas al reducir la dosis total de fármaco que se necesita, permitiendo ampliar la ventana terapéutica y aumentando la tasa de éxito de recanalización al compararla con la de la trombólisis iv (50-80% vs 30-50%), especialmente cuando se trata de grandes vasos intracraneales; si bien, los datos existentes en la actualidad no son suficientes como para afirmar la superioridad en cuanto a resultados de la una sobre la otra.

En el caso de déficits establecidos desde el inicio de los síntomas, la ventana terapéutica es de 6 horas para el territorio anterior (NE 1b) y de hasta 12 horas en el territorio posterior; en el caso de déficits de instauración progresiva o fluctuante este intervalo puede ser de hasta 24 horas, aunque algunas series de casos incluyen pacientes con ictus en el territorio posterior con hasta 48 horas de evolución^(222,223).

Sin embargo, el hecho de ser necesario realizar un estudio angiográfico previo y colocar el microcatéter a nivel de la oclusión arterial lo convierte en un procedimiento complicado, en el que se produce una demora adicional de 1,5-2 horas hasta el inicio de la aplicación del tratamiento.

Varios ensayos clínicos han evaluado la eficacia y seguridad del uso ia de la urokinasa y/o pro-urokinasa en las primeras 6 horas en pacientes con oclusión de la ACM. En 1.999, el estudio Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II (PROACT II)^(224,225) analizó la eficacia y seguridad de la trombólisis ia con pro-urokinasa en asociación con heparina frente a placebo en la oclusión de la ACM dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas, demostrando mayores tasas de

recanalización a las 2 horas (66% vs 18%) y de recuperación funcional a los 90 días (40% vs 15%) respecto al grupo control. La mortalidad fue similar en ambos grupos (25% vs 27%), si bien el grupo tratamiento tuvo mayor incidencia de transformación hemorrágica sintomática dentro de las primeras 24 horas (10,9% vs 3,1%), lo cual puede ser atribuible a la mayor gravedad del ictus y al mayor tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del tratamiento.

Entre 2.002 y 2.005, se desarrolló en Japón el Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT), estudio en el que se incluyeron a todos los pacientes con oclusión de la ACM en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas, asignándoles de forma aleatoria al grupo tratamiento (urokinasa ia) o al grupo control. Su objetivo primario era determinar su evolución clínica a los 90 días mediante el uso de la escala mRS, la cual obtuvo mejores resultados en el grupo tratamiento en relación al grupo control, pero sin alcanzar significación estadística (49,1% vs 38,6%; OR 1,54; IC95% 0,73-3,23; p 0,345). A pesar de que el estudio tuvo que ser suspendido precozmente, el análisis secundario de los resultados sugirió que la trombólisis ia tenía el potencial de poder incrementar la probabilidad de un excelente resultado funcional⁽²²⁶⁾.

Posteriormente, Fields et al⁽²²⁷⁾ diseñaron un metaanálisis en el que incluyeron los resultados obtenidos en estos 3 estudios, concluyendo que el tratamiento ia, comparado con los controles tratados solo con heparina, se asociaba con una mejor evolución clínica a los 90 días (mRS ≤ 2 : 43% vs 31%; OR 1,9; IC95% 1,2-3,0; p 0,01) y con un incremento en la hemorragia cerebral sintomática a las 24 horas (11% vs 2%; OR 4,6; IC95% 1,3-16; p 0,02), no teniendo efecto alguno sobre la mortalidad (20% vs 19%; OR 0,84; IC95% 0,5-1,5).

De forma paralela, se desarrollaron nuevas estrategias terapéuticas, denominadas terapias puente o de rescate, en las que se asociaba la rapidez en el inicio del tratamiento sistémico con el mayor grado de eficacia en la recanalización con el procedimiento ia, en aquellos pacientes en los que la trombólisis iv no había sido eficaz⁽²²⁸⁾. Se asociaba a porcentajes superiores de recanalización (87% vs 52%) y de

Se puede realizar a través de técnicas disruptivas que fragmentan el trombo y/o técnicas de extracción que lo succionan o capturan. Aunque estas técnicas son mucho más complejas e invasivas que la trombólisis, permiten una recanalización más segura y eficaz en hasta un 80-90% de los casos, con tiempos de intervención más cortos en función del dispositivo utilizado, siendo especialmente útil en las oclusiones que afectan a grandes vasos, sin aumentar el riesgo de sangrado al utilizar únicamente fuerzas mecánicas y no administrarse ningún medicamento trombolítico. Su efecto es perdurable en el tiempo al tener bajas tasas de reoclusión, aunque un número elevado de pacientes en los que se consigue una adecuada recanalización arterial no experimentan el beneficio clínico esperado, conociéndose este fenómeno como recanalización fútil. Su combinación con terapias farmacológicas sistémicas permite revascularizar territorios inaccesibles, con una ventana terapéutica de hasta 8 horas si afecta a un vaso del territorio vascular anterior o de hasta 12-24 horas si es en el territorio de la circulación posterior (NE 1b), con un menor riesgo de transformación hemorrágica al no administrar fármaco alguno en el lugar del trombo^(126,233).

El importante desarrollo experimentado en los últimos años en el campo de las terapias intervencionistas ha dado como resultado la comercialización de modernos dispositivos de extracción de trombos, los cuales poco tienen que ver con los inicialmente utilizados, en los que se conseguía su fragmentación mecánica mediante maniobras de disrupción con microcatéter y microguía o balón intracraneal ó con aquellos otros stents intracraneales permanentes que se colocaban en un número reducido de situaciones con el riesgo asociado que suponía la toma de medicación antiagregante ó su dificultad de emplazamiento sobre bifurcaciones.

El primer dispositivo en aparecer fue Merci Retriever®, consistente en una microguía con forma helicoidal o de sacacorchos y una composición de nitinol (aleación de níquel y titanio), que se desplegaba alrededor del trombo con el fin de fragmentarlo y recuperarlo mediante técnicas de captura. El estudio Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi)⁽²³⁴⁾, ensayo prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 141 pacientes no candidatos a rtPA iv en los que se utilizó este dispositivo, obtuvo una tasa de recanalización de las arterias intracraneales en las

primeras 8 horas del 48%, tasa significativamente mayor que la esperada usando como control el estudio PROACT II y controles históricos ($p < 0,0001$). Los pacientes recanalizados exitosamente presentaron a los 90 días una mejor evolución clínica (mRS ≤ 2 : 46% vs 10%; OR 12,85; IC95% 2,95-55,75; $p < 0,0001$) y una menor mortalidad (32% vs 54%; OR 0,33; IC95% 0,14-0,77; $p = 0,0098$). La tasa de hemorragia sintomática ascendió al 8%.

En el estudio Multi-MERCI⁽²³⁵⁾, realizado con un dispositivo mejorado de nueva generación, se compararon los resultados obtenidos en pacientes tratados únicamente con trombectomía mecánica frente a la terapia combinada de rtPA iv y trombectomía mecánica en las primeras 8 horas tras el inicio de los síntomas, observándose una discreta mejoría en las tasas de recanalización del grupo tratamiento (69,5% vs 57,3%), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. La tasa de hemorragia sintomática fue del 9,8%.

El dispositivo Penumbra System® está formado por un catéter flexible, que se hace avanzar hasta colocarse proximal al trombo, una microguía, que actúa como disruptor o separador, y una bomba de aspiración automatizada continua, que permite la succión del trombo por la luz distal del catéter. En el estudio prospectivo multicéntrico PENUMBRA^(236,237), cuyo objetivo fue valorar la seguridad y eficacia de este dispositivo mecánico en las primeras 8 horas tras el inicio de los síntomas, se obtuvieron elevadas tasas de recanalización (81,6%), de los cuales solamente un 25% tuvieron una evolución clínica favorable con independencia funcional a los 30 días.

Posteriormente se han desarrollado los stentrievers o endoprótesis vasculares recuperables que se despliegan en el interior del trombo, atrapándolo e incorporándolo a una estructura interna de celdas, permitiendo su extracción posterior mediante tracción manual de la guía portadora. Son simples e intuitivos en su manejo, no siendo necesario dejarlos implantados; permiten conseguir elevadas tasas de recanalización en oclusiones con escasa respuesta al rtPA iv, con tiempos de intervención más cortos y sin aumentar de manera significativa el número de complicaciones, tal y como ha quedado patente en múltiples series de casos y ensayos

clínicos realizados. En el año 2.012 destaca la publicación de varios estudios en los que se demostró la eficacia y seguridad de dos dispositivos de este tipo, el Solitaire Flow Restoration Device® y el Trevo Retrieval System®, obteniendo tasas de recanalización similares, 85 y 73% respectivamente, para lo cual fueron necesarias un menor número de pasadas, acortando sensiblemente los tiempos del procedimiento. En lo referente a la buena evolución clínica a los 90 días o a la mortalidad, los resultados más beneficiosos se registraron para el dispositivo Solitaire^(238,239).

En los últimos años se han desarrollado diferentes estudios en los que se han comparado los diferentes dispositivos. El estudio SWIFT⁽²⁴⁰⁾ comparó la eficacia y seguridad del stentriever Solitaire frente al dispositivo Merci en pacientes con ictus moderado-severo, con presencia de oclusión arterial de menos de 8 horas de evolución, observándose una clara superioridad del primero de ellos en todos los parámetros evaluados: recanalización (61% vs 24,1%; OR 4,87; IC95% 2,14-11,10; $p < 0,0001$), buen pronóstico funcional a los 3 meses (58% vs 33%; OR 2,78; IC95% 1,25-6,22; $p 0,02$) y mortalidad a los 3 meses (17% vs 38%; OR 0,34; IC95% 0,14-0,81; $p 0,02$). En esta misma línea, se diseñó el estudio TREVO⁽²⁴¹⁾, el cual vino a confirmar la obtención de mejores resultados del dispositivo Trevo frente al Merci en la recanalización (86% vs 60%; OR 4,22; IC95% 1,92-9,96; $p < 0,0001$) y en el mejor pronóstico a largo plazo (40,0% vs 21,8%; $p 0,0168$), pero no así en mortalidad (33% vs 24%; $p 0,1845$).

Sin embargo, a pesar de haber obtenido buenos resultados en los parámetros estudiados, la demostración definitiva del beneficio de estos dispositivos solo se puede demostrar mediante la realización de ensayos clínicos en los que se compare su uso frente a la trombólisis iv, como así se demuestra en los resultados obtenidos en una revisión sistemática realizada en 2.011 en la que se identificaron un total de 87 estudios publicados hasta noviembre de 2.010, cuyo objetivo fue evaluar los dispositivos mecánicos de destrucción del trombo, en la que se concluyó que, dadas las limitaciones metodológicas de los trabajos incluidos, era necesario realizar nuevos ensayos clínicos aleatorizados para establecer si los dispositivos de destrucción

Con la publicación en el año 2.017 de los resultados del ensayo clínico DAWN se ha puesto de manifiesto que la extracción del trombo puede realizarse de manera segura y con buenos resultados clínicos durante un periodo de tiempo que puede llegar hasta las 24 horas desde que el paciente empieza a notar los síntomas, aspecto especialmente útil en los ictus del despertar y en aquellos otros en los que el momento de inicio es incierto o desconocido. Una de las claves de este estudio han sido las técnicas de neuroimagen empleadas, las cuales han posibilitado cambiar el procedimiento para la selección de los pacientes: en vez de tener en cuenta el tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología, el criterio decisivo han sido las características de la lesión producida junto con los síntomas referidos por el paciente. Para ello, se diseñó un estudio multicéntrico en el que participaron 206 pacientes con oclusión de gran vaso, en los que el déficit clínico que presentaban era más severo que lo que cabía esperar por el volumen del infarto visualizado en las técnicas de neuroimagen, TC de perfusión o RMN. Los pacientes fueron divididos en dos grupos; 107 fueron sometidos a trombectomía mecánica mediante el uso del dispositivo TREVO® mientras que los 99 restantes recibieron el mejor tratamiento médico disponible en ese momento, que básicamente consistía en el ingreso en UI donde eran sometidos a vigilancia neurológica exhaustiva y aplicación de medidas generales de soporte. La proporción de pacientes que presentaron algún tipo de discapacidad a los 90 días fue significativamente menor en el grupo que fue sometido a trombectomía mecánica (49% vs 13%). La tasa de HIC sintomática así como la de mortalidad a los 90 días no difirieron significativamente entre ambos grupos (6% vs 3% y 19% vs 18%, respectivamente)⁽²⁵²⁾.

En el año 2.018, un nuevo estudio publicado por Albers et al⁽²⁵³⁾ ha concluido que la trombectomía es un procedimiento efectivo en los pacientes con ictus isquémico, incluso 16 horas después del inicio de los síntomas, en lugar del límite actual recomendado de 6 horas, al reducir la mortalidad y los casos de discapacidad. Para su desarrollo se han utilizado programas de imágenes capaces de detectar a pacientes con suficiente cantidad de tejido cerebral sano que les permitan beneficiarse de una trombectomía. A los 3 meses después del evento, la tasa de mortalidad se

1.8 Justificación.

Según la OMS, en los últimos años, el ictus se ha convertido en un problema de salud pública de primer orden en los países desarrollados, al ser una de las causas más frecuentes de morbilidad y hospitalización neurológica, convirtiéndose en uno de los tres principales motivos de mortalidad junto con la cardiopatía isquémica y el cáncer. A pesar de la puesta en marcha de programas cuyo fin último es la adopción de medidas que permitan un mejor control y manejo de los FRCV, se está observando un rápido incremento en su incidencia y prevalencia, lo cual puede relacionarse con el progresivo envejecimiento de la población y al aumento de su esperanza de vida⁽⁸²⁾.

Es un problema socio-sanitario relevante por el elevado coste económico que genera a la sociedad, que a nivel internacional ha llegado a alcanzar un 4% del gasto sanitario total, no sólo derivado de la atención durante la fase aguda de la enfermedad, sino por las graves secuelas que produce, siendo la primera causa de discapacidad permanente en el adulto y la segunda de demencia. A ello hay que añadir su coste social, ya que al año de haberse producido el ictus, en torno a una tercera parte de los pacientes que sobreviven presentan un grado de invalidez permanente que les obliga a depender de un cuidador principal, situación que incide especialmente sobre la calidad de vida de ambos. Todo ello, hace necesario que se replantee la organización del sistema de atención al ictus en todas y cada una de sus fases^(117,118,428).

En las últimas décadas, el proceso asistencial al ictus ha experimentado importantes avances como consecuencia del progreso en las técnicas diagnósticas, en el cuidado en las UI ó en el desarrollo de alternativas terapéuticas más específicas, gracias a las cuales se ha logrado mejorar su evolución y su pronóstico final, reduciendo de forma significativa su morbi-mortalidad así como la probabilidad de dependencia.

La mayoría de estudios que analizan específicamente el retraso prehospitalario en la atención al ictus se han centrado en la valoración de factores socio-demográficos, clínicos y/o cognitivos, existiendo algunos aspectos para los cuales la evidencia continua siendo insuficiente, contradictoria o inconclusa, como es el caso de la raza o la edad. Únicamente en un reducido número de trabajos se ha incidido sobre otro tipo de factores como los contextuales, conductuales o emocionales, a través de los cuales se va a poder conocer como los individuos han interpretado y respondido a los síntomas.

Por todo ello, con el planteamiento y desarrollo del presente trabajo, se pretende identificar los factores predictivos del retraso en la presentación en el hospital del paciente con ictus desde el momento en el que los síntomas comienzan; datos fundamentales para mejorar la concienciación de la población general sobre el ictus, permitiendo plantear cualquier tipo de estrategia educativa, organizativa o de cualquier otro tipo, cuyo finalidad sea la de optimización en la utilización de los recursos, intentando acortar los tiempos de atención tanto pre como intrahospitalario, que permitan mejorar la atención de este tipo de pacientes.

OBJETIVOS

2.1 Objetivo descriptivo.

2.1.1. Describir las características clínicas y socio-demográficas, los pensamientos, percepciones, respuesta emocional y manera de actuar en el momento de inicio de los síntomas de los pacientes que padecen un ictus, así como su nivel de conocimientos previos sobre el tema y las circunstancias en las que esto se producen.

2.2 Objetivos inferenciales.

2.2.1. Objetivos análisis bivariante.

2.2.1.1. Comparar el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus en relación con las características socio-demográficas.

2.2.1.2. Analizar los factores clínicos que influyen en el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.

2.2.1.3. Valorar la relación entre el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus y su manera de reaccionar tras el inicio de los síntomas.

2.2.1.4. Analizar la influencia que sobre el retraso prehospitalario ejerce el nivel de conocimientos que los pacientes que padecen un ictus tienen acerca del tema así como sus pensamientos y percepciones en el momento de inicio de los síntomas.

2.2.1.5. Estudiar las circunstancias en las que el ictus se produce y su influencia sobre el retraso prehospitalario en los pacientes que lo padecen.

2.2.1.6. Comparar el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus en función de su respuesta emocional tras el inicio de los síntomas.

2.2.2. Objetivos análisis multivariante.

- 2.2.2.1.** Analizar factores socio-demográficos predictores del retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.
- 2.2.2.2.** Estudiar factores clínicos predictores del retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.
- 2.2.2.3.** Analizar factores conductuales predictores del retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.
- 2.2.2.4.** Estudiar factores cognitivos predictores del retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.
- 2.2.2.5.** Analizar factores contextuales predictores del retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.
- 2.2.2.6.** Estudiar factores emocionales predictores del retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.

HIPÓTESIS

3.1 Análisis descriptivo.

3.1.1. Se analizarán las características socio-demográficas, clínicas, cognitivas, conductuales, contextuales y emocionales de la muestra.

3.2 Hipótesis inferenciales.

3.2.1. Hipótesis análisis bivalente.

3.2.1.1. Existirán factores socio-demográficos que se relacionan significativamente con el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus

3.2.1.2. Existirán factores clínicos que se relacionan significativamente con el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.

3.2.1.3. Existirán factores conductuales que se relacionan significativamente con el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.

3.2.1.4. Existirán factores cognitivos que se relacionan significativamente con el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.

3.2.1.5. Existirán factores contextuales que se relacionan significativamente con el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.

3.2.1.6. Existirán factores emocionales que se relacionan significativamente con el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.

3.2.2. Hipótesis análisis multivariante.

- 3.2.2.1.** Existirán factores socio-demográficos que predicen el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.
- 3.2.2.2.** Existirán factores clínicos que predicen el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.
- 3.2.2.3.** Existirán factores conductuales que predicen el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.
- 3.2.2.4.** Existirán factores cognitivos que predicen el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.
- 3.2.2.5.** Existirán factores contextuales que predicen el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.
- 3.2.2.6.** Existirán factores emocionales que predicen el retraso prehospitalario en los pacientes que padecen un ictus.

MATERIAL Y MÉTODO

4.1 Tipo de estudio.

La metodología considerada más adecuada para la consecución de los objetivos y las hipótesis planteados se encuadra dentro de la cuantitativa, diseñando para ello un estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo.

4.2 Ámbito de realización.

El trabajo se ha desarrollado en el Hospital Universitario de Burgos (HUBU), perteneciente a la red pública de centros sanitarios del Sistema de Salud de Castilla y León - Sacyl, siendo el único centro asistencial de referencia de tercer nivel en Atención Especializada para el Área de Salud de Burgos, que a fecha 1 de diciembre de 2.016 contaba con una población de 357.244 habitantes, así como para determinados servicios y prestaciones de provincias limítrofes.

Dentro de la cartera de servicios ofertada desde el HUBU a la población adulta en la especialidad de Neurología se encuentra la atención al ictus, que desde el año 2.006 cuenta con una UI dotada de 6 camas de hospitalización con monitorización continua, donde un equipo multidisciplinar, previamente entrenado y coordinado por un neurólogo disponible durante las 24 horas del día, se dedica específicamente a la vigilancia y cuidado continuo de los pacientes ingresados con este tipo de patología, siguiendo protocolos médicos específicos. Además, se dispone de neuroimagen multimodal durante las 24 horas del día, ofreciendo tratamiento endovascular durante la mayor parte del tiempo, derivando ocasionalmente al centro de referencia (Hospital Clínico Universitario - Valladolid) en franjas nocturnas de fines de semanas y festivos.

4.3 Población de estudio.

La población seleccionada estuvo formada por todos los pacientes de ambos sexos y mayores de 18 años que, durante el periodo de estudio, fueron diagnosticados de AIT, ictus isquémico o ictus hemorrágico mediante valoración clínica y/o pruebas de neuroimagen, estables neurológicamente, que se encontrasen ingresados en la Unidad de Neurología ó UI del HUBU, en los que fuera posible establecer la hora de inicio de los síntomas.

Por el contrario, se excluyeron a aquellos individuos que presentasen alguno de los siguientes criterios:

- Pacientes en los que se desconocía la hora de inicio de los síntomas, no siendo posible el cálculo de los tiempos de retraso prehospitario.
- Pacientes con diagnóstico final confirmado diferente de ictus.
- Pacientes en los que la anamnesis no fue posible como consecuencia de su situación clínica y/o neurológica (afasia, bajo nivel de consciencia, problemas con el lenguaje, pérdida de memoria, demencia previa,...), en los que no existía un familiar o cuidador que pudiera responder.
- Pacientes con múltiples ingresos durante el periodo de estudio como consecuencia de ictus de repetición, considerándose en este caso únicamente el primero de ellos.
- Pacientes que sufrieron un ictus durante su ingreso en las distintas unidades de hospitalización médico-quirúrgicas, en la UCI o que estuviese siendo sometidos a una intervención quirúrgica u otro tipo de procedimiento invasivo durante su estancia en las diferentes dependencias del hospital.
- Pacientes que se encontrasen transitoriamente en el hospital para la realización de cualquier prueba diagnóstica y/o terapéutica, en el área de urgencia, en consultas externas o en los distintos hospitales de día.

- Pacientes con ictus que ingresaron en otras unidades de hospitalización médico-quirúrgicas diferentes.
- Pacientes que acudieron a urgencias con síntomas de ictus pero que finalmente no cursaron ingreso.
- Pacientes derivados de otros centros hospitalarios.
- Pacientes con ingresos programados desde consultas externas.
- Pacientes procedentes de centros socio-sanitarios y/o residenciales, en los que la decisión de buscar ayuda era sumida por los profesionales sanitarios que allí trabajaban.
- Pacientes que fallecieron en las primeras horas tras el ingreso en el hospital, en los que no fue posible el desarrollo de la entrevista y la cumplimentación del cuestionario.
- Pacientes que acudieron al hospital después de 7 días de evolución de los síntomas.
- Pacientes que no dieron su consentimiento para participar en el estudio.

4.4 Periodo del estudio.

La duración total del estudio fue de un año, extendiéndose desde el día 1 de Septiembre de 2.015 hasta el 31 de Agosto de 2.016, reclutando a la totalidad de los pacientes mediante muestreo consecutivo.

4.5 Recogida de datos.

El procedimiento elegido para la recolección de los datos objeto de estudio fue la revisión periódica y registro prospectivo de los pacientes ingresados en la UI y Servicio de Neurología del HUBU. La estrategia de reclutamiento utilizada fue diseñada con el objeto de asegurar la captación de todos los casos consecutivos de ictus, intentado reducir al mínimo el número de contactos innecesarios con los pacientes y/o familiares.

Tras la obtención del consentimiento informado por parte del paciente y/o familiar más cercano, se procedió a la revisión de la historia clínica electrónica en el aplicativo informático JIMENA así como a la cumplimentación del cuestionario semiestructurado aplicado durante el desarrollo de la entrevista clínica estandarizada. Ante la no existencia en la revisión bibliográfica realizada de cuestionarios validados en castellano que valorasen específicamente el retraso prehospitalario e intrahospitalario en el paciente con ictus, se elaboró uno ad hoc, en el que se intentó integrar la mayoría de las variables analizadas en estudios previos de características similares, adaptándolas a los objetivos previamente planteados. (Anexo 8)

Todos los datos fueron contestados por el paciente, excepto en aquellos casos en los que no fue posible como consecuencia de su situación clínica, en cuyo caso se pidió la colaboración de los testigos y/o familiares más cercanos.

Para minimizar el efecto que la estancia hospitalaria pudiera ejercer sobre el paciente y sobre los factores a estudio, dicha entrevista se realizó lo más precozmente posible, a partir de las 24 horas tras el ingreso pero nunca después de las 72 horas.

La duración aproximada de la entrevista fue de 15-20 minutos, realizando descansos siempre que el paciente lo precisara.

Toda la información relativa a la atención sanitaria extrahospitalaria del SEM se obtuvo mediante la revisión de los registros específicos del Servicio de Emergencias Sanitaria de Castilla y León - Sacyl.

Se realizó análisis bivariado para contrastar la existencia de asociación entre el retraso prehospitalario en su forma cuantitativa continua con cada una de las variables independientes. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron la t de Student para muestras independientes si la variable independiente era cualitativa dicotómica, el ANOVA de un factor si la variable cualitativa tenía más de 2 categorías y la correlación de Pearson si la variable independiente era cuantitativa. El análisis de la homocedasticidad de la muestra se comprobó mediante el estadístico de Levene, utilizando medidas de robustez central como las pruebas de Welch ó Brown-Forsythe en caso de no existir homogeneidad de varianzas. El análisis post-hoc de comparaciones múltiples se realizó mediante el test de Turkey, en los casos en los que se asumió la existencia de varianzas iguales, ó el test de Games-Howell, si no era posible asumir la igualdad de varianzas.

Para identificar los factores predictores independientes asociados con el retraso prehospitalario se utilizaron modelos de análisis de regresión lineal múltiple y de regresión logística, en los que se incluyeron todas las variables que en el análisis bivariado previo hubiesen obtenido un p valor menor de 0,05 así como aquellas otras y consideradas clínicamente relevantes en función de los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica realizada. Para el desarrollo de los modelos de regresión logística la variable dependiente, retraso prehospitalario, fue dicotomizada atendiendo a los límites temporales para la trombólisis química (210 minutos) y para la trombectomía (360 minutos). En el caso de la trombólisis química, se asumió el valor de las 3,5 horas ya que de acuerdo con la evidencia científica vigente, el tiempo máximo de retraso hospitalario debe ser 60 minutos⁽¹²⁶⁾. En el caso de la trombólisis mecánica, a pesar de haber sido publicado recientemente un estudio en el que se ampliaba la ventana terapéutica hasta las 24 horas, la recogida de datos del presente estudio se realizó estando vigente la recomendación previa de 6-8 horas⁽²⁵²⁾.

En la interpretación de los resultados del contraste de hipótesis se estableció que la diferencia era estadísticamente significativa si el p valor era inferior a 0,05.

Se obtuvo la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Burgos y Soria con fecha 26 de Junio de 2.015 y referencia CEIC 1479, de acuerdo con lo establecido en la normativa legal vigente. (Anexo 10) Se gestionaron, ante la Dirección-Gerencia del HUBU y de Emergencias Sanitarias de Castilla y León - Sacyl, cuantos permisos fueron pertinentes para poder tener acceso a la información clínica necesaria.

Los datos obtenidos fueron guardados y archivados de forma que los pacientes no pudieran ser identificados, manteniendo en todo momento la confidencialidad, de acuerdo con lo dispuesto en la legislación actual en materia de protección de datos y de documentación clínica: Ley Orgánica 15/1.999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), que realiza una transposición a la legislación española de la Directiva 95/46/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos; Ley 14/1.986, de 25 de abril, General de Sanidad (artículo 61); Ley 41/2.002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica (artículo 16).

RESULTADOS

5.1 Análisis descriptivo.

5.1.1. Características de la muestra.

Durante el periodo del estudio, un total de 653 pacientes fueron diagnosticados inicialmente de AIT, ictus isquémico o ictus hemorrágico, ingresados en la Unidad de Neurología ó UI del HUBU, de los cuales 217 fueron excluidos por no cumplir alguno de los criterios de inclusión previamente establecidos: *(Gráfico19)*

- Pacientes en los que se desconocía la hora de inicio de los síntomas, 11.
- Pacientes con diagnóstico final confirmado diferente de ictus, 70, distribuidos en mareo ó inestabilidad (17), alteración de la sensibilidad (14), crisis comiciales (11), alteración de la conducta ó síndrome confusional (8), cefalea ó migraña (6), alteración motora ó debilidad (6), lesión ocupante (5), alteración del nivel de conciencia (2) y alteración visual (1).
- Pacientes en los que la anamnesis no fue posible dada su situación clínica, 6.
- Pacientes con ingresos múltiples por ictus durante el periodo de estudio, 19.
- Pacientes que sufrieron un ictus durante su ingreso en el hospital, 17.
- Pacientes que se encontraban de forma transitoria en el hospital, 4.
- Pacientes derivados de otros centros hospitalarios, 20.
- Pacientes con ingresos programados desde consultas externas, 3.
- Pacientes procedentes de centros socio-sanitarios y/o residenciales, 52
- Pacientes que fallecieron en las primeras horas tras el ingreso en el hospital, 8
- Pacientes que acudieron al hospital tras más de 7 días de evolución de los síntomas, 3.
- Pacientes que no dieron su consentimiento para participar en el estudio, 4.

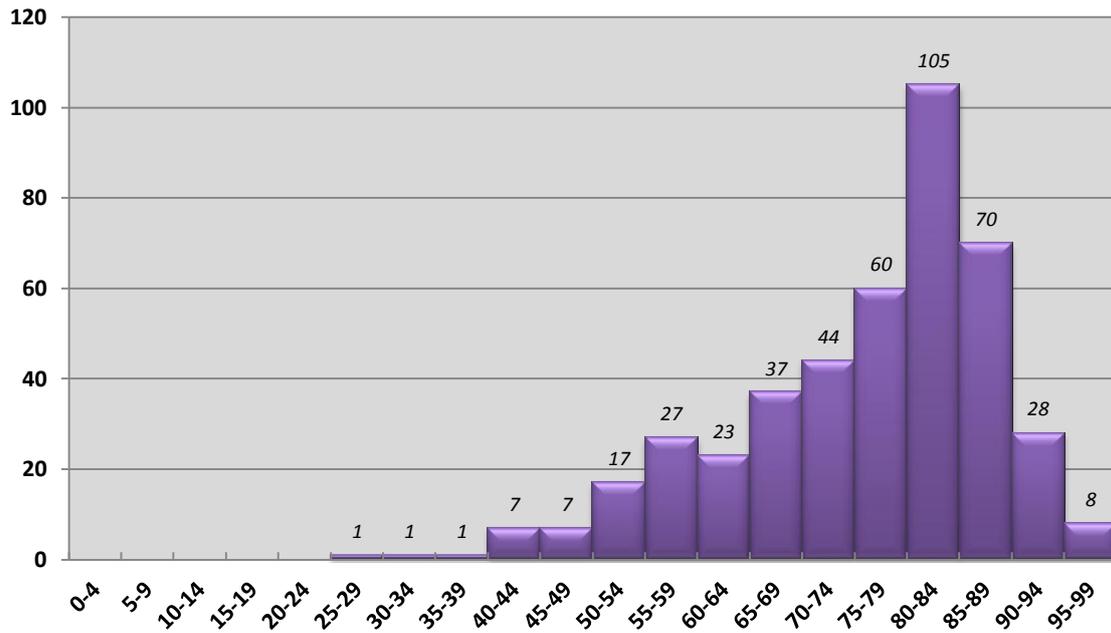


Gráfico 20: Distribución de los pacientes con ictus en función de la edad.

El 77,5% de los pacientes convivían con más de una persona en el mismo domicilio, siendo el número medio de miembros de la unidad familiar de 2,64 (DS \pm 1,825). Residían familiares en la misma localidad que el afectado en el 88,3% de los casos. Al preguntarles sobre las condiciones de accesibilidad de su vivienda habitual, 293 participantes refirieron disponer de ascensor.

En cuanto a los antecedentes personales, el 92,7% de la muestra presentaba dos o más FRCV, siendo la HTA el más frecuente de todos ellos (67,4%), seguida de la enfermedad cardiovascular (49,8%) y de la dislipemia (49,5%), situándose en el lado contrario la FA (69,0%), la diabetes mellitus (75,0%) y el ictus (76,6%). En torno a tres quintas partes de la muestra (62,8%) acudían de forma periódica a consultas de control y seguimiento de dichos FRCV. (Gráfico21)

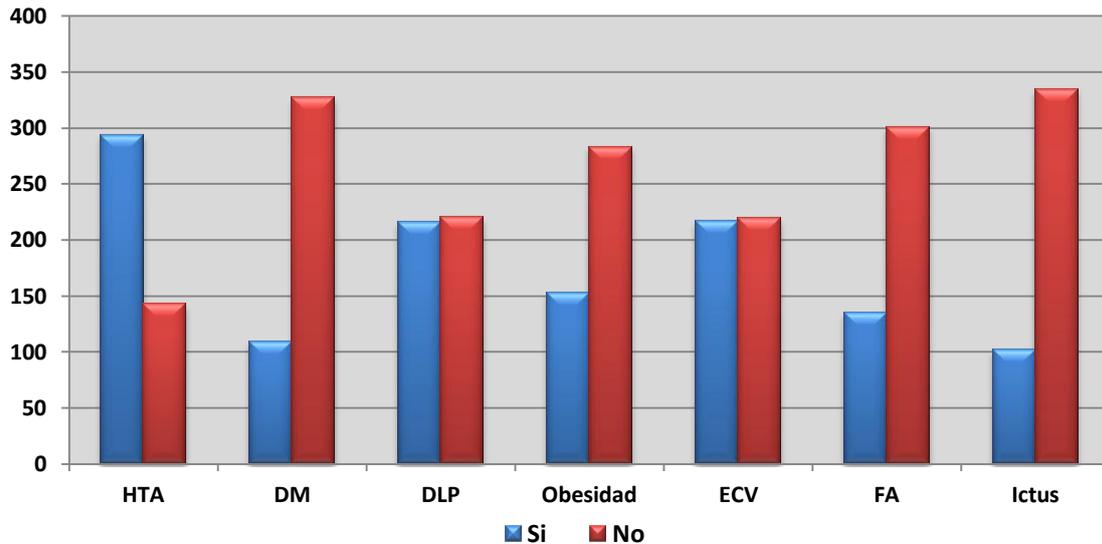


Gráfico 21: Presencia o ausencia de los principales FR del ictus.

En los 102 pacientes que manifestaron tener antecedentes de ictus, el número de eventos previos oscilo entre 1 y 6, siendo la mediana de 2. El consumo de ACO y/o antiagregantes plaquetarios estaba presente en más de la mitad de los participantes (52,5%).

La valoración del hábito tabáquico evidenció que más de la mitad de la muestra (54,6%) nunca había fumado, si bien el 26,8% lo había hecho en algún momento en el pasado; en lo que se refiere al consumo de alcohol, el 45,6% expusieron que lo hacían diariamente, considerándose como excesivo en 67 casos. El 46,3% de los pacientes practicaban algún tipo de actividad física al menos 4 días a la semana, con una duración mínima de 30 minutos.

Al analizar la existencia o ausencia de antecedentes de ictus en familiares de primer grado del afectado se observó que en torno a un tercio de ellos (34,5%) estaban presentes.

Los resultados del cuestionario COPE-28 permitieron afirmar que la manera en la que el 60,1% de los participantes se enfrentaba a las situaciones estresantes que pudieran presentarse era mediante su evitación y/o negación, correspondiéndose con un afrontamiento de tipo pasivo.

La descripción de la manifestaciones clínicas en el momento de inicio del ictus evidenció que cuatro de cada cinco pacientes referían haber padecido 2 ó más síntomas, siendo la afectación motora o la alteración en el lenguaje los mencionados por la mayoría de los afectados mientras que la alteración del nivel de conciencia o de la visión los menos citados. El 71,8% de los pacientes declaró no haber padecido nunca con anterioridad este tipo de síntomas. La instauración de los síntomas fue de forma brusca en el 84,2% de los casos. (Gráficos 22-23)

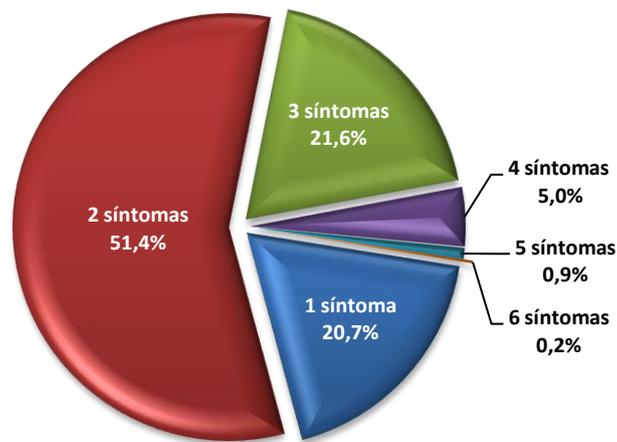


Gráfico 22: Número de síntomas iniciales de ictus referidos por el paciente.

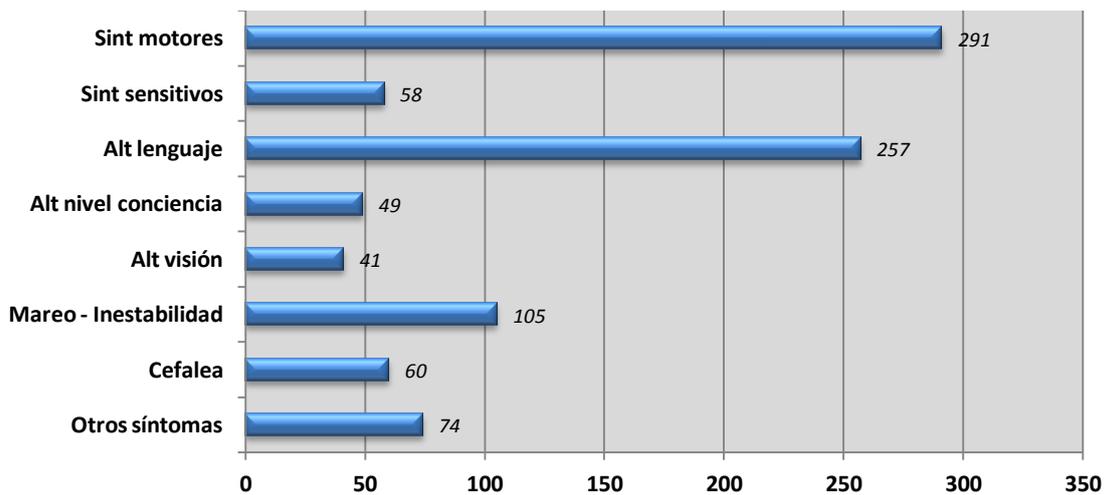


Gráfico 23: Síntomas iniciales de ictus referidos por el paciente.

El 61,2% de los casos se produjeron en el ámbito urbano, más concretamente en el domicilio del paciente y/o familiares (74,6%), encontrándose solos, sin compañía alguna, en el momento de inicio de los síntomas 130 sujetos (29,8%). La distancia media al hospital fue de 23,3868 km (DS \pm 28,06228), que traducida a tiempo ascendía a 20,93 minutos (DS \pm 20,521).

Atendiendo a su distribución, Enero, Septiembre y Marzo fueron los meses en los que mayor número de ictus se produjeron con 50, 49 y 43 casos respectivamente, situándose su prevalencia en torno al 25% en las diferentes estaciones. (Gráficos 24-25)

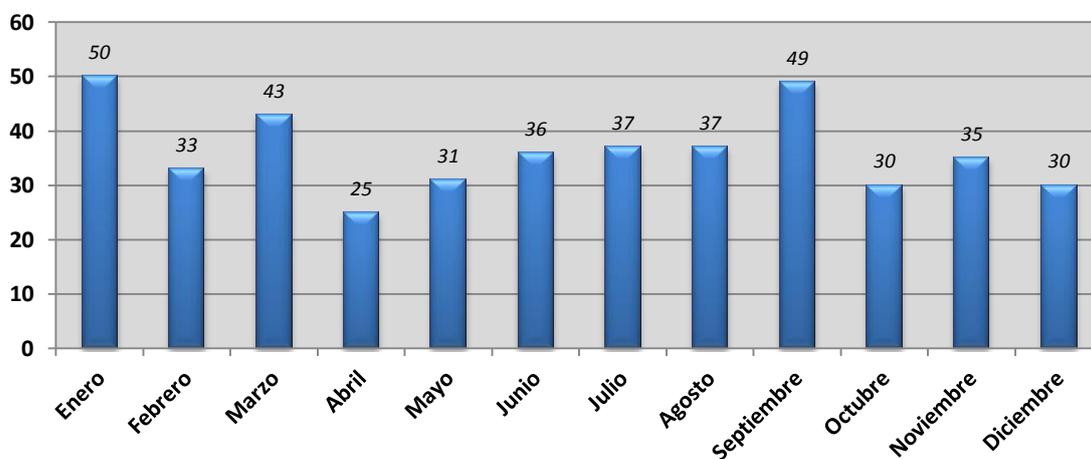


Gráfico 24: Evolución mensual del número de casos de ictus.



Gráfico 25: Variación estacional del número de casos de ictus.

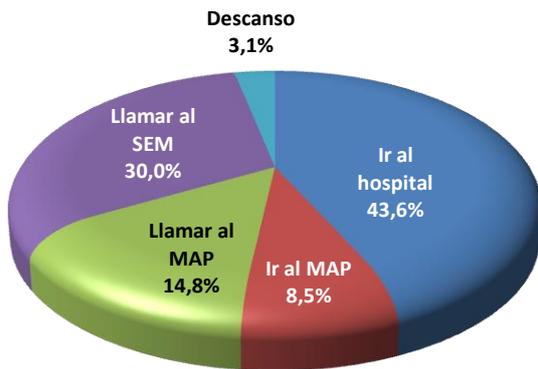


Gráfico 27: Actuación del personal no sanitario.

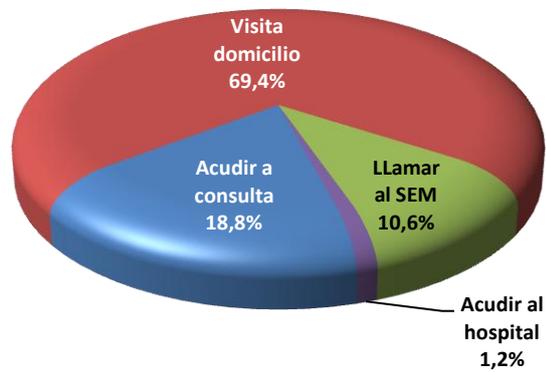


Gráfico 28: Actuación del MAP: contacto telefónico.

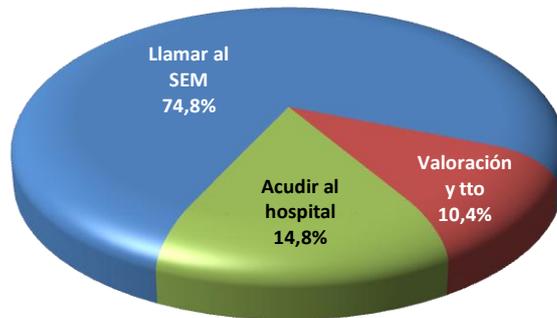


Gráfico 29: Actuación del MAP: contacto presencial.

Las razones esgrimidas por los pacientes para solicitar ayuda por primera vez tras el inicio de los síntomas fueron el tipo de sintomatología, que en algunos casos favoreció el reconocimiento de la situación como un ictus (45,4%), la evolución de los síntomas, definida como empeoramiento o no mejoría (28,2%), ó la gravedad de los mismos (26,4%).

que afectaron al territorio carotideo (45,1%), los isquémicos los que alteraron la circulación posterior (28,6%) y los hemorrágicos los clasificados como profundos (55,6%). (Gráficos 34-35-36)

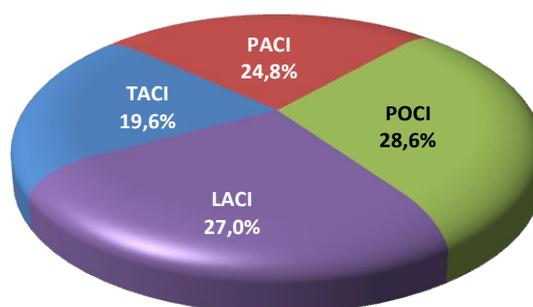
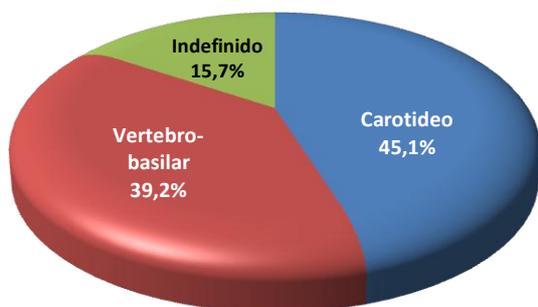


Gráfico 34: Clasificación localización AIT.

Gráfico 35: Clasificación localización ictus isquémico.

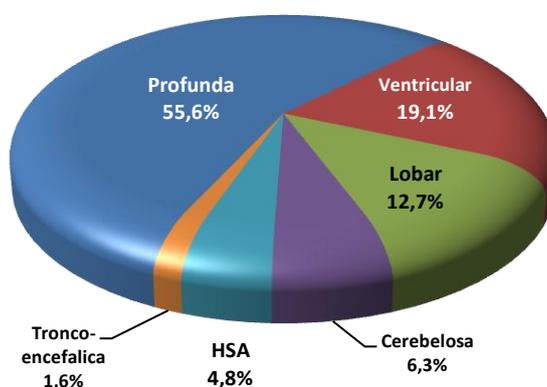


Gráfico 36: Clasificación localización ictus hemorrágico.

Entre las diferentes actuaciones terapéuticas realizadas con estos pacientes, farmacológicas y/o no farmacológicas, destacaron la activación del CI en el 27,3%, siendo más frecuente a nivel prehospitalario (19,7%), el ingreso en UI en el 64,2%, la administración de trombólisis química en el 8,5% ó la realización de trombectomía mecánica en el 3,0%.

Tras una estancia media de 6,93 días (DS \pm 5,539), los pacientes fueron dados de alta por mejoría de su situación clínica en un 92,4% de los casos, siendo el destino más frecuente su propio domicilio (83,6%) seguido del ingreso en un centro socio-sanitario (12,4%). Destacar que 28 pacientes (6,4%) fallecieron en el hospital antes de ser dados de alta.

En cuanto al nivel de conocimiento previo a su padecimiento, el 74,1% de los pacientes afirmaron saber lo que era un ictus, reduciéndose hasta un 27,1% si se les preguntaba sobre el AIT, siendo el personal sanitario ó los familiares y amigos su principal fuente de información (37,8%). Basándose en las respuestas dadas por estos pacientes a la pregunta abierta realizada sobre el conocimiento de los signos ó síntomas del ictus, el 56,4% eran capaces de identificar al menos 2, valor a partir del cual se consideraba un adecuado conocimiento, los cuales fueron agrupados en seis categorías para facilitar su posterior análisis, observándose que las alteraciones motoras y las sensitivas fueron las referidas por una mayor número de sujetos.

(Gráfico 37)

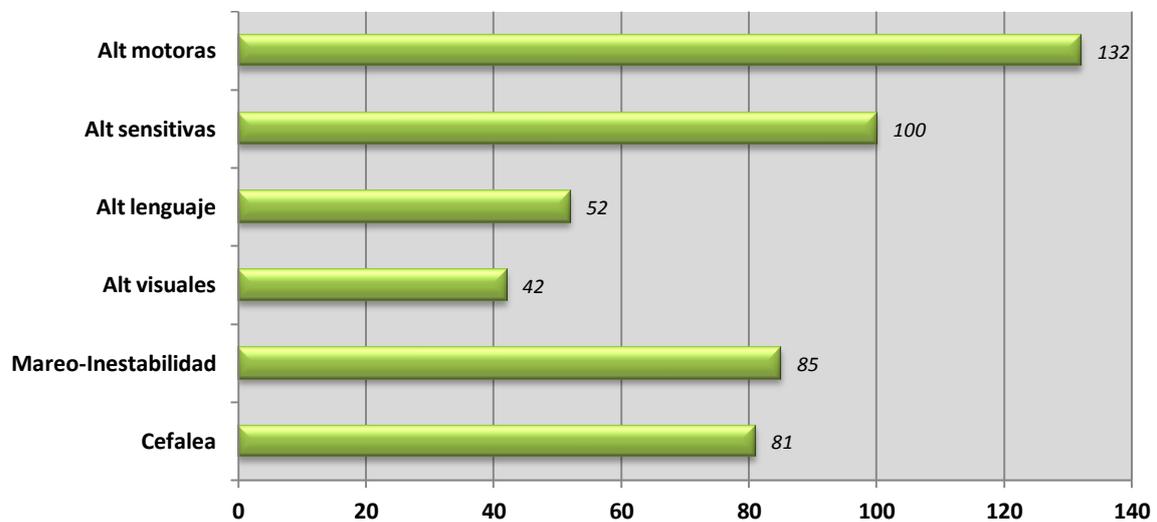


Gráfico 37: Conocimiento del paciente de los signos y síntomas del ictus.

Al indicar a los pacientes que identificaran algún FR de ictus, el 53,4% nombró al menos 2, valor a partir del cual se consideraba un adecuado conocimiento, siendo la HTA, la ECV y el hábito tabáquico los referidos por la mayoría de los ellos, distribuyéndose el resto de FR identificados de manera homogénea, entre los 18 y 44 casos. (Gráfico 38)

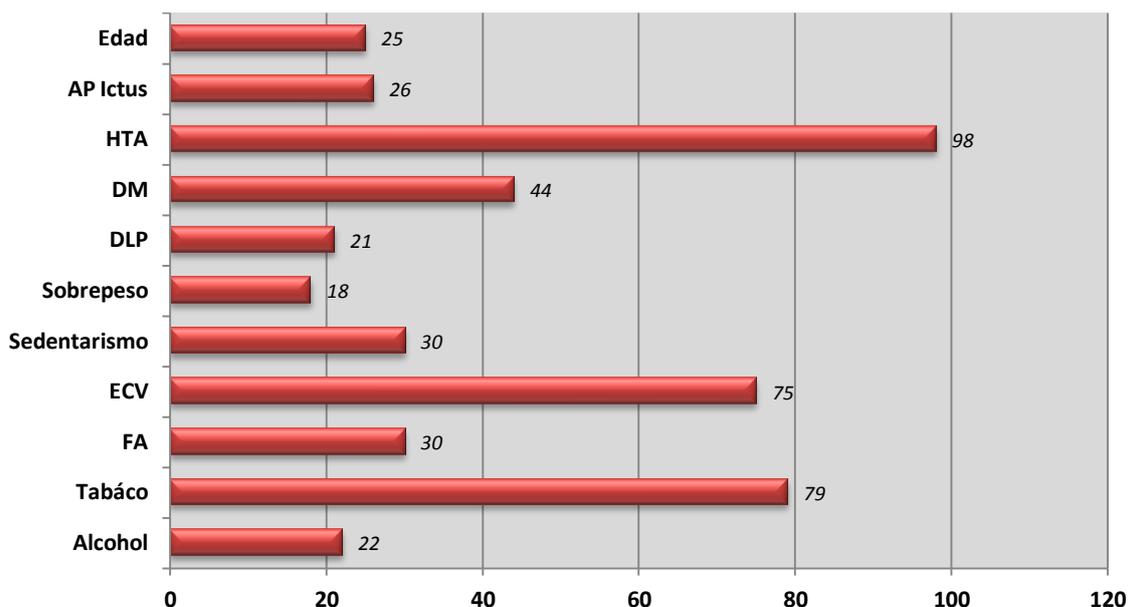


Gráfico 38: Conocimiento del paciente de los FR del ictus.

Al preguntar a los pacientes que afirmaron conocer lo que era un ictus sobre la forma de actuar ante una persona que lo pudiera estar padeciendo (n=323), el 35,6% indicaron la opción correcta al manifestar que buscarían ayuda médica de manera inmediata al tratarse de una emergencia, mientras que el 64,4% restante pensaban que o bien no era necesario la realización de acción específica alguna (7,7%) o bien que la solicitud de ayuda médica podía demorarse en el tiempo (56,7%). (Gráfico 39)

Tabla 38: Prueba post hoc del retraso prehospitalario en el ictus en función de las razones alegadas por el paciente para solicitar ayuda después de una hora de haberse iniciado los síntomas.

(I) Razón para tardar más de 1 hora en pedir ayuda	(J) Razón para tardar más de 1 hora en pedir ayuda	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	p-valor	IC 95%	
					Límite inferior	Límite superior
<i>Estar solo y no ser capaz de pedir ayuda</i>	<i>Ictus del despertar</i>	-138,616	97,396	0,885	-450,69	173,46
	<i>Miedo a lo desconocido</i>	-2875,344	1273,306	0,451	-8058,55	2307,87
	<i>No reconocer los síntomas como ictus</i>	-379,537	252,981	0,848	-1214,37	455,30
	<i>Preferir esperar al MAP</i>	-1143,233	896,724	0,914	-4786,80	2500,33
	<i>Actitud observación y espera</i>	-488,811*	146,985	0,031	-953,03	-24,60
	<i>No querer molestar a nadie</i>	290,906	92,230	0,099	-33,67	615,49
	<i>Síntomas no graves</i>	-988,403	416,005	0,354	-2456,07	479,26
	<i>Síntomas previos similares que desaparecieron</i>	-1299,294	534,314	0,321	-3151,57	552,98
<i>Ictus del despertar</i>	<i>Miedo a lo desconocido</i>	-2736,727	1272,794	0,503	-7920,12	2446,66
	<i>No reconocer los síntomas como ictus</i>	-240,921	250,389	0,987	-1069,10	587,26
	<i>Preferir esperar al MAP</i>	-1004,616	895,996	0,954	-4648,41	2639,18
	<i>Actitud observación y espera</i>	-350,195	142,477	0,263	-799,93	99,54
	<i>No querer molestar a nadie</i>	429,523*	84,861	0,004	122,84	736,20
	<i>Síntomas no graves</i>	-849,786	414,434	0,533	-2314,71	615,14
	<i>Síntomas previos similares que desaparecieron</i>	-1160,677	533,091	0,455	-3010,57	689,22
<i>Miedo a lo desconocido</i>	<i>No reconocer los síntomas como ictus</i>	2495,806	1294,031	0,615	-2683,50	7675,12
	<i>Preferir esperar al MAP</i>	1732,111	1553,908	0,962	-3883,01	7347,23
	<i>Actitud observación y espera</i>	2386,533	1277,545	0,648	-2795,32	7568,38
	<i>No querer molestar a nadie</i>	3166,250	1272,409	0,353	-2017,29	8349,79
	<i>Síntomas no graves</i>	1886,941	1335,507	0,869	-3305,34	7079,22
	<i>Síntomas previos similares que desaparecieron</i>	1576,050	1376,956	0,953	-3647,85	6799,95
<i>No reconocer los síntomas como ictus</i>	<i>Preferir esperar al MAP</i>	-763,695	925,917	0,993	-4407,03	2879,64
	<i>Actitud observación y espera</i>	-109,274	273,520	1,000	-997,72	779,17
	<i>No querer molestar a nadie</i>	670,444	248,425	0,188	-154,27	1495,16
	<i>Síntomas no graves</i>	-608,865	475,677	0,929	-2207,68	989,95
	<i>Síntomas previos similares que desaparecieron</i>	-919,756	581,979	0,807	-2877,75	1038,23
<i>Preferir esperar al MAP</i>	<i>Actitud observación y espera</i>	654,421	902,733	0,997	-2987,58	4296,43
	<i>No querer molestar a nadie</i>	1434,139	895,449	0,783	-2209,88	5078,16
	<i>Síntomas no graves</i>	154,830	983,048	1,000	-3536,77	3846,43
	<i>Síntomas previos similares que desaparecieron</i>	-156,061	1038,659	1,000	-3929,09	3616,97
<i>Actitud observación y espera</i>	<i>No querer molestar a nadie</i>	779,717*	138,996	0,000	332,76	1226,67
	<i>Síntomas no graves</i>	-499,591	428,805	0,955	-1990,60	991,41
	<i>Síntomas previos similares que desaparecieron</i>	-810,483	544,339	0,849	-2682,67	1061,70

		N	Media	Desviación típica	p-valor
Conocimiento de al menos 2 FR ictus	Si	233	694,29	1315,538	0,285
	No	90	877,42	1530,364	
Conocimiento FR edad	Si	25	515,36	792,781	0,473
	No	208	715,80	1364,717	
Conocimiento FR ictus previo	Si	26	363,73	721,132	0,175
	No	207	735,81	1367,639	
Conocimiento FR HTA	Si	98	612,51	867,410	0,420
	No	135	753,66	1563,087	
Conocimiento FR DM	Si	44	565,07	1169,976	0,471
	No	189	724,38	1348,250	
Conocimiento FR dislipemia	Si	21	1193,33	2254,946	0,284
	No	212	644,86	1180,539	
Conocimiento FR obesidad	Si	18	1127,28	1920,686	0,146
	No	215	658,04	1251,425	
Conocimiento FR ECV	Si	75	524,55	982,263	0,175
	No	158	774,87	1443,663	
Conocimiento FR sedentarismo	Si	30	1408,77	2622,285	0,100
	No	203	588,70	955,743	
Conocimiento FR FA	Si	30	567,40	751,141	0,573
	No	203	713,04	1379,826	
Conocimiento FR consumo alcohol	Si	22	607,59	887,468	0,746
	No	211	703,33	1353,630	
Consumo FR tabaquismo	Si	79	751,16	1357,623	0,637
	No	154	665,12	1296,947	

Los pacientes que afirmaron conocer lo que era un AIT acudieron al hospital con un menor tiempo de demora prehospitalaria que aquellos otros que referían no saberlo (496,27 vs 795,15 minutos), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p 0,018), rechazando la hipótesis nula de igualdad de medias. (Tabla 40 - Gráfico 55)

Tabla 40: Comparación del retraso prehospitalario medio en el ictus en función del conocimiento de lo que es un AIT.

	N	%	Media	Desviación típica	Error típico de la media	IC95% para la media	
						Límite inferior	Límite superior
Conocimiento AIT: Si	118	27,06	496,27	1083,254	99,722	298,78	693,76
Conocimiento AIT: No	318	72,94	795,15	1360,122	76,272	645,09	945,21

p 0,018

		N	Media	Desviación típica	p-valor
Mes	Enero	50	775,92	1229,722	0,296
	Febrero	33	935,18	1996,989	
	Marzo	43	690,49	964,193	
	Abril	25	801,40	1538,643	
	Mayo	31	516,13	901,698	
	Junio	36	452,64	393,275	
	Julio	37	1242,81	1898,869	
	Agosto	37	493,24	951,528	
	Septiembre	49	575,12	758,334	
	Octubre	30	696,50	1086,947	
	Noviembre	35	903,14	2094,119	
	Diciembre	30	494,00	561,938	
Estación	Invierno	113	747,58	1382,291	0,970
	Primavera	99	663,90	1113,168	
	Verano	110	732,08	1293,549	
	Otoño	114	707,77	1373,481	
Síntomas al despertar	Si	44	730,27	424,242	0,850
	No	392	712,46	1360,436	
Lugar de inicio de los síntomas	Domicilio	333	731,56	1251,271	0,464
	Trabajo	14	492,36	622,692	
	Lugar publico	83	594,33	1201,769	
	Otros	6	1931,00	3931,122	
Ámbito	Urbano	267	769,81	1413,901	0,261
	Rural	169	626,50	1084,299	
Distancia al hospital	(0,35-134)	436	----	----	0,277
Tiempo al hospital	(1-83)	436	----	----	0,385
Tiempo petición ayuda-activación SEM	(1-996)	271	----	----	0,145
Tiempo SEM	(1-71)	271	----	----	0,636
Tiempo estabilización SEM	(1-111)	271	----	----	0,559
Tiempo traslado SEM	(1-91)	271	----	----	0,938
Tiempo ocupación SEM	(8-178)	271	----	----	0,962

Por el contrario, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar la demora en la atención hospitalaria en función de la persona que solicitó ayuda por primera vez, de la persona que sugirió acudir al centro sanitario, del medio de transporte utilizado para el traslado del paciente al hospital, de la activación del SEM y del CI prehospitalario, del recurso SEM movilizado y de la mayoría de los

Tabla 59: Prueba post hoc del retraso prehospitalario en el ictus en función del sentimiento del paciente en el momento de inicio de los síntomas.

(I) Sentimiento inicial del paciente	(J) Sentimiento inicial del paciente	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	p-valor	IC 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Miedo	Preocupación	-44,535	221,546	0,997	-626,53	537,46
	Tranquilidad	-503,958	278,189	0,273	-1229,59	221,68
	Nerviosismo	273,785	201,774	0,532	-261,26	808,83
Preocupación	Tranquilidad	-459,423	229,642	0,194	-1058,05	139,20
	Nerviosismo	318,320	126,725	0,060	-9,39	646,03
Tranquilidad	Nerviosismo	777,743*	210,631	0,002	225,73	1329,75

*La diferencia de medias es significativa al nivel 0,05.

5.2.2. Análisis multivariante.

Con la finalidad última de intentar identificar los posibles factores predictores que pudieran influir en los tiempos prehospitalarios de atención al ictus, se realizó un análisis multivariante en el que como variable dependiente se utilizó el retraso prehospitalario, tanto en su forma continúa como tras dicotomizarla, en función del tipo de prueba estadística a aplicar, regresión lineal múltiple o regresión logística. En cuanto a las variables independientes, se incluyeron todas aquellas que en el análisis bivariado previo hubieran demostrado tener una relación estadísticamente significativa con la variable dependiente, con un valor de $p < 0,005$, así como aquellas otras consideradas clínicamente relevantes para el modelo en función de los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica realizada.

Siguiendo estas premisas, las variables independientes consideradas fueron el sexo, la edad, el nivel de estudios, el hábito tabáquico, la presencia de alteración del lenguaje como síntoma inicial del ictus, el modo de inicio de los síntomas, la evolución de los síntomas, el haber padecido síntomas similares previamente, el tipo de ictus, el hemisferio cerebral afectado, el nivel de severidad del ictus obtenido mediante la escala NIHSS, la respuesta inicial del paciente a los síntomas, el uso previo del SEM, la persona a la que el paciente pidió ayuda por primera vez, el pensamiento inicial del

DISCUSIÓN

6.1 Discusión resultados descriptivos.

6.1.1. Características de la muestra.

Las características de la cohorte analizada son globalmente comparables con las de otras series de referencia en cuanto sexo y edad^(203,310,330,332,337,369,395,411). La edad de la muestra fue significativamente superior para el sexo femenino ($79,07 \pm 11,964$ vs $72,47 \pm 12,484$ años), lo cual puede estar relacionado con su mayor esperanza de vida.

El máximo nivel de titulación académica alcanzada ha sido el de estudios primarios y medios (82,5%), lo cual puede estar relacionado con la elevada edad media de la muestra; asimismo, el bajo nivel de ingresos anuales declarado por los pacientes, inferiores a 20.000 € en el 72,9% de los casos, puede deberse a la situación laboral de la mayoría de los individuos, que en un 83,9% son jubilados.

En cuanto a los antecedentes personales, al analizar la distribución de los diferentes FRCV se observa que la HTA es el más frecuente de todos ellos, resultados similares a los reportados por otros estudios, existiendo, sin embargo, una mayor variabilidad cuando se valora la frecuencia del resto^(330,332,333,337,352,353,381,396,399,400,415). La prevalencia del consumo de tabaco es del 18,6%, cifra ligeramente inferior a la obtenida por otros autores que la sitúan en torno al 25-30%^(203,301,310,330,332,353,395,404). Más de la mitad de los participantes (52,5%) tienen una indicación médica que aconseja el consumo de ACO y/o antiagregantes plaquetarios, hecho que debe ser tenido en cuenta al ser un indicador indirecto de la presencia de FRCV así como el favorecer la aparición de ictus de tipo hemorrágico.

Los manifestaciones clínicas más frecuentes en el momento de inicio del cuadro ictal han sido la afectación motora y la alteración en el lenguaje, datos semejantes a los obtenidos por Chen et al⁽³²²⁾, Madsen et al⁽³⁶⁹⁾, Mosley et al⁽²⁹⁴⁾, Smith et al⁽³⁹⁸⁾ ó Song et al⁽³⁹⁹⁾; sin embargo, varios autores han referido el mareo e inestabilidad ó la alteración del nivel de conciencia como la sintomatología más habitual^(352,388,415).

En cuanto al nivel de conocimientos previos, el 74,1% afirman conocer lo que es un ictus y el 27,1% lo que es un AIT, situación que en la práctica se traduce en el hecho de que el 54,6% saben identificar al menos 2 signos/síntomas de ictus y el 53,4% al menos 2 FR de ictus. Kaiz et al⁽⁴³⁹⁾ observan que el 70,7% de los pacientes identifican al menos un signo/síntoma de ictus, reduciéndose hasta el 43,2% en el caso de FR; por su parte, Menon et al⁽⁴⁴⁰⁾ concluyen que el 34% de los pacientes identifican algún síntoma de riesgo del ictus de un listado dado y que más del 50% no son capaces de hacer lo mismo con los FR. La metodología utilizada por los trabajos disponibles, que analizan específicamente este aspecto, es muy heterogénea: a modo de ejemplo, algunos consideran conocimiento adecuado si se identifica un número variable de signos/síntomas/FR de una lista cerrada, otros si se enuncia un número variable de signos/síntomas/FR, otros si se reconoce determinados signos/síntomas/FR; hecho a tener en cuenta a la hora de comparar los resultados.

La presencia inicial de problemas con el lenguaje se ha asociado con la llegada más precoz al centro hospitalario, lo cual puede deberse a la interpretación que el propio paciente y/o testigo hacen de este síntoma, identificándolo como un problema de salud mayor que precisa de asistencia sanitaria inmediata ($\chi^2=21,310$; p 0,000), resultados similares a los obtenidos por diversos autores en el desarrollo de sus trabajos^(294,330,338,360,369,377).

No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la demora prehospitolaria y el resto de manifestaciones clínicas descritas por los pacientes. Sin embargo, los resultados obtenidos en este sentido son muy variables al observarse asociación entre la presencia de sintomatología motora^(312,381,406), la alteración del nivel de conciencia^(334,352,353,369,381), la parálisis facial⁽³⁷⁷⁾ o la afectación del campo visual⁽³⁶⁵⁾ y la reducción de dicha demora, relacionándose en la mayoría de los casos con una mayor severidad del cuadro ictal.

La instauración brusca y repentina de los síntomas se ha relacionado de forma significativa con un menor retraso prehospitolario, hecho que puede explicarse porque el paciente percibe el cuadro como grave ($\chi^2=8,177$; p 0,004) ó piensa que puede estar padeciendo un ictus ($\chi^2=4,567$; p 0,032) y no va a ser capaz de manejar la situación ($\chi^2=21,770$; p 0,000) ó que los síntomas no van a mejorar de manera espontánea ($\chi^2=20,295$; p 0,000); hallazgos coincidentes con los obtenidos en varios trabajos^(320,329,335,371,408), aunque este factor no ha sido analizado en los trabajos consultados más recientes.

La comparación de las características del evento cerebrovascular y de la situación clínica del paciente con la demora en acudir al hospital ha puesto en evidencia la no existencia de diferencias estadísticamente significativas. En gran parte de los estudios, el ictus de tipo hemorrágico^(312,342,441), la afectación del hemisferio cerebral izquierdo^(336,351) o de la circulación anterior^(341,408) así como la mayor severidad del ictus^(302,333,334,337,379,399,410), cuantificada mediante el uso de diferentes escalas, se relaciona con tiempos prehospitolarios menores, debido a la mayor gravedad del cuadro clínico y a sus características de presentación, que conllevan un menor tiempo

De forma general, el acudir directamente al hospital^(289,312,384,396,415) ó el llamar al SEM^(310,371,400,415) son acciones que se asocian con una importante reducción del retraso prehospitalario, en contraposición con el hecho de preferir consultar primero con el MAP^(319,362,380,411) que se relaciona con un aumento del mismo y refleja la falta de habilidades del paciente para identificar los síntomas del ictus. Sin embargo, estos datos contrastan con los resultados obtenidos en el presente trabajo en el que únicamente dos quintas partes de los pacientes estudiados (n=171; 39,22%) han utilizado el SEM como primera opción de respuesta tras el inicio de los síntomas ó en el que el hecho de acudir directamente al hospital produce un importante aumento de la demora, no alcanzando las diferencias encontradas en este punto la significación estadística. Jones et al⁽⁴²⁷⁾ en un estudio de revisión en el que analizan el nivel de conocimiento de las medidas a adoptar tras el inicio de los síntomas del ictus ha demostrado que, a pesar de que la mayoría de los pacientes afirman que llamaban al SEM, una proporción considerable responde que su primer contacto es con el MAP. Por su parte, Wester et al⁽⁴⁰⁸⁾ han informado que el 24% de los pacientes estudiados reconocen los síntomas iniciales de ictus pero no realizan acción específica alguna en la primera hora.

El uso previo del SEM por parte del paciente se ha asociado con un intervalo de tiempo inferior en la demanda de atención hospitalaria, no habiéndose encontrado ninguna referencia bibliográfica en el que este término haya sido estudiado.

Los programas educativos que mayor efectividad han demostrado tener en el reconocimiento de los signos y/o síntomas del ictus así como en el uso de SEM han sido los dirigidos a familiares y/o amigos de individuos con riesgo elevado, ya que en la mayoría de las ocasiones estos eventos se producen en el propio ámbito domiciliario del paciente, siendo la respuesta inmediata llamar a familiares y/o amigos pidiendo ayuda, en vez de activar directamente al SEM⁽²⁸¹⁾.

En relación con la edad, en la mayoría de estudios que han incluido esta variable en la construcción de sus modelos de análisis de regresión, las conclusiones obtenidas han sido divergentes y poco concluyentes. Algunos autores como Keskin et al⁽³⁵⁷⁾, Park et al⁽³⁸¹⁾ ó Yanagida et al⁽⁴¹¹⁾ han observado que los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de acudir al hospital con tiempos de demora más elevados; datos opuestos a los obtenidos por Chiquete et al⁽³²⁴⁾, Nowacki⁽³⁷⁶⁾ et al o Zhou et al⁽⁴¹⁵⁾, quienes afirman que la edad avanzada se relaciona con un incremento de la probabilidad de llegar al hospital más precozmente.

Los resultados de varios trabajos de campo han demostrado que un nivel de estudios medio-superior es un factor protector del retraso prehospitalario, al relacionarse con menores tiempos de demora, hecho que queda evidenciado en los valores de OR obtenidos que oscilan entre 1,14 y 5,14^(310,312,381,388).

6.2.2.2. Factores clínicos.

El hábito tabáquico, la alteración del lenguaje, el modo de inicio y la evolución de los síntomas, el haber padecido con anterioridad síntomas previos similares, el tipo de ictus, el hemisferio cerebral afectado ó el nivel de severidad del ictus han sido las variables independientes incluidas en los modelos de análisis de regresión lineal múltiple y regresión logística como posibles factores predictores del retraso prehospitalario en la atención del paciente con ictus.

El ser fumador activo se ha relacionado con un aumento del riesgo de acudir al hospital con una mayor demora, tanto en el modelo de regresión lineal múltiple como en el de regresión logística con límite temporal establecido en 210 minutos, datos coincidentes con los obtenidos por Saver et al⁽²⁹⁶⁾ y Tong et al⁽²⁰³⁾.

factor, el riesgo de llegar con mayor demora al hospital se reduce a medida que el nivel de gravedad autopercebido aumenta^(310,314,377,388,396).

El pensar que los síntomas van a mejorar ó desaparecer de manera espontánea se ha asociado de forma significativa con un aumento de riesgo de acudir con mayor retraso al hospital en el modelo de regresión lineal múltiple desarrollado; resultados similares a los obtenidos por Siddiqui et al⁽³⁹²⁾, quienes afirman que los pacientes que piensan que sus síntomas se van a resolver de manera espontánea acuden con mayor retraso al hospital (OR 0,2; IC95% 0,10-0,70).

Los pacientes que solicitan ayuda atendiendo únicamente a la tipología de los síntomas que presentan, obviando su gravedad o evolución, tienen más posibilidades de llegar al hospital con menor demora, resultados coincidentes con los obtenidos por varios autores^(314,377,387,388,396).

El no conocer lo que es un AIT es factor predictor independiente que se ha asociado con un retraso prehospitalario mayor de 210 y 360 minutos, que multiplica por 3,304 y 2,443 la probabilidad de llegar tarde al hospital, respectivamente. No se ha encontrado ningún estudio en el que dicho factor haya alcanzado significación estadística.

El no saber cómo actuar ante un ictus al no reconocer la situación como una emergencia se ha relacionado con un aumento del riesgo de acudir al hospital con un mayor retraso, tanto en el modelo de regresión lineal múltiple como en el de regresión logística con límite temporal establecido en 360 minutos. Las conclusiones de los estudios realizados por Yanagida et al⁽⁴¹¹⁾ y Kim et al⁽³⁰¹⁾ ponen en evidencia que aquellos pacientes que han oído hablar de la trombólisis como una de las posibles opciones terapéuticas del ictus tienen mayores probabilidades de acudir al hospital de forma más rápida.

6.3 Limitaciones del estudio.

- El estudio se desarrolló en el único centro hospitalario universitario de tercer nivel de Burgos, por lo que los resultados obtenidos únicamente reflejan la situación a nivel local, limitándose la posibilidad de su generalización a otras áreas geográficas diferentes o a la población general.
- No se incluyeron la totalidad de casos admitidos por ictus en el hospital durante el periodo de estudio, constituyendo este hecho un sesgo de selección inevitable. Por definición, se excluyeron los casos más leves que no buscaron ayuda o que no generaron ingreso, los casos con peor situación clínica que ingresaron en la UCI o que fallecieron antes de la entrevista y los casos derivados de centro socio-sanitarios, otros hospitales u otras unidades y/o servicios del mismo hospital al suponer que las decisiones fueron tomadas por los profesionales sanitarios que en ellas trabajaban.
- La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva mediante el desarrollo de entrevistas en un intervalo de tiempo máximo de 72 horas desde el momento de inicio del evento agudo. Este decalaje en el tiempo hizo que la fiabilidad de los datos recogidos dependiera, en gran medida, de la habilidad del paciente para recordar las circunstancias que rodearon el inicio de los síntomas que, en muchas ocasiones, podía verse afectada por la gravedad del ictus o su impacto emocional sobre la persona. Para reducir el impacto de este sesgo de memoria sobre los resultados se utilizaron múltiples preguntas abiertas así como el desarrollo de la entrevista lo más cerca posible al momento de inicio de los síntomas.
- Durante la estancia hospitalaria, la influencia que pudo ejercer la información recibida sobre las respuestas dadas por el paciente acerca del ictus y los factores estudiados se intentó minimizar mediante el desarrollo de la entrevista lo más precozmente posible tras su ingreso, y nunca con posterioridad a las 72 horas.

- Existen otros factores adicionales que pueden afectar al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital pero que en el desarrollo de este estudio no se tuvieron en cuenta, debido a la imposibilidad real en su recogida, como por ejemplo el estado del tráfico.
- El reducido número de estudios previos disponibles que basan sus resultados en modelos de regresión lineal múltiple así como la gran variabilidad de los límites temporales en aquellos otros que utilizan como análisis estadístico la regresión logística dificulta la comparabilidad de los resultados obtenidos.
- El retraso prehospitalario era una variable continua, que para poder ser incluida en los modelos de regresión logística fue dicotomizada atendiendo a los límites temporales para la trombólisis química (210 minutos) y para la trombectomía (360 minutos). La razón para la elección de esos criterios no fue aleatoria; en el caso de la trombólisis química, se asumió el valor de las 3,5 horas ya que de acuerdo con la evidencia científica vigente, el tiempo máximo de retraso hospitalario debe ser 60 minutos⁽¹²⁶⁾; en el caso de la trombólisis mecánica, a pesar de haber sido publicado recientemente un estudio en el que se amplía la ventana terapéutica hasta las 24 horas⁽²⁵²⁾, la recogida de datos del presente estudio se realizó estando vigente la recomendación previa de 6-8 horas⁽¹²⁶⁾.

- Desarrollo de estrategias educativas dirigidas a pacientes con ictus, familiares y entorno social más cercano sobre la importancia de detectar precozmente los signos y/o síntomas del ictus. Medición de su impacto
- Desarrollo de cualquier estudio transversal y/o de cohortes, en los que se incluyan diferentes medidas de seguimiento y de resultado.

CONCLUSIONES

7.2 Conclusión resultados inferenciales.

7.2.2. Conclusión análisis bivariante.

7.2.2.1. Factores socio-demográficos.

La edad ha sido el único factor socio-demográfico cuya asociación ha logrado la significación estadística con el retraso prehospitalario en la atención al paciente con ictus; de manera que cuando el número de años aumenta, el tiempo de demora en llegar al hospital disminuye.

7.2.2.2. Factores clínicos.

El ser fumador activo o la presencia de sintomatología fluctuante entre la mejoría y el empeoramiento han sido los factores clínicos que se han relacionado de forma significativa con un mayor retraso prehospitalario en la atención al paciente con ictus; sin embargo, la presencia inicial de problemas con el lenguaje, la instauración brusca y repentina de los síntomas ó los ictus isquémicos de causa cardioembólica ó rara se han asociado con una llegada más precoz al centro hospitalario.

7.2.2.3. Factores conductuales.

El solicitar ayuda de forma inmediata tras el inicio de los síntomas ó el haber hecho uso del SEM en alguna situación anterior han sido los factores conductuales que se han relacionado de forma significativa con un menor retraso prehospitalario en la atención al paciente con ictus; por el contrario, el seguir la indicación dada por parte de personal no sanitario de acudir directamente al hospital se han asociado con un retraso mayor.

7.2.3.4. Factores cognitivos.

Un nivel de gravedad autopercebido ausente ó mínimo, el pensar que los síntomas van a mejorar ó desaparecer de manera espontánea, el no tener conocimientos previo de lo que es un AIT ó el no saber cómo actuar ante un ictus son factores cognitivos predictores independientes de un mayor retraso prehospitalario en la atención del paciente con ictus; por el contrario, el pedir ayuda atendiendo únicamente al tipo de sintomatología padecida es un factor cognitivo predictor independiente de un menor retraso prehospitalario en la atención del paciente con ictus.

7.2.3.5. Factores contextuales.

La no activación del CI prehospitalario, el inicio nocturno de los síntomas, la recomendación de acudir al hospital sugerida por personal no sanitario, el retraso de decisión mayor de 15 minutos o el retraso de transporte prehospitalario superior a 45 minutos son factores contextuales predictores independientes de un mayor retraso prehospitalario en la atención del paciente con ictus.

7.2.3.6. Factores emocionales.

Un nivel de ansiedad leve-moderado en el momento de inicio de los síntomas es el único factor emocional predictor independiente de un mayor retraso prehospitalario en la atención del paciente con ictus.

**REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ministerio de Salud y Política Social. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Madrid: 2008.
2. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología N° 3. Barcelona: Prous Science. 2006.
3. Díez-Tejedor E. Acuerdo para el uso del término ICTUS. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science. 2006.
4. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T, et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ. 1980;58(1):113–30.
5. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Know Stroke. Know the Signs. Act in Time. 2008.
6. Martínez Vila E, Murie Fernández M, Pagola I, Irimia P. Enfermedades cerebrovasculares. Med. 2011;10(72):4871–4781.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. Cerebrovasc Dis. 2009;27(5):493–501.
8. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez-Sabín J, en nombre del grupo ad hoc de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Ictus: Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología n° 3. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science. 2006.
9. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke. 1981;12(6):723–5.
10. Wintermark M, Albers GW, Broderick JP, Demchuk AM, Fiebach JB, Fiehler J, et al. Acute stroke imaging research roadmap II. Stroke. 2013;44(9):2628–39.
11. Fisher M. The ischemic penumbra: Identification, evolution and treatment concepts. Cerebrovasc Dis. 2004;17(Suppl 1):1–6.
12. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. Cerebrovasc Dis. 2001;11(1):2–8.
13. Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, Kase C. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. Lancet Neurol. 2013;12(7):689–705.
14. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. N Engl J Med. 2002;347(21):1713–6.
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(7):2160–236.
16. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. Stroke. 2009;40(6):2276–93.

17. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ Br Med J.* 2004;328(7435):326.
18. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA.* 2000;284(22):2901–6.
19. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 1993;23(1):35–41.
20. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study. *Stroke.* 2001;32(12):2735–40.
21. Krishnamurthi R, Feigin V, Forouzanfar M, Mensah G, Connor M, Bennett D, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Heal.* 2013;1(5):1–45.
22. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;337(8756):1521–6.
23. 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.
24. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, López Fernández JC, Martí-Fàbregas J, Nombela F, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurología.* 2013;28(4):236–49.
25. Ruiz-Ares G, Martínez-Sánchez P, Fuentes B. Enfermedades cerebrovasculares. *Med.* 2015;11(71):4221–9.
26. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (I). Actuación sobre los factores de riesgo y estilo de vida. *Neurología.* 2012;27(9):560–74.
27. Prabhakaran S, Chong JY. Risk factor management for stroke prevention. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014;20(2):296–308.
28. Goldstein L, Rothwell P. Primary Prevention and Health Services Delivery. *Stroke.* 2007;38(2):222–4.
29. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. *Stroke.* 2014;45:1–90.
30. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. *Stroke.* *Lancet.* 2003;362(9391):1211–24.
31. Bushnell CD, Colon-Emeric CS. Secondary stroke prevention strategies for the oldest patients: Possibilities and challenges. *Drugs Aging.* 2009;26(3):209–30.
32. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology.* 2012;79(17):1781–7.

33. Gargano JW, Wehner S, Reeves MJ. Do presenting symptoms explain sex differences in emergency department delays among patients with acute stroke? *Stroke*. 2009;40(4):1114–20.
34. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: A review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):43–53.
35. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):915–26.
36. White CL, Szychowski JM, Roldan A, Benavente MF, Pretell EJ, Del Brutto OH, et al. Clinical features and racial/ethnic differences among the 3020 participants in the secondary prevention of small subcortical strokes (SPS3) trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(6):764–74.
37. Pathak EB, Sloan MA. Recent racial/ethnic disparities in stroke hospitalizations and outcomes for young adults in Florida, 2001–2006. *Neuroepidemiology*. 2009;32(4):302–11.
38. Lindgren A. Stroke genetics: a review and update. *J stroke*. 2014;16(3):114–23.
39. Touze E, Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2008;39(1):16–23.
40. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52.
41. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. Risk Factors. *Stroke*. 1997;28(7):1507–17.
42. O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (The INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112–23.
43. 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(20):761–75.
44. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35(3):776–85.
45. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JJJ, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289(19):2560–71.
46. James P, Oparil S, Carter B, Cushman W, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (The JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20.

62. Spector J, Kahn S, Jones M, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med.* 2010;123(7):612–24.
63. Thornicroft G. The INTERSTROKE study on risk factors for stroke. *Lancet.* 2017;389(10064):35–36.
64. Masjuan J, Alvarez-Sabín J, Arenillas J, Calleja S, Castillo J, Dávalos A, et al. Stroke health care plan - ICTUS II. 2010. *Neurología.* 2011;26(7):383–96.
65. González Ruano P, Ruiz-Giménez Arrieta N, Suárez C. Abordaje del accidente cerebrovascular. *Inf Ter del Sist Nac Salud.* 2002;26(4):93–106.
66. Corwin LE, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Accuracy of death certification of stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1982;13(0039–2499):818–21.
67. Iso H, Jacobs DR, Goldman L. Accuracy of death certificate diagnosis of intracranial hemorrhage and nonhemorrhagic stroke. The Minnesota Heart Survey. *Am J Epidemiol.* 1990;132(5):993–8.
68. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, et al. The Athens Stroke Registry: Results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10(2):133–41.
69. Arboix A, Cendrós V, Besa M, García-Eroles L, Oliveres M, Targa C, et al. Trends in risk factors, stroke subtypes and outcome: Nineteen-year data from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(5):509–16.
70. Malmgren R, Bamford J, Warlow C, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet.* 1987;330(8569):1196–200.
71. Bonita R, Broad JB, Anderson NE, Beaglehole R. Approaches to the problems of measuring the incidence of stroke: The Auckland stroke study, 1991-1992. *Int J Epidemiol.* 1995;24(3):535–42.
72. Sudlow CLM, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: What makes studies comparable? *Stroke.* 1996;27(3):550–8.
73. Matias-Guiu J. La epidemiología cardiovascular. *Rev Esp Cardiol. Spanish Society of Cardiology;* 2000 Jan 1;53(1):13–4.
74. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet.* 1992;339(8789):342–4.
75. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas A, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA Project. *Stroke.* 1995;26(3):361–7.
76. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett 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):245–55.
77. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke.* 2014;9(1):6–18.
78. Medin J, Nordlund A, Ekberg K. Increasing stroke incidence in Sweden between 1989 and 2000 among persons aged 30 to 65 years: Evidence from the Swedish Hospital Discharge Register. *Stroke.* 2004;35(5):1047–51.

158. Romano A, Bozzao A, Bonamini M, Fasoli F, Ferrante M, Floris R, et al. Diffusion-weighted MR Imaging: clinical applications in neuroradiology. *Radiol Med*. 2003;106(5–6):521–48.
159. Fung SH, Roccatagliata L, Gonzalez RG, Schaefer PW. MR diffusion imaging in ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. 2011;21(2):345–77.
160. Yoo AJ, González RG. Clinical applications of diffusion MR imaging for acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. 2011;21(1):51–69.
161. Latchaw RE. Cerebral perfusion imaging in acute stroke. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(1–2):29–46.
162. Provenzale JM, Shah K, Patel U, McCrory DC. Systematic review of CT and MR perfusion imaging for assessment of acute cerebrovascular disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(8):1476–82.
163. Heiss WD, Sobesky J. Comparison of PET and DW/PW-MRI in acute ischemic stroke. *Keio J Med*. 2008;57(3):125–31.
164. Catana C, Drzezga A, Heiss W-D, Rosen BR. PET/MRI for neurologic applications. *J Nucl Med*. 2012;53(12):1916–25.
165. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol*. 2002;51(1):28–37.
166. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, et al. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;75(2):177–85.
167. Leigh R, Krakauer JW. MRI-guided selection of patients for treatment of acute ischemic stroke. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(4):425–33.
168. Kidwell C, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *J Am Med Assoc*. 2004;292(15):1823–30.
169. Camargo ECS, Furie KL, Singhal AB, Roccatagliata L, Cunnane ME, Halpern EF, et al. Acute brain infarct: detection and delineation with CT angiographic source images versus nonenhanced CT scans. *Radiology*. 2007;244(2):541–8.
170. Demchuk AM, Dowlathshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): A prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):307–14.
171. Aschenbach R, Esser D. Magnetic resonance angiography in the head-neck area. *Radiologe*. 2004;44(9):899-910-2.
172. Tsivgoulis G, Alexandrov A V, Sloan MA. Advances in transcranial Doppler ultrasonography. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(1):46–54.
173. Kaps M, Stolz E, Allendoerfer J. Prognostic value of transcranial sonography in acute stroke patients. *Eur J Neurol*. 2008;59(Suppl 1):9–16.

174. Saqqur M, Tsvigoulis G, Molina CA, Demchuk AM, Shuaib A, Alexandrov A. Residual flow at the site of intracranial occlusion on transcranial Doppler predicts response to intravenous thrombolysis: A multi-center study. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(1):5–12.
175. Gao S, Ka SW, Hansberg T, Lam WWM, Droste DW, Ringelstein EB. Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke.* 2004;35(12):2832–6.
176. Saqqur M, Molina C, Salam A, Siddiqui M, Ribo M, Uchino K, et al. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: A multicenter transcranial Doppler study. *Stroke.* 2007;38(1):69–74.
177. Seupaul RA, Worster A. Is This Patient Having a Stroke? *Ann Emerg Med.* 2009;54(1):120–2.
178. 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.
179. Dávalos A, Alonso de Leciana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Masjuan J, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología.* 2014;29(2):102–22.
180. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke.* 2007;38(3):967–73.
181. Hommel M, Cornu C, Boutitie F, Boissel JP. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Eng J Med.* 1996;335(3):145–50.
182. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med.* 1995;333(24):1581–7.
183. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995;274(13):1017–25.
184. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Dávalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet.* 1998;352(9136):1245–51.
185. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0-to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke.* 2000;31(4):811–6.
186. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. *JAMA J Am Med Assoc.* 1999;282(21):2019.
187. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007;369(9558):275–82.
188. The ATLANTIS ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363(9411):768–74.

- 189.** Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1795–806.
- 190.** 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.
- 191.** Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: The design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association’s target: Stroke initiative. *Stroke.* 2011;42(10):2983–9.
- 192.** Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4-5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* 2008;372(9646):1303–9.
- 193.** Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4,5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):866–74.
- 194.** European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507.
- 195.** Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. IST-3. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke a randomised controlled. *Lancet.* 2012;379:2352–63.
- 196.** Arauz a, Berge E, Sandercock P. Third International Stroke Trial 3: an update. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(1):8–12.
- 197.** Wardlaw J, OMurray V, Berge E, del Zoppo G. Thrombolysis for acute ischaemic stroke - Review. *Cochrane Libr.* 2014;7(4):1–167.
- 198.** Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2017;384(9958):1929–35.
- 199.** Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: A systematic review. *JAMA.* 2015;313(14):1451–62.
- 200.** Köhrmann M, Schellinger PD, Breuer L, Dohrn M, Kuramatsu JB, Blinzler C, et al. Avoiding in hospital delays and eliminating the three-hour effect in thrombolysis for stroke. *Int J Stroke.* 2011;6(6):493–7.
- 201.** Arora S, Broderick JP, Frankel M, Heinrich JP, Hickenbottom S, Karp H, et al. Acute stroke care in the US: Results from 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. *Stroke.* 2005;36(6):1232–40.
- 202.** Barber P, Zhang J, Demchuk A, Hill MD, Buchan A. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology.* 2001;56:1015–20.

217. Haley EC, Thompson JLP, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: Results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010;41(4):707–11.
218. Behrouz R. Intravenous tenecteplase in acute ischemic stroke: An updated review. *J Neurol*. 2014;261(6):1069–72.
219. Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, Loiselle A, Attia J, et al. Acute ischemic stroke: Imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. *Neurology*. 2009;72(10):915–21.
220. Von Kummer R, Albers GW, Mori E, Chabriat H, Chang KC, Dávalos A, et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke (DIAS) clinical trial program. *Int J stroke*. 2012;7(7):589–96.
221. Cruz Culebras A, García-Pastor A, Reig G, Fuentes B, Simal P, Méndez-Cendón JC, et al. Intervencionismo neurovascular en la fase aguda del infarto cerebral. *Neurología*. 2010;25(5):279–86.
222. Lee M, Hong K-S, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2010;41(5):932–7.
223. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke*. 2008;39(2):379–83.
224. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282(21):2003–11.
225. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan a J, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke*. 1998;29(1):4–11.
226. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: The middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38(10):2633–9.
227. Fields JD, Khatri P, Nesbit GM, Liu KC, Barnwell SL, Lutsep HL, et al. Meta-analysis of randomized intra-arterial thrombolytic trials for the treatment of acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *J Neurointerv Surg*. 2011;3(2):151–5.
228. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, Amarenco P. Bridging therapy in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(5):1302–8.
229. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(12):2866–71.
230. Lewandowski C a., Frankel M, Tomsick T a., Broderick J, Frey J, Clark W, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: emergency management of stroke (EMS) bridging trial. *Stroke*. 1999;30(12):2598–605.
231. Broderick J. Combined Intravenous and Intra-Arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004;35(4):904–11.

- 232.** Broderick JP. The interventional management of stroke (IMS) II study. *Stroke*. 2007;38(7):2127–35.
- 233.** Hussein HM, Georgiadis AL, Vazquez G, Miley JT, Memon MZ, Mohammad YM, et al. Occurrence and predictors of futile recanalization following endovascular treatment among patients with acute ischemic stroke: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(3):454–8.
- 234.** Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(7):1432–1438.
- 235.** Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39(4):1205–12.
- 236.** Hussain SI, Zaidat OO, Fitzsimmons B-FM. The Penumbra system for mechanical thrombectomy in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology*. 2012;79(13–Suppl 1):135–41.
- 237.** Kulcsár Z, Bonvin C, Pereira VM, Altrichter S, Yilmaz H, Lövblad KO, et al. Penumbra system: A novel mechanical thrombectomy device for large-vessel occlusions in acute stroke. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(4):628–33.
- 238.** Dávalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(10):2699–705.
- 239.** San Román L, Obach V, Blasco J, Macho J, Lopez A, Urrea X, et al. Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO device in 60 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(6):1657–9.
- 240.** Saver JL, Jahan R, Levy E, Jovin TG, Baxter B, Nogueira R, et al. SOLITAIRE flow restoration device versus the MERCI retriever in acute ischemic stroke: Subgroup and sensitivity analyses of the SWIFT multicenter, randomized trial. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:131–2.
- 241.** Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231–40.
- 242.** Baker WL, Colby JA, Tongbram V, Talati R, Silverman IE, Michael White C, et al. Neurothrombectomy devices for the treatment of acute ischemic stroke: State of the evidence. *Ann Intern Med*. 2011;154(4):243–52.
- 243.** Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904–13.
- 244.** Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Eng J Med*. 2013;368(10):893–903.
- 245.** Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Eng J Med*. 2013;368(10):914–23.
- 246.** Moreno A, Hernandez F. Estudios IMS III, SYNTHESIS y MR-RESCUE: ¿el fin de la terapia endovascular en el ictus? *Radiologia*. 2014;56(1):2–6.

- 277.** Meyer BC, Raman R, Hemmen T, Obler R, Zivin JA, Rao R, et al. Efficacy of site-independent telemedicine in the STRoKE DOC trial: a randomised, blinded, prospective study. *Lancet Neurol.* 2008;7(9):787–95.
- 278.** Jiménez Fábrega X, Espila JL. Códigos de activación en urgencias y emergencias. La utilidad de priorizar. *An Sist Sanit Navar.* 2010;33(Suppl 1):77–88.
- 279.** Castillo J, Vivancos-Mora J. Tiempos de llegada al hospital y hasta la atención neurológica de pacientes con ictus agudo. Análisis de un registro multicéntrico nacional: Registro epices (II). *Rev Neurol.* 2012;54(8):461–7.
- 280.** Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council. *Circulation.* 2006;114(2):168–82.
- 281.** Hsia AW, Castle A, Wing JJ, Edwards DF, Brown NC, Higgins TM, et al. Understanding reasons for delay in seeking acute stroke care in an underserved urban population. *Stroke.* 2011;42(6):1697–701.
- 282.** Lecouturier J, Murtagh MJ, Thomson RG, Ford GA, White M, Eccles M, et al. Response to symptoms of stroke in the UK: a systematic review. *BMC Heal Serv Res.* 2010;10(1):157.
- 283.** Safer MA, Tharps QJ, Jackson TC, Leventhal H. Determinants of three stages of delay in seeking care at a medical clinic. *Med Care.* 1979;17(1):11–29.
- 284.** 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):279–87.
- 285.** George MG, Tong X, McGruder H, Yoon P, Rosamond W, Winquist A, et al. Paul coverdell national acute stroke registry surveillance - four states, 2005-2007. *MMWR Surveill Summ.* 2009;58(7):1–23.
- 286.** Iosif C, Papathanasiou M, Staboulis E, Gouliamos A. Social factors influencing hospital arrival time in acute ischemic stroke patients. *Neuroradiology.* 2012;54(4):361–7.
- 287.** Lecouturier J, Rodgers H, Murtagh MJ, White M, Ford GA, Thomson RG. Systematic review of mass media interventions designed to improve public recognition of stroke symptoms, emergency response and early treatment. *BMC Public Health.* 2010;10(1):784.
- 288.** 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.
- 289.** 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(7):536–40.
- 290.** Bouckaert M, Lemmens R, Thijs V. Reducing prehospital delay in acute stroke. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(9):477–83.
- 291.** Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing.* 2004;33(2):116–21.

- 292.** Kamel H, BB N, Fahimi J. National trends in ambulance use by patients with stroke, 1997-2008. *JAMA*. 2012 Mar 14;307(10):1026–8.
- 293.** Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke*. 2003;34(1):71–6.
- 294.** Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Dewey H. Stroke symptoms and the decision to call for an ambulance. *Stroke*. 2007;38(2):361–6.
- 295.** Jones SP, Carter B, Ford GA, Gibson JME, Leathley MJ, Mcadam JJ, et al. The identification of acute stroke: An analysis of emergency calls. *Int J Stroke*. 2013;8(6):408–12.
- 296.** Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM, et al. The “golden hour” and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in over 30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*. 2010;41(7):1431–9.
- 297.** Castillo J, Davalos A, Martinez-Vila E. Latent periods in attending patients with acute cerebrovascular disease: a multicenter study. *Rev Neurol*. 1996;24(128):427–30.
- 298.** 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.
- 299.** Herlitz J, Wireklintsundström B, Bång A, Berglund A, Svensson L, Blomstrand C. Early identification and delay to treatment in myocardial infarction and stroke: differences and similarities. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18(18):48.
- 300.** Kleindorfer DO, Broderick JP, Khoury J, Flaherty ML, Woo D, Alwell K, et al. Emergency department arrival times after acute ischemic stroke during the 1990s. *Neurocrit Care*. 2007;7(1):31–5.
- 301.** Kim YS, Park SS, Bae HJ, Cho AH, Cho YJ, Han MK, et al. Stroke awareness decreases prehospital delay after acute ischemic stroke in Korea. *BMC Neurol*. 2011;11(2):1–8.
- 302.** Addo J, Ayis S, Leon J, Rudd AG, McKeivitt C, Wolfe CDA. 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(3):1–7.
- 303.** Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, et al. Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2006;37(4):963–6.
- 304.** Fonarow G, Smith E, Saver J, Reeves M, Bhatt D, Grau-Sepulveda M, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: Patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation*. 2011;123(7):750–8.
- 305.** Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012;79(4):306–13.
- 306.** Iglesias Mohedano AM, García Pastor A, García Arratibel A, Sobrino García P, Díaz Otero F, Romero Delgado F, et al. Identificación de los factores que influyen en el retraso intrahospitalario del inicio de trombólisis intravenosa en el ictus agudo en un hospital terciario. *Neurología*. 2016;31(7):452–8.

- 324.** Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL. Eventos prehospitalarios y mortalidad intrahospitalaria después de enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Mex Neuroci.* 2007;8(1):41–8.
- 325.** Chow KM, Szeto CC, Hui ACF, Leung CSF, Wong KS. Influence of emergency room fee on acute stroke presentation in a public hospital in Hong Kong. *Neuroepidemiology.* 2004;23:123–8.
- 326.** Clark JM, Renier SA. A community stroke study: Factors influencing stroke awareness and hospital arrival time. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2001;10(6):274–8.
- 327.** 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.
- 328.** Curran C, Henry C, O'Connor KA, Cotter PE. Predictors of early arrival at the emergency department in acute ischaemic stroke. *Ir J Med Sci.* 2011;180(2):401–5.
- 329.** 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.
- 330.** Eissa A, Krass I, Levi C, Sturm J, Ibrahim R, Bajorek B. Understanding the reasons behind the low utilisation of thrombolysis in stroke. *Australas Med J.* 2013;6(3):152–63.
- 331.** Ellis C, Knapp R, Gilbert G, Egede L. Factors associated with delays in seeking treatment for stroke care in veterans. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;22(7):136–41.
- 332.** Faiz KW, Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Prehospital delay in acute stroke and TIA. *Emerg Med J.* 2013;30(8):669–74.
- 333.** Faiz KW, Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Factors related to decision delay in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(3):534–9.
- 334.** Fang J, Yan W, Jiang GX, Li W, Cheng Q. Time interval between stroke onset and hospital arrival in acute ischemic stroke patients in Shanghai, China. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113:85–8.
- 335.** 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.
- 336.** Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Berger K, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. Difference in recognition of right and left hemispheric stroke. *Lancet.* 2005;366(9483):392–3.
- 337.** García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Arias Arias Á, 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 Cerebrovasc Dis.* 2017;26(11):1–8.
- 338.** 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.* 2011;20(6):494–502.
- 339.** 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.* 2011;114(1):21–5.
- 340.** Geffner D, Lago A, Tembl J, Vilar C. Retraso en la hospitalización del paciente con ictus agudo. *Rev Neurol.* 1998;27(160):947–51.

- 341.** Goldstein LB, Edwards MG, Wood DP. Delay between stroke onset and emergency department evaluation. *Neuroepidemiology*. 2001;20(3):196–200.
- 342.** 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.
- 343.** Harper GD, Haigh RA, Potter JF, Castleden CM. Factors delaying hospital admission after stroke in Leicestershire. *Stroke*. 1992;23(6):835–8.
- 344.** Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L. A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *Br Med J*. 2002;325(7354):17–20.
- 345.** Hong ES, Kim SH, Kim WY, Ahn R, Hong JS. Factors associated with prehospital delay in acute stroke. *Emerg Med J*. 2011;28(9):790–3.
- 346.** Howard VJ, Lackland DT, Lichtman JH, McClure LA, Howard G, Wagner L, et al. Care seeking after stroke symptoms. *Ann Neurol*. 2008;63(4):466–72.
- 347.** Hsieh M-J, Tang S-C, Chiang W-C, Huang K-Y, Chang AM, Ko PC-I, et al. Utilization of emergency medical service increases chance of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(11):813–9.
- 348.** Huang Q, Ma Q feng, Jia J ping, Feng J, Cheng W yang, Chang H, et al. Referral leads to prehospital delay of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Beijing. *Int J Stroke*. 2015;10(7):80–1.
- 349.** Iguchi Y, Wada K, Shibazaki K, Inoue T, Ueno Y, Yamashita S, et al. First impression at stroke onset plays an important role in early hospital arrival. *Intern Med*. 2006;45(7):447–51.
- 350.** 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;270:127–32.
- 351.** Ito H, Kano O, Ikeda K. Different Variables Between Patients with Left and Right Hemispheric Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(1):35–8.
- 352.** 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;6:1–11.
- 353.** Jin H, Zhu S, Wei JW, Wang J, Liu M, Wu Y, et al. Factors associated with prehospital delays in the presentation of acute stroke in urban China. *Stroke*. 2012;43:362–70.
- 354.** Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Factors delaying hospital admission in acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Neurology*. 1996;47(2):383–7.
- 355.** Kaneko C, Goto A, Watanabe K, Yasumura S. Time to presenting to hospital and associated factors in stroke patients: A hospital-based study in Japan. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:1–7.
- 356.** Kawano-Castillo J, Chuquilin-Arista M, Tipismana-Barbaran M, Vizcarra-Escobar D. Factors associated with delayed hospital treatment for patients with acute cerebrovascular disease. *Rev Neurol*. 2007;44(5):264–8.
- 357.** Keskin Ö, Kalemöçlü M, Ulusoy RE. A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract*. 2005;14(6):408–12.

- 358.** Kim HJ, Ahn JH, Kim SH, Hong ES. Factors associated with prehospital delay for acute stroke in Ulsan, Korea. *Emerg Med J.* 2009;41(1):59–63.
- 359.** Koksall EK, Gazioglu S, Boz C, Can G, Alioglu Z. Factors associated with early hospital arrival in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci.* 2014;35:1567–72.
- 360.** Korkmaz T, Ersoy G, Kutluk K, Erbil B, Karbek Akarca F, Sönmez N, et al. An evaluation of pre-admission factors affecting the admission time of patients with stroke symptoms. *Turk J Emerg Med.* 2010;10(3):106–11.
- 361.** Kothari R, Jauch E, Broderick J, Brott T, Sauerbeck L, Khoury J, et al. Acute stroke: Delays to presentation and emergency department evaluation. *Ann Emerg Med.* 1999;33(1):3–8.
- 362.** Kozera GM, Chwojncki K, Gójska-Grymajlo A, Gasecki D, Schminke U, Nyka WM, et al. Pre-hospital delays and intravenous thrombolysis in urban and rural areas. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(3):171–7.
- 363.** Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology (S.T.R.O.K.E.). *Stroke.* 2001;32(1):63–9.
- 364.** Lannehoa Y, Bouget J, Pinel JF, Garnier N, Leblanc JP, Branger B. Analysis of time management in stroke patients in three French emergency departments: from stroke onset to computed tomography scan. *Eur J Emerg Med.* 1999;6(2):95–103.
- 365.** León-Jiménez C, Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Vega-Arroyo M, Arauz A, Murillo-Bonilla LM, et al. Tiempo de llegada hospitalaria y pronóstico funcional después de un infarto cerebral: Resultados del estudio PREMIER. *Neurología.* 2014;29(4):200–9.
- 366.** Leung LY, Caplan LR. Factors associated with delay in presentation to the hospital for young adults with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(1–2):10–4.
- 367.** Lichtman JH, Watanabe E, Allen NB, Jones SB, Dostal J, Goldstein LB. Hospital arrival time and intravenous t-pa use in us academic medical centers, 2001-2004. *Stroke.* 2009;40(12):3845–50.
- 368.** Lin CS, Tsai J, Woo P, Chang H. Prehospital delay and emergency department management of ischemic stroke patients in Taiwan, R.O.C. *Prehosp Emerg Care.* 1999;3(3):194–200.
- 369.** 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.
- 370.** 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.
- 371.** 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.
- 372.** Menon SC, Pandey DK, Morgenstern LB. Critical factors determining access to acute stroke care. *Neurology.* 1998;51(2):427–32.

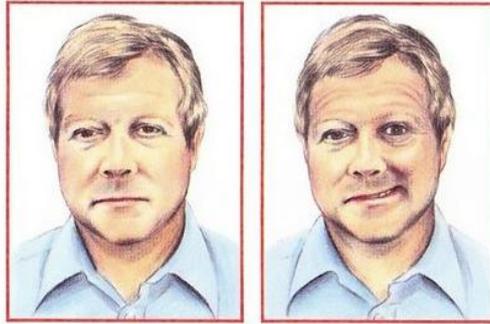
- 373.** Molly J, Palmer P, Faile E, Broce M. Factors causing patients to delay seeking treatment after suffering a stroke. *W V Med J.* 2005;101(1):12–5.
- 374.** Morris DL, Rosamond W, Madden K, Schultz C, Hamilton S. Prehospital and emergency department delays after acute stroke: the Genentech Stroke Presentation Survey. *Stroke.* 2000;31(11):2585–90.
- 375.** Moulin T, Tatu L, Crépin-Leblond T, Chavot D, Bergès S, Rumbach T. The Besançon Stroke Registry: an acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur J Neurol.* 1997;38(1):10–20.
- 376.** Nowacki P, Nowik M, Bajer-Czajkowska A, Porębska A, Zywica A, Nocoń D, et al. Patients' and bystanders' awareness of stroke and pre-hospital delay after stroke onset: Perspectives for thrombolysis in West Pomerania Province, Poland. *Eur Neurol.* 2007;58:159–65.
- 377.** 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.
- 378.** Pandian JD, Kalra G, Jaison A, Deepak SS, Shamsher S, Padala S, et al. Factors delaying admission to a hospital-based stroke unit in India. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006;15(3):81–7.
- 379.** Panício MI, Mateus L, Ricarte IF, Figueiredo MM de, Fukuda TG, Seixas JC, et al. The influence of patient's knowledge about stroke in Brazil: a cross sectional study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(12):938–41.
- 380.** Papapanagiotou P, Iacovidou N, Spengos K, Xanthos T, Zaganas I, Aggelina A, et al. Temporal trends and associated factors for pre-hospital and in-hospital delays of stroke patients over a 16-year period: The Athens study. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31:199–206.
- 381.** Park HA, Ahn KO, Shin S Do, Cha WC, Ro YS. The effect of emergency medical service use and inter-hospital transfer on prehospital delay among ischemic stroke patients: A multicenter observational study. *J Korean Med Sci.* 2016;31(139–136).
- 382.** Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Deane C, Dunne P, Hussey A, et al. Patient and hospital delays in acute ischaemic stroke in a Dublin teaching hospital. *Ir Med J.* 2003;96(6):167–71.
- 383.** Puolakka T, Strbian D, Harve H, Kuisma M, Lindsberg PJ. Prehospital phase of the stroke chain of survival: A prospective observational study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5):1–9.
- 384.** Rätty S, Silvennoinen K, Tatlisumak T. Prehospital pathways of occipital stroke patients with mainly visual symptoms. *Acta Neurol Scand.* 2018;137(1):51–8.
- 385.** Reeves MJ, Prager M, Fang J, Stamplecoski M, Kapral MK. Impact of living alone on the care and outcomes of patients with acute stroke. *Stroke.* 2014;45(10):3083–5.
- 386.** Ritter MA, Brach S, Rogalewski A, Dittrich R, Dziewas R, Weltermann B, et al. Discrepancy between theoretical knowledge and real action in acute stroke: self-assessment as an important predictor of time to admission. *Neurol Res.* 2007;29(5):476–9.
- 387.** 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.

451. Quah JIJ, Yap S, Cheah SO, Ng YY, Goh ES, Doctor N, et al. Knowledge of signs and symptoms of heart attack and stroke among Singapore residents. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–8.
452. Lundelin K, Graciani A, Garca-Puig J, Guallar-Castilln P, Taboada JM, Rodrguez-Artalejo F, et al. Knowledge of stroke warning symptoms and intended action in response to stroke in Spain: A nationwide population-based study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):161–8.
453. Jiménez Gracia MA, Amarilla Donoso J, Güesta Guerra E, Leno Diaz C, Portilla Cuenca JC. Conocimiento y actitud de la población general frente al ictus. *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol*. 2015;41(1):15–21.
454. Baldereschi M, Di Carlo A, Vaccaro C, Polizzi B, Inzitari D. Stroke knowledge in Italy. *Neurol Sci*. 2015;36(3):415–21.
455. Sun H, Chen S, Jiang B, Zhao X, Wu S, Liu Y, et al. Public knowledge of stroke in chinese urban residents: a community questionnaire study. *Neurol Res*. 2011;33(5):536–40.
456. Kashif Waqar F, Sundseth A, Thommessen B, Morten Ole R. Patient knowledge on stroke risk factors, symptoms and treatment options. *Vasc Heal Risk Manag*. 2018;14:37–40.
457. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Thrift AG, Dewey HM. What is stroke symptom knowledge? *Int J Stroke*. 2013;9(1):48–52.
458. Droste DW, Safo J, Metz RJ, Osada N. Stroke awareness in Luxemburg: Deficit concerning symptoms and risk factors. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8:9–13.
459. Soomann M, Vibo R, Kõrv J. Do Stroke Patients Know Their Risk Factors? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(3):523–6.
460. Schroeder EB, Rosamond WD, Morris DL, Evenson KR, Hinn AR. Determinants of use of emergency medical services in a population with stroke symptoms: The Second Delay in Accessing Stroke Healthcare (DASH II) Study. *Stroke*. 2000;31(11):2591–6.
461. Carroll C, Hobart J, Fox C, Teare L, Gibson J. Stroke in Devon: knowledge was good, but action was poor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4):567–71.

ANEXOS

Anexo 1: The Cincinnati Prehospital Stroke Scale.

- **Asimetría facial** (haga que el paciente muestre los dientes o sonría).
 - *Normal: ambos lados de la cara se mueven de forma simétrica.*
 - *Anormal: un lado de la cara no se mueve tan bien como el otro*



- **Descenso de brazo** (el paciente cierra los ojos y mantiene ambos brazos extendidos, con las palmas de las manos hacia arriba durante 10 segundos).
 - *Normal: ambos brazos se mueven igual, o no se mueven (otros hallazgos como presión de manos en pronación pueden ser útiles.*
 - *Anormal: un brazo no se mueve o cae respecto al otro.*



- **Lenguaje anormal** (haga que el paciente diga “el perro de San Roque no tiene rabo”)
 - *Normal: el paciente utiliza las palabras correctas, sin arrastraslas*
 - *Anormal: el paciente arrastra las palabras, utiliza palabras equivocadas o no puede hablar*

Interpretación: Si uno de estos 3 signos es anormal, la probabilidad de ictus es del 72%.

Anexo 2: Los Ángeles Prehospital Scale Stroke.

Criterios de tamizaje		Sí	No
Edad mayor a 45 años		___	___
Sin historia previa de enfermedad convulsiva		___	___
Síntomas establecidos en las últimas 24 h		___	___
Paciente ambulatorio previo al evento		___	___
Glucosa sérica de entre 60 y 400 mg/Dl		___	___
Examen físico: Buscar asimetría evidente			
	NORMAL	DERECHA	IZQUIERDA
Sonrisa o gesticulación facial:	___	___ Paresia	___ Paresia
Fuerza de prensión:	___	___ Prensión débil ___ Sin prensión	___ Prensión débil ___ Sin prensión
Debilidad de extremidad superior:	___	___ Se desvía hacia abajo ___ Cae rápidamente	___ Se desvía hacia abajo ___ Cae rápidamente

Anexo 3: Face Arm Speech Test (Fast).

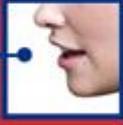
F **FACE**
Ask the person to smile. Does one side of the face droop?

A **ARMS**
Ask the person to raise both arms. Does one arm drift downward?

S **SPEECH**
Ask the person to repeat a simple phrase. Is their speech slurred or strange?

T **TIME**
If you observe any of these signs, call 9-1-1 immediately.






Anexo 5: National Institutes of Health Stroke Care

1a Nivel de conciencia			4 Parálisis facial			7 Ataxia		
0 Alerta 1 Obunubilado 2 Sin respuesta			0 Normal 1 Paresia menor 2 Paresia parcial 3 Paresia completa			0 Ausente 1 Presente en un miembro 2 Presente en ambos miembros		
1b Preguntas			5a Fuerza brazo izquierdo			8 Sensibilidad		
0 Responde correctamente a ambas preguntas 1 Responde sólo a una pregunta 2 No responde ninguna			0 Sin déficit 1 Oscila antes de los 10'' 2 Caer antes de los 10'' 3 No vence la gravedad 4 Sin movimiento			0 Normal 1 Pérdida leve 2 Pérdida significativa		
1c Ordenes			5b Fuerza brazo derecho			9 Lenguaje		
0 Lleva a cabo ambas ordenes correctamente 1 Sólo lleva a cabo una orden correctamente 2 No lleva a cabo ninguna orden correctamente			0 Sin déficit 1 Oscila antes de los 10'' 2 Caer antes de los 10'' 3 No vence la gravedad 4 Sin movimiento			0 Normal 1 Afasia leve 2 Afasia grave 3 Afasia global		
2 Mirada			6a Fuerza pierna izquierda			10 Disartia		
0 Normal 1 Parálisis parcial de la mirada 2 Parálisis total de la mirada			0 Sin déficit 1 Oscila antes de los 5'' 2 Caer antes de los 5'' 3 No vence la gravedad 4 Sin movimiento			0 Normal 1 Leve 2 Grave		
3 Campo visual			6b Fuerza pierna derecha			11 Extinción/Falta de atención		
0 Sin pérdida de campo 1 Hemiapnosia parcia 2 Hemiapnosia completa 3 Hemiapnosia bilateral			0 Sin déficit 1 Oscila antes de los 5'' 2 Caer antes de los 5'' 3 No vence la gravedad 4 Sin movimiento			0 Normal 1 Leve 2 Grave		