

# Trabajo Fin de Máster



**Universidad**  
Zaragoza

INFLUENCIA DE LAS COMORBILIDADES EN EL PRONÓSTICO VITAL Y FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO AGUDO TRATADOS MEDIANTE FIBRINOLISIS INTRAVENOSA.

INFLUENCE OF COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH INTRAVENOUS FIBRINOLISIS FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE AND THEIR ASSOCIATION WITH THE VITAL AND FUNCTIONAL PROGNOSIS.

Autor/es

Laura Horna Cañete

Director/es

Marta Serrano Ponz

Herbert Tejada Meza

Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina

Zaragoza, Septiembre 2019

## **INDICE**

RESUMEN/ABSTRACT.....	3
ABREVIATURAS.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. HIPÓTESIS.....	11
3. OBJETIVOS.....	11
4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	12
4.1 DISEÑO.....	12
4.2 MUESTRA.....	12
4.3 VARIABLES.....	13
4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	17
5. RESULTADOS.....	17
5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	17
5.2 ANÁLISIS BIVARIANTE.....	26
5.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	38
6. DISCUSIÓN.....	40
7. CONCLUSIONES.....	44
8. BIBLIOGRAFÍA.....	45
ANEXOS.....	49
Anexo 1. Escala Rankin modificada (mRS).....	49
Anexo 2. Escala NIHSS.....	50
Anexo 3. Escala ASPECTS.....	52
Anexo 4. Escala de comorbilidad de Charlson.....	53

## **RESUMEN**

**Introducción:** El ictus sigue siendo la segunda causa de muerte en el mundo Occidental, la segunda causa de demencia y la primera de discapacidad permanente adquirida. Se estima que su incidencia siga incrementándose en los próximos años. Es importante no considerar al ictus como una enfermedad aislada, si no como algo que acontece en un paciente que ya presenta otros procesos crónicos que van a condicionar su pronóstico vital y funcional a corto y largo plazo. Tomar conciencia de esto nos ayudará en el desarrollo de las estrategias de prevención y manejo.

**Hipótesis y objetivos:** La presencia de comorbilidades crónicas tiene un papel determinante en la evolución, supervivencia y pronóstico funcional en los pacientes con ictus isquémico tratados con fibrinólisis intravenosa. Se ha realizado un estudio descriptivo de las comorbilidades crónicas presentes en nuestra muestra así como se ha analizado la repercusión de las mismas en el pronóstico funcional y vital.

**Metodología:** Estudio retrospectivo observacional de una muestra de 80 pacientes que sufrieron un ictus isquémico y fueron tratados mediante fibrinólisis intravenosa durante el año 2018 en el Hospital Universitario Miguel Servet. Se valoraron las comorbilidades crónicas que presentaban así como su relación con el pronóstico funcional (escala mRankin) a 3 meses, mortalidad intrahospitalaria, mortalidad final y transformación hemorrágica sintomática.

**Resultados:** Se trata de una muestra de edad avanzada y con alta frecuencia de multimorbilidad. Se demostró relación estadísticamente significativa entre la edad avanzada, el síndrome clínico (TACI y PACI), NIHSS, antecedente de AIT y demencia y el mal pronóstico funcional a 3 meses. Así mismo, se demostró asociación entre el antecedente de AIT y el NIHSS con la mayor mortalidad intrahospitalaria.

**Conclusión:** La población afectada por el ictus presenta alta multimorbilidad lo que va a condicionar su respuesta al tratamiento, evolución y pronóstico vital y funcional. Las comorbilidades más frecuente son las referentes a los FRCV. No se demostró relación del Charlson con el pronóstico vital ni funcional. Es necesaria la realización de estudios más amplios para valorar adecuadamente esta asociación, así como diseñar escalas enfocadas a valorar específicamente a este perfil de paciente. Necesitamos conocer la multimorbilidad para poder mejorar las estrategias de prevención y tratamiento.

**Palabras clave:** ictus isquémico, fibrinólisis intravenosa, comorbilidades, pronóstico funcional, mortalidad.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Stroke is the second cause of death and dementia and the first cause of permanent acquired disability. It is said that its incidence will continue increasing in the next years. It is important not to consider stroke as an isolated disease, it happens in a patient who already has other chronic diseases that will condition his vital and functional prognosis in the short and long term. If we are aware of this situation, we will be able to develop better strategies of prevention and treatment.

**Hypothesis and objectives:** The chronic comorbidities have a determining role in the evolution, survival and functional prognosis in patients with ischemic stroke treated with intravenous fibrinolysis. We have developed a descriptive study of these chronic comorbidities as well as their impact on the functional and vital prognosis.

**Methods:** Observational and retrospective study of a 80 patients sample who were treated by intravenous fibrinolysis during 2018 at the Hospital Miguel Servet. We described the different chronic comorbidities and analyzed their relation with the 3 month- functional prognosis, in-hospital mortality, global mortality and symptomatic hemorrhagic transformation.

**Results:** The sample analyzed constitutes an elderly and multimorbidity population. We observed a statistically significant relation between advanced age, clinical syndrome, NIHSS, previous history of TIA and dementia and bad 3- month-functional prognosis. On the other hand, we demonstrated an association between the history of TIA and acute NIHSS with highest numbers of in-hospital mortality.

**Conclusion:** Stroke occurs in a multi-pathological population. It will determine their response to treatment, evolution and vital and functional prognosis. The most frequent comorbidities are those related to CVRF. We couldn't demonstrate a significative relation between CCI and vital and functional prognosis. It is necessary to carry out bigger studies to adequately assess this association, as well as, it is necessary to design specific scales focused on this type of patient. We have to become aware of the high importance of multimorbidity in order to improve prevention and treatment strategies.

**Key words:** ischemic stroke, intravenous fibrinolysis, comorbidities, functional prognosis, mortality.

## **ABREVIATURAS**

- ACM: arteria cerebral media.
- ASPECTS: Alberta Stroke Programme Early CT Score.
- AIT: accidente isquémico transitorio.
- CCI: escala de comorbilidad abreviada de Charlson.
- DM: diabetes mellitus.
- DCL: deterioro cognitivo leve.
- ECV: enfermedad cerebrovascular.
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- EVP: enfermedad vascular periférica.
- FRCV: factores de riesgo cerebrovascular.
- HCE: historia clínica electrónica.
- HBP: hiperplasia benigna de próstata.
- HTA: hipertensión arterial.
- HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet.
- IAM: infarto agudo de miocardio.
- ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.
- IVC: insuficiencia venosa crónica.
- LACI: ictus lacunar
- mRS: escala modificada de Rankin.
- NIHSS: National institute of Health Stroke scale.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PACI: ictus parcial de circulación anterior.
- POCI: ictus de circulación posterior.

- TACI: ictus completo de circulación anterior.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## **1. INTRODUCCIÓN**

El ictus, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como un síndrome clínico en el que se produce un rápido desarrollo de síntomas y signos que traducen la presencia de un trastorno focal o generalizado a nivel cerebral de aparente etiología vascular, con duración mayor a 24 horas o que conllevan la muerte del paciente. Podemos encontrar dos subtipos: isquémico (80%, se produce por interrupción o disminución del flujo sanguíneo produciendo necrosis de un territorio cerebral) o hemorrágico (20%, puede ser espontáneo o traumático, producido por la rotura de la pared vascular. A su vez, se dividen en hemorragias primarias (78-88%) y secundarias (tumores, malformaciones arteriovenosas, drogas, alteraciones de la coagulación...), diferenciando entre hemorragia encefálica (parenquimatosa o intraventricular) y hemorragia subaracnoidea). <sup>5, 7,25</sup>

Actualmente, la enfermedad cerebrovascular aguda, continúa siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel Mundial. Es cierto que en los últimos 20 años se han producido grandes avances en prevención <sup>21</sup> (control de factores de riesgo, campañas de concienciación poblacional...) y tratamiento de esta enfermedad (detección precoz de síntomas, introducción de fibrinólisis y tratamiento endovascular) lo que ha traído consigo una reducción importante de la mortalidad y la discapacidad debida a estos procesos. A pesar de ello, se estima que en los próximos años su incidencia seguirá incrementándose (algunos estudios hablan de que en 25 años, la incidencia del ictus se incrementará hasta en un 27%). <sup>5</sup> Posiblemente uno de los factores que contribuyen al mantenimiento de estas cifras, es el incremento en la población de edad avanzada, sobre todo a nivel de Europa (se estima que esta población aumentará hasta un 35% entre el 2017-2050). Afortunadamente, es un proceso sobre el que se puede llevar a cabo una adecuada prevención, tratamiento y manejo tanto de la fase aguda como de la crónica, lo que se traduciría en una reducción de su incidencia y consecuencias a largo plazo. <sup>1, 17</sup>

El ictus supone la segunda causa de muerte en el mundo Occidental (en España constituye la primera causa en las mujeres), la segunda causa de demencia y la primera de discapacidad adquirida permanente en la edad adulta. Según los datos ofrecidos por la OMS, el ictus afecta a 15 millones de personas al año (1/3 fallecerán y 1/3 sufrirán una discapacidad permanente). En España es la segunda causa de muerte, la primera entre las mujeres con en torno a 110.000-120.000 nuevos casos al año. <sup>5, 7, 28</sup>

Clásicamente ha sido considerada una patología de edades avanzadas; sin embargo, puede acontecer a cualquier edad. Su presencia en pacientes jóvenes (sobre todo menores de 45 años), suele relacionarse con la presencia de una serie de factores predisponentes poco frecuentes: estados de hipercoagulabilidad, enfermedades genéticas o malformaciones vasculares. En estudios recientes, se ha observado que en las últimas dos décadas ha aumentado un 25% el número de casos de ictus entre las personas de 20 a 64 años y que hasta un 5% de los mayores de 65 años de nuestro país han sufrido un ictus. Por otro lado, el ictus supone entre el 4-6% del gasto sanitario total en España y suponiendo hasta el 70% de los ingresos en los servicios de Neurología de nuestro país.<sup>5, 18, 27</sup>

En lo que respecta al tratamiento del ictus isquémico, debemos diferenciar la fibrinólisis intravenosa del tratamiento endovascular. La base fisiopatológica sobre la que se sustenta la actitud terapéutica es la siguiente: tras la oclusión de una arteria, el territorio cerebral dependiente de ella queda en un estado de hipoperfusión que si no se revierte acabará produciendo la isquemia de ese territorio. Este tejido “en riesgo” es lo que se conoce como “zona penumbra” y el “core” es la zona del tejido cerebral que ya ha sufrido un daño irreversible. Por ello, el objetivo del tratamiento las técnicas de reperfusión es evitar que esa zona penumbra evolucione hacia core. Se ha demostrado que cuanto más precoz es la reperfusión del tejido cerebral, menor daño irreversible se produce. Se estima que por cada minuto de hipoperfusión mueren hasta 2 millones de neuronas.<sup>15, 34</sup>

En los años 90, el NINDS (Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares) llevó a cabo 2 ensayos clínicos en los que se analizaban pacientes que habían sufrido un ictus isquémico y que llevaban <3h de evolución. Un grupo recibió fibrinólisis intravenosa y el otro recibió placebo. En el primer grupo se observó un incremento del 16% en el pronóstico funcional de estos pacientes (mRankin 0-1 a 3 meses: 42.6% vs 26.6% de los tratados con placebo). Dada esta mejoría pronóstica, la FDA aprobó la fibrinólisis intravenosa como tratamiento de los pacientes con <3h de evolución.<sup>15</sup>

Actualmente, se consideran como criterios de indicación para fibrinólisis: edad >18 años, diagnóstico de ictus isquémico con un déficit neurológico objetivable e inicio de los síntomas en las 4.5h previas. Existen múltiples criterios de exclusión como: TAC o neuroimagen con signos de sangrado intracraneal, desconocimiento o dudas sobre el inicio de los síntomas, focalidad neurológica recuperada, etc.<sup>5</sup>



En el caso del ictus como en el del resto de enfermedades, no podemos olvidar que la presencia de comorbilidades en los pacientes puede ser un factor que modifique el pronóstico y el manejo de la patología. Recientemente, en nuestro Hospital se ha llevado a cabo un análisis sobre la importancia de las comorbilidades en pacientes con ictus isquémico que han sido tratados con tratamiento endovascular y su relación con la mortalidad y el pronóstico funcional a los 3 meses. En este estudio, se observó que aquellos pacientes con una puntuación mayor en la escala de Charlson<sup>10, 11</sup> (escala de comorbilidad), presentaban más riesgo de mortalidad en los tres meses siguientes al ictus; sobre todo aquellos con enfermedades cardíacas o pluripatológicas.<sup>3, 35</sup>

La prevalencia de las enfermedades crónicas es cada vez mayor en nuestra sociedad debido tanto a la mejora de los tratamientos de los procesos agudos como por el aumento en la esperanza de vida.<sup>16</sup> El hecho de que un paciente presente varios síndromes o enfermedades crónicas hace que su manejo sea cada vez más complejo generando un gran impacto sobre las infraestructuras sanitarias y sobre los costes.<sup>3</sup>

Clásicamente, se ha hecho referencia a dos términos: multimorbilidad, que se refiere a la presencia de  $\geq 2$  procesos crónicos sin que necesariamente exista una enfermedad que las incluya; mientras que comorbilidad se refiere a la presencia de uno más procesos crónicos incluidos en una enfermedad guía o índice. La multimorbilidad en el ictus supone un gran desafío en la atención sanitaria y se habla de prevalencias entre el 43 y el 94% en función de la definición que se utilice y la unidad de medida. Se habla de una prevalencia del 99% en los pacientes mayores de 66 años<sup>16</sup>.

Se han diseñado diferentes escalas para medir la comorbilidad, entre ellas encontramos: la escala de Charlson (CCI)<sup>10, 11</sup>, diseñada inicialmente para predecir la mortalidad y que incluye 16 ítems<sup>16</sup>, es una de las escalas más utilizadas para la cuantificación de la comorbilidad sobre todo en estudios longitudinales con el fin de evaluar el pronóstico de estos pacientes<sup>9</sup>; la escala de Elixhauser<sup>16</sup>, con 30 ítems, desarrollada para predecir al estancia hospitalaria, el costo sanitario y la mortalidad intrahospitalaria; y "The Cumulative Illness Rating Scale"<sup>16</sup> desarrollada para estimar el coste sanitario de las enfermedades crónicas, incluye 14 ítems. Finalmente, la "escala de Liu"<sup>26</sup> fue diseñada a partir de una cohorte japonesa para ser utilizada en la patología neurovascular.<sup>23, 35</sup>

Cuando analizamos lo que sucede con los pacientes que sufren un ictus, podemos ver que algunas de las comorbilidades que presentan estos pacientes están estrechamente relacionadas con el mecanismo etiopatogénico de la isquemia cerebral, como sería la fibrilación auricular; sin embargo, otras aparecen como consecuencia del

ictus, es el caso de la demencia vascular. Existe evidencia de que la multimorbilidad se asocia con mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con ictus tanto la intrahospitalaria como en el primer mes y a los seis meses.<sup>16</sup> En una cohorte estudiada en el Reino Unido se observó que el número de comorbilidades era mayor entre mujeres, edades más avanzadas, menor nivel socioeconómico y fumadores.<sup>6, 16</sup>

En lo que respecta a la mortalidad asociada al ictus, en la primera década del siglo XXI se hablaba de cifras de en torno al 13-23% de mortalidad en el primer mes. Las cifras más recientes, hablan de 40-60% de mortalidad en los 5 años posteriores a un ictus isquémico. La mejora tanto en los cuidados como en la prevención ha hecho que estas cifras disminuyan.<sup>12</sup>

En el estudio de Schmidt et al<sup>33</sup>, que incluía a >200.000 pacientes daneses se encontró una relación estadísticamente significativa entre el CCI y la mortalidad en el primer mes y a los 5 años; además, se demostró un riesgo un 15% mayor de mortalidad en pacientes con DM con daño en órgano diana, 20% en los que padecían EVP, 25% en la enfermedad pulmonar crónica, 35% en ICC y ACxFA, y 45% en la ERC moderada y severa; sin embargo, no encontraron relación con el IAM y la DM sin daño en órgano diana.

Por otro lado, en otro estudio se demostró que el cáncer y la enfermedad renal o hepática avanzada aumentaban el riesgo de muerte dentro del primer año tras el ictus. Jiménez Caballero et al<sup>22</sup>, Berlowitz et al<sup>4</sup> realizados en España y EEUU respectivamente concluyeron que el CCI era un buen predictor de mortalidad a los 6 meses del ictus.

Se habla de que en torno al 40% de los pacientes presentan comorbilidades importantes en el momento del diagnóstico y esta cifra se ha ido incrementando con el paso de los años. Estas comorbilidades, incrementan la mortalidad al año tras el ictus, este incremento se ha visto sobre todo en pacientes con trastornos hematológicos o cáncer metastásico, seguido de fallo renal moderado o severo y de enfermedad hepática. Clásicamente, se ha considerado que el efecto de las comorbilidades con la mortalidad estaba relacionado sobre todo con edades avanzadas; sin embargo, en diferentes estudios se ha demostrado una relación más estrecha con edades inferiores a los 60 años.<sup>12</sup>

También se han realizado numerosos estudios para analizar la relación con el pronóstico funcional de estos pacientes; en ellos, por ejemplo se ha visto que la

ACxFA o la DM se relaciona con más frecuencia con mRS a 3 meses >2 y que la alta comorbilidad (medida a través de CCI) se relaciona con peor pronóstico funcional. <sup>18</sup>

Por todo ello, no podemos considerar al ictus como una enfermedad aislada; si hablo de pronóstico debo hablar de paciente y no de enfermedad, es decir, debo tener en cuenta al paciente con todas sus comorbilidades. En este trabajo vamos a llevar a cabo un análisis de todas aquellas comorbilidades que presentaban los pacientes que sufrieron un ictus isquémico durante el 2018 y que fueron tratados con fibrinolisis intravenosa en el Hospital Miguel Servet, con el fin de ver la relación de estos procesos coexistentes en el pronóstico y mortalidad de nuestros pacientes.

## **2. HIPÓTESIS**

Existe relación entre la presencia de comorbilidades como HTA, DM, ICC, IRC, etc. que presentan los pacientes, que sufren un ictus isquémico y son tratados con fibrinolisis intravenosa, con la evolución posterior al tratamiento, con repercusión en la supervivencia y el pronóstico funcional de los mismos.

## **3. OBJETIVOS**

- Objetivos principales:
  - Describir las comorbilidades existentes en los pacientes que han sufrido un ictus isquémico agudo durante el 2018 y que han sido tratados con fibrinolisis intravenosa en el Hospital Universitario Miguel Servet.
  - Conocer la relación de dichas comorbilidades en la evolución, mortalidad y el pronóstico funcional (mRankin a los 3 meses) de dichos pacientes.

## **4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

### **4.1 DISEÑO**

En primer lugar se llevó a cabo un estudio descriptivo recogiendo las diferentes comorbilidades que presentaban nuestros pacientes. Se seleccionó a los pacientes que de Enero a Diciembre de 2018 sufrieron un ictus isquémico agudo, fueron atendidos en el HUMS y se sometieron a tratamiento de reperfusión mediante fibrinólisis intravenosa. Además, se determinó el grado de comorbilidad de los pacientes a partir de la escala de Charlson.<sup>10, 11</sup> (Anexo 4).

El acceso a estos datos se realizó de forma retrospectiva a través de la Historia Clínica Electrónica y fueron almacenados en una base de datos anónima y debidamente codificada.

Posteriormente, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con el fin de analizar la mortalidad (tanto durante el ingreso como en el momento de la recogida de los datos) y el pronóstico funcional (mediante escala de mRS.<sup>8</sup> Anexo 1) en función de la presencia o ausencia de estas comorbilidades y puntuación en la escala de Charlson. Aquellos pacientes sobre los que los datos referentes al mRS a 3 meses, no se encontraban en la HCE fueron tratados como pacientes perdidos.

### **4.2 MUESTRA**

- **Criterios de inclusión:**
  - Pacientes atendidos en el HUMS de Enero a Diciembre de 2018, ambos incluidos, por haber sufrido un ictus isquémico agudo y que por ello recibieran tratamiento reperfusor mediante fibrinólisis intravenosa.
  
- **Criterios de exclusión:**
  - Aquellos pacientes de los que en HCE no se hayan recogido datos del mRS a 3 meses, de mortalidad o transformación hemorrágica.
  - Pacientes catalogados inicialmente como ictus isquémico agudo y se trataran con fibrinólisis intravenosa pero luego se demostrara otra etiología de la clínica.

### 4.3 VARIABLES

- Variables principales:

- **Pronóstico funcional a los 3 meses**, medido a partir de la escala de mRS) <sup>8</sup>. Se han registrado los datos referentes al mRS previo al ictus así como tras 3 meses del evento agudo. Se realizó el estudio definiendo como mal pronóstico funcional a los mRS >2.
- **Mortalidad**. Se ha registrado tanto la mortalidad en el momento de la recogida de los datos como la mortalidad durante el ingreso.

- Variables secundarias:

- **Edad.**
- **Sexo.**
- **Comorbilidades:** se recogieron todas las que constaban en la HCE de los pacientes, tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal, enfermedades psiquiátricas, enfermedades cardiovasculares...
- **Escala de Charlson (CCI).** <sup>10, 11</sup> Este índice, se utiliza para evaluar la esperanza de vida a los diez años en función de las comorbilidades del sujeto. Consta de 19 items: IAM, ICC, EVP, ECV, demencia, EPOC, conectivopatía, ulcus péptico, hepatopatía leve, DM sin lesión en órgano diana, tumor sólido no metastásico (en los últimos 5 años), ERC moderada-severa, DM con lesión en órgano diana, hemiplejia previa, leucemia, linfoma, hepatopatía moderada-severa, metástasis, VIH/SIDA. Se valoran con 1, 2, 3 o 6 puntos cada una. Inicialmente, este índice se diseñó para evaluar la supervivencia a un año (Anexo 4). En nuestro caso, se definió como alta comorbilidad un índice de Charlson  $\geq 2$ .
- **Escala NIHSS** <sup>29</sup>: en la fase aguda del ictus, a las 24h y al alta. Esta escala nos sirve para la evaluación cuantitativa del déficit neurológico tras un ictus. (Anexo 2)
- **Tratamiento de reperfusión realizado:** solo fibrinólisis intravenosa o fibrinólisis intravenosa y trombectomía mecánica.
- **Destino del paciente tras tratamiento reperfusor:** UCI o Unidad de Ictus.

- **Tipo de ictus isquémico según las clasificaciones de TOAST y OCSP.** <sup>14</sup>
  - OCSP, clasifica el ictus según la localización:
    - TACI: ictus completo de circulación anterior. Cumple 3 criterios: disfunción cerebral superior o cortical + hemianopsia homónima + déficit motor y/o sensitivo.
    - PACI: ictus parcial de circulación anterior. Cumple 2 de los 3 criterios anteriores.
    - POCl: ictus de circulación posterior.
    - LACI: ictus lacunar. Se han definido varios síndromes: sd. motor puro, sd. sensitivo puro, sd sensitivo-motor, hemiparesia atáxica, sd. disartria-mano torpe.
  - TOAST, clasifica el ictus según la etiología:
    - Aterotrombótico.
    - Cardioembólico.
    - Inhabitual.
    - Indeterminado.
    - Oclusión de pequeño vaso.
  
- **Localización hemisférica del infarto:** derecho o izquierdo.
- **Tiempo puerta- aguja.** Esta variable, mide el tiempo desde que el paciente llega a urgencias del HUMS hasta que se administra el tratamiento fibrinolítico intravenoso.
- **Tiempo inicio de síntomas-inicio de fibrinólisis.** Mide el tiempo desde que el paciente comienza con la sintomatología hasta que recibe el tratamiento de reperusión intravenosa.
- **Puntuación en la escala ASPECTS (*Alberta Stroke Programme Early CT Score*)** <sup>13</sup>(Anexo 3). Se valora en el TC cerebral basal de llegada al hospital. El ASPECTS es una escala estandarizada utilizada para la interpretación de las lesiones isquémicas cerebrales sobre todo a nivel de la circulación anterior y constituye uno de los aspectos fundamentales a la hora de llevar a cabo o no el tratamiento de reperusión de un ictus isquémico. Esta escala, divide el territorio de la ACM en 10 regiones. Se valora de 0 a 10 y se resta un punto en cada zona en la que se aprecian signos de isquemia precoz (zonas hipodensas o con pérdida de diferenciación tisular). De esta forma, una puntuación de 10 correspondería a un TC normal y una puntuación de

0, reflejaría isquemia difusa en todo el territorio de la ACM. En el protocolo actual del ictus en Aragón, no se recomienda realizar tratamiento fibrinolítico con ASPECTS  $\leq 5$  ya que se relaciona con mayor tasa de complicaciones como el sangrado cerebral.

- **Transformación hemorrágica tras fibrinólisis intravenosa (si/no).**
- **Transformación hemorrágica sintomática tras fibrinólisis intravenosa (según criterios SITS-MOST).**<sup>37</sup> Se considera que la transformación hemorrágica es sintomática cuando produce un empeoramiento de 4 o más puntos en la escala de NIHSS.

#### 4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos, se han incluido de forma anónima en una base de datos de Excel. Como se ha hecho referencia previamente, inicialmente se realizó un estudio descriptivo de las variables y posteriormente se llevó a cabo el análisis inferencial de los mismos utilizando el programa SPSS versión 25.0.

En el estudio descriptivo se han recogido todas las comorbilidades crónicas de los pacientes descritas en la Historia Clínica Electrónica. Sin embargo, para el análisis inferencial, se ha analizado la relación entre:

- mRS a 3 meses, mortalidad durante el ingreso, mortalidad final y transformación hemorrágica con el índice de comorbilidad de Charlson.
- mRS a 3 meses, mortalidad durante el ingreso, mortalidad final y transformación hemorrágica con cada comorbilidad por separado.
- mRS a 3 meses, mortalidad durante el ingreso, mortalidad final y transformación hemorrágica con las comorbilidades agrupadas por subtipos (cardíacas, neurológicas...).
- mRS a 3 meses, mortalidad durante el ingreso, mortalidad final y transformación hemorrágica con las variables edad, sexo, ASPECTS, NIHSS al ingreso y al alta.

Las variables cuantitativas con distribución normal se han definido a partir de la media y la desviación estándar; mientras que las que presentaban una distribución no normal se han expresado a partir de la mediana y el rango intercuartílico. La normalidad de las

variables cuantitativas se ha analizado a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $N > 50$ ).

Respecto a las variables cualitativas, se han definido a partir de frecuencias y porcentajes.

Se han calculado también como parte del estudio de cohortes el riesgo relativo del evento en los diferentes grupos.

Se ha tomado como nivel de significación estadística, un valor de  $p < 0.05$  y como tendencia a la significación estadística  $p < 0.1$ .

Se ha definido como alto índice de comorbilidad a  $CCI \geq 2$  y como mal pronóstico funcional,  $mRS > 2$ .

A la hora de llevar a cabo el análisis inferencial de las variables cualitativas se ha utilizado:

- Test de Chi-Cuadrado: en el caso de variables cualitativas dicotómicas y siempre que las frecuencias esperadas de las distintas modalidades no sea inferior a cinco.
- Test de Fisher: variables cualitativas dicotómicas y que no cumplan las condiciones de aplicación del test de Chi-Cuadrado.

Y para el análisis de las cuantitativas se ha utilizado:

- En el caso del contraste de hipótesis entre una variable cualitativa y una cuantitativa con distribución normal y formada por 2 grupos, se ha utilizado: test de la t de student o t student para datos apareados. En este mismo caso pero con distribución no normal de la variable: test de la U de Mann-Whitney o test de Wilcoxon (si datos apareados).
- Para el contraste de hipótesis entre una variable cualitativa y una cuantitativa con distribución no normal y con  $>$  de 2 grupos de sujetos, se ha aplicado: test de ANOVA (análisis de la varianza) o ANOVA para datos apareados. En este mismo caso pero con distribución no normal de la variable: test de Kruskal-Wallis o test de Freedman (si datos apareados).

Finalmente, se ha llevado a cabo un análisis multivariante, test de regresión logística, a partir de aquellas variables que demostraron significación estadística o tendencia a la significación en el análisis bivariante.



## 4.5 ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales, los datos se han recogido con fines puramente de investigación. Estos datos no se han recopilado con ningún elemento de identificación personal asegurando en todo momento la confidencialidad de los participantes.

La realización del trabajo de investigación no ha supuesto en ningún caso interferencia con ninguna actividad asistencial del centro. Toda la información necesaria se recopiló a partir de la Historia Clínica Electrónica sin necesidad de llevar a cabo ninguna otra prueba adicional.

Finalmente, se obtuvo autorización del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) para la realización de este trabajo de investigación con fecha del 8 de Mayo de 2019.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Análisis descriptivo

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Partimos de una muestra de 84 pacientes. Sin embargo, 4 de ellos fueron identificados inicialmente como ictus isquémico agudo y tratados mediante fibrinólisis intravenosa, demostrándose después el origen epiléptico de su sintomatología por lo que fueron excluidos del estudio (Figura 1).

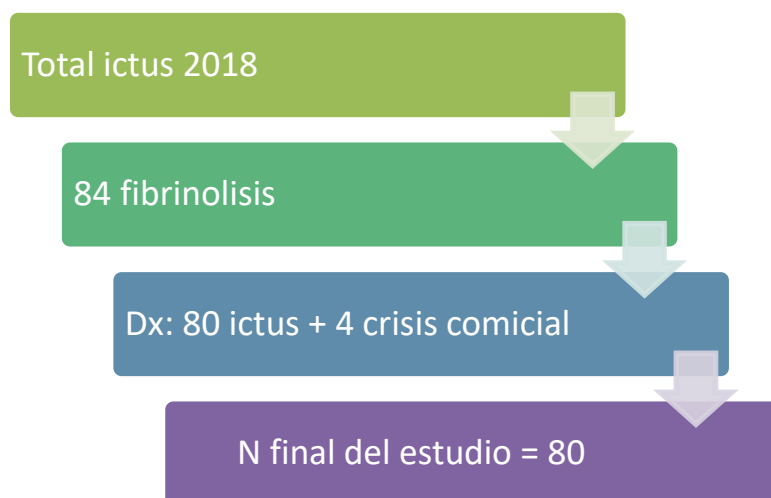


Figura 1. Diagrama de evolución del tamaño muestral

La muestra final fue de 80 pacientes, de los cuales, 35 eran mujeres (43,7%); en  $\geq 85$  años se observó mayor frecuencia entre las mujeres (12; 57%). Se ha calculado una media de edad en conjunto de 75,41 (DS: 12,08) años. En la población masculina, la media de edad fue de 73,82 (DS: 1,79) años; mientras que entre las mujeres, fue de 77,46 (DS: 2,03). Se recogieron 7 casos de pacientes  $\leq 55$  años (8,75%). Por otro lado, 52 de los pacientes (67,5%) tuvieron un ictus isquémico localizado en el hemisferio cerebral izquierdo.

Inicialmente, en el estudio descriptivo se recogieron todas las comorbilidades crónicas que estaban definidas en la HCE de nuestros pacientes:

- FRCV: de ellos, el más prevalente en nuestra muestra fue la HTA (68,2%), seguido de la dislipemia (48,7%) y la diabetes mellitus (36,2%). (Tabla 1)

	Frecuencia absoluta (si)	Frecuencia relativa
<b>Dislipemia</b>	39	48,7
<b>HTA</b>	55	68,2
<b>Diabetes Mellitus</b>	29	36,2
<b>Obesidad</b>	25	32,5
<b>Alcohol</b>	10	13,5
<b>Tabaco</b>	15	20,3

Tabla 1: frecuencias de los FRCV en la muestra.

- Alteraciones endocrinas: la que se encontró con mayor frecuencia fue la dislipemia (48,7%). (Tabla 2)

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Diabetes</b>	29	36,2
<b>Dislipemia</b>	39	48,7
<b>Hipotiroidismo</b>	8	10,3
<b>Hipertiroidismo</b>	1	1,3

Tabla 2: frecuencias de la patología endocrinológica.

- Enfermedades cardiovasculares: la HTA fue la más frecuente (68,2%), seguida de la enfermedad valvular (52,3%) y la ACxFA de novo (22,4%). De las ACxFA presentes ya previamente al ictus (11), 7 no estaban anticoagulados. (Tabla 3)

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>HTA</b>	55	68,2
<b>ACxFA</b>	11	13,8
De novo	18	22,4
<b>IAM</b>	10	12,8
<b>ICC</b>	9	11,5
<b>Enf. VALVULAR</b>	34	52,3
<b>FOP</b>	5	6,9

Tabla 3: frecuencias de las enfermedades cardiovasculares.

- Enfermedades reumatológicas: la objetivada con mayor frecuencia fue la gota/hiperuricemia (34,6%), en segundo lugar, la artrosis (32,1%) y luego, la osteoporosis (17,9%). (Tabla 4)

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Artrosis</b>	25	32,1
<b>Sacroileítis</b>	2	2,5
<b>Osteoporosis</b>	14	17,9
<b>Psoriasis</b>	1	1,3
<b>Conectivopatías</b>	2	2,5
<b>Gota/hiperuricemia</b>	27	34,6
<b>Enf. Raynaud</b>	2	2,5
<b>Fibromialgia</b>	2	2,5

Tabla 4: frecuencias de las enfermedades reumatológicas.

- Enfermedades neurológicas: en esta categoría, la patología más frecuente fue el AIT previo (13,7%), seguido por el ictus previo (11,2%) y cefalea y demencia (ambas 7,7%). (Tabla 5)

	Frecuencias absolutas	Frecuencia relativa
<b>Ictus previo</b>	9	11,2
<b>AIT</b>	11	13,7
<b>Cefalea</b>	6	7,7
<b>Encefalitis</b>	2	2,5
<b>Epilepsia</b>	2	2,5
<b>Enf. Parkinson</b>	2	2,5
<b>Demencia</b>	6	7,7
<b>DCL</b>	5	6,4
<b>Meningioma</b>	2	2,5

Tabla 5: patología neurológica.

- Enfermedades psiquiátricas: tanto la ansiedad como la depresión se encontraron en 11 pacientes (14,1%).
- Enfermedades neumológicas: la más frecuente fue la HTP (26,2%). (Tabla 6).

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>SAOS</b>	4	5,1
<b>EPOC</b>	4	5,1
<b>Asma</b>	7	9
<b>HTP</b>	17	26,2

Tabla 6: patología neumológica.

- Enfermedades digestivas: se registraron hasta 7 patologías digestivas en nuestra muestra. La más prevalente fue la presencia de pólipos a nivel de colon (5,1%), seguido por la enfermedad hepática en conjunto (2,7%). (Tabla 7)

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Colitis ulcerosa</b>	2	2,5
<b>Esófago de Barret</b>	2	2,6
<b>Ulcus gástrico</b>	1	1,3
<b>Hernia hiato</b>	2	2,6
<b>Pólipo colon</b>	4	5,1
<b>Esteatosis hepática</b>	2	2,5
<b>Enf. Hepática</b>	2	2,7

Tabla 7: patología digestiva.

- Otras: (Tabla 8)

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Cáncer</b>	12 (8 en los últimos 5 a)	15,4
<b>Anemia</b>	21	26,3
<b>Déficit vit B12</b>	23	29,5
<b>HBP</b>	12	15,6
<b>Glaucoma</b>	7	9
<b>IVC</b>	20	25,6
<b>VIH</b>	5	6,3
<b>EVP</b>	15	18,8

Tabla 8: otras patologías recogidas.

- Enfermedad vascular: la más frecuente fue la estenosis carotídea, recogida en 14 pacientes (18,4%).
- Enfermedades renales: se registró que 22 (29,3%) de los pacientes presentaban algún tipo de nefropatía y 19 (25,3%), tenían una enfermedad renal crónica.

Cuando se analizaron las comorbilidades agrupadas, se objetivó que la más frecuente eran los FRCV presentes en 64 (81%) pacientes. (Figura 2)

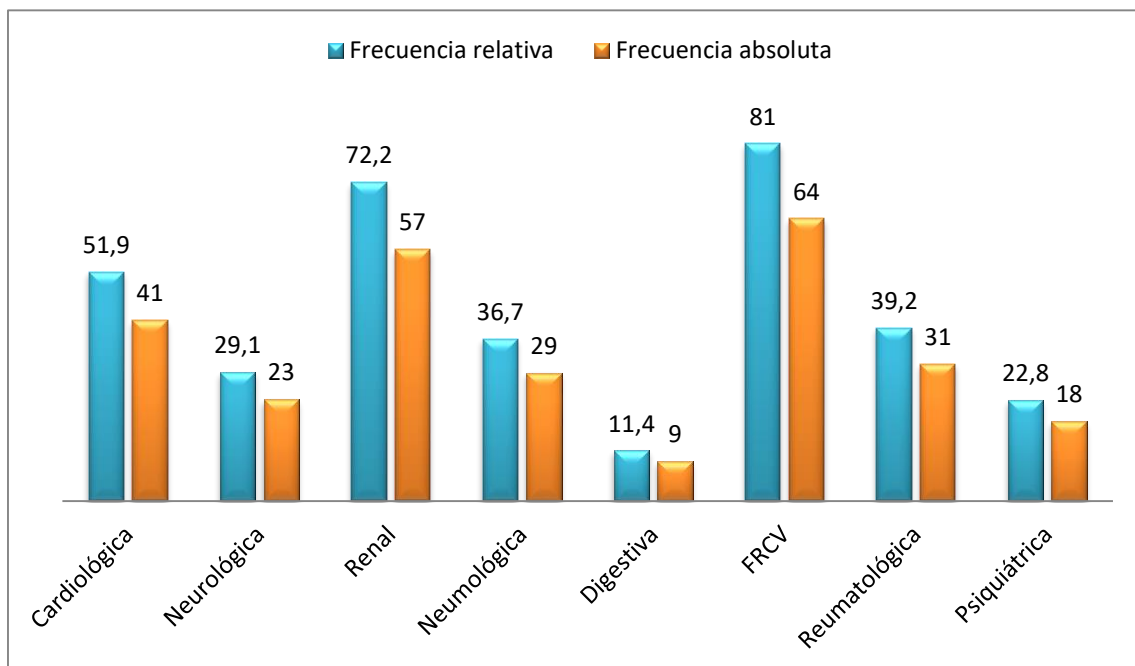


Figura 2: Frecuencias absolutas y relativas de las comorbilidades agrupadas.

Como se ha descrito previamente, hablamos de multimorbilidad cuando existen  $\geq 2$  comorbilidades crónicas. En nuestra muestra, encontramos la distribución del número de comorbilidades que se muestra en la Figura 3. El 97'5% de nuestros pacientes presentaban  $\geq 2$  comorbilidades, es decir, cumplían el criterio de multimorbilidad y hasta el 84'8% tenían  $\geq 5$  comorbilidades crónicas.

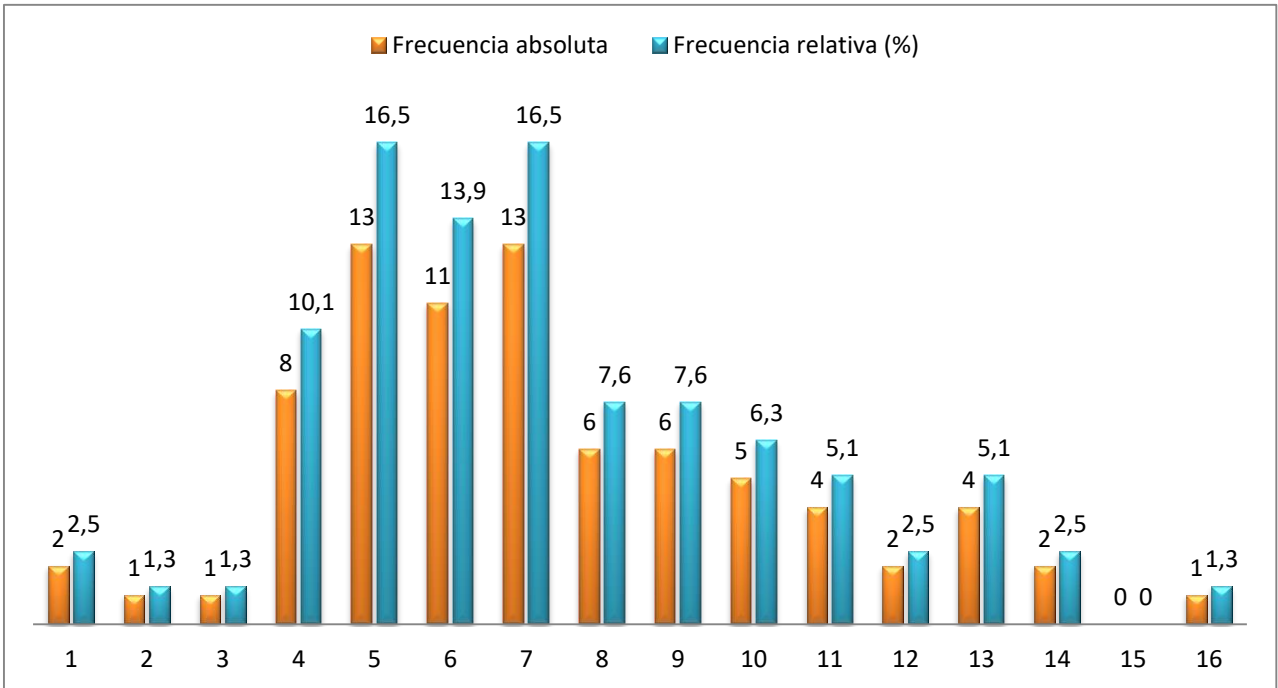


Figura 3: Frecuencias absolutas y relativas de número de comorbilidades en nuestra muestra

Respecto al síndrome clínico, encontramos 32 pacientes con TACI (41%), 30 con PACI (38,5%), 8 con POCI (10,3%) y 8 fueron LACI (10,3%). (Figura 4) <sup>22</sup>

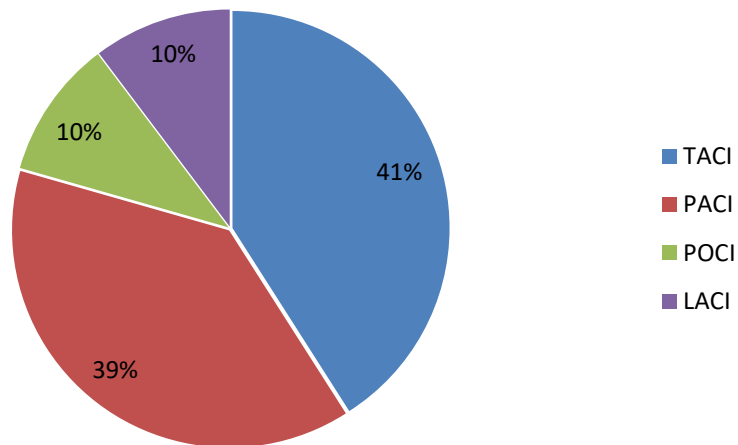


Figura 4: Clasificación OCSP en nuestros pacientes

Al analizar el ASPECTS en el TC basal realizado a nuestros pacientes a su llegada a urgencias, observamos que no disponíamos de datos de 3 pacientes; respecto al resto, todos se encontraban en puntuaciones  $\geq 8$  ( $\bar{x}= 9,56$ ; DS: 0,72). (Tabla 9)

ASPECTS	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>8</b>	10	13%
<b>9</b>	14	18,2%
<b>10</b>	53	68,8%

Tabla 9: ASPECTS en TC cerebral basal

El 100% de nuestra muestra cumplieron los criterios para recibir tratamiento reperfusor con fibrinólisis intravenosa; a su vez, 50 (62%) no recibieron más tratamiento y 31 (38%) fueron tratados además con tromboectomía mecánica de rescate. En nuestro estudio, 76 pacientes (95%) ingresaron en la Unidad de Ictus tras el tratamiento reperfusor y el 5% lo hicieron en la UCI.

Por otro lado, se analizó la aparición de una complicación tras fibrinólisis como es la transformación hemorrágica del infarto, que en nuestro caso sucedió en 10 (14'1%) pacientes. Si bien es cierto, que solo fue sintomática en 6 (7'8% del total, el 60% de las transformaciones hemorrágicas), suponiendo en el 100% de ellas la mortalidad intrahospitalaria; las no sintomáticas constituyeron un hallazgo casual en el TC de control a las 24h tras fibrinólisis.

La puntuación NIHSS, que valora la severidad clínica, de nuestra muestra seguía una distribución normal tanto en el momento inicial como a las 24h y al alta ( $p=0,126$ ;  $p=0,262$ ;  $p=0,283$ ). (Tabla 10).

	Media	DS
<b>NIHSS inicial</b>	11,72	6,70
<b>NIHSS 24h</b>	5,02	6,76
<b>NIHSS alta</b>	2,40	4,18

Tabla 10. NIHSS inicial, 24h y al alta

En la fase aguda las puntuaciones fueron: leve (<4) en 4 pacientes (5,1%), moderado (<16) en 52 (65,8%), grave (<25) en 20 (25,3%) y muy grave ( $\geq 25$ ) en 3 pacientes (3,8%).



Al alta, las puntuaciones NIHSS que presentaron los pacientes fueron: leve, 47 (59,5%); moderado, 14 (17,7%); grave 2 (2,5%) y muy grave en 16 pacientes (20,3%).

Por otro lado, en lo que respecta a la etiología del ictus se observaron las frecuencias que se recogen en la Figura 3, no lográndose un diagnóstico etiológico en todas las ocasiones. (Figura 5).

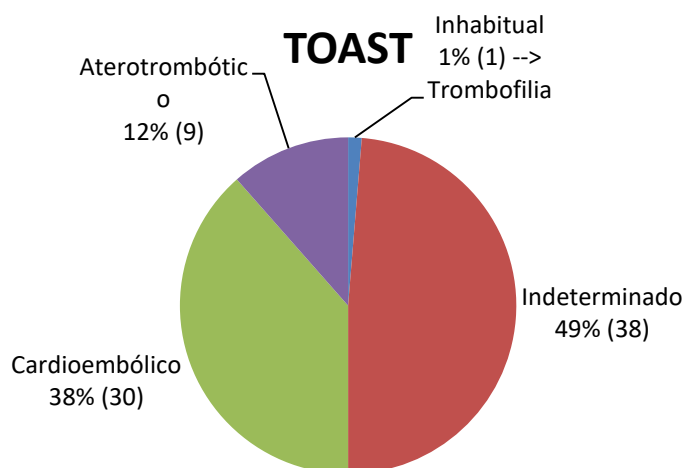


Figura 5. Distribución de etiologías según la clasificación TOAST.

De los 80 pacientes, 14 (17,5%) habían fallecido en el momento de la recogida de los datos; de ellos, 11 (13,8%) fallecieron durante el ingreso hospitalario.

El pronóstico funcional, lo expresamos a través de la escala modificada de Rankin<sup>7</sup>, que recibe puntuaciones entre 0 y 6 (Anexo 1). En nuestros pacientes se evaluó antes del ictus y 3 meses después, definimos como buen mRS a las cifras  $\leq 2$ , presente en el 89,9% de nuestros pacientes antes del evento isquémico y en el 57,7% a los 3 meses. (Tablas 11 y 12)

mRS previa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Bueno (<math>\leq 2</math>)</b>	71	89,9
<b>Malo (<math>&gt;2</math>)</b>	8	10,1

Tabla 11: Escala mRS previa al evento agudo.

mRS 3m	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Bueno (<math>\leq 2</math>)</b>	41	57,7
<b>Malo (<math>&gt;2</math>)</b>	30	42,3

Tabla 12: Escala mRS a los 3 m del evento agudo.

Al analizar la frecuencia del CCI indicativo de alta comorbilidad ( $\geq 2$ ), vimos que estaba presente en 51 pacientes (64'6%).

Finalmente, se analizó el tiempo puerta-aguja, con una media de 47' y 12" (DS: 21', 54"). Posteriormente, se analizó el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la administración del tratamiento, demostró una media de 2h 30' 28" (DS: 1h 16' 55"). 59 pacientes (78,7%) recibieron el tratamiento de reperfusión en las primeras 3 horas, el 21,3% entre las 3h y las 4.5h.

## 5.2 Análisis bivalente

Tras el estudio descriptivo de la muestra, se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo para analizar la mortalidad y el pronóstico funcional (mediante escala mRankin) a los 3 meses y la transformación hemorrágica sintomática. Además, se determinó el grado de comorbilidad de los pacientes a partir de la escala de Charlson (CCI).

### 5.2.1 Edad y distribución por sexos

Respecto a la edad, se analizó si existían diferencias significativas en Charlson, mRS a 3 meses, mortalidad intrahospitalaria, mortalidad, transformación hemorrágica y multimorbilidad. Para ello, se utilizó el test paramétrico de comparación de medias t-student para muestras independientes y se obtuvo que para Charlson, mRS $>2$  y mortalidad existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad. (Tabla 13)

	Valor t	Grados de libertad (gl)	Valor p	IC (95%)
<b>Charlson</b>	2,4	75	<b>0,021</b>	0,04-0,45
<b>mRS&gt;2</b>	2,8	68	<b>0,006</b>	0,09-0,55
<b>Mortalidad</b>	2,4	49	<b>0,02</b>	0,03-0,4
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	1,49	67	0,12	
<b>Transformación hemorrágica</b>	1,9	40	0,06	
<b>Multimorbilidad</b>	1,4	45	0,16	

Tabla 13: Análisis de la edad de la muestra.

Por otro lado, se analizó la muestra en función del sexo. Solo se encontró relación estadísticamente significativa entre el mRS>2 a 3 meses y el sexo; de los 29 pacientes, 17 eran mujeres.  $X^2$ ,  $p=0,042$ . RR para las mujeres: 1,7 (1,1-2,9).

### 5.2.2 Análisis bivalente en función de TOAST

Se analizó la etiología del ictus (clasificación TOAST) con mRS a 3 meses, mortalidad (ingreso y total) y transformación hemorrágica. En ninguna de las etiologías se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la relación entre etiología y pronóstico funcional y vital ni transformación hemorrágica. (Tabla 14)

	Cardioembólico	Aterotrombótico	Indeterminado	Inhabitual
<b>mRS</b>	16 (39%)	6 (66%)	11 (40,7%)	0 (0%)
	X <sup>2</sup> , p= 0,457	Fisher, p=1	X <sup>2</sup> , p=0,796	Fisher, p=1
<b>Mortalidad ingreso</b>	5 (55%)	0 (0%)	4 (44%)	0 (0%)
	Fisher, p=0,285	Fisher, p=0,588	Fisher, p=1	Fisher, p=1
<b>Mortalidad</b>	6 (50%)	0 (0%)	6 (50%)	0 (0%)
	Fisher, p=0,351	Fisher, p=0,340	X <sup>2</sup> , p=0,461	Fisher, p=1
<b>Transformación hemorrágica</b>	3 (60%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)
	X <sup>2</sup> , p=0,369	Fisher, p=1	Fisher, p=1	Fisher, p=1

Tabla 14: Análisis en función de TOAST

### 5.2.3 Análisis bivalente en función de OCSP

Como se ha hecho referencia previamente en el análisis descriptivo, en el ictus podemos distinguir diferentes síndromes a partir de la clasificación OCSP. En el POCI y el LACI no se demostró ninguna relación estadísticamente significativa en el análisis bivalente. Sin embargo, en el TACI y el PACI sí que se demostró para el mRS>2 a 3 meses, con un riesgo de mal pronóstico funcional a los 3 meses 1,76 veces mayor en el TACI y 1,49 en el PACI respecto al resto. (Tabla 15)

TOAST		Frecuencia	Test	Valor p	RR
TACI	<b>mRS&gt;2</b>	16 (55,2%)	X <sup>2</sup>	<b>0,043</b>	1,76 (1,02-3,05)
PACI	<b>mRS&gt;2</b>	6 (24%)	X <sup>2</sup>	<b>0,028</b>	1,49 (1,1-2,1)

Tabla 15: Análisis del síndrome del ictus isquémico.

#### 5.2.4 Análisis bivariante según NIHSS agudo y al alta

Se demostró relación estadísticamente significativa del NIHSS en fase aguda tanto con el pronóstico funcional como con la mortalidad intrahospitalaria y, por otro lado, del NIHSS al alta con el pronóstico funcional mortalidad intrahospitalaria, mortalidad total y transformación hemorrágica. (Tablas 16 y 17)

NIHSS		Frecuencia	Test	Valor p	RR
AGUDO	<b>mRS&gt;2</b>	16 (76,2%)	X <sup>2</sup>	<b>&lt;0,01</b>	4,5(1,9-10,9)
	<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	7 (30,4%)	X <sup>2</sup>	<b>0,012</b>	2,7 (1,4-5)

Tabla 16: Análisis bivariante del NIHSS agudo

NIHSS		Frecuencia	Test	Valor p	RR
ALTA	<b>mRS&gt;2</b>	16 (94%)	X <sup>2</sup>	<b>&lt;0,001</b>	22,6 (3,18-161)
	<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	11(61%)	X <sup>2</sup>	<b>&lt;0,001</b>	9,7 (4,8-19,5)
	<b>Mortalidad total</b>	11 (61%)	X <sup>2</sup>	<b>&lt;0,001</b>	6,5 (3,7-11,1)
	<b>Transformación hemorrágica</b>	6 (35%)	X <sup>2</sup>	<b>&lt;0,001</b>	7,3 (3,4-15,4)

Tabla 17: Análisis bivariante del NIHSS al alta

### 5.2.5 mRS a 3 meses

- Índice de Charlson y mRS a 3 meses

Al realizar el análisis inferencial no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el mal pronóstico funcional (mRS >2 3m) y la alta comorbilidad (CCI  $\geq 2$ ); pero sí con tendencia a la significación estadística;  $X^2$ ,  $p=0,089$ . (Tabla 18).

CCI $\geq 2$	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	p	RR (IC 95%)
<b>mRS&gt;2</b>	22	48,9%	<b>0'089</b>	

Tabla 18: mRS vs CCI.

- Comorbilidad y mRS a 3 meses

Posteriormente, pasamos a analizar cada una de las comorbilidades por separado con respecto al mal pronóstico funcional (mRS>2) a 3 meses.

- FRCV: no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ningún FRCV y el mRS >2 a 3 meses (mal pronóstico funcional); sí que se encontró que la HTA presentaba tendencia a la significación estadística ( $p<0'1$ ). (Tabla 19).

	Frecuencia	mRS>2
<b>Tabaco</b>	5 (17,9%)	$p=0,231$
<b>Alcohol</b>	3 (12%)	$p=0,412$
<b>Dislipemia</b>	10 (34,5%)	$p=0,113$
<b>Diabetes Mellitus</b>	11 (37,9%)	$p=0,447$
<b>HTA</b>	22 (75,9%)	<b><math>p=0,089</math></b>
<b>Obesidad</b>	12 (42,9%)	$p=0,106$

Tabla 19: mRS vs FRCV.

- Enfermedades endocrinas: no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con las variables resultado a estudio.
- Enfermedades cardiovasculares: no se encontraron relaciones estadísticamente significativas. (Tabla 20)

	Frecuencia	mRS>2
<b>ACxFA</b>	14 (48,3%)	0,235
<b>IAM</b>	3 (10,3%)	1
<b>ICC</b>	2 (6,9%)	0,455
<b>Enf. Valvular</b>	13 (61,9%)	0,437
<b>FOP</b>	1 (3,8%)	0,640

Tabla 20: patología cardiovascular vs mRS a 3 m.

- Enfermedades reumatológicas: no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el pronóstico funcional y las enfermedades reumatológicas.
- Enfermedades neumológicas: no se observó relación estadísticamente significativa entre el pronóstico funcional y las enfermedades neumológicas.
- Enfermedades neurológicas: solo se demostró relación estadísticamente significativa entre mRS a 3 meses >2 con el antecedente de AIT (Test exacto de Fisher,  $p=0,013$ ). En el caso de la demencia, también se demostró (Test exacto de Fisher,  $p=0,007$ ). (Tabla 21)

	Frecuencia	mRS>2
<b>AIT</b>	8 (80%)	<b>0,013</b>
<b>Demencia</b>	7 (24,1%)	<b>0,007</b>

Tabla 21: patología neurológica vs mRS a 3 m.

- Enfermedades psiquiátricas, digestivas, patología vascular y enfermedades renales: no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estas patologías y el mal pronóstico funcional a 3 meses.

- Glaucoma: se demostró tendencia a la significación estadística entre mRS > 2 a 3 meses y glaucoma (Test exacto de Fisher, p= 0,075).
- Otros: No se demostró relación estadísticamente significativa entre cáncer, anemia, déficit de vit B12, HBP, IVC, VIH ni EVP con el mal pronóstico funcional a 3 meses.
- Comorbilidad agrupada y mRS a 3 meses

Al analizar cada una de las comorbilidades agrupadas con el mRS a 3 meses, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la presencia previa de enfermedades neurológicas para mRS>2. (Tabla 22)

Comorbilidad agrupada	Frec	Test estadístico	mRS>2
<b>Cardíaca</b>	16 (55,1%)	X <sup>2</sup>	p=0,744
<b>Neurológica</b>	14 (48,3%)	X <sup>2</sup>	<b>P&lt;0,01</b> <b>RR 4,9 (1,8-13,5)</b>
<b>Neumológica</b>	13 (44,8%)	X <sup>2</sup>	p=0,488
<b>Digestiva</b>	2 (6,9%)	Test exacto de Fisher	p=0,289
<b>FRCV</b>	21 (72,4%)	X <sup>2</sup>	p=0,182
<b>Reumatológica</b>	13 (44,8%)	X <sup>2</sup>	p=0,627
<b>Psiquiátrica</b>	7 (24,1%)	X <sup>2</sup>	p=0,981

Tabla 22: comorbilidad agrupada vs mRS a 3 meses.



- ≥2 comorbilidades y mRS a 3 meses

Al analizar el mRS >2 a 3 meses en los pacientes que cumplían el criterio de multimorbilidad (≥2 comorbilidades crónicas) observamos que 29 presentaban un mRS >2 (42'65%). No se encontró relación estadísticamente significativa entre mal pronóstico funcional a los 3 meses y multimorbilidad (Test exacto de Fisher, p= 0,508).

- ≥5 comorbilidades y mRS a 3 meses

Tras estos resultados, se analizó la relación entre mal pronóstico funcional a los 3 meses (mRS >2) y la presencia de ≥5 comorbilidades crónicas. De los 29 pacientes con mRS >2, 27 tenían ≥5 comorbilidades (93'10%). No se encontró relación estadísticamente significativa (Test exacto de Fisher, p= 0'178).

- Tratamiento de reperfusión recibido y mRS a 3 meses

Se analizó mRS en función de si el paciente había recibido tratamiento solo con fibrinólisis intravenosa o además, con trombectomía mecánica de rescate.

29 pacientes presentaron un mRS >2 a los 3 meses, de ellos, 14 (48,3%) recibieron solo tratamiento con fibrinólisis iv y 15 (51,7%) recibieron ambos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento y el mRS >2. ( $\chi^2$ , p= 0,09).

#### 5.2.6 Mortalidad intrahospitalaria

- Charlson y mortalidad durante el ingreso

Por otro lado, 9 pacientes (17,65%) fallecieron durante la fase aguda del ictus mientras permanecían ingresados en el hospital, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el grado de comorbilidad (CCI ≥2, 51 (81'8%)) y la mortalidad durante el ingreso.

- Comorbilidad y mortalidad durante el ingreso

Al analizar la relación entre la mortalidad durante el ingreso en la fase aguda del ictus con cada una de las comorbilidades descritas previamente solo se ha encontrado relación estadísticamente significativa con el antecedente de AIT previo (4 (36,3%); Test exacto de Fisher p=0,042; RR 3,5 (1,2-10,1)). Así mismo, se objetivó tendencia a la significación estadística con la nefropatía (Test exacto de Fisher p=0,071).

- Comorbilidad agrupada y mortalidad en el ingreso

Cuando realizamos el análisis inferencial de cada comorbilidad agrupada respecto a la mortalidad durante el ingreso, no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa. (Tabla 23).

	Frecuencias	Test	Valor p
<b>Cardíaca</b>	6 (54,5%)	X <sup>2</sup>	p=0,850
<b>Neurológica</b>	5 (45,5%)	Test exacto de Fisher	p=0,282
<b>Neumológica</b>	4 (36,6%)	Test exacto de Fisher	p= 1
<b>Digestiva</b>	0 (0%)	Test exacto de Fisher	p= 0,346
<b>FRCV</b>	9 (81,8%)	Test exacto de Fisher	p= 1
<b>Reumatológica</b>	4 (36,6%)	Test exacto de Fisher	p= 1
<b>Psiquiátrica</b>	2 (18,1%)	Test exacto de Fisher	p= 1

Tabla 23. Comorbilidad agrupada vs mortalidad en el ingreso

- ≥2 comorbilidades y mortalidad intrahospitalaria

De forma paralela, se analizó la relación entre mortalidad intrahospitalaria y multimorbilidad. Se observó que de los 77 pacientes con ≥2 comorbilidades crónicas, 11 habían fallecido durante el ingreso (14'29%). Tampoco se encontró relación estadísticamente significativa entre ellos (Test exacto de Fisher, p= 1).

- ≥5 comorbilidades y mortalidad intrahospitalaria

De los 11 pacientes fallecidos durante su estancia hospitalaria, 10 (90'9%) tenían ≥5 comorbilidades y de los 67 con ≥5 comorbilidades, 10 fallecieron (14'93%). No se

encontró relación estadísticamente significativa entre ellas (Test exacto de Fisher,  $p=1$ ).

- Tratamiento recibido y mortalidad intrahospitalaria

Se analizó mortalidad en el ingreso en función de si el paciente había recibido tratamiento solo con fibrinólisis intravenosa o además, con trombectomía mecánica de rescate. De los 11 pacientes fallecidos durante el ingreso, 5 (45,5%) recibieron solo tratamiento con fibrinólisis iv y 6 (54,5%) recibieron ambos. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento y la mortalidad intrahospitalaria. (Test exacto de Fisher,  $p= 0,316$ ).

### 5.2.7. Mortalidad

- Índice de Charlson y mortalidad

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la alta comorbilidad ( $CCI \geq 2$ , 12 (23'5%) y la mortalidad en el momento de la recogida de los datos (12, (85'7%) (Test exacto de Fisher,  $p=0,121$ ).

- Comorbilidad y mortalidad

Posteriormente, se analizó la relación entre la mortalidad en el momento de recogida de los datos y cada una de las comorbilidades que presentaban estos pacientes; se encontró una relación estadísticamente significativa con la hipertensión pulmonar, las nefropatías y la enfermedad renal crónica como se recoge en la tabla 17. Por otro lado, se observó tendencia a la significación estadística con el AIT (Test exacto de Fisher  $p=0,098$ ) y la ICC (Test exacto de Fisher,  $p=0,005$ ). (Tabla 24)

	Frecuencia	Estadístico	Valor de p	RR (IC 95%)
<b>HTP</b>	5 (29,4%)	Test exacto de Fisher	<b>0,045</b>	2,6 (1,2-5,6)
<b>Nefropatías</b>	8 (36,3%)	Test exacto de Fisher	<b>0,020</b>	2,5 (1,3-4,7)
<b>ERC</b>	7 (36,8%)	Test exacto de Fisher	<b>0,036</b>	2,5 (1,2-5,3)

Tabla 24: comorbilidad vs mortalidad.

- Comorbilidad agrupada y mortalidad

Cuando realizamos el análisis inferencial de cada comorbilidad agrupada respecto a la mortalidad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 25)

	Frecuencias	Test	Valor p
<b>Cardíaca</b>	9 (64,3%)	$\chi^2$	p=0,306
<b>Neurológica</b>	5 (35,7%)	Test exacto de Fisher	p=0,535
<b>Neumológica</b>	7 (50%)	$\chi^2$	p= 0,255
<b>Digestiva</b>	1 (0,07%)	Test exacto de Fisher	p= 1
<b>FRCV</b>	11 (78,6 %)	Test exacto de Fisher	p= 0,723
<b>Reumatológica</b>	6 (42,8%)	$\chi^2$	p= 0,706
<b>Psiquiátrica</b>	4 (28,6%)	Test exacto de Fisher	p= 0,726

Tabla 25. Comorbilidad agrupada vs mortalidad

- $\geq 2$  comorbilidades y mortalidad

Por otro lado, se analizó la mortalidad en el momento de la recogida de los datos y la multimorbilidad. Se observó que de los 77 pacientes con  $\geq 2$  comorbilidades crónicas, 14 habían fallecido (18'2%). No se encontró relación estadísticamente significativa entre ambos parámetros (Test exacto de Fisher, p= 1).

- ≥5 comorbilidades y mortalidad

De los 14 pacientes fallecidos, 13 tenían ≥5 comorbilidades (92'86%) y de los 67 con ≥5 comorbilidades, 13 fallecieron (19'40%). No se encontró relación estadísticamente significativa entre ellas (Test exacto de Fisher,  $p=0'682$ ).

- Tratamiento recibido y mortalidad

Se analizó la mortalidad total en función de si el paciente había recibido tratamiento solo con fibrinólisis intravenosa o además, con trombectomía mecánica de rescate. De los 14 pacientes fallecidos en el momento de la recogida de los datos, 8 (57,1%) recibieron solo tratamiento con fibrinólisis iv y 6 (42,9%) recibieron ambos. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento y la mortalidad. ( $X^2$ ,  $p=0,678$ ).

#### 5.2.8 Transformación hemorrágica sintomática

- Índice de Charlson y transformación hemorrágica sintomática

De los 50 pacientes con  $CCI \geq 2$ , 5 presentaron una transformación hemorrágica sintomática (10%). No se encontró relación estadísticamente significativa (Test exacto de Fisher,  $p=0,417$ ).

- Comorbilidad y transformación hemorrágica sintomática

Otra de nuestras variables resultado era la transformación hemorrágica sintomática tras el tratamiento de reperfusión, al analizar su relación con todas las comorbilidades descritas en nuestra muestra, solo se encontró relación estadísticamente significativa con el antecedente de AIT presente en 4 de los 6 pacientes que la sufrieron (66,7%). Test exacto de Fisher:  $p=0,003$ , RR 6,7 (2,7-16,7). Por otro lado, se observó una tendencia a la significación estadística con el glaucoma presente en 2 de los 6 pacientes (33,3%). Test exacto de Fisher,  $p=0,009$ .

- Comorbilidad agrupada y transformación hemorrágica sintomática

No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre la transformación hemorrágica sintomática y las comorbilidades agrupadas. Sí que se objetivó tendencia a la significación estadística en el caso de las enfermedades neurológicas presentes en 4 de los pacientes 66,7%. Test exacto de Fisher:  $p=0,062$ .

- ≥2 comorbilidades y transformación hemorrágica sintomática

Respecto a la transformación hemorrágica en pacientes con multimorbilidad, se observó que todos lo que habían desarrollado la transformación presentaban 2 o más comorbilidades crónicas. No se encontró relación estadísticamente significativa (Test exacto de Fisher,  $p=1$ ).

- ≥5 comorbilidades y transformación hemorrágica sintomática

De los 6 pacientes con transformación hemorrágica sintomática, el 100% tenían 5 o más comorbilidades. No se encontró relación estadísticamente significativa (Test exacto de Fisher,  $p=0,582$ ).

- Tratamiento recibido y transformación hemorrágica sintomática

Finalmente, para acabar con el análisis bivalente, se analizó la transformación hemorrágica en función de si el paciente había recibido tratamiento solo con fibrinólisis intravenosa o además, con trombectomía mecánica de rescate.

De los 6 pacientes que sufrieron transformación hemorrágica sintomática, 3 (50%) recibieron solo tratamiento con fibrinólisis iv y 3 (50%) recibieron ambos. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento y la transformación hemorrágica tras el tratamiento. (Test exacto de Fisher,  $p= 0,667$ ).

### 5.3 Análisis multivariante

A partir de los resultados anteriores se realizó un análisis multivariante mediante test de regresión logística cogiendo aquellas variables que habían demostrado significación o tendencia a la significación estadística.

- mRS >2 a 3 meses

Se demostró asociación de peor pronóstico funcional a los 3 meses con los antecedentes de AIT y demencia así como con el NIHSS agudo; independientemente de la edad, el sexo y el síndrome clínico. (Tabla 26)

mRS>2 3m	Valor p	RR
<b>NIHSS agudo</b>	<b>0,005</b>	9,3 (1,9-44)
<b>AIT</b>	<b>0,014</b>	11,5 (1,6-82)
<b>Demencia</b>	<b>0,045</b>	15 (1,1- 23)

Tabla 26. Análisis multivariante de mRS>2 a 3 meses.

- Mortalidad durante el ingreso

Se demostró relación estadísticamente significativa entre la mortalidad intrahospitalaria y el antecedente de AIT; de la misma forma, se demostró esta relación con el NIHSS en la fase aguda. (Tabla 27)

Mortalidad intrahospitalaria	Valor p	RR
<b>NIHSS agudo</b>	<b>0,009</b>	7,2 (1,6-31,8)
<b>AIT</b>	<b>0,022</b>	6,9 (1,3-36,8)

Tabla 27. Análisis multivariante mortalidad intrahospitalaria.

- Mortalidad total

No se demostraron relaciones estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ); sin embargo, sí que se observó tendencia a la significación estadística en el caso de HTP ( $p = 0,094$ ), edad ( $p = 0,092$ ) y NIHSS agudo ( $p = 0,1$ ).

- Transformación hemorrágica sintomática

Se demostró relación estadísticamente significativa con el antecedente de AIT,  $p = 0,012$ ; 25,12 (2,03-312,7). No demostrándose con ninguna otra variable, ni tampoco se observaron tendencias a la significación estadística.

## 6 DISCUSIÓN

Al analizar las características epidemiológicas del ictus isquémico en nuestra muestra, encontramos que se trata de un proceso más frecuente en edades avanzadas de la vida y en varones, salvo a partir de los 85 años que pasa a ser más frecuente en mujeres. Las cifras registradas tanto en distribución por sexos como en edades mostraban resultados semejantes a los observados en los estudios epidemiológicos revisados.<sup>5, 18, 19</sup> En el análisis bivalente se encontró relación de la edad y el sexo con el pronóstico funcional a los 3 meses y la edad a su vez, demostró relación en el análisis multivariante independientemente del índice de comorbilidad de Charlson y del sexo. Así mismo, la edad se relacionó con la mortalidad en el bivalente pero en el multivariante no se demostró su relación independientemente de Charlson, HTP, nefropatía, ERC o NIHSS agudo.

La localización más frecuente fue hemisférica izquierda y el síndrome (OCSP) predominante fue el TACI, de la misma forma que ocurría en la literatura revisada.<sup>25</sup> En este último, al realizar el análisis bivalente se demostró relación con el pronóstico funcional (mRS>2 a 3 meses; sin embargo, esto no se confirmó en el análisis multivariante.

Respecto a la etiología la más frecuente fue la indeterminada, 49%, frente al 30% de los estudios revisados<sup>20</sup>, posiblemente este aumento en las cifras sea por las características estructurales de nuestra Unidad de Ictus, ya que solo dispone de 5 camas y esto frente a la gran carga asistencial de nuestro Hospital por el amplia área que abarca y por ser el Hospital de referencia para el ictus en Aragón, hace que en muchas ocasiones sea necesario sacar al paciente a planta antes de haber completado las 48-72h de monitorización; por otro lado, debemos pensar en como mejorar la orientación diagnóstica de nuestros pacientes y para ello se ha diseñado un protocolo específico para el estudio etiológico del ictus que entrará en vigor en el próximo año. El hecho de no encontrar siempre la etiología es importante por la repercusión que presenta a la hora de establecer medidas terapéuticas/profilácticas para evitar la recurrencia del cuadro. En los casos en los que se llegó a filiar, la causa más frecuente fue la cardioembólica y en segundo lugar la aterotrombótica, siguiendo la misma tendencia que en el resto de artículos revisados (cardioembólico 20-30%, aterotrombótico 15%).<sup>24, 30</sup> En ninguna de las etiologías se logró demostrar relación significativa ( $p < 0,005$ ) con ninguna de las variables a estudio. Todos nuestros pacientes llegaron al hospital con un ASPECTS en el TC basal  $\geq 8$ , este resultado



posiblemente está condicionado por el tipo de pacientes seleccionados, ya que la fibrinólisis está contraindicada en ASPECTS <6.

Otro de los parámetros sobre los que más se incide en estos momentos en el manejo agudo del ictus isquémico es el tiempo puerta-aguja, es decir, el tiempo que transcurre desde que el paciente llega a urgencias hasta que se inicia la fibrinólisis. En el tratamiento del ictus agudo los tiempos son un factor fundamental, ya que “tiempo es cerebro”, se estima que por cada minuto que no hay un flujo sanguíneo cerebral adecuado se produce la muerte de hasta 2 millones de neuronas. La fibrinólisis está indicada dentro de las 4.5h desde el inicio de los síntomas, si bien es cierto que en nuestro análisis no se pudo establecer una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,005$ ) entre los tiempos y el pronóstico funcional o vital.

Las fases hiperaguda y aguda del ictus, son fases muy dinámicas a nivel cerebral en las que es necesaria la vigilancia estrecha del paciente con reevaluación periódica mediante la Escala Canadiense<sup>5</sup> y la escala NIHSS.<sup>28</sup> En ocasiones, se produce un deterioro neurológico tras el tratamiento reperfusor, teniendo que descartar complicaciones como la transformación hemorrágica del infarto. El hecho de que en la fase aguda nuestros pacientes presentaran mayoritariamente NIHSS correspondientes a ictus grave podría explicarse por el sesgo de selección ya que los pacientes que suelen cumplir los criterios de tratamiento suelen ser los que presentan mayor gravedad clínica. Como vimos, el NIHSS agudo se relacionó con peor pronóstico funcional a los 3 meses.

El destino habitual de los pacientes es la Unidad de Ictus; sin embargo, en algunos casos por necesidades médicas o por faltas de cama en esta área, los pacientes ingresan en UCI.

Por otro lado, la complicación tras fibrinólisis intravenosa que más puede influir en el pronóstico vital y funcional de los pacientes es la transformación hemorrágica que en nuestra muestra se presentó en 10 pacientes (14%), siendo sintomática en 6 (7,8%) y mortal durante el ingreso en el 100% de las transformaciones sintomáticas. Estas cifras, sí que han mostrado diferencias respecto a la bibliografía consultada, donde se habla de cifras de transformación hemorrágica sintomática en torno al 6% con una mortalidad precoz del 50%.<sup>32, 36, 37</sup>

En nuestra muestra el 10% de los pacientes con CCI $\geq$ 2 presentaron transformación hemorrágica sintomática, sin demostrarse asociación estadísticamente significativa entre el CCI y esta complicación. Todos los pacientes con transformación hemorrágica cumplían el criterio de multimorbilidad. De forma paralela se analizó su asociación con

cada una de las comorbilidades, demostrando relación con el AIT, independientemente del Charlson, el resto de comorbilidad neurológica y el síndrome clínico.

Al analizar las comorbilidades crónicas hemos observado que, aunque todavía no existe una definición clara, en la mayoría de los estudios revisados se asumía como concepto de multimorbilidad la presencia de  $\geq 2$  comorbilidades crónicas. En nuestro caso, la muestra presentaba una amplia pluripatología, cumpliendo el criterio de multimorbilidad hasta el 97,5% y con  $\geq 5$  comorbilidades crónicas hasta el 84,8% del total de la muestra.<sup>16</sup> Así mismo, no existe consenso sobre la escala más apropiada para el análisis de la comorbilidad en estos procesos clínicos; sin embargo, una de las más utilizadas por su relación con el pronóstico funcional, es la escala de Charlson.<sup>10, 11</sup> Si bien es cierto que inicialmente fue diseñada para evaluar la supervivencia al año. Se ha definido clásicamente como alta comorbilidad a las cifras  $\geq 2$  (CCI  $\geq 2$ )<sup>10, 11</sup>, presentes en el 64,6% de nuestros pacientes. No se han demostrado asociaciones estadísticamente significativas entre el Charlson y cada una de las variables resultado analizadas.

Tras analizar las comorbilidades presentes en nuestra muestra, la más frecuente ha sido la categoría de FRCV, seguida de la renal y la cardíaca. De forma individualizada, los FRCV más frecuentes fueron: HTA, DLP y DM, estas cifras están en consenso con otros estudios revisados, la HTA se considera el principal factor de riesgo modificable y se habla de su presencia hasta en el 70% de los pacientes que sufren un ictus isquémico en el caso de la DM se habla de cifras en torno al 30%<sup>2, 31</sup>; a nivel cardiovascular: la HTA, la enfermedad valvular y la ACxFA de novo, en la literatura las cifras oscilan en torno al 30% por lo que aquí vemos una presencia algo menor en nuestra muestra; en la patología neurológica: AIT, ictus previo y demencia; como antecedente neumológico, la HTP; a nivel digestivo: pólipos de colon y enfermedad hepática; a nivel renal: nefropatía y la ERC y finalmente, a nivel reumatológico: hiperuricemia, artrosis y osteoporosis. De forma semejante a lo encontrado en la literatura.<sup>18, 25, 31</sup>

La funcionalidad de los pacientes, se valoró a partir de la escala modificada de Rankin. En lo que respecta a las comorbilidades por separado, en mRS $>2$  a 3 meses se encontró asociación estadísticamente significativa con los antecedentes de AIT, demencia, glaucoma y patología neurológica como conjunto, confirmándose en el análisis multivariante solo para el AIT y la demencia. En los estudios revisados, con frecuencia se establece asociación entre el pronóstico funcional y la DM y ACxFA a diferencia de nuestro análisis.<sup>18</sup> Los pacientes con  $\geq 2$  comorbilidades presentaban

peor pronóstico funcional, lo mismo sucedía con los de  $\geq 5$  comorbilidades. De la misma forma, se demostró que los pacientes con NIHSS mayor en la fase aguda también presentaban peor funcionalidad a los 3 meses.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 13,8%, sin encontrarse diferencias por grupo de edad, sexo, etiología, síndrome o con el índice de alta comorbilidad, pero si con el antecedente de AIT y el NIHSS agudo. En la literatura revisada, la mortalidad intrahospitalaria oscila entre el 8 y el 14%. La mortalidad final del 17,5%, con cifras similares a las revisadas en otros estudios.<sup>2</sup> No se demostró relación con DM, enfermedad pulmonar, ICC o ACxFA a diferencia de otros estudios publicados.

#### LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

- Al tratarse de un estudio retrospectivo, hemos encontrado que no toda la información necesaria sobre sus comorbilidades estaba recogida adecuadamente en la Historia Electrónica por lo que posiblemente hayamos perdido información relevante para el estudio.
- El estudio se ha limitado a los pacientes tratados con fibrinólisis del Hospital Miguel Servet, por lo tanto, esto podría dificultarnos la extrapolación de los datos a la población general.
- De la misma forma, el estudio se ha limitado al año 2018 lo que podría dificultar también la extrapolación de los datos a la población general.
- La población tratada con fibrinólisis intravenosa demostró ser pluripatológica con tendencia a alta comorbilidad. Esto, podría haber influido en el resto de resultados del estudio y posiblemente sería necesario ampliar la muestra a población con menor índice de comorbilidad.

## **7 CONCLUSIONES**

1. Existe una alta prevalencia de comorbilidad en la población estudiada (pacientes con ictus isquémico fibrinolizado durante el año 2018 en el Hospital Miguel Servet).
2. Las comorbilidades crónicas más prevalentes fueron las relacionadas con los FRCV y dentro de ellos, la HTA, la dislipemia y la DM. Tras los FRCV encontramos la comorbilidad cardíaca y luego la renal, con alta frecuencia de enfermedad valvular cardíaca y diferentes nefropatías.
3. En nuestra muestra no encontramos una relación estadísticamente significativa entre la alta comorbilidad (medida a partir del índice de Charlson) y el pronóstico vital y funcional.
4. La edad, la severidad clínica en la fase aguda (medida a partir del NIHSS), el antecedente de AIT y la demencia se asocian a peor pronóstico funcional a los 3 meses con independencia del índice de comorbilidad o el síndrome clínico.
5. La única comorbilidad que se ha encontrado relacionada con la transformación hemorrágica sintomática tras el tratamiento fibrinolítico, ha sido el antecedente de AIT independientemente de otras comorbilidades, el índice de comorbilidad, el síndrome clínico, la edad o el sexo.
6. Creemos que hace falta diseñar nuevas escalas específicas que permitan cuantificar el impacto de las comorbilidades en los pacientes que reciben tratamiento de reperfusión, ya que las existentes como la de Charlson o Elixhauser fueron inicialmente diseñadas con otro fin y luego adaptadas a este objetivo. Así mismo, creemos necesario realizar nuevos trabajos con mayor tamaño muestral para analizar estos mismos parámetros en una población más extensa y heterogénea.

## 8 **BIBLIOGRAFÍA**

1. Action Plan for Stroke in Europe 2018-30. European Stroke Organisation, in cooperation with the patient organisation Stroke Alliance for Europe (SAFE). The document was launched during ESOC 2018 in Gothenburg and will be submitted to the ESJ in August 2018. <https://eso-stroke.org/action-plan-strokeeurope-2018-2030-2/>
2. Alvarez Sabín, J. Mortalidad hospitalaria por ictus. *Revista Española de Cardiología*. 2008; 61(10), 1007–1009.
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37-43.
4. Berlowitz DR, Hoenig H, Cowper DC, Duncan PW, Vogel WB. Impact of comorbidities on stroke rehabilitation outcomes: does the method matter. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89:1903–1906. doi: 10.1016/j.apmr.2008.03.024
5. Bestué Cardiel M, Marta Moreno J, Martínez Borobio G. Plan de atención al ictus en Aragón. 2ª Ed. España: Gobierno de Aragón; 2018.
6. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics and Prevention. *Circ Res*. 2017 Feb 3; 120 (3): 472-495.
7. Bustamante A. Condicionantes pronósticos del ictus isquémico: utilidad de los biomarcadores sanguíneos en su predicción. Disponible en: [http://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl\\_10803\\_385026/abr1de1.pdf](http://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_385026/abr1de1.pdf)
8. Carod-ARTal FJ. Escalas específicas para la evaluación de la calidad de vida en el ictus. *Rev Neurol* 2004; 39 (11):1052-1062.
9. Castro HHG, Alencar AP, Benseñor IM, Lotufo PA, Goulart AC. Multimorbidities Are Associated to Lower Survival in Ischaemic Stroke: Results from a Brazilian Stroke Cohort (EMMA Study). *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(3-4):232-239.
10. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240
11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383

12. Corraini P, Szépligeti SK, Henderson VW, Ording AG, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Comorbidity and the increased mortality after hospitalization for stroke: a population-based cohort study. *J Thromb Haemost.* 2018 Feb;16(2):242-252. doi: 10.1111/jth.13908. Epub 2017 Dec 21. PubMed PMID: 29171148.
13. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke.* 2005; 36: 2110-5.
14. Díez Tejedor E, et al. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Neurol* 2001; 33: 455-464.
15. Emberson J, Lees KR, Lyden P, 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* 2014; 384: 29–35.
16. Gallacher K, Jani B, Hanlon P, et al. Multimorbidity in Stroke. *Stroke.* 2019; 50:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020376.
17. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459–1544.
18. González-Gómez F.J, Pérez-Torre P, DeFelipe R, Vera R, Matute C, Cruz-Culebras A, Álvarez-Velasco R, Masjuan J. Ictus en adultos jóvenes: incidencias, factores de riesgo, tratamiento y pronóstico. Elsevier España. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.05.008>
19. Gutiérrez- Zúñiga R, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Ictus isquémico. Infarto cerebral y accidente isquémico transitorio. *Medicine.* 2019; 12(70):4085-96.
20. Hankey GJ. *Stroke.* *Lancet.* 2017 Feb 11;389(10069):641-654.
21. Isabel C, Calvet D, Mas JL. Stroke prevention. *Presse Med.* 2016 Dec;45(12 Pt 2):e457-e471.
22. Jiménez Caballero PE, López Espuela F, Portilla Cuenca JC, Ramírez Moreno JM, Pedrera Zamorano JD, Casado Naranjo I. Charlson comorbidity index in ischemic stroke and intracerebral hemorrhage as predictor of mortality and

- functional outcome after 6 months. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22:e214–e218. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.014
23. Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health.* 2019 Feb 1; 29(1):182-189.
  24. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res.* 2017 Feb 3;120(3):514-526.
  25. Kisialiou A, et al. Risk factors and acute ischemic stroke subtypes. *J Neurol Sci* (2014). Disponible en: [http:// dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.014](http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.014)
  26. Liu M, Domen K, Chino N. Comorbidity measures for stroke outcome research: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997 Feb; 78(2):166-72.
  27. Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol.* 2014 Jun; 10(6):315-25.
  28. Meschia JF, Brott T. Ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2018 Jan;25(1):35-40.
  29. Montaner J, Álvarez-Sabin J. NIH Stroke Scale and its adaptation to Spanish. *Neurología* 2006; 21(4):192-202.
  30. O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic Stroke. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2017. Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):111-132.
  31. Palazón-Cabanes B, Gómez-Jara P, Martínez-Lerma EJ, Morales-Ortiz A, Leal-Hernández M, Abellán-Alemán J. Análisis de factores de riesgo cardiovascular: indicadores de calidad intrahospitalaria en ictus isquémico agudo. *Aten Fam.* 2017;24(4):150-155.
  32. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA.* 2015 Apr 14; 313(14):1451-62.
  33. Schmidt M, Jacobsen JB, Johnsen SP, Bøtker HE, Sørensen HT. Eighteen-year trends in stroke mortality and the prognostic influence of comorbidity. *Neurology.* 2014; 82:340–350.
  34. Shyam Prabhakaran, MD, MS<sup>1</sup>; Ilana Ruff, MD<sup>1</sup>; Richard A. Bernstein, MD, PhD<sup>1</sup> Acute Stroke Intervention A Systematic Review *JAMA.* 2015;313(14):1451-1462.
  35. Tejada Meza H, Lambea Gil A, Sancho Saldaña A, Navasa Melado J, Serrano Pon M, Sagarra Mur D, Marta Moreno J. 2019, Mayo. Importance of

comorbidities in patients with endovascular treatment for acute ischemic stroke and their association with mortality at three months. Comunicación presentada en: 5th European Stroke Organisation Conference, Milan, Italia.

36. Thiebaut AM, Gauberti M, Ali C, Martinez De Lizarrondo S, Vivien D, Yepes M, Roussel BD. The role of plasminogen activators in stroke treatment: fibrinolysis and beyond. *Lancet Neurol.* 2018
37. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W et al (2007). SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* Jan 27;369(9558):275-82.



## **ANEXO 1**<sup>8</sup>

### **Escala mRankin**

<b>VALORACIÓN</b>	<b>RESPUESTA</b>
<b>0. SIN SÍNTOMAS</b>	
<b>1. SIN INCAPACIDAD IMPORTANTE</b> (a pesar de los síntomas)	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales
<b>2. INCAPACIDAD LEVE</b>	Incapaz de llevar a cabo todas sus actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda
<b>3. INCAPACIDAD MODERADA</b>	Requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda
<b>4. INCAPACIDAD MODERADAMENTE SEVERA</b>	Incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda
<b>5. INCAPACIDAD SEVERA</b>	Confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes
<b>6. MUERTE</b>	

*Escala usada para evaluar la situación funcional **previa** al ictus y para valorar la situación funcional **posterior** al ictus. No aplicable para la fase aguda del ictus.*

## ANEXO 2 <sup>29</sup>

### Escala NIHSS

VALORACIÓN	PUNTUACIÓN
<b>1a. Estado de conciencia</b>	
	0. Alerta
	1. <i>Somnoliento</i> , responde a estímulos verbales: obedece
	2. <i>Estuporoso</i> , responde ante estímulos repetitivos o dolorosos, movilizándose
	3. <i>Coma, sin respuesta al dolor</i> (salvo reacciones reflejas: decorticación, descerebración)
<b>1b. Orientación</b>	
<b>Preguntar mes y edad</b>	
Sólo vale la respuesta inicial, no vale ayudar	0. Ambas respuestas correctas
Incapaces de hablar, intubado o disartria severa = 1	1. Una respuesta correcta
Afasia o <b>estuporoso</b> (no comprende) = 2	2. Ninguna respuesta correcta
<b>1c. Obediencia a órdenes sencillas-motoras</b>	
<b>“Abra y cierre los ojos, “abra y cierre la mano”</b>	
Puntuar bien si lo intenta, aunque no pueda por debilidad. Si no entiende hacer gestos para que lo imite	0. Ambas ordenes son correctas
	1. Una orden correcta
	2. Ninguna orden correcta
<b>2. Mirada conjugada</b>	
<b>Sólo mirada horizontal (voluntaria o reflejos oculo-cefálicos)</b>	
Si ceguera o afasia hacer ojos muñeca	0. Normal
Desviación se vence voluntariamente o de manera refleja, puntuar 1	1. Paresia parcial de la mirada
Si paresia par (III, IV, VI) periférica, puntuar 1	2. Paresia total o desviación forzada de la mirada conjugada
<b>3. Campos visuales</b>	
<b>Campos por confrontación, cuadrantes sup e infer.</b>	
Si ceguera de un ojo evaluar el otro	0. No alteración visual
Si ceguera total (cualquier causa), puntuar 3	1. Hemianopsia parcial, cuadrantanopsia
Si <b>extinción visual</b> , puntuar 1	2. Hemianopsia completa
Si <i>estupor-coma</i> , puntuar 2(*)	3. Ceguera total, hemianopsia homónima bilateral
<b>4. Paresia Facial</b>	
<b>Enseñar dientes-sonreír, mímica</b>	
	0. Movimiento normal y simétrico
Si alteración de conciencia o afásico usar mímica o estímulo doloroso	1. Borramiento surco nasolabial, mínima asimetría
	2. Paresia total o casi total de parte inferior de hemicara
	3. Parálisis completa hemicara (inferior y superior)

VALORACIÓN	PUNTUACIÓN
<b>5. Fuerza motora en extremidad superior</b>	<b>Extender brazo palmas hacia abajo (45° tumbado 90° sentado)</b>
Afásicos usar gestos. Explorar primero lado no parético. No valorar la fuerza de la mano Amputados: no puntuar. <i>Si afectación bilateral, puntuar los dos lados y sumar</i>	0. No claudica. Mantiene posición 10 segs 1. Claudica < de 10 seg. pero no contacta con la cama (MSI/MSD) 2. Algún esfuerzo contra gravedad, pero contacta con la cama (MSI/MSD) 3. No movimiento contra gravedad (MSI/MSD) 4. Ausencia total de movimiento (MSI/MSD)
<b>6. Fuerza motora en extremidad inferior</b>	<b>Pierna extendida mantenerla a 30°</b>
Afásicos usar gestos. Explorar primero lado no parético. Amputados, no puntuar. <i>Si afectación bilateral, puntuar los dos lados y sumar</i>	0. No claudica. Mantiene posición 5 segs 1. Claudica en menos de 5 segs, pero no contacta con la cama (MII/MID) 2. Algún esfuerzo contra gravedad, pero contacta con la cama (MII/MID) 3. No movimiento contra gravedad (MII/MID) 4. Ausencia total de movimiento (MII/MID)
<b>7. Ataxia de EE</b>	
Solo puntuar si es desproporcionada a la debilidad. Si plejía o <b>no comprende</b> puntuar 0. Asegurar buen campo visual. Si ciego, tocar nariz con brazo extendido	0. Sin disimetría 1. Presente en 1 extremidad 2. Presente en 2 extremidades
<b>8. Sensibilidad</b>	<b>Cara, brazo, tronco, abdomen y pierna (no mano ni pie)</b>
Si <b>coma</b> (1a) o si alteración bilateral, puntuar 2 <i>Si estupor, puntuar 1(*)</i>	0. Normal 1. Leve-moderada hipoestesia (nota que se le toca) 2. Grave o total (no nota que se le toca)
<b>9. Lenguaje</b>	<b>Hacer leer, nombrar y describir viñetas</b>
Describir imagen, nombrar figuras, leer palabras... Si esta en <b>coma profundo</b> -1a puntuar 3 Si mudo previo o intubado, hacer escribir. NIH indica: si estupor, elegir <3: <i>puntuar 2(*)</i>	0. Normal sin afasia 1. Afasia leve/moderada 2. Afasia severa: imposible entenderse con interlocutor 3. Afasia global /mudo/comprensión nula
<b>10. Disartria</b>	<b>Repetir palabras</b>
Valorar articulación de la palabra (incluso para fasia o jergafasia). Si afasia 3, puntuar disartria 2. Intubados o coma, no puntuar	0. Normal 1. Leve o moderada (se entiende con dificultad) 2. Disartria severa o anartria/mudo
<b>11. Extinción y Negligencia-Inatención</b>	<b>Modalidades: Visual, táctil, auditiva, espacio, corporal</b>
Si coma, puntuar 2. Valorar anosognosia como negligencia Si afasia y atiende ambos lados, puntuar: 0 <i>Si afasia comprensión, puntuar 1(*)</i> <i>Si estupor, puntuar 1(*)</i>	0. Sin alteraciones 1. Inatención o extinción en una modalidad 2. Hemi-inatención o negligencia o extinción en más de 1 modalidad
<b>PUNTUACIÓN TOTAL NIHSS</b>	<b>0-42 puntos</b>

## **ANEXO 3** <sup>13</sup>

### **ASPECTS**

#### **Principios de interpretación:**

- **El análisis se realiza sobre dos cortes axiales de la TAC**
  - El primero a nivel del tálamo y ganglios de la base (plano A).
  - El segundo adyacente al borde superior de los ganglios de la base, sin que se visualicen los mismos.(plano B).
  
- **En los dos planos, el territorio de la arteria cerebral media se divide en 10 regiones, valorando cada una en 1 punto.**
  - M1 : región cortical anterior de la ACM
  - M2 : región cortical lateral al ribete insular.
  - M3 : región cortical posterior de la ACM
  - M4, M5, M6 : región cortical anterior, lateral y posterior de la ACM, aproximadamente 2 cm por encima de M1, M2, M3, respectivamente. (Plano B)
  - M7 : Nucleo lenticular
  - M8 : Núcleo caudado
  - M9 : cápsula interna
  - M10: ribete insular
  
- Se sustrae un punto por cada región donde se aprecia un cambios isquémico precoz ( Hipoatenuación o efecto de masa local)
- Una puntuación del ASPECTS inferior o igual a 7 se asocia a una morbimortalidad elevada y mala recuperación funcional.
- Una puntuación ASPECTS de 10 significa que el TAC es normal.
- Una puntuación de 0 implica una afectación difusa de todo el territorio de la ACM
- El riesgo de hemorragia intracerebral siguiendo la terapia trombolítica es mayor si la puntuación es igual o menor de 7.

## **ANEXO 4** <sup>10, 11</sup>

### **Escala de comorbilidad de Charlson**

<b>Comorbilidad</b>	<b>Puntuación</b>
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Afección hepática benigna	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afección orgánica	2
Cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Metástasis	6
SIDA	6