

MORTALIDAD A UN MES DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO TRATADO CON TERAPIA DE REPERFUSIÓN

ONE MONTH MORTALITY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE
TREATED WITH REPERFUSION THERAPY



TRABAJO FIN DE GRADO

Facultad de Medicina Unizar

Guillermo Yagüe Abián

TUTOR: Dr. Herbert Tejada Meza; CO-TUTOR: Dr. Javier Marta Moreno

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
PALABRAS CLAVE.	3
KEYWORDS.	3
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS	6
DISCUSIÓN	11
CONCLUSIONES.....	29
LIMITACIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

El ictus es una de las urgencias de mayor prevalencia en el mundo moderno y su etiología isquémica supone el 70-80% de los casos. La prevalencia de los distintos factores de riesgo y las estrategias de atención varían según la región a estudio, siendo interesante conocer epidemiología y características específicas de muestras locales.

El presente trabajo busca describir las características de la mortalidad precoz del ictus isquémico agudo tratado mediante terapias de reperfusión en el Hospital Universitario Miguel Servet durante el periodo 2013-2019.

MÉTODOS

Se realiza un estudio de cohortes retrospectivas a partir de todos los pacientes con ictus isquémico agudo pertenecientes al área sanitaria del Hospital Universitario Miguel Servet que recibieron terapia de reperfusión (2013-2019) y fallecieron en los 30 primeros días tras el evento índice. Se describen características basales, causas de muerte, tiempo hasta el deceso y si existen variables asociadas a este.

RESULTADOS

En el periodo de estudio, 63 pacientes cumplieron nuestros criterios de inclusión. Con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 9%, la media de edad de los sujetos a estudio fue de 80,5 años (DT= $\pm 10,2$). El factor de riesgo más representado fue la hipertensión arterial, 48 (76,2%). La etiología y tipo de ictus más prevalentes fueron los ictus cardioembólicos 30 (47,6%) y los infartos totales de circulación anterior 46 (73%), respectivamente. La mediana del NIHSS fue de 18 (RIQ=14-23). El tratamiento más administrado fue la fibrinólisis intravenosa aislada (FI), 40 (63,5%) y la causa de muerte más frecuente tras la desconocida 18 (28,6%) fue la transformación hemorrágica 17 (27%). Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad a 8-30 días con las infecciones ($p=0,021$)(Odds ratio [OR]=9; 95% IC 1,4-58,4) y la causa desconocida ($p=0,004$)(OR=14,4; 95% IC 2,3-89,9).

CONCLUSIONES

La mortalidad del ictus isquémico agudo a 30 días en nuestra muestra se encuentra dentro de lo esperable según recomendaciones nacionales. El desarrollo de infecciones y los ictus de causa desconocida parecen ser los mayores responsables de la mortalidad en los días 8-30, franja temporal en la que más frecuentemente fallecen nuestros sujetos. Sin embargo, sería recomendable llevar a cabo más estudios sobre este tipo concreto de mortalidad.

ABSTRACT

Strokes are one of the most prevalent medical urgencies around the world (approximately 15 million cases per year). Its most common ethiology is ischemic, occupying 70-80% of the cases. Prevalence of different risk factors and medical attention strategies vary among regions. Thus, it would be interesting to acknowledge the epidemiology and specific characteristics of different local samples.

The purpose of this work is to describe one-month mortality (defined as early mortality) in acute ischemic stroke treated with reperfusion therapy in Hospital Universitario Miguel Servet and to determine if some tendency change has occurred during the years in which this study develops (2013-2019).

METHODS

A systematic, observational and retrospective review of the patients within Hospital Universitario Miguel Servet's area of influence who suffered an acute ischemic stroke and received reperfusion therapy dying in the following 30 days is performed (2013-2019). Following this, we describe basal characteristics, main death causes, time to death and related variables of the studied individuals.

OUTCOMES

A total of 63 patients match our criteria and are studied. Mortality rate was approximately 9% with an average age of 80,5 years old ($\pm 10,2$). Most represented risk factor was hypertension, 48 (76,2%). Most common types of stroke were cardioembolic 30 (47,6%) and total anterior circulation infarction 46 (73%). Median NIHSS was 18 (14-23). The most administrated treatment was isolated intravenous fibrinolysis 40 (63,5%) and the most frequent death causes

were unknown 18 (28,6%) and hemorrhagic transformation 17 (27%). Statistically significance is achieved between 8-30 day mortality and infections ($p=0,021$) (Odds ratio [OR]=9; 95% IC 1,4-58,4) and unknown cause ($p=0,004$) (OR=14,4; 95% IC 2,3-89,9).

CONCLUSIONS

Early mortality in our sample matches the value following national recommendations. It tends to exceed the first week after the index event, being infections and unknown stroke the most influent variables in 8-30 day mortality. However, we suggest that performing more studies about ischemic stroke's early mortality could be useful in the near future.

PALABRAS CLAVE: Terapia del ictus agudo, ictus isquémico, mortalidad, trombolisis, España, Trombectomía, Accidente cerebrovascular.

KEYWORDS: Acute stroke therapy, Ischemic stroke, Mortality, Thrombolysis, Spain, Thrombectomy, Cerebrovascular accident.

INTRODUCCIÓN

El ictus o accidente cerebro-vascular (ACV) es una de las urgencias médicas de mayor prevalencia en el mundo moderno (unos 15 millones de casos al año)(1) siendo su etiología isquémica la que supone el 70-80% de los casos(2). Esta variante isquémica constituye por sí misma la primera causa de discapacidad a nivel mundial y se encuentra entre las causas líderes en mortalidad en términos de enfermedad aguda(3).

El 25% de los pacientes con ACV isquémico sufre un empeoramiento clínico precoz tras el evento agudo y el 8-20% fallece durante el primer mes(2). Respecto a los fallecidos, durante la primera semana la mortalidad suele obedecer a causas neurológicas mientras que conforme nos alejamos del proceso agudo van apareciendo complicaciones que se van disgregando de lo puramente neurológico(2).

A nivel europeo se han objetivado, históricamente y como para la mayoría de patologías, diferencias estadísticas según el país que se quiera estudiar(4). Hasta ahora, los análisis sobre mortalidad a nivel nacional hasta años

coincidentes con los del inicio de la muestra de este trabajo reflejan que los afectados son mayoritariamente personas de edad avanzada, con diferencias entre ambos sexos. Para datos de 2011, la mortalidad por edad para varones nos indica que uno de cada dos fallecidos tenía una edad menor a 75 años mientras que en el grupo de mujeres la relación se reduce a una fallecida menor de 75 años de cada diez. Aun así, la media de edad de los fallecidos se ha desarrollado al alza en ambos grupos (de 74 a 80 en varones y de 78 a 85 en mujeres, en 1980 y 2011, respectivamente)(4). A su vez, datos publicados por la OMS pronosticaban un aumento de la incidencia de ACV del 27% entre los años 2000 y 2025(4). Si atendemos al desarrollo paralelo de ambas tendencias, obtenemos un más que probable aumento futuro de la necesidad de recursos destinados a esta patología con la consecuente repercusión socioeconómica que ello conlleva.

Con este trabajo se pretende describir la mortalidad precoz (definida como la que acontece en los 30 días siguientes al evento agudo que motiva el ingreso)(5) del ictus isquémico agudo sometido a tratamiento de reperusión en una muestra proporcionada desde el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (centro de referencia para el tratamiento del ictus a nivel autonómico, siendo el hospital que más territorio comunitario comprende y habiendo obtenido en 2020 el título de centro certificado en la atención de esta patología por parte de la European Stroke Organisation [ESO]) que engloba a todos aquellos pacientes de su área de salud sometidos a tratamiento de reperusión como consecuencia de esta patología a lo largo de siete años (2013-2019). Una vez obtenidos y analizados los datos en un primer tiempo, se pretende describir la existencia o no de cambios en la tendencia de esta mortalidad precoz en nuestra muestra teniendo en cuenta las mejoras y cambios de paradigma en el tratamiento implementados por el hospital durante el periodo a estudio. Estas mejoras se resumen en la disminución de los tiempos de atención al paciente, la implantación de la trombectomía mecánica y la implementación de la Guardia Neurovascular Aragón.

Sintetizando, este trabajo pretende precisar tanto las características de la mortalidad precoz del ictus isquémico tratado con medidas de reperusión en el Hospital Universitario Miguel Servet como sus causas para poder elaborar

hipótesis y estrategias que nos permitan anticiparnos a ellas de cara al futuro próximo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo consiste en un estudio monocéntrico y observacional de tipo cohortes retrospectivo que parte de una muestra de pacientes conocida y proporcionada por el servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. La muestra sobre la que se trabaja (N=705) corresponde al total de pacientes del área de salud del hospital que sufrieron un ictus isquémico agudo y recibieron tratamiento de reperfusión (definido como fibrinólisis intravenosa [FI] y/o trombectomía mecánica [TM]) en este centro entre enero de 2013 y diciembre de 2019. De estos pacientes, se seleccionaron aquellos que fallecieron en el periodo de un mes tras el evento inicial. Se ha categorizado como precoz el fallecimiento acontecido en este periodo(5) y se han admitido pacientes de todas las edades y sexos que cumplieran las condiciones previamente descritas, excluyendo aquellos casos en los que el fallecimiento excediera el mes establecido como criterio de inclusión.

La herramienta utilizada para la recogida de datos fue la Historia Clínica Electrónica de cada paciente, obteniendo de cada uno de ellos las siguientes variables: Variables demográficas, causa de la muerte, factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hábito enólico, enfermedad coronaria previa, enfermedad vascular periférica previa, dislipemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, fibrilación auricular e ictus previo), puntuación en el *Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS)*, lado afecto, tipo de ictus isquémico según las clasificaciones de la *Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)* y *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*, puntuación en la escala NIHSS al ingreso, escala de Rankin modificada previa (mRS) y tipo de tratamiento de reperfusión recibido (fibrinólisis intravenosa y/o trombectomía mecánica).

En este estudio se realiza un análisis descriptivo en el que las variables cualitativas se presentan mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría mientras que para las variables cuantitativas se han utilizan medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión

(desviación estándar o rango intercuartílico [RIQ]) en función de si mostraban o no una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S).

Para el análisis inferencial, usamos las siguientes pruebas de contraste de hipótesis: chi al cuadrado para comparar proporciones cuando ambas fueran cualitativas y la t de Student o ANOVA para comparar medias, cuando una de ellas fuese cuantitativa (test de la U de Mann-Whitney o el de Kruskal-Wallis si no siguiesen una distribución normal).

El diseño de gráficas se ha realizado con el programa Microsoft Excel en su versión de 2013 y el análisis estadístico con el programa IBM SPSS Statistics v20. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética local en abril de 2021.

RESULTADOS

Durante el periodo en el que se desarrolla el estudio (enero 2013-diciembre 2019) ingresaron en el Hospital Universitario Miguel Servet con el diagnóstico de ictus isquémico agudo y recibieron terapia de reperusión un total de 705 pacientes del área de salud del hospital (N=705). De esta muestra se seleccionaron aquellos que fallecieron durante los 3 meses siguientes. Tras esta primera selección se obtuvo un total de 83 pacientes. De estos, se seleccionaron aquellos que presentaron una mortalidad precoz (definida para este trabajo como la que acontece durante los primeros 30 días tras el evento agudo)(5), excluyendo a los pacientes cuya mortalidad excedía este tiempo y/o cuyos datos

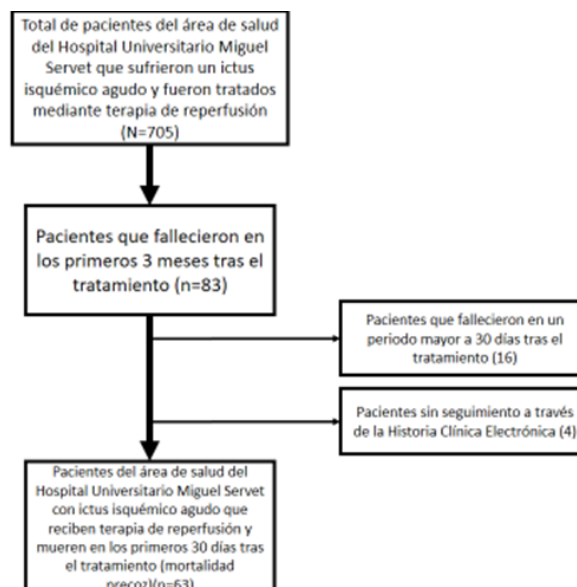


Fig. 1

quedaban fuera de la base del hospital por falta de seguimiento. Como resultado, 63 pacientes cumplieron nuestros criterios de inclusión y fueron estudiados (Figura 1).

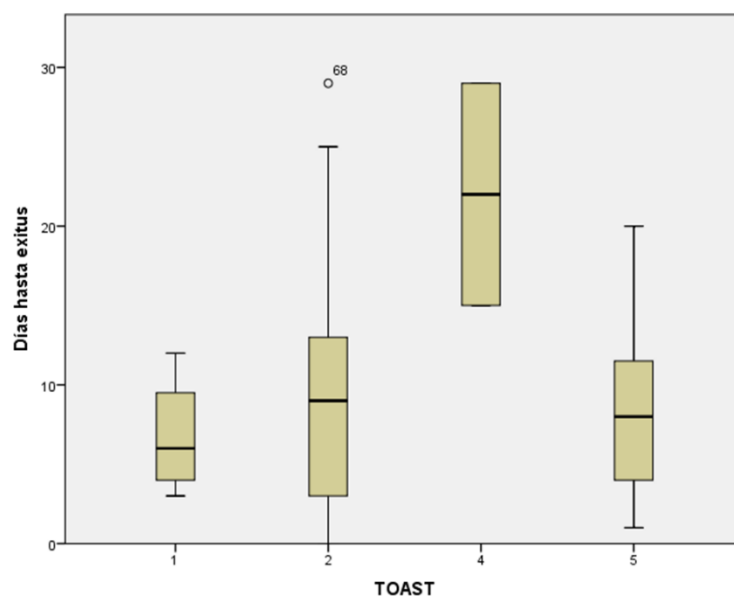
Las características basales de la población muestral de este trabajo se recogen en la tabla 1. La media de edad de los pacientes fue de 80,5 años (Desviación típica [DT] = $\pm 3,9$), siendo algo más de la mitad de los pacientes, 39 (61,9%), población mayor de 80 años. El factor de riesgo más prevalente fue la hipertensión arterial 48 (76,2%), seguida de la fibrilación auricular 26 (41,3%). Según la clasificación TOAST, la etiología más prevalente en nuestra muestra después de los ictus cardioembólicos 30 (47,6%), fue la indeterminada 27 (42,9%). Valorando el tipo de ictus isquémico de cada paciente en base a la clasificación OCSF encontramos que los ictus completos de circulación anterior (TACI) suponen la gran mayoría de los ictus estudiados 46 (73%), seguidos por

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	
Edad, años (\pmDT)	80,5 (10,2)
>80 (%)	39(61,9)
Sexo masculino (%)	30(47,6)
Factores de riesgo vascular (%)	
Tabaquismo	5(7,9)
Consumo alcohol	1(1,6)
Hipertensión	48(76,2)
Dislipidemia	18(28,6)
Diabetes mellitus	19(30,2)
Enfermedad vascular periférica	5(7,9)
Enfermedad coronaria previa	18(28,6)
Fibrilación auricular	26(41,3)
Ictus previo	15(23,8)
Etiología del ictus (TOAST) (%)	
TOAST 1: Aterosclerosis de gran vaso	4(6,3)
TOAST 2: Cardioembólico	30(47,6)
TOAST 3: Pequeño vaso	0
TOAST 4: Otras causas	2(3,2)
TOAST 5: Indeterminado	27(42,9)
Tipo de ictus (clasificación OCSF) (%)	
TACI	46(73,0)
PACI	13(20,6)
LACI	0
POCI	4(6,3)
NIHSS (RIQ)	18(14-23)
NIHSS >15 (%)	47(74,6)
Técnica realizada (%)	
Fibrinólisis intravenosa aislada	40(63,5)
Trombectomía mecánica aislada	11(17,5)
Ambas técnicas	12(19)
Causas de la muerte (%)	
Transformación hemorrágica	17(27)
Infección (todas las etiologías)	12(19)
Infección Respiratoria	11 (17,5)
Infección Urinaria	1(1,6)
Causa cardíaca	4(6,3)
Ictus isquémico	6(9,5)
Otras causas	6(9,5)
Desconocida	18(28,6)
*DT=Desviación típica	

los ictus de circulación anterior parciales (PACI) 13 (20,6) de tal forma que entre ambos engloban la amplia mayoría de la muestra. La mediana de puntuación en la escala NIHSS fue de 18, representando los NIHSS iguales o mayores de 15 un total de 47 (74,6%). La mayoría de las técnicas de reperfusión realizadas sobre estos pacientes fueron la fibrinólisis intravenosa aislada 40 (63,5%). La causa de muerte conocida más frecuente entre nuestros pacientes fue la transformación hemorrágica 17(27).

Los días hasta la muerte según la etiología del ictus quedan recogidos y representados en la tabla 2 y figura 2, respectivamente. Para los ictus cuya etiología corresponde a la aterosclerosis de gran vaso la media de días hasta la muerte es de 6,7 días ($\pm 3,9$), para los cardioembólicos 9,6 días ($\pm 7,1$), para los generados por otras causas 22 días ($\pm 9,9$) y para los de causa indeterminada 8,3 días ($\pm 5,4$). En nuestros sujetos, la única etiología del ictus que refleja asociación estadísticamente significativa con un mayor tiempo desde el evento agudo hasta el fallecimiento del paciente son los ictus por otras causas (TOAST 4).

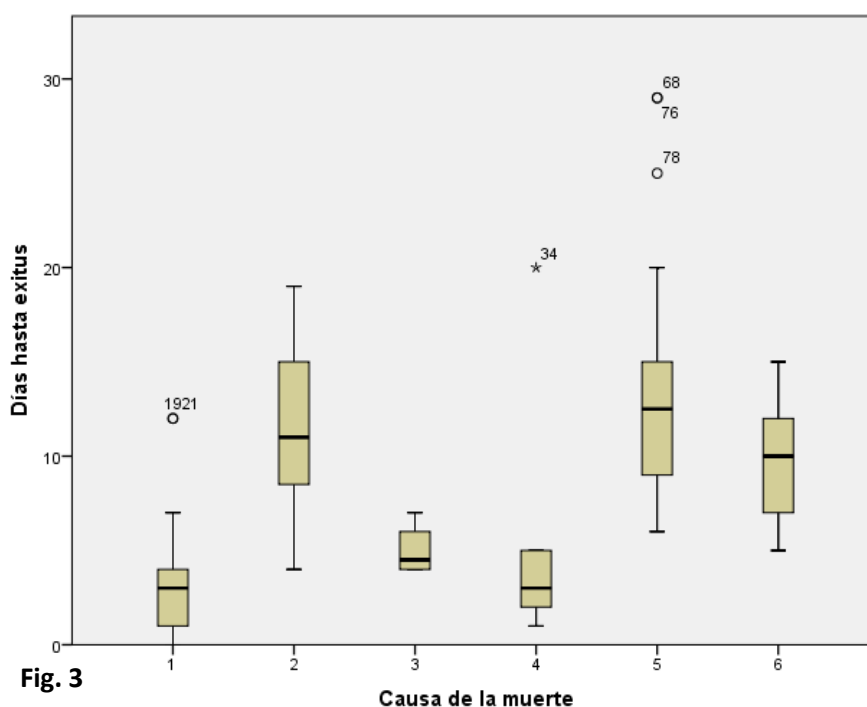
<i>Etiología del ictus</i>	<i>n(±DT)</i>
TOAST 1: Aterosclerosis de gran vaso	6,7(3,9)
TOAST 2: Cardioembólico	9,6(7,1)
TOAST 4: Otras causas	22(9,9)
TOAST 5: Indeterminado	8,3(5,4)
*DT=Desviación típica	



*TOAST 1= Aterosclerosis; TOAST 2= Cardioembólico; TOAST 4= Otras causas; TOAST 5= Indeterminado

Los días hasta la muerte del paciente según la causa del fallecimiento se recogen y representan en la tabla 3 y figura 3, respectivamente. La media de días hasta el fallecimiento obtenida para la transformación hemorrágica es de 4,2 días ($\pm 3,7$), para las infecciones de 11,7 días ($\pm 4,7$), para la causa cardíaca 5 días ($\pm 1,4$), para la causa desconocida 14,2 días ($\pm 7,1$) y para otras causas 7 días (± 4).

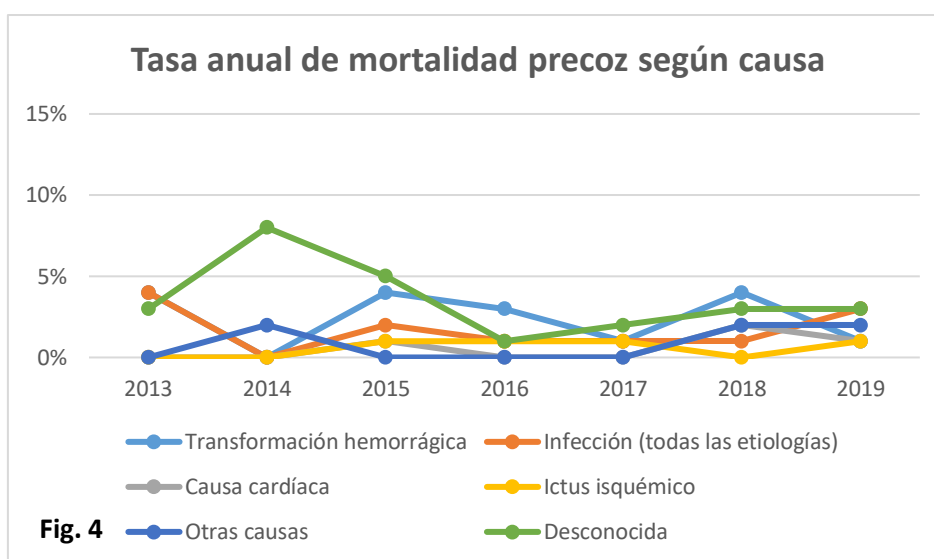
TABLA 3: Días hasta la muerte según su causa	
Días hasta la muerte según causa de la muerte	n(\pmDT)
Transformación hemorrágica	4,2(3,7)
Infección	11,7(4,7)
Ictus isquémico	5,7(7,1)
Causa cardíaca	5(1,4)
Causa desconocida	14,2(7,1)
Otras causas	7(4)
*DT=Desviación típica	



*1= Transformación hemorrágica; 2= Infecciones; 3= Ictus isquémico; 4= Causa cardíaca; 5= Causa desconocida; 6= Otras

La tasa de mortalidad precoz por año se recoge en la tabla 4 y en la figura 4 se ve representada según su causa. Para datos de 2013 obtenemos un total de 8 fallecimientos (Tasa de mortalidad anual=11%), para 2014 6(10), para 2015 11(13), para 2016 6(7), para 2017 8(6), para 2018 13(11) y para 2019 17(12).

Tasa de mortalidad precoz por año	n(%)
2013	8(11)
2014	6(10)
2015	11(13)
2016	6(7)
2017	8(6)
2018	13(11)
2019	17(12)



En la tabla 5 se recogen los días hasta la muerte por año. Para 2013 encontramos una mediana de mortalidad de 10 días (Rango intercuartílico [RIQ]=2,25-17), para 2014 10 días (8-19), para 2015 8,5 días (3,25-11,25), para 2016 4 días (3-13), para 2017 10 días (3,5-16,5), para 2018 5 días (3-10) y para 2019 9,5 días (3,5-14,25).

Días hasta la muerte por año	mediana (RIQ)
2013	10(2,25-17)
2014	10(8-19)
2015	8,5(3,25-11,25)
2016	4(3-13)
2017	10(3,5-16,5)
2018	5(3-10)
2019	9,5(3,5-14,25)
*RIQ=Rango intercuartílico	

De acuerdo al análisis multivariante de las variables que mostraron relación estadísticamente significativa con la mortalidad precoz (tabla 6), se observa que para la mortalidad acontecida a partir del octavo día tras el evento índice las causas de muerte que alcanzan esta significancia estadística son las infecciones ($p=0,021$) (Odds ratio [OR]=9; 95% IC 1,4-58,4) y la causa desconocida ($p=0,04$) (OR=14,4; 95% IC 2,3-89,9).

TABLA 6: ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS CON MORTALIDAD ENTRE LOS DÍAS 8 - 30

Causas de muerte	Muerte ≥ 8 días n(%)	Sig.	OR	I. C. 95% para EXP (B)
Transformación hemorrágica	2(14,3)	0,203	0,3	0,5 - 1,9
Infecciones	10(83,3)	0,021	9	1,4 - 58,4
Causa desconocida	16(88,9)	0,004	14,4	2,3 - 89,9
*OR=Odds ratio				

DISCUSIÓN

El ictus isquémico es por definición aquel que ocurre como consecuencia del aporte insuficiente de sangre al sistema nervioso central (SNC) cuyos síntomas se extienden más allá de las 24 horas de duración(2).

Si la isquemia es de corta evolución o se debe a una oclusión incompleta, existe la posibilidad de que el parénquima cerebral subsidiario al vaso afecto se encuentre en un estado de penumbra, es decir, que sea potencialmente recuperable(2). Cuando el tejido afecto es irrecuperable, se genera un déficit en grado variable de la función neurológica que, en dependencia del territorio afectado, puede ser más o menos invalidante de cara a la vida del paciente, pudiendo incluso poner en peligro la misma. Esto significa que las consecuencias de esta patología son altamente relevantes y potencialmente mortales de tal forma que una aproximación diagnóstica y terapéutica con la mayor brevedad posible es esencial, ya que los tiempos de atención influyen en el pronóstico(2).

De acuerdo a los datos recogidos para este trabajo y de cara al tratamiento nos centraremos únicamente en aquel que es específico del ictus isquémico agudo, la terapia de reperusión. Presenta dos modalidades que si bien son distintas en cuanto a mecanismo terapéutico, no son excluyentes y pueden aplicarse de

forma sinérgica si el paciente cumple una serie de condiciones específicas. Las técnicas a las que nos referimos son las destinadas a restablecer el flujo sanguíneo del área afectada: la fibrinólisis intravenosa (FI) y la trombectomía mecánica (TM)(2).

De manera global el ictus isquémico supone una carga variable según el país a estudio(6). Con diferencias en cuanto a prognosis, prevalencia de factores de riesgo y estrategias de tratamiento, el conocimiento sobre la enfermedad desde el punto de vista demográfico será esencial de cara a la elaboración de estrategias regionales de prevención y actuación para mejorar los datos locales.

Krishnamurthi et al(6) publica en 2013 un meta-análisis basado en la “*Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study*” (GBD 2010) sobre la carga del primer evento de ictus isquémico a nivel mundial (siendo el primer estudio que recoge estos datos), relatando que de manera global esta carga ha ido aumentando en el periodo comprendido entre 1990 y 2010 en términos de valor absoluto de incidencia (aumento del 37%) y mortalidad (aumento del 21%)(6). Sin embargo, durante las últimas dos décadas previas al estudio, en los países desarrollados como es nuestro caso se observa un descenso de la incidencia (13%) (95% IC 6-18) y mortalidad (37%) (95% IC 19-39)(6). La discrepancia de los datos según el país a estudio apoya la utilidad del enfoque demográfico regional del ictus.

En cuanto a datos nacionales, Cayuela et al.(7) publica en 2019 un estudio sobre pacientes del territorio español en el que analiza las tendencias de mortalidad absoluta por enfermedad cerebrovascular según comunidad autónoma y sexo entre 1980 y 2016 gracias a datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). En este estudio se refleja un descenso en el número de defunciones tanto en hombres como en mujeres (de 20.204 a 11.556 y de 27.171 a 15.566, respectivamente) que de manera conjunta supone un descenso en la mortalidad del 43%(7). Si recordamos, la media de edad de los fallecidos se ha desarrollado al alza en ambos grupos (de 74 a 80 en varones y de 78 a 85 en mujeres, en 1980 y 2011, respectivamente)(4). Hablando de Aragón, el estudio nos muestra que las tasas de mortalidad se mantienen en un descenso estable (sin divergencias) tanto en hombres como mujeres, manteniendo tendencias paralelas en ambos sexos(7).

En España, aunque las enfermedades cerebrovasculares son un importante problema de salud pública, existen pocos estudios locales que reflejen datos sobre su mortalidad precoz y es difícil encontrar alguno que diferencie los datos según el tipo de ictus, lo que se traduce en una clara falta de información disponible respecto a la mortalidad del ictus isquémico en sí. Esto nos obliga a utilizar otros estudios que reflejen los datos del ictus isquémico particularmente, como es el caso del ya comentado estudio de Krishnamurthi et al(6), el cual arroja datos específicos sobre la incidencia y mortalidad del ictus isquémico en España en los años 1990 y 2010. En 1990 en España el ictus isquémico tuvo una incidencia de 125,53 casos por cada 100.000 habitantes-año y una tasa de mortalidad de 55,47 fallecidos por cada 100.000 habitantes-año mientras que en 2010 los datos para la incidencia y mortalidad fueron de 101,20 casos por cada 100.000 habitantes-año y 23,33 fallecidos por cada 100.000 habitantes-año, respectivamente(6). Esta diferencia supone un descenso de aproximadamente el 20% en la incidencia y del 60% en la mortalidad de los pacientes españoles que sufrieron un ictus isquémico durante esa franja temporal. El advenimiento de nuevos procesos diagnósticos y técnicas de reperfusión, así como el desarrollo de unidades especializadas de ictus y la mejora de los tiempos de atención parecen ser los responsables de este cambio de paradigma.

En nuestro estudio, encontramos una media de edad de los pacientes en el momento del fallecimiento de 80,5 años. Siendo el grupo etario de mayores de 80 años el grupo predominante con 39 pacientes que suponen el 61,9% de la muestra. En cuanto al sexo de los pacientes encontramos que la representación masculina ocupa el 47,6% de la muestra con 30 pacientes. Ambas observaciones coinciden con las franjas de edad y reparto por género de los pacientes de estudios previos(6).

De acuerdo a la literatura disponible, existen numerosos factores de riesgo relacionados con el desarrollo del ictus, pudiendo clasificarlos en modificables, potencialmente modificables y no modificables(2).

En cuanto a los factores de riesgo modificables, la hipertensión arterial (HTA) es el más importante(2). La HTA se relaciona a su vez con déficits cognitivos y demencia(8). A diferencia de la ya establecida relación entre HTA y el riesgo de ictus, la relación entre la tensión arterial (TA) al ingreso en el ictus isquémico y

el pronóstico del paciente se mantiene controvertida(9). Algunos estudios defienden peores resultados en los pacientes con HTA durante la fase aguda, la mayoría defienden la no asociación y otros defienden una asociación en forma de U(9). Existen muy pocos estudios en los que se evalúe el valor pronóstico de la TA comparando grupos de pacientes HTA con pacientes sin historia de HTA, lo cual supone una limitación para la interpretación de sus resultados(9).

En nuestra muestra el número de pacientes fallecidos que sufría de HTA es de 48, representando el 76,2% de la muestra y, por tanto, consolidándose como factor de riesgo más prevalente dentro de la población a estudio coincidiendo con los datos arrojados por la literatura disponible(2). La naturaleza de esta relación ha sido poco estudiada y existe mucha discordancia entre los estudios disponibles.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más prevalente en el mundo y esta prevalencia aumenta con la edad presentando grandes variaciones según edad y sexo (1% en pacientes de 60 años, 18% en pacientes >85 años)(8). Conforman la causa líder de ictus en pacientes de edad avanzada y se relaciona con ictus isquémicos en los que la cantidad de parénquima afecto es mayor, lo que supone mayores tasas de mortalidad(2). Los pacientes con FA presentan un riesgo de sufrir ictus isquémico de entre 4 y 5 veces superior al de la población con ritmo sinusal basal(10). En términos absolutos, del total de ictus isquémicos una media del 10% son derivados de una FA(10). La gravedad en estos pacientes es tres o cuatro veces superior comparada con la de los pacientes en ritmo sinusal(10). En consecuencia, la estancia hospitalaria será más larga y los costes socioeconómicos asociados, mayores. En términos de mortalidad a un año, estudios muestran un riesgo de muerte de aproximadamente el doble respecto a los ictus isquémicos no causados por FA(10).

En nuestro estudio observamos la presencia de FA en 26 pacientes fallecidos, es decir, en el 41,3% de nuestra muestra. Estos datos reflejan que la FA es el segundo factor de riesgo más prevalente del estudio. Estos datos no coinciden con la media del 10% de ictus isquémicos asociables a FA documentada que arroja la literatura(10). Estas diferencias pueden explicarse a partir de las muestras sobre las que se trabaja. Mientras que el estudio de la mortalidad de los ictus relacionados con FA tiende a hacerse con muestras amplias en las que

se recogen pacientes fallecidos y no fallecidos por el ictus isquémico, nuestra muestra recoge únicamente pacientes fallecidos. Esto significa que, al haber una relación entre la gravedad y pronóstico del ictus y la FA, es de esperar una mayor representación de la misma en nuestros sujetos. En cuanto al análisis inferencial de la relación entre la FA y la mortalidad precoz del ictus en nuestros sujetos a estudio, no podemos establecer una relación estadísticamente significativa entre ambas variables. El corto periodo de seguimiento y la falta de grupo comparativo podría explicarlo.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad altamente prevalente en el mundo moderno con una población diabética de alrededor de 415 millones de pacientes en 2015 con estimaciones sobre unos 642 millones para 2040(11). Puede afectar a todos los órganos del cuerpo de forma directa (por la hiperglucemia) o indirecta (por problemas derivados como la HTA, dislipemia u obesidad) por lo que ha sido relacionada con el aumento de la mortalidad por todas las causas(12). A su vez, es un factor independiente de riesgo cardiovascular ampliamente conocido. Esto conduce a tasas de eventos cardiovasculares superiores respecto a población general, entre los que se encuentra el ictus(2). Padecer DM predispone al desarrollo de enfermedad vascular cerebral y puede causar infartos lacunares(8). Estudios demuestran la relación de esta patología con un riesgo aumentado de ictus isquémico (odds ratio [OR] 1,33; 95% CI 1,18-1,5), encontrando como causa desencadenante del mismo la DM en un 20-33% del total(11). Lei et al. demostraron en un estudio una mayor mortalidad del ictus isquémico a 3 y 12 meses vista en función del rango de hemoglobina glicosilada (HbA1c). En este estudio se refleja un aumento de la mortalidad en los pacientes conforme el valor de HbA1C iba aumentando ($p=0,047$) tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos(12).

En nuestra muestra, el número de pacientes diabéticos asciende a 19, representando el 30,2% de los pacientes fallecidos. Estos valores entran en el rango esperable de prevalencia acuerdo a la literatura disponible(11).

La dislipemia (DLP) es otro factor de riesgo cardiovascular ampliamente conocido que suele estar presente en aproximadamente el 20-25% de los ictus(13). A pesar de su prevalencia, la asociación entre ictus e hipercolesterolemia no está del todo clara(8). Muchos estudios indican que un

nivel de colesterol sérico total (CT) superior a los 7 mmol/L se asocia con un riesgo incrementado de ictus isquémico(8). Otros estudios reflejan que hipercolesterolemia está relacionada con la aterosclerosis carotídea, escenario en el que el colesterol HDL (HDLc) se encuentra relacionado de manera inversamente proporcional con el riesgo de ictus isquémico(14). Por el contrario, en población sin DLP, el parámetro que más se relaciona con un aumento del riesgo de ictus isquémico es el colesterol-LDL (LDLc)(14). Los triglicéridos elevados como parámetro aislado incrementan en un 10% el riesgo de ictus(14). Kim et al.(15) demostraron en su estudio un aumento de la mortalidad del ictus isquémico de manera significativa en los pacientes que presentaban DLP en base al CT (1,11; 95% CI 1,08-1,14)(15).

Nuestros datos arrojan una prevalencia de dislipemia (DLP) del 28,6% en la población fallecida por ictus isquémico, correspondiéndose este porcentaje con un total de 18 pacientes y encontrándose de acuerdo con la literatura disponible(13). Hasta el estudio de Kim et al. muy pocos estudios habían evaluado la variabilidad de los parámetros lipídicos como determinantes en la aparición de eventos cardiovasculares y su mortalidad. Además, estos estudios habrían sido basados en muestras no demasiado amplias y muy restrictivas en cuanto a sus criterios de inclusión, generando con ello una interpretación dificultosa de sus resultados(15).

La patología coronaria puede preceder e incrementar el riesgo de enfermedad cerebrovascular, asociándose a mayor gravedad y costes sociosanitarios(16,17). Sin embargo, la falta de consenso en la definición de patología coronaria previa respecto al ictus isquémico hace difícil la compilación de datos sobre su prevalencia. Naderi et al.(18) publicaron un estudio enfocado a la evaluación de la incidencia y factores de riesgo de evento cerebrovascular (definido como ictus isquémico, hemorrágico y accidente isquémico transitorio) en pacientes que habían sido hospitalizados tras haber sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM). En este grupo de pacientes se objetiva de manera significativa un aumento del riesgo de ictus isquémico, especialmente en el grupo etario de >65 años (OR=1.62; 95% CI, 1,56-1,88)(18).

Otro estudio centrado únicamente en el ictus isquémico llevado a cabo por Lichtman et al.(17) evaluó diferentes bases de datos hospitalarias con el objetivo

de establecer la tasa de ictus isquémicos observados en pacientes que durante los 6 meses previos al ictus habían sufrido una hospitalización relacionada con IAM. De estos pacientes previamente hospitalizados, un 2,5% sufrió un ictus en el periodo de 6 meses tras el alta(17). Sin embargo, estos datos se vieron profundamente afectados por las características individuales de los pacientes y la presencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular independientes(17).

En nuestro estudio se observa una prevalencia de enfermedad coronaria previa entre los fallecidos de un 28,6% correspondiente a 18 pacientes y la relación entre esta y la mortalidad en la primera semana no es significativa para los sujetos de nuestra muestra. Estos datos son discordantes respecto a los obtenidos de la literatura(18) principalmente por las diferencias en lo que a definición del concepto de enfermedad coronaria se refiere. Es por esto que, en futuros estudios, convendría buscar un consenso para con la descripción de enfermedad coronaria previa que permitiera el estudio específico de sus datos.

La tendencia a recurrir de un primer evento de ictus isquémico ha sido documentada y asociada con una mortalidad y discapacidad funcional mayor(19), pero esto no ha sido suficientemente explorado todavía. Netland et al.(19) estudiaron la incidencia de ictus isquémico recurrente en una cohorte noruega de 1988 pacientes diagnosticados de ictus isquémico(19). De este grupo de pacientes se observaron 241 (12,12%) ictus isquémicos recurrentes (87% de las recurrencias) y 36 (1,8%) AIT (13% de las recurrencias). Los datos de utilidad para con nuestro esfuerzo comparativo son los casos en los que el primer evento recurrente es un nuevo ictus isquémico, que en este caso son 195 pacientes (88,6% de las primeras recurrencias)(19). Estas recurrencias se asociaron con un aumento de la mortalidad de manera global por cualquier causa (Hazard ratio [HR]=2,55; 95% CI: 2,04-3,18)(19).

En nuestro estudio se observa una recurrencia del ictus isquémico en 6 pacientes (9,5%) de la muestra. Comparando estos datos con el estudio anterior(19), encontramos una menor representación del ictus isquémico ya que los pacientes seleccionados en nuestra muestra han de fallecer en el primer mes. Este hallazgo se apoya en el tiempo de seguimiento de las diferentes muestras. Sin embargo y respecto a nuestra serie, para el ictus recurrente la asociación con la

mortalidad en la primera semana se muestra como no significativa. Esto podría explicarse ya que el ictus recurrente tiende a aparecer más tarde de lo estipulado para nuestros sujetos a estudio por lo que si evaluáramos la mortalidad a mayor escala temporal deberíamos encontrar resultados más representativos en lo referente a esta variable.

En cuanto al grupo que engloba la enfermedad vascular periférica al ingreso, encontramos pacientes afectados por patología tanto arterial como venosa. De igual manera que lo ocurrido con la categoría de enfermedad coronaria, dentro de la presente encontramos que la patología venosa periférica se encuentra infrarrepresentada por diferencias en la delimitación del concepto de la enfermedad. Datos globales basados en un estudio del GBD arrojan tasas de prevalencia de patología arterial periférica (PAP) del 10 al 20% dependiendo del diseño de los estudios, edad media, género y localización geográfica siendo el índice tobillo-brazo la mejor forma de obtener estos datos(20,21). Un estudio prospectivo alemán de 2004 sobre el ITB (German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study) realizó un screening masivo a 6.880 pacientes a través de la realización de un ITB que se consideraba diagnóstico si era $<0,9$ (20). Este punto de corte detectó tasas de prevalencia del 19,8% en hombres y 16,8% en mujeres(20). Esta patología supone un 25,6% de la carga total de las enfermedades cardiovasculares y un 1,7% de la carga supuesta por todas las enfermedades en conjunto(20). Blin et al.(20) demostraron que la PAP era el factor de riesgo más significativo en la predicción del riesgo de re-infarto, ictus y accidente isquémico transitorio en el periodo igual a un año tras un IAM (se presentó en el 22,9% de los pacientes que sufrieron el evento mientras que los que no lo tuvieron obtuvieron una tasa del 11,4%)(20).

En nuestro estudio, la presencia de enfermedad vascular periférica se ve representada en 5 pacientes (7,9%) con una asociación no significativa en su relación con la mortalidad en la primera semana. Existe una falta manifiesta de estudios que relacionen la mortalidad del ictus isquémico con esta patología por lo que no disponemos de datos comparativos que nos permitan realizar un análisis más específico.

En cuanto a hábitos tóxicos, el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el ictus (responsable del 13-37% de los mismos)(22) y que actúa de forma

sinérgica con otros factores de riesgo independientes como la HTA aumentando el riesgo final de sufrir el evento cerebrovascular(8). De esta manera, estudios recientes han demostrado la asociación de ictus con fumadores tanto activos como pasivos de manera dosis-dependiente como ocurre en el estudio de Markidan et al. en el que se refleja un odds ratio (OR) para el desarrollo de ictus del 1.88 (95% CI 1,44-2,06) en el grupo de fumadores respecto a los no fumadores(8,23). A su vez, en el estudio de Lariscy et al. se demuestra la asociación del tabaco con el 16% de la mortalidad por ictus(24). Fumar la cantidad de 1 cigarro al día aumenta el riesgo de ictus en un 25-30% respecto a no fumar(25). Este riesgo se ve reducido en un 50% tras un año sin fumar y se vuelve comparable con el de los no fumadores tras 5 años del cese del hábito(8).

En nuestro estudio, un total de 5 pacientes (7,9%) de la muestra corresponde a pacientes que eran fumadores en el momento del evento índice, sin demostrar esto una asociación significativa con la mortalidad en la primera semana ni concordancia con estudios previos(13). La poca coincidencia de prevalencia con otras series podría explicarse por las diferencias entre las muestras seleccionadas (en otras series se incluyen los pacientes que sobreviven al evento índice). La falta de asociación, a su vez, podría deberse a que la categorización del paciente no se hace desde un punto de vista dosis-dependiente.

Por último y en cuanto al segundo tóxico por excelencia, el alcohol, la relación mantenida entre su ingesta y el ictus isquémico guarda una forma de J en la que la ingesta leve o moderada de alcohol (definida como ≤ 2 unidades de bebida en hombres y ≤ 1 en mujeres) se relaciona con la reducción del riesgo de ictus mientras que consumos mayores aumentan el riesgo significativamente(8). Larsson et al. llevaron a cabo un meta-análisis sobre población sueca en el que se incluyeron 27 estudios (25 de los cuales fueron basados en el ictus isquémico) que confirmaron que la ingesta de cantidades bajas o moderadas de alcohol reducen la incidencia de ictus con un RR=0,92 (95% CI 0,87-0,97) para 1-2 bebidas al día mientras que para consumos mayores aparecen RR=1,08 (95% CI 1,01-1,15) para 2-4 bebidas al día y RR=1,14 (95% CI 1,02-1,28) si el consumo es >4 bebidas al día(21). Zheng et al.(26) recogen en otro estudio datos específicos sobre mortalidad relacionada con el alcohol en los que se defiende

que la ingesta posterior al evento agudo, el hábito enólico <28 años previo al ictus y un consumo moderado se relacionan con una disminución de la mortalidad tras el evento agudo. Por el contrario, en este estudio no se aprecia asociación significativa entre el tipo de consumo y la mortalidad posterior(26).

La prevalencia de alcoholismo en nuestra muestra es de 1 paciente (1,6%) sin poder establecerse asociación con la mortalidad en la primera semana. En este caso la importancia de matizar el tipo de consumo es alta debido a la posibilidad de que sea un factor protector en cuanto a la incidencia de la patología. En nuestro estudio no se especifica la cantidad de alcohol ingerida de manera habitual por cada paciente, lo que limita el estudio de esta variable sin poder distinguirla como factor protector o de riesgo. Estudios futuros deberían focalizar su esfuerzo en generar variables más específicas sobre el tipo de consumo de alcohol para poder clarificar su relación con la mortalidad.

La *clasificación Trial Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)* subdivide al ictus isquémico en 5 categorías bien diferenciadas(21). Es la clasificación más aceptada y utilizada para la clasificación del ictus en subtipos: TOAST 1= ictus arteriosclerótico de gran vaso (*large-artery atherosclerosis*; LAA), TOAST 2= ictus cardioembólico (*cardioembolism*; CE), TOAST 3= ictus arteriosclerótico de pequeño vaso (*small vessel occlusion*; SVO), TOAST 4= ictus secundario a otras causas (*stroke of other determined cause*; SOD) y TOAST 5= ictus de etiología indeterminada (*stroke of undetermined etiology*; SUE)(21).

En un estudio dirigido por Chung et al.(27) se estudió una serie consecutiva de 2702 casos de ictus isquémico. En este estudio se dividió la muestra según el territorio afecto en carotídeo y vertebrobasilar. Los valores obtenidos de la clasificación TOAST de estos pacientes muestran que para el territorio carotídeo los subtipos más frecuentes fueron LAA (39%), SVO (23%) y CE (22%) Por otra parte, para el territorio vertebrobasilar la distribución por frecuencia de los subtipos coincide pero presenta una distribución diferente: LAA (38%), SVO (36%) y CE (12%)(27). Por otro lado, el estudio conducido por Wei et al.(28) refleja la mortalidad a 90 días según el tipo de ictus en una muestra de 538 pacientes que ingresaron con un ictus isquémico agudo. De estos 538 casos, fallecieron 38 (7%) pacientes en el periodo de 90 días tras el evento agudo. El tipo de ictus con mayor tasa de mortalidad según la clasificación TOAST fue el

SAO (28,57%), seguido de SOD (12,5%) y LAA (10,21%) en segundo y tercer lugar, respectivamente(24).

En nuestro estudio, los valores de prevalencia arrojados por cada uno de los ictus isquémicos según la clasificación TOAST fueron los siguientes: LAA = 4 (6,3%), CE = 30 (47,6%), SVO = 0, SOD = 2 (3,2%), SUE = 27 (42,9%). Nuestros valores no coinciden con los mostrados en la muestra de pacientes de Chung et al.(27) pudiendo enfocar estas diferencias desde varios ángulos. En primer lugar, los factores de riesgo cardiovascular difieren entre poblaciones, lo que nos hace pensar que el desarrollo de esta patología toma caminos divergentes según la población a estudio. Esto se ve reflejado en la comparación realizada con este estudio en la que también existen diferencias significativas entre los subtipos predominantes respecto a estudios de otros países(27). Como elemento diferencial más importante encontramos que nuestra muestra engloba únicamente a pacientes fallecidos de tal forma que los subtipos de ictus isquémico más representados han de ser, en consecuencia, los de peor pronóstico como sería el caso de los ictus cardioembólicos. Los días hasta la muerte de nuestros pacientes según su puntuación TOAST también varía. Para los pacientes TOAST 1 la media de días hasta la muerte fue de 6,7 días, para los TOAST 2 fue de 9,6 días, para los TOAST 4 fue de 22 días y para los TOAST 5 fue de 8,3 días. Nótese la ausencia de TOAST 3 en nuestros pacientes debido a que los ictus lacunares se relacionan con tasas bajas de mortalidad derivada de los mismos(29).

La forma en la que categorizamos los ictus isquémicos agudos según el territorio vascular afecto responde a la clasificación del *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP)(30). La clasificación OCSP es un método simple y rápido, que presenta buena reproducibilidad interobservador, predice topografía y extensión en la tomografía computarizada (TC), mortalidad y recuperación funcional(30). Además, es sencilla de aplicar por facultativos sin formación neurológica especializada(30). Los 4 tipos de ictus que presenta esta clasificación se resumen en TACI (ictus completos de circulación anterior), PACI (ictus parcial de circulación anterior), LACI (infarto lacunar) y POCI (ictus de circulación posterior)(30).

Paci et al.(30) evaluaron a través de un metaanálisis el resultado funcional posterior al ictus según el tipo al que pertenecían basados en la clasificación OCSP. En total analizaron datos de 8138 ictus isquémicos, de los cuales 1917 (23,6%) fueron TACI, 2546 (31,3%) fueron PACI, 2443 (30%) fueron LACI y 1232 (15,1%) fueron POCI(30). Esta distribución sería la esperable en población general ya que la muestra a estudio corresponde a pacientes que ingresan por ictus isquémico agudo. De acuerdo a la mortalidad, en el estudio de Yang et al.(29) sobre 1.115 ictus isquémicos agudos se defiende que aquellos pacientes que presenten un ictus tipo TACI tendrán una mayor mortalidad (OR= 5,24; 95% CI= 3,19-8,62; $p < 0.001$) en el periodo de 90 días tras el evento agudo, sin asociación significativa para el resto de subtipos.

La distribución en base a la clasificación OCSP de nuestra muestra arroja resultados discordantes con el estudio sobre población general. Del total de 63 pacientes, 46 (73%) fueron TACI, 13 fueron PACI (20,6%), 4 fueron POCI (6,3%) y no hubo ningún LACI. Estos resultados podrían atribuirse a las diferencias entre las poblaciones a estudio, ya que en nuestra muestra excluimos a pacientes que sobrevivieron más allá del mes después del evento agudo. Esto significa que los tipos predominantes de ictus serán los de peor pronóstico y mayor territorio infartado como es el caso de los TACI, coincidiendo este dato con otros estudios(29). Por el contrario, y como era de esperar, los LACI no tienen ninguna representación en nuestro estudio debido a que las tasas de mortalidad que asocian son muy bajas(29).

La *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) es la medida más ampliamente utilizada para la evaluación de la gravedad de la presentación de un ictus isquémico así como un útil predictor del resultado funcional del paciente(31). Hasta la realización de estudios recientes, los intentos de estudiar cualitativamente el ictus isquémico agudo se han visto entorpecidos por la falta de registro de la escala NIHSS en las bases de datos administrativas(31). En vista de estas dificultades, autoridades reguladoras tales como la *American Heart Association/American Stroke Organisation*, la *European Stroke Organisation* y la *World Stroke Organization* destacaron la utilidad de la escala NIHSS(31). Esta recomendación supuso la puesta en marcha de la recogida sistemática de esta variable en todos los pacientes que ingresan con ictus

isquémico, teniendo como objetivo la integración de la escala en las fórmulas ajustadas por riesgo de la mortalidad y readmisión del ictus isquémico a 30 días. La implementación sistemática total tiene una fecha objetivo correspondiente a inicios de 2023(31). La razón de ser de esta recomendación se apoya en que la recogida sistemática de la NIHSS afecta al éxito del tratamiento de estos pacientes(31). Los últimos estudios demuestran que una puntuación de NIHSS >15 se corresponde a ictus que tienen mayor probabilidad de fallecer mientras que aquellos <6 suelen ser capaces de recuperarse(28).

Hamidreza et al(31). realizaron un estudio sobre la escala NIHSS en el que se engloban 154.165 ictus isquémicos agudos. La mediana de NIHSS obtenida del total de pacientes fue de 4 (RIQ: 2-11) y los resultados obtenidos se incluyeron en distintas categorías. Estas categorías fueron ausente (score 0) en 2080 pacientes (9,6%), leve (score 1-4) en 8.760 pacientes (40,4%), moderado (score 5-15) en 7.115 pacientes (32,8%), moderado-grave (score 16-20) en 1.800 pacientes (8,3%) y grave (score 21-42) en 1.930 pacientes (8,9%)(31). Si tomamos un valor límite de >15 en la escala NIHSS (ictus moderado-severo) obtenemos un total de 3.730 pacientes (17,2%), lo cual serían valores esperables en población general que ingresa en un hospital por ictus isquémico agudo.

En nuestra muestra, la media obtenida de NIHSS en los pacientes a estudio fue de 18,8, es decir, un rango correspondiente a ictus isquémico agudo moderado-severo. Estos datos no coinciden con la mediana observada en el estudio comparativo(31) porque, de nuevo, las características de los pacientes difieren. Debido a que nuestros pacientes han de fallecer a un mes del evento agudo, es de esperar valores que nos indiquen ictus de mayor gravedad, como es el caso. En consecuencia, el porcentaje esperable de NIHSS que sean >15 también deberá ser mayor. Concretamente, el número de pacientes que presentan un NIHSS >15 es de 47, suponiendo un 74,6% de la muestra.

En cuanto al tratamiento del ictus isquémico, en su fase aguda se basa en la trombólisis por medio de fármacos o intervencionismo de la manera más temprana posible, ya que la reducción del tiempo de atención se relaciona con un mejor pronóstico para el paciente(2,32). Hasta hace unos años, el único método para tratar a estos pacientes era el activador de plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) intravenoso con un límite temporal de 4,5h desde el evento

agudo(3). Aunque este tratamiento se encontraba aprobado de manera generalizada, aproximadamente el 50% de los pacientes que lo recibían se mantenían significativamente discapacitados o fallecían(3). Los retrasos en la administración del tratamiento, la recanalización incompleta y la transformación hemorrágica eran (y son) algunas de las limitaciones de esta técnica(2). Con el objetivo de sortear estas complicaciones, a lo largo de las 2 últimas décadas se han ido desarrollando técnicas endovasculares mínimamente invasivas como sería la TM, que amplía el rango temporal de posibilidad de tratamiento a las 6 horas(3). Los primeros resultados de los ensayos realizados sobre esta técnica no fueron esperanzadores al principio, sin embargo, en 2015 la TM como tratamiento sinérgico junto a la FI se convirtió en el estándar del cuidado del ictus isquémico agudo(33). La mortalidad según la técnica administrada se recoge en un estudio de Chalos et al.(34) que parte de una muestra de pacientes en la que se refleja la mortalidad a 90 días de la administración del tratamiento de reperusión. Si hablamos de la administración sinérgica de FI y TM (n=1.161) la mortalidad encontrada fue de 275 pacientes (24%), mientras que de aquellos pacientes a los que únicamente se les realizó TM (n=324) fallecieron un total de 122 (38%)(34).

En nuestra muestra, la distribución del tratamiento al que fueron sometidos nuestros fue de 40 FI como único tratamiento (63,5%), 11 TM como único tratamiento (17,5%) y en 12 de los pacientes se realizaron ambos procedimientos de manera sinérgica (19%). Al realizar el análisis inferencial del tratamiento de reperusión observamos que ninguna de las técnicas (tanto por separado como de manera conjunta) muestra una asociación significativa con mortalidad en la primera semana. Esto se debe a que el objetivo final del tratamiento es tanto mejorar el pronóstico posterior del paciente como evitar la mortalidad a todos los niveles, por lo que la administración de un tratamiento no debería asociarse significativamente con mortalidad.

Una vez expuestos los factores de riesgo de manera individual así como el tratamiento de reperusión, se evalúan las principales causas que llevaron al fallecimiento de los sujetos de nuestra muestra, siendo estas la transformación hemorrágica, las infecciones, el propio ictus isquémico y las causas cardíacas.

La transformación hemorrágica es una temida complicación del ictus isquémico agudo que se relaciona de manera independiente con mayor deterioro neurológico y peores resultados funcionales(35). Tiende a aparecer en el 6-7% de los pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión(35). La definición de hemorragia intracraneal (HIC) tras terapia de reperfusión aún no ha sido estandarizada (sobre todo por la falta de distinción entre asintomáticas y sintomáticas), generando diferencias entre los estudios sobre ella y obligando a los investigadores a incluir varias definiciones en sus estudios(36). Este tipo de complicación ha sido asociada al uso y dosis de fármacos fibrinolíticos, edad avanzada, mayores tiempos hasta aplicar el tratamiento, mayor puntuación en la escala NIHSS, HTA, DM, tratamiento previo que influya sobre los ganglios basales y la magnitud de territorio afectado previo a la administración del tratamiento(36). El análisis retrospectivo de 1.122 pacientes que ingresaron por ictus isquémico y fueron tratados mediante medidas de reperfusión por parte de Nogueira et al.(36) muestra un total de 363 HIC (32,3%) de cualquier grado (sintomáticos y asintomáticos). Dentro de los pacientes que sufrieron esta complicación, la tasa de mortalidad de manera global fue del 30%(36). En otro estudio que evalúa de manera específica la transformación hemorrágica sintomática, Gerschenfeld et al. muestran tasas de transformación hemorrágica del 2-3,4%(37).

En nuestro estudio, la cantidad de pacientes que fallecieron a causa de una transformación hemorrágica tras el tratamiento de reperfusión fue de 17 (27%), con una media de días hasta la muerte de 4,2 días ($DT \pm 3,7$). Esto se debe a que todos los sujetos de nuestra muestra han fallecido en el periodo de 1 mes tras el ingreso y la transformación hemorrágica ha sido la causa que ha llevado al fallecimiento de la mayoría de ellos. El análisis inferencial de esta variable sí que muestra una asociación significativa ($p=0,001$) con la mortalidad en la primera semana, por lo que podemos defender la relación entre el desarrollo de una transformación hemorrágica post-tratamiento y la mortalidad en la primera semana tras el evento índice.

Otra de las principales causas de muerte tras un ictus son las infecciones. Suelen aparecer durante los primeros días y son consecuencia de un síndrome de inmunodepresión causado por el propio daño a nivel del parénquima cerebral,

entre otras causas(2). Factores que se asocian a un mal pronóstico y la aparición de complicaciones tempranas son el empeoramiento clínico temprano, el aumento de la VSG y la aparición de fiebre o hipoglucemias durante la estancia hospitalaria(2). Westendorp et al.(38) estudiaron en un metaanálisis 87 estudios que incluían 137.817 pacientes en el que las infecciones complicaron el 30% de los ictus agudos. En cuanto a mortalidad, de todos los pacientes que sufrieron una infección falleció el 48% en comparación con el 18% del grupo que no las sufrió(38). Del total de infecciones estudiadas, las que mayor mortalidad acarreaban fueron la neumonía y las infecciones del tracto urinario, con una incidencia del 10% para cada una de ellas(38). Sin embargo, las tasas de incidencia de infección asociada a ictus isquémico presentan una amplia variabilidad según el centro del que se tomen los datos(38).

En nuestra muestra, el número de pacientes cuya muerte se relaciona con una infección adquirida tras el evento agudo asciende a un total de 12 (19%), de los cuales 11 (17,5%) corresponden a infección respiratoria definida como neumonía o broncoaspiración y 1 (1,6%) corresponde a infección del tracto urinario. En términos absolutos, la prevalencia de infección no corresponde a lo descrito en otras series(38), pudiéndose explicar esto a raíz de diferencias entre las muestras que se estudian. El análisis inferencial del conjunto de infecciones permite establecer una asociación significativa ($p=0,021$) con la mortalidad tras la primera semana pasado el ictus isquémico tratado con medidas de reperfusión.

Los pacientes que han sufrido un ictus isquémico agudo presentan un mayor riesgo de evento cardio o cerebrovascular posterior(39). Ya en 1947, Byer et al. reflejaron que la enfermedad cerebrovascular puede degenerar en daño miocárdico y/o arritmias(40). Las manifestaciones cardíacas tras un ictus son múltiples: Daño miocárdico, isquemia y arritmias son alteraciones frecuentemente encontradas en pacientes que han sufrido un ictus(40). En un metaanálisis que agrupa 25 estudios y 2.690 pacientes, Bilt et al. asocian la disfunción cardíaca tras el ictus con un riesgo aumentado de muerte, isquemia cerebral retardada y peores resultados funcionales(40). Cuando diferentes factores de riesgo cardiovascular convergen en un paciente que ha sufrido un ictus le hacen estar más predispuesto al desarrollo posterior de patología

cardíaca, aunque se ha demostrado a partir de estudios recientes que no necesariamente deben estar presentes para el desarrollo de esta complicación(40). A pesar de ello, la disfunción cardíaca manifestada en la fase aguda del ictus isquémico suele resolverse en las siguientes semanas y de forma paralela a la mejora del estado neurológico(40). Alrededor del 67% de los pacientes que sufren un ictus isquémico agudo presentan alteraciones en el electrocardiograma (ECG) durante la fase aguda y durante los 90 días posteriores y aproximadamente el 19% de los pacientes sufrirá un evento adverso de naturaleza cardíaca(40). La mortalidad de estos eventos viene descrita por un metaanálisis de Boulanger et al.(41) que engloba 58 estudios en los que se recogen datos sobre la mortalidad tras un ictus generada por IAM y de causa cardíaca (sin consenso en la delimitación del concepto de causa cardíaca entre los estudios incluidos)⁴⁸. Este estudio muestra mortalidad por IAM en 4 de los 7.791 pacientes recogidos para tal fin y mortalidad de causa cardíaca en 3 de los 1592 ictus isquémicos agudos correspondientes(41).

En nuestro estudio la cantidad de pacientes cuya causa de muerte fue categorizada como cardíaca (IAM e insuficiencia cardíaca [IC]) fue de 4 pacientes (6,3%). Estos valores de prevalencia podrían deberse, como en otras variables estudiadas, a que nuestros pacientes han de haber fallecido para entrar a estudio. Esta clasificación de los pacientes predispone a una mayor prevalencia de complicaciones cardíacas. En cuanto al análisis inferencial de las variables causa cardíaca e ictus isquémico, encontramos que la asociación es no significativa de tal forma que no las podemos relacionar con la mortalidad en la primera semana del ictus isquémico agudo en nuestra muestra.

En nuestro estudio encontramos una última asociación significativa entre la mortalidad en la primera semana y el ictus isquémico agudo de causa desconocida ($p < 0,001$). La forma de obtener esta categorización del ictus es por exclusión, lo que significa que puede englobar a pacientes mal estudiados y/o con fallos en el registro de deceso, entre otros. Convendría realizar estudios locales que indagaran más profundamente en la categorización de estos pacientes y sus factores individuales.

En lo que a mortalidad absoluta tras el tratamiento de perfusión se refiere, la evidencia disponible no arroja demasiados resultados. La mayoría de los

estudios reflejan datos de hospitales con amplias diferencias tanto demográficas como asistenciales y los tiempos que manejan se corresponden mayoritariamente con los 3-12 meses posteriores al evento índice, considerando este como ictus en general (no suele concretarse el tipo)(42). Si atendemos a estudios europeos previos que cubren todos los tipos de ictus, la mortalidad a 30 días suele darse en aproximadamente el 20% de los pacientes(42).

La muestra que se maneja en este estudio, sin embargo, se limita exclusivamente a ictus isquémicos. Para este tipo de ictus, la tasa de mortalidad del total de la muestra es de alrededor del 9%. Este dato refleja una mortalidad ligeramente superior a la descrita por otras series de pacientes de características similares y que versan sobre la mortalidad intrahospitalaria (6,5%)(43), siendo la cifra de referencia una mortalidad intrahospitalaria del 7% descrita por la Sociedad Española de Neurología(44).

La mayoría de las muertes acontece a partir del octavo día y no se observan grandes diferencias en la media de días hasta la muerte según la etiología del ictus (tabla 2) excepto para los ictus TOAST 4. Tampoco se aprecian grandes variaciones en la media de días hasta la muerte según la causa de la misma excepto en el caso de las infecciones y la causa desconocida (tabla 3), que parecen matar de manera más tardía.

En principio, la distribución de la mortalidad a lo largo de los años de este estudio parece ser un tanto anárquica. Para poder explicar los cambios en la tendencia de la tasa de mortalidad a lo largo de los años debemos remontarnos a los criterios de inclusión del tratamiento de reperfusión en 2013. En esta época únicamente se administraba fibrinólisis aislada y los criterios para ello eran muy estrictos (por ejemplo, quedaban fuera pacientes con tiempo de evolución desconocido o mayor de 4,5 horas y ancianos). Cuando en 2015 se implanta el nuevo protocolo del tratamiento de reperfusión que incluye la TM y mejoras en los tiempos de atención (el cual se va implementando de manera paulatina), las mejoras asistenciales coincidieron en el tiempo con los antiguos criterios de inclusión. Esto reflejó un aparente descenso de la mortalidad en los años 2016 y 2017 (tabla 4). Sin embargo, visto el éxito de la terapia se fueron ampliando estos criterios de inclusión (por ejemplo, atendiendo ictus más evolucionados o de tiempo desconocido y pacientes más ancianos) de tal forma que a partir de 2017

aumenta en gran medida la oferta de la misma. Esto podría explicar que las tasas de mortalidad a partir de ese año volvieran a arrojar valores similares a los del inicio. Por otro lado, los tiempos hasta la muerte según el año estudiado (tabla 5) no muestran cambios temporales sustanciales durante estos 7 años.

Si atendemos a las tasas de mortalidad por causa (Fig.3) encontramos que no se observan grandes cambios ni variaciones en las tendencias a nivel individual según el tipo de causa acontecida. Únicamente en los ictus de causa desconocida se deja entrever un ligero descenso en los años recientes que impresiona de un posible mejor enfoque de este grupo concreto de pacientes.

En cuanto al análisis multivariable de nuestros datos (tabla 6), encontramos que para la mortalidad acontecida entre los días 8-30 (franja temporal más frecuente) tras el evento índice, las infecciones ($p=0,021$) ($OR=9$; 95% IC 1,4-58,4) y la causa desconocida ($p=0,004$) ($OR=14,4$; 95% IC 2,3-89,9) muestran asociación significativa mientras que la transformación hemorrágica no lo hace ($p=0,203$). Estos hallazgos traducen los tiempos hasta la muerte de cada una de las variables. Mientras la transformación hemorrágica tiende a provocar la muerte durante la primera semana, las otras dos variables parecen hacerlo a partir del día 8. Es por esto que no se debería bajar la guardia ante este grupo de pacientes debido a que la posibilidad de muerte persiste una vez sobrepasado este límite temporal. Un diagnóstico y seguimiento más exhaustivos en este grupo concreto de pacientes sería una recomendación razonable.

CONCLUSIONES

La mortalidad del ictus isquémico agudo a 30 días en nuestra muestra se encuentra dentro de lo esperable según las recomendaciones nacionales. Tiende a ocurrir más allá de los primeros 8 días tras el evento agudo. El desarrollo de infecciones y los ictus de causa desconocida parecen ser los mayores exponentes en esta problemática a partir de la primera semana, arrojando significancia estadística. Es por esto que es importante no bajar la guardia e implementar medidas que permitan anticiparnos a estos eventos adversos no solo en la primera semana e inclusive más allá del alta hospitalaria. Ante la heterogeneidad y escaso número de estudios que abordan la mortalidad

precoz del ictus isquémico, sería recomendable llevar a cabo más estudios que versaran sobre las características de la mortalidad en este periodo de tiempo.

LIMITACIONES

El presente estudio incluye las limitaciones intrínsecas de los estudios retrospectivos y observacionales. En cuanto a la muestra de pacientes, únicamente los que fallecieron en los 30 días posteriores al ictus isquémico agudo que motivó su ingreso y por el que recibieron terapia de reperfusión son estudiados. Esto limita los datos en cuanto al seguimiento a mayor plazo de los pacientes, así como deja fuera a aquellos pacientes que han sufrido este tipo de ictus isquémico pero no han recibido el tratamiento de reperfusión de cara a obtener resultados más generalizables. A su vez, nuestro estudio presenta limitaciones en lo referente al tamaño muestral. Sin embargo, esta muestra se obtiene del total de pacientes reperfundidos durante el periodo de reclutamiento. Sería recomendable continuar el reclutamiento de pacientes para esta muestra en los años venideros de cara a obtener resultados más extrapolables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tejada Meza, H.; Artal Royo, J.; Pérez Lázaro, C.; Bestué Cardiel, M.; Alberti González, O.; Tejero Justec, C.; Hernando Quintana, N.; Jarauta Lahoze, L.; Giménez Muñoz, A.; Campello Morer, I.; Fernández Sanz, A.; Cruz Velásquez, G.; Latorre Jiménez, A. P. E representación del G de S y M del PA al I en A. Epidemiología y características del ictus isquémico en el adulto joven en Aragón. GEF Bull Biosci [Internet]. 2010;1(1):1–6. Available from: file:///C:/Users/Endalk/Desktop/Migration 2020/Migration and psychology/Turks_in_Bulgaria_and_the_Netherlands_A.pdf
2. Rozman, C. Cardellach F. MEDICINA INTERNA FARRERAS ROZMAN. 19th ed. Elsevier España, S.L.U; 2020. 1376–1383 p.
3. Khandelwal P, Yavagal DR, Sacco RL. Acute Ischemic Stroke Intervention. Vol. 67, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2016. p. 2631–44.
4. Cayuela A, Cayuela L, Escudero-Martínez I, Rodríguez-Domínguez S, González A, Moniche F, et al. Analysis of cerebrovascular mortality trends in Spain from 1980 to 2011. Neurol (English Ed. 2016;31(6):370–8.
5. Zhang R, Wang Y, Fang J, Yu M, Wang Y, Liu G. Worldwide 1-month case fatality of ischaemic stroke and the temporal trend. Stroke Vasc Neurol. 2020;5(4):353–60.

6. Krishnamurthi R V., Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, 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* [Internet]. 2013;1(5):e259–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5)
7. A. Cayuela, L. Cayuelab, M.J. Ortega Belmonte, S. Rodríguez-Domínguez, I. Escudero-Martínez AG. ¿Ha dejado de disminuir la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en España? *GEF Bull Biosci* [Internet]. 2010;1(1):1–6. Available from: [file:///C:/Users/Endalk/Desktop/Migration 2020/Migration and psychology/Turks_in_Bulgaria_and_the_Netherlands_A.pdf](file:///C:/Users/Endalk/Desktop/Migration%202020/Migration%20and%20psychology/Turks_in_Bulgaria_and_the_Netherlands_A.pdf)
8. Sarikaya H, Ferro J, Arnold M. Stroke prevention - Medical and lifestyle measures. *Eur Neurol*. 2015;73(3–4):150–7.
9. Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD, Spanou M, Papadopoulou M, Kostaki S, et al. Elevated diastolic but not systolic blood pressure increases mortality risk in hypertensive but not normotensive patients with acute ischemic stroke. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):765–71.
10. Alberts M, Chen YW, Lin JH, Kogan E, Twyman K, Milentijevic D. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke*. 2020;549–55.
11. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):780–92.
12. Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Association between hemoglobin A1C levels and clinical outcome in ischemic stroke patients with or without diabetes. *J Clin Neurosci*. 2015 Mar 1;22(3):498–503.
13. Ali I, Abuissa M, Alawneh A, Subeh O, Abu Sneineh A, Mousa S, et al. The Prevalence of Dyslipidemia and Hyperglycemia among Stroke Patients: Preliminary Findings. *Stroke Res Treat*. 2019;2019:2–7.
14. Herreros JMC, Moreno GP. Dislipidemias y prevención del ictus: recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *GEF Bull Biosci* [Internet]. 2010;1(1):1–6. Available from: [file:///C:/Users/Endalk/Desktop/Migration 2020/Migration and psychology/Turks_in_Bulgaria_and_the_Netherlands_A.pdf](file:///C:/Users/Endalk/Desktop/Migration%202020/Migration%20and%20psychology/Turks_in_Bulgaria_and_the_Netherlands_A.pdf)
15. Kim MK, Han K, Kim HS, Park YM, Kwon HS, Yoon KH, et al. Cholesterol variability and the risk of mortality, myocardial infarction, and stroke: A nationwide population-based study. *Eur Heart J*. 2017;38(48):3560–6.
16. Singer J, Gustafson D, Cummings C, Egelko A, Mlabasati J, Conigliaro A, et al. Independent ischemic stroke risk factors in older Americans: A systematic review. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(10):3392–407.
17. Lichtman JH, Krumholz HM, Wang Y, Radford MJ, Brass LM. Risk and predictors of stroke after myocardial infarction among the elderly: Results from the cooperative cardiovascular project. *Circulation*.

- 2002;105(9):1082–7.
18. Wager MGT and JFS. Patient Characteristics and Comorbidities Associated With Cerebrovascular Accident following Acute Myocardial Infarction in the United States. *Bone* [Internet]. 2011;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 19. Khanevski AN, Bjerkreim AT, Novotny V, Næss H, Thomassen L, Logallo N, et al. Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta Neurol Scand*. 2019;140(1):3–8.
 20. Bauersachs R, Zeymer U, Brière JB, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019.
 21. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, Markus HS. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2016;14(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0721-4>
 22. Epstein KA, Viscoli C, Spence JD, Dixit A, Furie K, Inzucchi S, et al. Smoking cessation improves outcome after ischemic stroke or TIA. *Eur Stroke J* [Internet]. 2017;2(1):162. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616967346%0Ahttp://dx.doi.org/10.1177/2396987317705242>
 23. Roemer, Emily J., West, Kesley L., Northrup, Jessica B., Iverson, Jana M. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. *Physiol Behav*. 2016;176(12):139–48.
 24. Lariscy JT. Smoking-attributable mortality by cause of death in the United States: An indirect approach. *SSM - Popul Heal* [Internet]. 2019;7(August 2018):100349. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2019.100349>
 25. Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Smoking and stroke: A mendelian randomization study. *Ann Neurol*. 2019;86(3):468–71.
 26. Zheng Q, Li Y, Zhang L, Yao Q, Zhang J, Li M, et al. Association between drinking and all-cause mortality in patients with ischemic stroke. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2019;39(4):422–7.
 27. Chung JW, Park SH, Kim N, Kim WJ, Park JH, Ko Y, et al. Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):1–8.
 28. Wei W, Li S, San F, Zhang S, Shen Q, Guo J, et al. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Med (United States)*. 2018;97(15).
 29. Yang Y, Wang A, Zhao X, Wang C, Liu L, Zheng H, et al. The Oxfordshire Community Stroke Project classification system predicts clinical outcomes

- following intravenous thrombolysis: a prospective cohort study. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1049–56.
30. M. P, L. N, P. D, B. L. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: A systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med [Internet].* 2011;47(1):19–23. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=21448119>
 31. Saber H, Saver JL, Geffen D. Distributional Validity and Prognostic Power of the National Institutes of Health Stroke Scale in US Administrative Claims Data Supplemental content. *JAMA Neurol [Internet].* 2020;77(5):606–12. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 32. Jahan R, Saver JL, Lee ;, Schwamm H, Fonarow GC, Liang L, et al. Association Between Time to Treatment With Endovascular Reperfusion Therapy and Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated in Clinical Practice. *JAMA [Internet].* 2019;322(3):252–63. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 33. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American stroke association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American . *Stroke.* 2015;46(10):3020–35.
 34. Chalos V, LeCouffe NE, Uyttenboogaart M, Lingsma HF, Mulder MJHL, Venema E, et al. Endovascular Treatment With or Without Prior Intravenous Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(11):1–15.
 35. Silverman A, Kodali S, Sheth KN, Petersen NH. Hemodynamics and Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2020;11(July):1–7.
 36. Nogueira RG, Gupta R, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, Zaidat O, et al. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. 2015;7(1):16–21.
 37. Gerschenfeld G, Muresan I-P, Blanc R, Obadia M, Abrivard M, Piotin M, et al. Two Paradigms for Endovascular Thrombectomy After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol [Internet].* 2017;74(5):549–56. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 38. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol [Internet].* 2011;11(1):110. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/110>
 39. Toell T, Boehme C, Mayer L, Krebs S, Lang C, Willeit K, et al. Pragmatic trial of multifaceted intervention (STROKE-CARD care) to reduce

- cardiovascular risk and improve quality-of-life after ischaemic stroke and transient ischaemic attack -study protocol 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Se. BMC Neurol. 2018;18(1):1–10.
40. Chen Z, Venkat P, Seyfried D, Chopp M, Yan T, Chen J. Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications after Stroke. *Circ Res*. 2017;121(4):451–68.
 41. Boulanger M, Béjot Y, Rothwell PM, Touzé E. Long-term risk of myocardial infarction compared to recurrent stroke after transient ischemic attack and ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2).
 42. Clua-Espuny JL, Abilleira S, Queralt-Tomas L, Gonzalez-Henares A, Gil-Guillen V, Muria-Subirats E, et al. Long-Term Survival After Stroke According to Reperfusion Therapy, Cardiovascular Therapy and Gender. *Cardiol Res*. 2019;10(2):89–97.
 43. Tejada Meza H, Lambea Gil, Sancho Saldaña A, Martínez-Zabaleta M, Garmendia Lopetegui E, López-Cancio Martínez E, et al. Impact of COVID-19 outbreak in reperfusion therapies of acute ischaemic stroke in northwest Spain. *Eur J Neurol*. 2020;
 44. Navarro Soler IM, García EI, Masjuan Vallejo J, Gállego Culleré J, Solves JJM. Conjunto de indicadores de calidad asistencial en el abordaje del ictus. 2019;34(8):497–502. Available from: www.elsevier.es/neurologia