



*“Código ictus en Salamanca:
Atlas clínico descriptivo y con
minería de datos”*

TESIS DOCTORAL

**Realizada para la obtención del Grado de Doctor por la
Universidad de Salamanca**

Araceli Rodríguez Vico

Salamanca, 2021



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Fernando Sánchez Hernández, María N. Moreno García, y Begoña García Cenador,
Doctores por la Universidad de Salamanca, y Profesor Titular de Universidad,
Catedrática de Universidad, y Profesora Contratada Doctor, respectivamente, en la
Universidad de Salamanca,

HACEMOS CONSTAR:

Que el estudio llevado a cabo como trabajo de tesis doctoral titulado **“Código ictus en Salamanca: Atlas clínico descriptivo y con minería de datos”**, ha sido realizado bajo nuestra dirección, por la doctoranda *Doña Araceli Rodríguez Vico*, Graduada en Enfermería por la Universidad de Salamanca, y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Que, a nuestro juicio, el presente trabajo, reúne suficientes requisitos científicos para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

En Salamanca, a 20 de mayo de 2021

Fdo.: Prof. Dr. F. Sánchez Fdo.: Profa. Dra. M.N. Moreno Fdo.: Profa. Dra. B. García



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Francisco Santiago Lozano Sánchez, Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca,

CERTIFICA:

Que el trabajo de tesis doctoral titulado **“Código ictus en Salamanca: Atlas clínico descriptivo y con minería de datos”**, del que es autora *Doña Araceli Rodríguez Vico*, reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el tribunal calificador para optar al **Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca**.

En Salamanca, a 20 de mayo de 2021

Fdo.: Prof. Dr. D. Francisco S. Lozano Sánchez

*Soy un cerebro, Watson. El resto de mí es un mero
apéndice*

Sir Arthur Ignatius Conan Doyle
Escritor y médico británico

*Todo está inscrito en nuestro cerebro: La capacidad de
sentir y pensar, de emocionarnos y razonar, de
aprender y memorizar, de enamorarnos y olvidar.
Por eso, el cerebro es un órgano que debemos cuidar
más que cualquier otro"*

Néstor Braidot
Investigador, escritor, académico

ÍNDICE

Índice de abreviaturas	3
Índice de figuras	9
Índice de tablas	13
1. Prólogo	15
2. Agradecimientos	21
3. Introducción	25
3.1. Generalidades	27
3.2. Código Ictus	34
Fase prehospitolaria/triaje hospitalario: Activación código ictus...	34
Fase hospitalaria post triaje	44
Fase interhospitalaria (modelo Drip and Ship)	65
3.3. COVID-19: Relación con el ictus	66
4. Objetivos	69
5. Material y Métodos	73
5.1. Sujetos de estudio	75
5.2. Parámetros considerados	76
5.3. Criterios inclusión/exclusión	83
5.4. Análisis descriptivo	84
5.5. Estudio de minería de datos	84
5.5.1. Algoritmos de selección de características	86
5.5.2. Técnicas de remuestreo	87

5.5.3. Algoritmos de clasificación	89
5.5.4. Métodos de asociación	95
6. Resultados	97
6.1. Estudio descriptivo	101
6.1.1. Datos generales	103
6.1.2. Antecedentes. Patologías previas	107
6.1.3. Tratamientos previos	119
6.1.4. Presentación cardinal. Escalas	129
6.1.5. Diagnóstico por imagen	135
6.1.6. Fibrinolisis. Posible trombectomía. Trombectomía	139
6.1.7. Estado clínico al alta	143
6.2. Minería de datos	147
6.2.1. Obtención de patrones	151
6.2.2. Modelos de predicción	169
7. Discusión	181
7.1. Detección y cribaje del ictus isquémico agudo...	183
7.2. Consideraciones ligadas al género y la edad	188
7.3. Antecedentes: comorbilidades y tratamientos previos	191
7.4. Neuroimagen, fibrinolisis y trombectomía mecánica	205
7.5. Prevención. Estado funcional post-ictus	209
7.6. Estudio descriptivo. Minería de datos	213
7.7. Consideraciones finales. Horizonte 2022	218
8. Conclusiones	221
9. Bibliografía	225

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Nota de la autora: En el presente trabajo de tesis doctoral, se utilizan las abreviaturas reseñadas en este apartado. La primera vez que aparecen se especifican en el texto, y a partir de ese momento se usa ya la abreviatura. No obstante, en algunos apartados (en particular los resultados y en la discusión) y en algunas tablas, aun estando definida y utilizada la abreviatura correspondiente previamente, se escritura el nombre completo, seguido o no de nuevo por la abreviatura, con el fin de facilitar el seguimiento por parte del lector.

AAG.	Antiagregantes plaquetarios
AARR.	Antiarrítmicos
AAS.	Ácido acetil salicílico
AB.	Arteria basilar
ACAD.	Arteria cerebral anterior derecha
ACAI.	Arteria cerebral anterior izquierda
ACD.	Arteria carótida común derecha
ACI.	Arteria carótida común izquierda
ACID.	Arteria carótida interna derecha
ACII.	Arteria carótida interna izquierda
ACMD.	Arteria cerebral media derecha
ACMI.	Arteria cerebral media izquierda
ACO.	Alteración del comportamiento
ACPD.	Arteria cerebral posterior derecha
ACPI.	Arteria cerebral posterior izquierda
ACV.	Accidente cerebrovascular
ADO.	Antidiabético oral
AFA/TL.	Afasia/trastorno del lenguaje
AGRAF/DIS.	Trastornos de la escritura
AINES.	Antiinflamatorio no esteroideo
AIT.	Accidente isquémico transitorio
AHA.	American heart association
AMBU.	Air mask bag unit

ANTIALG.	Antiálgico
ARA.	Antagonista del receptor de la angiotensina II
ARR.	Arritmia
ASD.	American stroke association
ASIM.	Asimetría facial
ASPECTS.	Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score
ATAX.	Ataxia, alteraciones de la marcha, caída al suelo
AUC.	Area under the received operating characteristics curve
AVD.	Arteria vertebral derecha
AVI.	Arteria vertebral izquierda
BAGGING	Bootstrap AGGREGATING
BEB.	Bebedor de más de dos unidades de alcohol día
BETA.	Betabloqueante
°C.	Grados centígrados
CARDI.	Cardiopatía isquémica
CARDNI.	Cardiopatía no isquémica
CAUSA.	Complejo asistencial universitario de Salamanca
CEF.	Cefalea
CFS.	Correlation based feature subset selection
CNN.	Convolutional neural networks
COVID-19.	Coronavirus disease-19
CPSS.	Cincinnati prehospital stroke scale
DCA.	Daño cerebral adquirido
DIG.	Digoxina
DIS.	Dislipemia
dl.	Decilitro
DM.	Déficits neurológicos mayores
DM 1.	Diabetes mellitus tipo 1
DM 2.	Diabetes mellitus tipo 2
DMID.	Diabetes mellitus insulino dependiente
DMNID.	Diabetes mellitus no insulino dependiente
DN.	Déficits neurológicos menores

DNC.	Descenso del nivel de consciencia
DOI.	Digital object identifier
ECG.	Electrocardiograma
EX.	Éxito
EST.	Estatina
FA.	Fibrilación auricular
FAST.	Face arm speech time
FASTER.	Face arm stability eyes react
FC.	Frecuencia cardiaca
FDA.	Food and drug administration (USA)
FSC.	Flujo sanguíneo cerebral
FUM 1.	Fumador de hasta 10 cigarrillos/día
FUM 2.	Fumador de más de 10 cigarrillos/día
g.	Gramo
GCS.	Escala de coma de Glasgow
GI.	Ganancia de información
HbA1c.	Hemoglobina glicosilada
HDL.	High density lipoprotein
HTA.	Hipertensión arterial
HTA 1.	Hipertensión arterial con buen control de cifras
HTA 2.	Hipertensión arterial con mal control de cifras
IAM.	Infarto agudo de miocardio
IECA.	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
IG.	Índice de ganancia
INR.	Índice normalizado internacional
IV.	Vía intravenosa
kg.	Kilogramo
LAPSS.	Los Angeles prehospital stroke scale
LDL.	Low density lipoprotein
LSTM.	Long short-term memory
MARC.	Portador de marcapasos
MASS.	Melbourne ambulance stroke screen

mg.	Miligramo
mmHg.	Milímetros de mercurio
MORF.	Analgésicos opiáceos/opioides
NACO.	Nuevos anticoagulantes orales
NEUR 1.	Enfermedades sistema nervioso 1
NEUR 2.	Enfermedades sistema nervioso 2
NIHSS.	National institute of health stroke scale
NO/NE/NC.	No consta/No especificado
O₂.	Oxígeno
OBES.	Obesidad
OCUL.	Alteraciones visuales y de la motilidad ocular
OH.	Otro hospital
OMS.	Organización Mundial de la Salud
ONC.	Patología oncológica
OT 1.	Otras enfermedades 1
OT 2.	Otras enfermedades 2
PAR.	Paresia
PCR.	Parada cardiorrespiratoria
PHTLS.	Prehospital trauma life support
PIC.	Presión intracraneal
PLEJ.	Pleja
PMID.	Pubmed identifier
RAD.	Recuperación ad intengrum
RM.	Resonancia magnética
RNN.	Recurrent neural networks
ROS.	Random over sampling
RUS.	Random under sampling
rt-PA.	Activador tisular de plasminógeno recombinante
SCA.	Síndrome coronario agudo
SIN.	Acenocumarol (sintrom)
SMOTE.	Synthetic minority over-sampling technique
SNC.	Sistema nervioso central

SNG.	Sonda nasogástrica
SNP.	Sistema nervioso periférico
SOB.	Sobrepeso
SSF.	Suero salino fisiológico
SVA.	Soporte vital avanzado
SVM.	Support vector machines
T^a.	Temperatura
TA.	Tensión arterial
TAC.	Tomografía computarizada
TAD.	Tensión arterial diastólica
TAS.	Tensión arterial sistólica
TCE.	Traumatismo craneoencefálico
TEP.	Tromboembolismo pulmonar
TICI.	Thrombolysis in cerebral infarction
TTM.	Tiempo de tránsito medio
TTP.	Tiempo de tránsito hasta el pico
TVP.	Trombosis venosa profunda
UCI.	Unidad de cuidados intensivos
UI.	Unidades internacionales
USA.	United States of America
UME.	Unidad medicalizada de emergencias
VASC 1.	Vascular 1 (patología vascular menor y fármacos)
VASC 2.	Vascular 2 (patología vascular mayor y fármacos)
VO.	Vía oral
VSC.	Volumen sanguíneo cerebral

ÍNDICE DE FIGURAS

Todas las figuras y tablas utilizadas en este trabajo de tesis doctoral son originales de la autora, están exentas de copyright, permitidas su uso por los autores, o sujetas a la normativa de uso de copyright de imágenes “fair use”.

“The fair use of a copyrighted image includes teaching, scholarship, or research”.

Figura 1. Causas de muerte 2020	28
Figura 2. Día mundial del ictus	29
Figura 3. Ictus hemorrágico	30
Figura 4. Clínica del ictus	32
Figura 5. Método FAST	35
Figura 6. Escala de Los Ángeles	36
Figura 7. Escala de Melbourne	36
Figura 8. Presentaciones cardinales agrupadas	37
Figura 9. Escala NIHSS	38
Figura 10. Escala Canadiense	39
Figura 11. Escala modificada de Rankin	40
Figura 12. Zonas del ictus isquémico	47
Figura 13. Zonas cerebrales (TAC) en ictus isquémico	48
Figura 14. Escala ASPECTS	51
Figura 15. TAC de perfusión	53
Figura 16. Arquitectura de una red LSTM	95
Figura 17. Distribución por género	105
Figura 18. Distribución por edades	105
Figura 19. HTA 1	109
Figura 20. HTA 2	109
Figura 21. HTA, global	110
Figura 22. Dislipemia	110
Figura 23. FA	111
Figura 24. Otras arritmias	111

Figura 25. Arritmias, global	111
Figura 26. DM no insulino dependiente (DMNID)	111
Figura 27. DM insulino dependiente (DMID)	111
Figura 28. Diabetes mellitus, global	112
Figura 29. Cardiopatía no isquémica	112
Figura 30. Cardiopatía isquémica	112
Figura 31. Cardiopatías, global	112
Figura 32. Fumador < 10 cigarrillos/día	113
Figura 33. Fumador > 10 cigarrillos día	113
Figura 34. Exfumador	113
Figura 35. Tabaco, global	113
Figura 36. Sobrepeso	113
Figura 37. Obesidad	113
Figura 38. Neurológicas 1	114
Figura 39. Neurológicas 2	114
Figura 40. Ictus previo	114
Figura 41. Neurológicas, global	114
Figura 42. Oncológicos	114
Figura 43. Marcapasos	115
Figura 44. Abuso de alcohol	115
Figura 45. Tóxicos	115
Figura 46. Vascular 1	116
Figura 47. Vascular 2	116
Figura 48. Vascular, global	116
Figura 49. Patologías 1	117
Figura 50. Patologías 2	117
Figura 51. Patologías más frecuentes	118
Figura 52. Antiagregantes	121
Figura 53. Acenocumarol	121
Figura 54. NACO	121
Figura 55. Digoxina	122
Figura 56. Antiarrítmicos	122
Figura 57. Diuréticos	123
Figura 58. Betabloqueantes	123

Figura 59. IECA	123
Figura 60. ARA	124
Figura 61. Estatinas	124
Figura 62. Insulina	125
Figura 63. ADO	125
Figura 64. Medicación neurológica	126
Figura 65. Mórficos	126
Figura 66. Antiálgicos	126
Figura 67. Medicación vascular	127
Figura 68. Otras medicaciones	127
Figura 69. Presentación cardinal	132
Figura 70. Escala NIHSS	133
Figura 71. Escala MRS	134
Figura 72. AngioTAC 1	137
Figura 73. AngioTAC 2	138
Figura 74. Fibrinólisis	141
Figura 75. Posible trombectomía	141
Figura 76. Trombectomía	142
Figura 77. Estado al alta	145
Figura 78. Distribución de los ejemplos de las diferentes clases...	154
Figura 79. Distribución de los ejemplos de las diferentes clases ...	155
Figura 80. Árbol de decisión obtenido con los atributos...	157
Figura 81. Árbol de decisión obtenido con los atributos...	159
Figura 82. Distribución de los ejemplos para los diferentes...	164
Figura 83. Distribución de los ejemplos para los diferentes...	164
Figura 84. Árbol de decisión obtenido con los atributos...	166
Figura 85. Árbol de decisión obtenido con los atributos...	167
Figura 86. Resultados de los algoritmos de clasificación...	172
Figura 87. Resultados de los algoritmos de clasificación...	173
Figura 88. Resultados de los algoritmos de clasificación...	175
Figura 89. Resultados de los algoritmos de clasificación...	176
Figura 90. Resultados de los algoritmos de clasificación...	177
Figura 91. Resultados de los algoritmos de clasificación...	178
Figura 92. Efecto de los métodos de selección de características...	179

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores de las métricas de evaluación de los modelos...	172
Tabla 2. Valores de las métricas de evaluación de los modelos...	173
Tabla 3. Valores de las métricas de evaluación de los modelos...	175
Tabla 4. Valores de las métricas de evaluación de los modelos...	176
Tabla 5. Valores de las métricas de evaluación de los modelos...	177
Tabla 6. Valores de las métricas de evaluación de los modelos...	178

1. PRÓLOGO

El **cerebro humano** es un ingenio perfecto. Es la estructura más compleja conocida, una maravilla funcional obra del poder creador y de la capacidad de evolución de la naturaleza, o de Dios, según creencias personales, más probablemente de los dos. Es un sistema fabuloso, sin comparación, con más de un billón de células totales y miles de millones de neuronas.

No siempre su consideración fue tan excepcional, ya que algunas culturas como la egipcia, en sus procesos de momificación extraían el cerebro de los cadáveres, por no ser considerado “especial”, y los antiguos griegos creían que era solamente el lugar en el que se enfriaba la sangre procedente del corazón. Darwin, probablemente el mejor científico que haya existido jamás, en su excepcional obra “El origen de las especies”, raramente mencionaba al cerebro en sus observaciones y discusiones.

Con un peso aproximado de un kilo y medio, el cerebro humano adulto es un **órgano intrincado y complejo**. Representa el 2% del total de la masa corporal, pero consume igual cantidad de energía que todo el músculo esquelético en reposo. Es una estructura muy sensible y delicada, que **depende del suministro constante de sangre, mediante la que recibe el oxígeno y la glucosa**, imprescindible para su funcionamiento. Al igual que los demás órganos, pero siendo el más sensible de todos, la escasez o falta de esas dos moléculas de la vida, sea cual sea la causa, puede llevar a daños cerebrales permanentes.

El **término ictus** procede del latín, y significa golpe o ataque. Su correspondencia anglosajona “stroke”, tiene idéntico significado, ambos expresan lo mismo, y describen el **carácter brusco y súbito** del proceso. Popularmente es conocido por múltiples nombres: **Infarto cerebral, trombosis, embolia, derrame cerebral, apoplejía, etc.** Este hecho que origina una gran confusión en cuanto al concepto, y la diferenciación entre sus diferentes tipos.

Las palabras **ictus y enfermedades cerebrovasculares (ACV)** hacen referencia a cualquier trastorno de la circulación cerebral, generalmente de comienzo brusco, que provoca la

interrupción de flujo sanguíneo a una parte del cerebro (isquemia cerebral) o una hemorragia por rotura de una vena o arteria.

El ictus es una de las **primeras causas de mortalidad** en todo el mundo y, por ende, en la población española, En Europa fallecen unas 700.000 personas anualmente por esta patología y, de ellas, cerca de 50.000 son españolas. Cada año se detectan más de 100.000 casos nuevos, de hecho, cada cinco minutos se produce un ictus en España. Provoca que las funciones cerebrales queden, muchas veces, alteradas, siendo la **principal causa de daño cerebral adquirido (DCA)** en los países desarrollados, y, en consecuencia, de discapacidad y disminución de la normalidad en las actividades de la vida diaria.

Es más frecuente a partir de los 55 años, y su riesgo aumenta proporcionalmente con la edad. Así, se estima que más del 21% de la población mayor de 60 años de nuestro país, casi dos millones de personas, presentará un alto riesgo de sufrir un ictus en los próximos 10 años. Según estimaciones y teniendo en cuenta que en el año 2050 la población mayor de 65 años representará el 46% del total, casi la mitad podría sufrir un ictus.

Es considerado **código azul en emergencia sanitaria**, al ser una patología tiempo-dependiente. ¡**Tiempo es cerebro!**, de ahí que el manejo de los pacientes que sufren un ictus esté perfectamente estandarizado por los servicios de salud, en un protocolo definido denominado **código ictus**. Se pretende, que en el menor tiempo posible el paciente esté diagnosticado, sea traslado por los servicios de emergencias prehospitalarias 112 recibiendo ya tratamiento a un hospital adecuado, capaz de aplicar todas las técnicas necesarias para tratar este tipo de patología.

Basado en todas estas consideraciones previas, el **objetivo de este trabajo de tesis doctoral** se centra en **analizar los códigos ictus isquémicos en la provincia de Salamanca, considerando las características clínicas de los pacientes atendidos entre los años 2016 al 2019, creando un auténtico atlas para su conocimiento.**

Consideraremos, de sumo interés y originalidad, además del manejo cualitativo de los aspectos clínicos y escalas de diagnóstico, realizar un **estudio cuantitativo de los datos no sólo con técnicas descriptivas, sino con modernas técnicas de minería de datos**. Mediante estas técnicas de manejo de grandes cantidades de datos, el objetivo será, tratar de **obtener**

patrones de asociación, factores predictores, y de manejo de la patología, con el fin de intentar que disminuya de manera significativa, la morbimortalidad, en pacientes con ictus isquémicos, así como los costes sociosanitarios de los pacientes afectados y las hospitalizaciones prolongadas.

2. AGRADECIMIENTOS

Nunca pensé que un virus me obligara a iniciar los agradecimientos de mi tesis doctoral, dando las gracias de manera inusual en este tipo de trabajos. Pero no puede ser de otra manera, ya que mi primera y más sentida muestra de gratitud es para *todos mis compañeros, profesionales de Urgencias y Emergencias*, en primera línea de atención sanitaria contra la pandemia producida por la enfermedad del coronavirus (COVID-19). No hay distinciones: médicos, profesionales de enfermería, técnicos en emergencias sanitarias, técnicos auxiliares de enfermería, teleoperadores y reguladores del 112, pilotos de helicópteros de transporte sanitario, etc. Habéis prestado y seguís prestando asistencia sanitaria comprometida y de alto nivel, en cualquier entorno, en cualquier circunstancia, por muy hostil y complicada que sea. En *tiempos de pandemia se demuestran quienes son los mejores*, vosotros lo sois. Enhorabuena de corazón.

Dentro de ellos, mi primer y más profundo agradecimiento personal es para el *Prof. Dr. Fernando Sánchez Hernández*, Profesor Titular de Universidad de la Facultad de Enfermería y Fisioterapia, y Médico Especialista en Urgencias y Emergencias. Su experiencia en el *manejo de situaciones clínicas tiempo-dependientes en general, y de pacientes en situación de código ictus en particular*, junto con su dedicación y profesionalidad, han sido claves para llevar a buen puerto este trabajo de tesis doctoral.

A la *Profa. Dra. María Moreno García*, Catedrática de Universidad del área de Lenguajes y Sistemas Informáticos, por su extraordinario trabajo, no solo de codirección, sino por su valiosa ayuda en *el diseño y realización del estudio de minería de datos*, y por introducirme en el mundo de la ciencia de los datos, desconocido para mí hasta ahora.

A la *Profa. Dra. Begoña García Cenador*, Profesora Contratada Doctora del Departamento de Cirugía, por su labor de codirección en esta tesis doctoral. Agradecer sus aportaciones en la realización del trabajo.

A *Gerardo*, con quien siempre he podido contar, colaborando desinteresadamente en mis proyectos, y facilitándome el camino en el desarrollo de este doctorado.

A mis hijos, [Adrián y Daniela](#), que, sin ser conscientes directos, han sufrido el sacrificio de las horas de trabajo y estudio compartido con sus ratos de ocio y que a pesar de sus cortas edades han sabido respetar esa parte de tiempo con tolerancia.

A la [Universidad de Salamanca](#), y en particular a la [Facultad de Enfermería y Fisioterapia](#) y al [Departamento de Cirugía](#), por ofrecerme la oportunidad de poder seguir creciendo con mis conocimientos.

A [María Aránzazu García Iglesias](#), médico del [Servicio de Admisión y Documentación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca \(CAUSA\)](#), por su ayuda a la hora de facilitarme los datos de los pacientes e introducción de estos en la base de datos, sin su esfuerzo la recogida de los datos hubiera sido imposible.

Al [Servicio de Neurología del CAUSA](#), por sus aportaciones imprescindibles para elaborar con fiabilidad y criterio los datos, y por el carácter de excelencia con el que realizan su trabajo llevando esta profesión al más alto nivel. [Especial mención al Dr. Luis López Mesonero](#), coordinador de la unidad de ictus.

A [todas las personas](#) que de alguna manera intervinieron con su paciente comprensión y ánimo continuo, aportándome ayuda inestimable y apoyo incondicional, para animarme a seguir en esta aventura.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. GENERALIDADES.

En 2019, las 10 causas principales de muerte representaron el 55% del total de fallecimientos a nivel mundial¹. En orden de número total de vidas perdidas, están asociadas a tres grandes grupos de patologías generales:

1. **Cardiovasculares** (cardiopatía isquémica, ictus...).
2. **Respiratorias** (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones de las vías respiratorias inferiores).
3. **Cáncer**.

Sin considerar la irrupción de la COVID 19 en 2020^{2,3}, en los países de desarrollo medio y alto, la mayor causa de muerte es la **cardiopatía isquémica** (Figura 1), responsable del 16% del total de fallecimientos.

De hecho, desde el año 2000, el mayor incremento en las muertes ha sido por esta enfermedad, aumentando en varios millones. El **ictus y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica** han sido hasta ahora la segunda y tercera causas, responsables de aproximadamente el 11% y 6 % del total respectivamente.

En los **países de ingresos altos**, las muertes están aumentando dentro de las 10 principales causas, excepto en dos. La cardiopatía isquémica y el ictus son las únicas causas de muerte entre las 10 principales en las que el número total se ha reducido recientemente, en un 16% y un 21% respectivamente.

No obstante, la **cardiopatía isquémica y el ictus se han mantenido entre las tres principales causas de muerte** para esta categoría de ingresos (Figura 1). Las muertes debidas a la enfermedad de Alzheimer y otras demencias han aumentado hasta el segundo lugar, superando al ictus que ha quedado definitivamente ubicado en la tercera posición⁴.

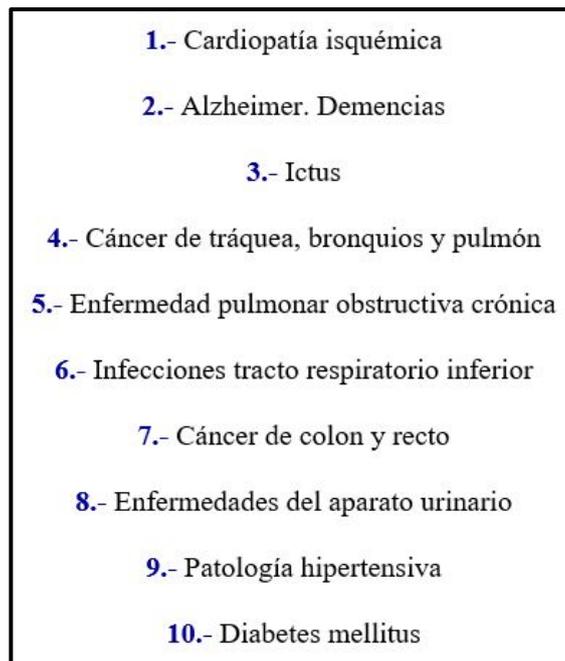


Figura 1. Causas de muerte 2020.

Es importante saber por qué mueren las personas, para mejorar su forma de vida. Medir cuántas personas mueren cada año ayuda a evaluar la eficacia de nuestros sistemas de salud, y a dirigir los recursos hacia donde más se necesitan. Por ejemplo, los datos de mortalidad pueden ayudar a enfocar las actividades y la asignación de recursos entre sectores como el transporte, la alimentación y la agricultura, el medio ambiente, y la salud.

El cerebro es la computadora más sofisticada jamás creada⁵. Así como una máquina puede perder parte de sus programas debido a un chip o circuito defectuoso, el cerebro también disminuye su funcionalidad debido al daño inducido por un ictus. Ya que controla los circuitos electrónicos que componen el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), su daño supone problemas como pérdida del lenguaje, parálisis, pérdida de la visión, falta de equilibrio y pérdida sensorial. Los hallazgos clínicos varían mucho según la ubicación y la extensión del daño cerebral causado por patologías cerebrovasculares.

El ACV es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un síndrome clínico que consiste en el rápido desarrollo de alteraciones focales (o globales en caso de coma) de la función cerebral que duran más de 24 horas o que conducen a la muerte sin otra causa aparente que el origen vascular.

Desde hace ya tiempo los términos "ACV" y "Déficit neurológico isquémico reversible" no se consideran adecuados, y ya no deberían utilizarse, si bien sigue siendo frecuente esta denominación. Por ello, en adelante, como hemos hecho mayoritariamente hasta ahora, nos referiremos preferentemente como **ictus** (Figura 2).



Figura 2. Día mundial del ictus.

La tasa de prevalencia de personas con daño cerebral en España es de 9.3/1000 habitantes⁶. 7.3/1000 presentan DCA tras ictus (7.8 en mujeres y 6.7 en varones), y 2/1000 por otras causas (2.2 en varones y 1.8 en mujeres). De las personas que sobreviven a un ictus, el 50% sufre algún grado de discapacidad.

El ictus es un síndrome. En términos generales, hay dos tipos de ictus: **isquémicos** (85%) y **hemorrágicos** (15%) (Figura 3). Los hemorrágicos se dividen igualmente en hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea atraumática. Así pues, la clasificación más adecuada sería en tres categorías⁷:

1. Ictus isquémico.
2. Ictus hemorrágico.
3. Hemorragia subaracnoidea.



Figura 3. Ictus hemorrágico.

La **gravedad** del ictus isquémico, objeto de nuestro trabajo de tesis doctoral, varía desde clínicamente leve (ictus leve o accidente isquémico transitorio - AIT -) hasta muy grave (ictus isquémico establecido grave), pero las causas subyacentes son idénticas. La distinción entre AIT y un ictus isquémico establecido no es más que su grado de gravedad; por lo tanto, no es útil pensar en estas dos entidades en categorías separadas⁷.

El ictus isquémico se produce debido a la obstrucción de los vasos sanguíneos que limita el suministro de sangre al cerebro, mientras que el ictus hemorrágico se produce debido a la rotura de un vaso sanguíneo que conduce al derrame de sangre en la cavidad intracraneal⁸.

El **ensayo Org10172 (TOAST)**⁹ es la clasificación de ictus más utilizada, en función de su etiología. Identifica cinco subtipos de ictus isquémico agudo:

1. Cardioembólico (25%).
2. Aterosclerosis de arterias grandes (25%).
3. Oclusión de vasos pequeños o lacunar (25%).
4. Ictus de otra etiología determinada.
5. Ictus de etiología indeterminada (criptogénico)¹⁰ (25%, junto con el anterior).

La **oclusión arterial** de origen cardioembólico suele ser por arritmias, destacando la fibrilación auricular (FA), y la enfermedad cardíaca valvular^{11,12}. La **enfermedad aterosclerótica** suele afectar a la arteria carótida cervical o a la vertebral extracraneal. Se cree que la rotura de la placa en las arterias cervicales extracraneales con formación de trombos es mecánicamente idéntica al mismo proceso en las arterias coronarias, pero con

mayor frecuencia resulta en una embolización distal del trombo en el cerebro (ateroembolismo), en lugar de una oclusión vascular in situ^{8,11}.

Cada vez se reconoce más que los síndromes coronarios agudos (SCA) pueden implicar mecanismos ateroembólicos de oclusión de las arterias coronarias distales, exactamente análogos al ictus isquémico causado por ateroembolismo de la arteria carótida extracraneal. Es decir, placa con formación de trombos in situ, exactamente análoga a la situación en la circulación coronaria⁷.

La **enfermedad intrínseca de vasos pequeños** acapara una cuarta parte de los ictus isquémicos, pero falta una buena comprensión del mecanismo ya que estas arterias son demasiado pequeñas para obtener imágenes fiables in vivo durante un ictus. En estudios de ictus de vasos pequeños, el examen anatomopatológico ha sugerido que el microateroma con rotura de placa es la causa más común de oclusión, seguida de microembolia⁷⁻⁹.

Los registros de ictus en los que se ha identificado el mecanismo muestran que, hasta en una cuarta parte de los pacientes, no se identifica una causa clara del ictus. Denominado en algunas terminologías como **ictus criptogénico**, se define como aquel ictus isquémico de etiología desconocida. Deben excluirse todas las potenciales causas mediante un estudio completo incluyendo electrocardiograma (ECG), holter, ecocardiograma transesofágico, eco-doppler de troncos supraaórticos y transcraneal, tomografía computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) de cabeza y cuello.

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que en un porcentaje importante de estos pacientes se detecta **FA de novo** en el estudio etiológico, lo cual tiene unas implicaciones directas en el manejo terapéutico, ya que establece la indicación de tratamiento anticoagulante. Por otro lado, cuando se detecta FA de novo tras un ictus criptogénico, existe un riesgo incrementado de un nuevo ictus. Por lo tanto, las estrategias de detección de FA en el ictus criptogénico son de especial relevancia, ya que incidirán de forma directa en la decisión del tratamiento apropiado. Muchos de estos ictus tienen características de imagen que apoyan un mecanismo embólico⁷⁻⁹. Otras causas menos comunes de ictus isquémico incluyen disección arterial, vasoespasmo, vasculitis y estados de hipercoagulabilidad.

Por su singularidad y repercusión en los posibles tratamientos, destacaremos el denominado **ictus del despertar**. No es encuadrable en la clasificación etiológica como otro subtipo, sino que su especificidad e importancia radica en el modo temporal de presentación. Supone un 15 % del total de ictus isquémicos, y su característica fundamental es que se desconoce el momento de inicio de la clínica, porque el paciente despierta con síntomas instaurados⁷⁻⁹.

Como hemos comentado previamente, los eventos resultantes de cualquier subtipo de ictus resultan en la **pérdida de suministro de sangre, oxígeno, nutrientes y eliminación de desechos metabólicos**. En última instancia, el resultado es la muerte neuronal por oclusión del vaso. El tejido cerebral es extremadamente sensible a estos cambios, y la **ventana terapéutica** necesaria para evitar que la isquemia reversible se convierta en un infarto irreversible es estrecha y enfatiza la frase **“el tiempo es cerebro”**¹⁴. Este concepto es especialmente importante para minimizar la evolución de la agresión y controlar la propagación de la penumbra isquémica.

Además, desde un punto de vista terapéutico, este momento crucial proporciona una **"ventana de oportunidad"** para revertir los síntomas neurológicos, en forma parcial o total mediante abordajes intervencionistas agudos, ya sean invasivos o no invasivos¹⁵.



Figura 4. Clínica del ictus.

Los ictus se presentan clínicamente como **déficits neurológicos de aparición repentina** (Figura 4). Los síntomas dependen de la región del cerebro afectada, que a su vez está definida por la anatomía arterial involucrada. Las características clínicas permiten una gran orientación del diagnóstico de que zona y, por ende, qué arteria puede estar afectada. En cualquier caso, se requieren siempre imágenes cerebrales y neurovasculares en la fase

aguda para todos los ictus, con el fin de confirmar el territorio, pero sobre todo para saber qué tratamiento se puede aplicar y cual no¹⁶.

La característica clínica histórica más importante del ictus es la **brusquedad de su aparición**. Otro aspecto no menos importante es la focalidad de los síntomas comunes a cada zona cerebral afectada. Así, en los ictus localizados en el hemisferio izquierdo destacan la afasia, la hemiparesia/hemiplejía, y la hemianopsia derecha, y en los ictus que afectan al hemisferio derecho, destacan la negligencia hemisférica, hemiparesia/hemiplejía, y la hemianopsia izquierda. La mayoría (90%) de los ictus son **supratentoriales**^{16,17}.

El **ictus infratentorial** (circulación posterior), tiene una multitud de síntomas adicionales, que incluyen diplopía, parálisis bulbar, disfagia, dismetría unilateral e incoordinación, así como niveles reducidos de conciencia. Aunque la cefalea, incluyendo la zona facial y el cuello puede ser un síntoma secundario, el ictus isquémico suele ser indoloro¹⁶⁻¹⁸.

La identificación de un ictus con **presentación típica** es pues es relativamente fácil: La aparición repentina de síntomas neurológicos agudos, que alcanzan su punto máximo en unos pocos minutos, se considera un ictus hasta que no se demuestre lo contrario. Sin embargo, existen ictus de **presentación atípica** y patologías cuya presentación puede asemejarse a la del ictus, denominadas **imitadores de ictus o pseudoictus**. El diagnóstico diferencial de estos últimos es un reto, incluso a veces con las nuevas técnicas de neuroimagen. Representan hasta el 20% de los pacientes ingresados con un diagnóstico inicial de ictus. La etiología es muy variada e incluye hematoma subdural, migraña, crisis comiciales, tumores, infecciones, esclerosis múltiple, trastornos somatomorfos, etc.

En el contexto del ictus agudo, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la **recanalización del vaso y reperusión del tejido cerebral afectado** representa uno de los principales factores pronósticos. De hecho, para el tratamiento con fibrinólisis (ver más adelante), la ventana terapéutica se basa en el tiempo de evolución (con un límite variable en torno a las 4,5 horas)^{19,20}.

Así mismo, la evidencia reciente en estudios randomizados acerca del tratamiento endovascular ha demostrado la utilidad de la trombectomía mecánica en pacientes

adecuadamente seleccionados, con cifras de buen pronóstico funcional que dependen, entre otras variables, del tiempo hasta la recanalización^{19,20}.

3.2. CÓDIGO ICTUS.

Para lograr mejorar los tiempos desde el diagnóstico hasta el tratamiento definitivo adecuado, se estableció el concepto de **código ictus**. En su estructuración se distinguen claramente 3 fases^{21,22}:

3.2.1. FASE PREHOSPITALARIA/TRIAJE HOSPITALARIO: ACTIVACIÓN DEL CÓDIGO ICTUS Y MANEJO INICIAL.

Desde el momento que el primer alertante/interviniente (familiar, cuidador, compañero de trabajo, paseante...) avisa a los servicios de emergencias 112, o el paciente es llevado directamente al área de urgencias hospitalarias, o a un centro de salud, la maquinaria sanitaria se pone en marcha. Se apunta la hora de inicio de los síntomas, y el cronómetro empieza a correr.

Este primer eslabón tiene por objetivo un rápido y eficaz reconocimiento y detección precoz de los síntomas del ictus por los equipos prehospitalarios, las áreas de triaje de urgencias, e incluso por la población leiga, utilizando herramientas validadas para este fin, como las escalas de ictus. Se activa una estructura organizada y algorítmica, el **código ictus**, cuyo objetivo es facilitar el acceso en el menor tiempo posible al tratamiento definitivo, movilizand los recursos disponibles más adecuados, en función de las necesidades asistenciales^{21, 22}.

Se denomina **código ictus** al procedimiento de actuación sanitaria basado en el reconocimiento precoz de los signos y síntomas de un ictus de probable naturaleza isquémica, (disminución importante del flujo sanguíneo cerebral, de forma anormalmente brusca), con la consiguiente priorización de cuidados y traslado inmediato a un hospital con unidad de ictus de aquellos pacientes que, por sus condiciones clínicas, puedan beneficiarse de una terapia de reperfusión y de cuidados especiales en una unidad de ictus.

Se encuadra dentro de los denominados **códigos azules sanitarios**, utilizados en los servicios de urgencias y emergencia de todo el mundo (con algunas diferencias), para identificar todas aquellas situaciones en las que un paciente necesita atención sanitaria inmediata, por patologías que comprometen su vida de manera tiempo-dependiente²³. Es vital que la **atención sea multidisciplinar y lo más precoz posible**. El papel llevado a cabo por los servicios de emergencias prehospitalarias 112 y las áreas de triaje de los hospitales, es clave en el reconocimiento de los síntomas, la estabilización clínica del paciente, y la activación del código ictus.

Los **métodos tradicionales simples de triaje de ictus** se han considerado herramientas útiles para detectar de forma fácil el ictus agudo (muy pocos ítems). Incluyen los métodos **FAST (Face/Arm/Speech/Time)** (Figura 5) y **FASTER (Face/Arm/Stability/ Eyes/React)**, y la **escala de Cincinnati** (asimetría facial, caída de brazos, habla). Son utilizados especialmente por los servicios de emergencia prehospitalarios, ya que son fáciles de aplicar y tienen una buena capacidad para identificar posibles pacientes con ictus²⁴⁻³¹.



Figura 5. Método FAST.

Existen otras escalas, pero son mucho menos usadas como la de **Los Ángeles** (Los Ángeles Prehospital Stroke Scale - LAPSS -) (Figura 6), y la de **Melbourne** (Melbourne Ambulance Stroke Screen - MASS -) (Figura 7)³⁵. Comparando con la de Cincinnati, la escala MASS, presenta una sensibilidad similar a esta, y significativamente superior a la de Los Ángeles. En cuanto a la especificidad, la más fiable es la de Los Ángeles²⁴⁻³⁶.

ESCALA PREHOSPITALARIA DE LOS ANGELES			
1. Edad mayor 45 años	Si	No	Desconocido
2. Historia negativa de convulsiones	■	■	■
3. Duración de los síntomas menos de 24 h.	■	■	■
4. Glicemia entre 60 a 400	■	■	■
5. No permanezca postrado o en silla de ruedas	■	■	■
6. Asimetría al examen físico:	Igual	Débil der.	Débil izq.
• Asimetría facial	■	■	■
• Prensión	■	■	■
• No hay prensión	■	■	■
• Extremidades	■	■	■

Figura 6. Escala de Los Ángeles.

Melbourne Ambulance Stroke Screen (MASS)	
Elementos de la historia clínica	
Edad > 45 años	
Ausencia de antecedentes de convulsiones o epilepsia	
Paciente no encamado ni en silla de ruedas	
Glicemia entre 50 y 400 mg/dL	
Elementos de la exploración física	
Comisura facial	Hacer que el paciente sonría o muestre los dientes Normal: ambos lados se mueven igual Anormal: uno de los lados no se mueve
Fuerza en los brazos	Pedir al paciente que con los ojos cerrados extienda ambos brazos durante 10 segundos Normal: ambos brazos se mueven/no se mueven por igual Anormal: uno de los brazos no se mueve o cae con respecto al otro
Apretón de manos	Coger ambas manos del paciente y pedirle que apriete Normal: apretón de manos igual en ambas manos/no apretón en ninguna de las manos Anormal: debilidad o no apretón en una de las manos
Lenguaje	Hacer que el paciente repita una frase Normal Anormal: farfulla, incapaz de hablar, palabras incorrectas
Criterios para identificar ictus	
Presencia de cualquiera de los elementos en la exploración física y Respuesta afirmativa en todos los elementos de la historia clínica	

Figura 7. Escala de Melbourne.

Sin embargo, estas escalas, solo evalúan la presencia de algunos síntomas (parálisis facial, debilidad de las extremidades superiores y alteraciones del habla), pero no evalúan otras presentaciones cardinales menos frecuentes, y la gravedad del ictus. Por ello, el uso de escalas y métodos con mayor sensibilidad de detección tanto en prehospitalaria como en las áreas de triaje se vuelve fundamental.

De gran utilizad son las **tablas de presentaciones cardinales agrupadas por clínica**, como la utilizada en nuestro estudio, que evitan que presentaciones menos frecuentes que escapan a los métodos anteriores, no sean detectadas y, por ende, no se diagnostique el ictus agudo (Figura 8).

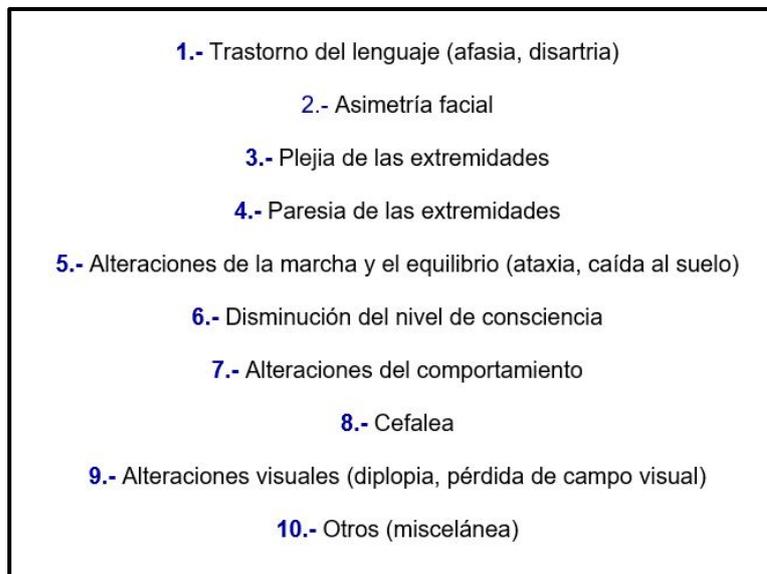


Figura 8. Presentaciones cardinales agrupadas.

La escala NIHSS (Figura 9), de uso preferente en hospital y por profesionales sanitarios habituados a aplicarla, es una herramienta de evaluación sistemática, válida para detectar el ictus agudo, medir la gravedad de este, orientar en el tratamiento adecuado, y predecir el resultado del paciente. Además, proporciona un lenguaje común para el intercambio de información entre los profesionales sanitarios. La escala NIHSS es fácil y rápida de administrar por profesionales entrenados (5-7 minutos) y requiere un equipo mínimo³⁶⁻⁴³.

La escala NIHSS, permite clasificar los ictus, en función de su gravedad⁴³:

1. NIHSS 0-5: AIT (NIHSS = 0 y sin signos en el examen), e ictus leve (NIHSS 1-5).
2. NIHSS 6-10: Ictus moderado.
3. NIHSS = 11-20: Ictus de moderado a grave.
4. NIHSS \geq 20: Ictus grave, que pone en peligro la vida del paciente.

<p style="text-align: center;">1.- Nivel de consciencia</p> <p>1a.- Capacidad de respuesta del paciente (valorada de 0 a 3)</p> <p>1b.- Preguntas: Se pide a los pacientes que indiquen el mes y su edad (valoradas de 0 a 2)</p> <p>1c.- Órdenes: Se pide al paciente que abra y cierre los ojos y luego que agarre y suelte la mano no parética (mano no afectada por parálisis motora parcial) (valorado de 0 a 2)</p> <p style="text-align: center;">2.- Mejor mirada</p> <p>Movimientos oculares horizontales del paciente (valorados de 0 a 2)</p> <p style="text-align: center;">3.- Prueba de campo visual</p> <p>Evaluar la presencia de hemianopsia (puntuación de 0 a 3)</p> <p style="text-align: center;">4.- Parálisis facial</p> <p>Se pide a los pacientes que muestren los dientes o levanten las cejas y cierren los ojos. Busque simetría (clasificada de 0 a 3)</p> <p style="text-align: center;">5.- Función motora extremidad superior</p> <p>Extremidad izquierda: la extremidad está extendida (palmas hacia abajo) 90 grados (si está sentado) o 45 grados (si está en decúbito supino). Se puntúa si el brazo se cae antes de los 10 segundos (valorado de 0 a 4, o UN si está amputada o fusionada la articulación)</p> <p>Extremidad derecha: Igual que en el izquierdo</p> <p style="text-align: center;">6.- Función motora extremidad inferior</p> <p>Extremidad izquierda: la extremidad se levanta a 30 grados (supina). Se puntúa si la pierna cae antes de los 5 segundos (valorada de 0 a 4, o UN si está amputada de la articulación)</p> <p>Extremidad derecha: Igual que en la izquierda</p> <p style="text-align: center;">7.- Ataxia de extremidades</p> <p>Prueba de dedo a nariz y talón a espinilla (calificación de 0 a 2, o UN si es amputación o fusión articular)</p> <p style="text-align: center;">8.- Función sensorial</p> <p>Si el nivel de consciencia está alterado, puntúe si se observa una mueca o un retraimiento asimétrico (clasificado de 0 a 2)</p> <p style="text-align: center;">9.- Mejor habla (afasia)</p> <p>Las imágenes estándar se nombran (clasificadas de 0 a 3)</p> <p style="text-align: center;">10.- Disartria</p> <p>Se le pide al paciente que lea o repita palabras de una lista (clasificada de 0 a 2)</p> <p style="text-align: center;">11.- Extinción y desatención (antes llamado negligencia)</p> <p>Se puede obtener información suficiente para detectar negligencia a partir de pruebas previas (clasificadas de 0 a 2)</p> <p style="text-align: center;">12.- Función motora distal</p> <p>Que el paciente extienda sus dedos (valorado de 0 a 2). Izquierda y derecha</p>
--

Figura 9. Escala NIHSS.

La escala canadiense (Figura 10), permite una valoración neurológica sencilla, que comprende aspectos cognitivos (consciencia, lenguaje y orientación), determinando las posibilidades de comunicación con el paciente, y motores⁴⁴⁻⁴⁶. Muy utilizada por los profesionales de enfermería en las unidades de ictus.

ESCALA CANADIENSE		
Estado mental		
Nivel de conciencia		
Alerta		3
Obnubilado		1,5
Orientación		
Orientado		1
Desorientado o no aplicable		0
Lenguaje		
Normal		1
Déficit de expresión		0,5
Déficit de comprensión		0
Funciones motoras. Sin defecto de comprensión		
Cara		
Ninguna		0,5
Presente		0
Brazo proximal		
Ninguna		1,5
Leve		1
Significativa		0,5
Total o masiva		0
Brazo distal		
Ninguna		1,5
Leve		1
Significativa		0,5
Total o masiva		0
Pierna		
Ninguna		1,5
Leve		1
Significativa		0,5
Total o masiva		0
Respuesta motora. Defecto de comprensión		
Cara		
Simétrica		0,5
Asimétrica		0
Brazos		
Igual		1,5
Desigual		0
Piernas		
Igual		1,5
Desigual		0
Puntuación total		

Si no tiene defectos para comprender lo que se le pide

Si no comprende bien lo que se le pide

Figura 10. Escala Canadiense.

En cierto modo también se puede aplicar como escala funcional ya que permite definir las actividades de la vida diaria que se verán afectadas según las limitaciones halladas y la afectación en la calidad de vida que ello supondrá.

La escala modificada de Rankin (MRS)^{47,48} (Figura 11), se utiliza con frecuencia en los ictus agudos para detectar el estado previo del paciente y el posterior en el momento de abandonar el hospital, pero también para seleccionar qué pacientes deben ser tratados o no. Es una escala codificada desde 0 (ningún síntoma) hasta 5 (discapacidad grave) y 6 (muerte).

Durante el triaje permite dividir a los pacientes en dos grupos: Puntuaciones de 0 a 2/3 se consideran adecuadas para tratamientos específicos como los endovasculares (si cumplen el resto de los requisitos). Sin embargo, el resto de las puntuaciones suelen excluir de estos tipos de tratamientos. Algunas limitaciones de esta escala han sido la subjetividad entre categorías, y la reproducibilidad de la puntuación por parte de examinadores y pacientes.

<p>0: Sin síntomas/Sin discapacidad</p> <p>1: Sin discapacidad significativa Capaz de realizar todas las tareas y actividades habituales</p> <p>2: Discapacidad leve No puede realizar todas las actividades anteriores, pero puede ocuparse de sus propios asuntos sin ayuda</p> <p>3: Discapacidad moderada Necesita ayuda, pero puede caminar</p> <p>4: Discapacidad moderadamente grave No puede caminar y atender sus necesidades corporales sin ayuda</p> <p>5: Discapacidad grave Postrado en cama, incontinente y que requiere cuidados y atención de enfermería constantes</p> <p>6: Fallecido</p>
--

Figura 11. Escala modificada de Rankin.

Cuando existe sospecha de ictus isquémico se debe realizar una **anamnesis lo más completa posible**, para recoger datos adecuados y fundamentales, para tomar decisiones en la fase aguda. Esta información es muy valiosa para el neurólogo, porque le permitirá preparar la llegada del paciente y, una vez que este se encuentre en el hospital, facilitará que el proceso diagnóstico y terapéutico se realice en el menor tiempo posible.

Adicionalmente a la aplicación de las escalas, tanto en el entorno prehospitalario, como en el triaje, y la fase inicial hospitalaria, deben valorarse y realizar los puntos que se mencionan a continuación:

1. **Hora de inicio de los síntomas**, o última vez que el paciente fue visto asintomático, cuando el inicio no es presenciado y este no puede referirlo.
2. **El tratamiento habitual** (especialmente la toma de anticoagulantes).
3. **La vida basal previa** (MRS detallada).
4. **Posibles enfermedades concomitantes** (sobre todo aquellas que puedan suponer un riesgo adicional de hemorragia o enfermedades que acorten la expectativa de vida).

Debe realizarse inmediatamente una **evaluación primaria rápida del paciente**, tanto en **prehospitalaria como a la llegada al hospital**. En el año 2020 (2018 en la edición norteamericana), se publica la 9ª edición del libro de referencia mundial “PHTLS”⁴⁹ (Prehospital Trauma Life Support), especificándose ya el nuevo orden correcto de la

valoración primaria. Se modifica la tradicional regla nemotécnica ABCDE, pasándose a denominar **XABCDE**, donde la X representa la exanguinación y la parada cardiorrespiratoria (PCR).

En función de autores, la X es sustituida por una C adicional, utilizándose así la regla **CABCDE** (derivada de las actualizaciones de la reanimación cardiopulmonar - RCP -): C de compresiones. Fácil de recordar, pues la primera C sería C de cohibir hemorragias, y la segunda C, de compresiones torácicas.

En la X (o primera C) sobre todo en prehospitalaria, deberemos comprobar si existen hemorragias masivas que pongan en peligro la vida del paciente, y si el paciente está en PCR. En caso de que así sea, llevaremos a cabo el tratamiento correspondiente, ya sea compresión, torniquete, etc. Además, iniciaremos las maniobras de RCP en caso de ser necesario.

Durante la **evaluación primaria**, realizaremos y tendremos en cuenta:

1. La preparación del código ictus, fase previa, como parte integrada en la evaluación.
2. La seguridad de la escena.
3. La aproximación al paciente, el control inicial de las hemorragias exanguinantes y el inicio de la RCP, si procede. (X de exanguinación o C de cohibir hemorragias/hemorragia catastrófica y compresiones torácicas).
4. La restricción inicial básica del movimiento espinal (control cervical), con apertura secuencial de la vía aérea (A: Airway), si fuera necesario. Muchas veces los pacientes con ictus caen al suelo, presentando importantes traumatismos.
5. La valoración y manejo de la ventilación (B: Breathing).
6. La perfusión y posible estado de shock (C: Circulation).
7. El estado neurológico (D: Disability).
8. El control del entorno, protección de la hipotermia, y resto de técnicas de restricción del movimiento espinal (E: Environment).

Terminada esta primera fase, debemos conocer ya la gravedad del paciente, y habremos solucionado las patologías que comprometen su vida en pocos minutos (compromiso de vía aérea...).

Dentro del XABCDE, iremos aplicando las técnicas, procedimientos y medicaciones que necesite el paciente, enfocado al manejo del código ictus:

1. Colocar al paciente en reposo absoluto con la cabeza elevada 30° para favorecer la disminución de la presión intracraneal (PIC) al mejorar el retorno venoso. Se debe tener cuidado con la una disminución de la presión de perfusión cerebral, que puede verse comprometida si se eleva la cabecera más de lo indicado.
2. Mantener permeable la vía aérea:
 - Retirar las prótesis dentales removibles si actúan como cuerpo extraño, si no dejarlas pues conforman la fisonomía facial, y facilitan la ventilación con dispositivo tipo AMBU (air bag mask unit).
 - Aspirar secreciones.
 - Colocación de una sonda nasogástrica si el nivel de consciencia es muy bajo.
 - Tratamiento preventivo y sintomático de los vómitos con metoclopropamida 10 mg/IV, u ondansetron 4-8 mg/IV.
3. No es aconsejable administrar de forma sistemática oxígeno (O₂): solo si la saturación es menor del 92% se instaurará oxigenoterapia para mantener la misma en torno a 94-98%, excepto en aquellos pacientes con riesgo de fallo respiratorio hipercápnico, en los que se mantendrá una saturación entre el 88-92%. Valorar la necesidad de intubación orotraqueal si el nivel de consciencia del paciente es muy bajo (escala de coma de Glasgow - GCS - menor de 8).
4. Durante el traslado, o en el set de triaje hospitalario, se deberá realizar un ECG. Además, si es posible, se puede obtener una prueba rápida de INR (índice normalizado internacional) e incluso extraer los tubos de hemograma, coagulación y bioquímica para el análisis de laboratorio de la muestra. La monitorización de constantes, la realización de estas pruebas complementarias y la recogida de una anamnesis dirigida, facilitarán la evaluación intrahospitalaria y, por lo tanto, acortarán el tiempo hasta el tratamiento revascularizador si este se encuentra indicado.

5. No se debe iniciar tratamiento con antiagregantes en el ámbito prehospitalario en aquellos pacientes en los que se sospeche ictus, antes de realizar el diagnóstico por imagen.
6. En la mayoría de los pacientes no debe tratarse la hipertensión arterial (HTA) si existiera, ya que durante la fase aguda del ictus es frecuente objetivar elevaciones que pueden deberse a diversas circunstancias que deben valorarse y/o tratarse antes de iniciar el tratamiento con fármacos antihipertensivos. En general, solo deben tratarse TAs por encima de 180/110, ya que la elevación de la presión puede deberse a la respuesta fisiológica del organismo ante la hipoxia cerebral y el aumento de la presión intracraneal, siendo pues un mecanismo compensador para asegurar el flujo sanguíneo cerebral.
7. Los antihipertensivos deben administrarse con precaución, ya que el descenso de la presión de perfusión puede deteriorar el estado neurológico, y además la respuesta a los fármacos puede ser exagerada. Así mismo, descensos de más del 20% en la tensión arterial sistólica (TAS) se asocia a un peor pronóstico en las primeras 24 horas del ictus.
8. Es importante mantener cifras de glucemia normales durante el ictus isquémico agudo. Si presenta hipoglucemia con cifras < 60 mg/dl, administrar 10-25 g de glucosa. Cifras de glucemia superiores a 150 mg/dl, exigen tratamiento con insulina rápida intravenosa según pauta:
 - 150-200 mg/dl: 4 Unidades internacionales (UI).
 - 201-250 mg/dl: 6 UI.
 - 251-300 mg/dl: 8 UI.
 - 301-350 mg/dl: 10 UI.
 - > 350 mg/dl: 12 UI.
9. El aumento de la temperatura (T^a) (si superior a 37,5 °C) debe corregirse lo antes posible con antitérmicos: paracetamol 1 g/IV, o metamizol 2 g/IV, con la extracción de hemocultivos si fuera necesario.
10. Las crisis convulsivas (más frecuente en ictus hemorrágicos y embólicos). Se tratarán en caso de que aparezcan, no realizar profilaxis de estas. En este caso el midazolam a 0.1 mg/kg IV/IM, es la primera opción, vigilando la función respiratoria.

11. Si se precisa sedación por agitación psicomotriz, emplear de forma preferente haloperidol a 5 mg/IV. En tercera edad usar 2 mg/IV. Si no fuese posible se puede administrar midazolam, a 0.05/0.1 mg/kg/IV.
12. Únicamente se administrará suero salino fisiológico (SSF), a excepción de los pacientes diabéticos que precisen insulina, que se administrará suero glucosalino, si la glucemia así lo indica. No se debe sobrepasar un volumen mayor de 2000-2500 ml.
13. Vigilar la posible retención urinaria, ya que puede producir dolor abdominal. No se sonará al paciente si no hay presencia de globo vesical.
14. El tratamiento general del dolor será principalmente con metamizol 2 g/IV, o tramadol 100 mg/IV.

Por ello, el diagnóstico y el tratamiento detallados dependen en gran medida de la evaluación clínica de la historia y el examen físico, porque los síntomas y signos varían enormemente según la región del cerebro afectada.

¡Los minutos cuentan! La rapidez del tratamiento es un factor crítico para determinar el resultado del tratamiento trombolítico y / o endovascular para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo incapacitante.

3.2.2. FASE HOSPITALARIA POST-TRIAJE.

Si bien el tipo particular de ictus se puede sospechar antes de llegar al hospital, o en el set de triaje, no se puede confirmar sin diagnóstico por imagen. Se requieren procesos rápidos en el hospital, y un enfoque de equipo, para reducir los tiempos desde la entrada al hospital, hasta el tratamiento definitivo (tiempo diagnóstico–aguja)⁵⁰⁻⁵³.

En diferentes estudios se ha demostrado que es posible una **media de tiempo de 20 minutos**, pero la realidad es que suelen realizarse tiempos de unos 30 minutos. En promedio, por cada minuto de retraso después de la oclusión de la arteria cerebral media (ACM), se pierden 1,9 millones de neuronas, 14.000 millones de sinapsis, y 12 kilómetros de fibras mielinizadas. Por ello, continúan los esfuerzos para reducir los tiempos de prehospitalaria, hospital, tratamiento definitivo en el ictus agudo⁵⁴.

Distinguir clínicamente entre un AIT y un ictus leve no es particularmente útil para el pronóstico, porque ambos están asociados con riesgos sustanciales de ictus isquémico grave a posteriori, por lo que se justifica tratamiento urgente para ambos. Se ha demostrado que hasta un tercio de los pacientes hospitalizados con un diagnóstico clínico de AIT (sin déficits residuales en el examen), tienen evidencia de isquemia en el diagnóstico por imagen.

En el contexto del ictus agudo, **el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la recanalización del vaso, representa uno de los principales factores pronósticos.** Como ejemplo, para el tratamiento de fibrinólisis endovenosa, es decir la administración del factor activador tisular del plasminógeno (rt-PA), la ventana terapéutica se basa en el tiempo de evolución (con el límite de 4,5 horas, aunque variable en función de diagnóstico por imagen y protocolos locales)⁵⁵.

Así mismo, la evidencia reciente acerca del tratamiento endovascular, ha demostrado la utilidad de la trombectomía mecánica en pacientes adecuadamente seleccionados, con cifras de buen pronóstico funcional que dependen, entre otras variables, del tiempo hasta la recanalización.

Casi todos los pacientes con un ictus leve tienen infartos pequeños que pueden visualizarse mediante RM. De esta manera, el AIT y el ictus leve son conceptualmente similares a los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST⁵⁶.

3.2.2.1. Diagnóstico por imagen.

Sin embargo, independientemente del tiempo de evolución del ictus, de la presencia de infarto establecido, o del territorio comprometido, **la detección de tejido en riesgo potencialmente salvable** representa, desde hace ya años, un aspecto primordial a la hora de decidir el manejo terapéutico de estos pacientes⁵⁷.

A diferencia de la situación de los SCA, donde la troponina sérica y el ECG son biomarcadores de diagnóstico útiles, no se dispone de pruebas sanguíneas similares o pruebas electrofisiológicas simples para el ictus. **Las imágenes pues, son el biomarcador más fiable**^{58,59}.

Las pruebas de imagen cuentan con un papel relevante no solo en la confirmación de la sospecha de ictus isquémico agudo y de su localización, sino también en la determinación del volumen de tejido cerebral infartado, y del tejido en riesgo. En este sentido, han permitido la **selección de pacientes** candidatos a terapias específicas de recanalización con trombectomía mecánica, y se han utilizado con la finalidad de ampliar la ventana terapéutica para la administración de rt-PA^{58,59}.

Para confirmar el diagnóstico se requiere como hemos comentado pruebas de imagen. **El estándar inicial actual es la realización de una TAC sin contraste**, porque es rápida y está ampliamente disponible. Cuando es interpretada por un experto, puede descartar un diagnóstico de ictus hemorrágico (hemorragia intracerebral o subaracnoidea) con una precisión superior al 95%.

También puede descartar el diagnóstico de ictus isquémico en aproximadamente dos tercios de los casos, en los que los cambios isquémicos son evidentes, pero es poco sensible al diagnóstico de ictus leve.

El cambio isquémico de pequeño volumen está simplemente más allá de la resolución de la TAC. Por lo tanto, una exploración "normal" en el escenario de un ictus leve no confirma ni excluye la isquemia. La RM tiene una mayor resolución para detectar isquemia cerebral en un AIT o un ictus isquémico menor, y es la modalidad de elección para realizar un diagnóstico por imagen incluso de ictus leve en los casos en que los déficits son mínimos^{58,59}.

La isquemia cerebral focal se traduce, en el territorio irrigado por la arteria afectada, en distintos grados de **reducción de flujo sanguíneo cerebral regional** (FSC), que dependen de factores hemodinámicos, fundamentalmente de la existencia de circulación colateral eficaz, y del mantenimiento de una adecuada TA, ya que en el tejido isquémico, debido a la lesión de las células endoteliales y de las células musculares lisas de la pared arterial como consecuencia de la isquemia, se pierden los mecanismos normales de regulación de la circulación cerebral y la presión de perfusión se hace dependiente de la presión arterial⁶⁰.

Teniendo en cuenta que existen unos umbrales de flujo a partir de los cuales se van perdiendo las funciones celulares, podemos entender que existirán áreas de tejido sometidas a mayor grado de isquemia, como son aquellas que dependen estrictamente de la arteria afectada, con ausencia total o casi total de FSC, así como las zonas más susceptibles, que sufrirán, de manera prácticamente inmediata, la muerte de todas las estirpes celulares⁶⁰.

Esta zona se denomina **núcleo** o **core del infarto**, y en ella, debido a la carencia de oxígeno y glucosa y a la consiguiente depleción energética, se produce la pérdida de función de membrana y de homeostasis iónica que conduce a la muerte celular (Figuras 12 y 13)⁶¹.

Alrededor de esta zona de infarto y dependiendo de los factores hemodinámicos mencionados, puede existir un FSC residual suficiente para mantener la viabilidad celular, aunque no su función normal, durante un tiempo determinado que dependerá de la magnitud de dicha perfusión residual. Esta zona transitoriamente viable, denominada **tejido en riesgo** o **área de penumbra isquémica**, es susceptible de recuperación si la hipoperfusión y las alteraciones que ésta produce se corrigen, y por tanto, **es la diana de las medidas terapéuticas** dirigidas a reducir la lesión y las secuelas tras la isquemia cerebral focal (Figuras 12 y 13)⁶¹.

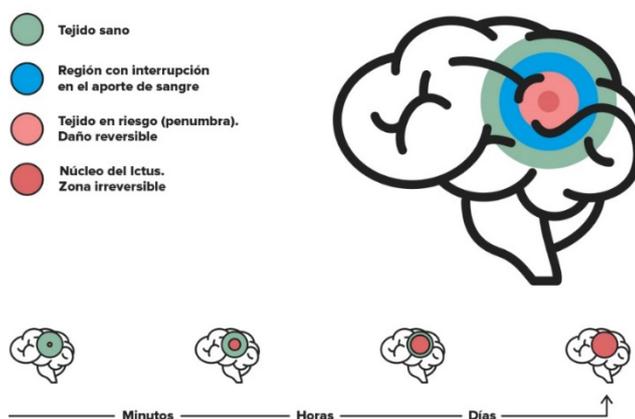


Figura 12. Zonas del ictus isquémico.

El área de penumbra isquémica presenta un comportamiento dinámico en el tiempo. Si no se recanaliza el vaso, el núcleo del infarto crecerá progresivamente y reemplazará al tejido en penumbra. En cambio, si se recanaliza de forma precoz se puede evitar que este

tejido hipoperfundido quede dañado de forma irreversible. Rodeando a la penumbra isquémica se encuentra una zona mal perfundida, denominada **área de oligohemia** (Figura 13)⁶².

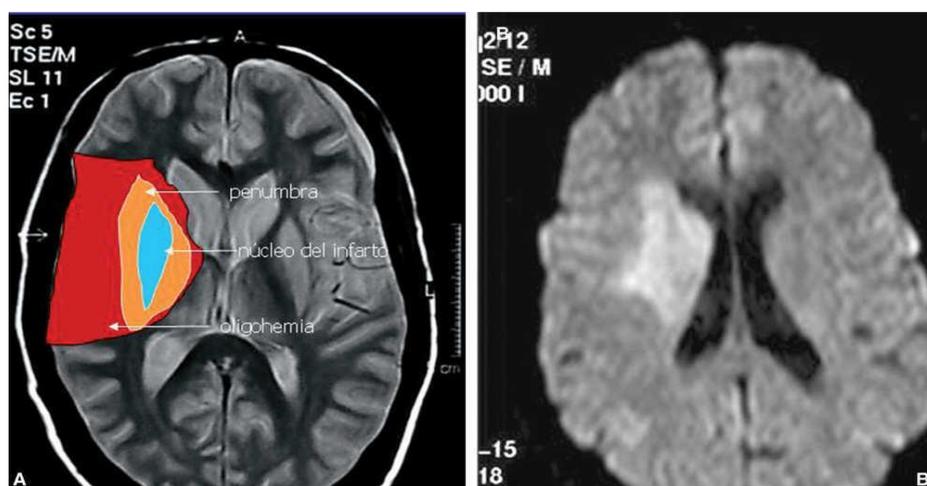


Figura 13. Zonas cerebrales (TAC) en el ictus isquémico.

Varios estudios han demostrado que un porcentaje considerable de pacientes tienen **tejido salvable hasta 24 horas después del inicio del ictus** (el 80% a las 6 h, y el 40% a las 24 horas)^{61,62}.

De continuar la situación de hipoperfusión, las alteraciones bioquímicas que resultan del trastorno de la función celular, denominadas cascada isquémica, terminarán provocando la pérdida irreversible de la viabilidad celular y causando su muerte.

La **restauración del FSC es el primer paso lógico en el tratamiento de la isquemia**, pero se ha podido comprobar que, si esta normalización no se produce con relativa rapidez, la **reperusión no resulta suficiente para inhibir los mediadores de la cascada isquémica** e incluso puede potenciarlos, facilitando la progresión de la lesión hasta la muerte celular y la extensión del área de infarto. Existen, además, fenómenos de muerte neuronal retardada, hasta varios días después de la isquemia, aunque se produzca la reperusión eficaz. En este fenómeno se han implicado los mecanismos de muerte por apoptosis.

La desproporción o diferencia entre el área infartada y el tejido en riesgo o penumbra isquémica es lo que se denomina como **mismatch**⁶¹. Diversos estudios como el **DEFUSE** o **EPITHET**, han sugerido que la presencia de una gran zona de penumbra isquémica con

un núcleo o “core” del infarto de pequeño tamaño (gran *mismatch*), se relaciona con una mejor respuesta a las terapias de recanalización, y con un menor volumen final del infarto⁶³⁻⁶⁵. Debido a estas premisas, es necesario disponer de técnicas de imagen que permitan delimitar correctamente el núcleo del infarto y la penumbra isquémica, con el fin de poder decidir cuál es el tratamiento más adecuado y prever el pronóstico de los pacientes.

La mayor parte de unidades y centros de ictus utilizan como herramienta de neuroimagen avanzada la **TAC cerebral multimodal**. Esta elección se debe a su rapidez, disponibilidad y facilidad de realización incluso en pacientes inestables⁶⁶.

La TAC multimodal consta de una TAC basal, un estudio de angioTAC, y también de un estudio de TAC de perfusión. Esta técnica combinada posibilita en la mayor parte de los casos realizar un diagnóstico del tipo de ictus, del grado de afectación y evolución de la isquemia, así como de la localización de la oclusión arterial en caso de estar presente, aumentando la precisión diagnóstica⁶⁷.

Existen 2 alternativas fundamentales a esta técnica para la evaluación de un ictus agudo:

1. La primera alternativa es la **RM cerebral multimodal**, pero el acceso 24/365 a esta prueba es mucho más difícil y en muchos casos no permite una evaluación rápida en pacientes inestables. Sin embargo, su utilización se considera en el protocolo de código ictus de algunos centros⁶⁸⁻⁷⁰.
2. La segunda alternativa es la combinación de una **TAC cerebral simple** y un estudio **neurosonológico transcraneal**. Esta última aproximación diagnóstica tiene la ventaja de no precisar utilización de contraste, a costa de proporcionar un estudio vascular menos rápido, completo, y no factible en aquellos pacientes carentes de ventana ósea⁷¹⁻⁷³.

3.2.2.1.1. TAC basal.

Su primer objetivo es **descartar el ictus hemorrágico**. Su segundo objetivo es un diagnóstico positivo de isquemia o causa alternativa como los imitadores de ictus o **pseudoictus** (patologías cuya presentación puede asemejarse a la del ictus y su diagnóstico

diferencial es un reto). La etiología de estos imitadores es muy variada e incluye hematoma subdural, migraña, crisis comiciales, tumores, infecciones, esclerosis múltiple, trastornos somatomorfos, delirio, etc.

En el caso de que se produzca un diagnóstico positivo de isquemia se identificará un infarto cerebral irreversiblemente establecido (hipodensidad bien definida) o signos de isquemia incipiente⁷⁴. Estos últimos signos, denominados signos precoces de isquemia aguda, consisten en una pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y la sustancia blanca, y se aprecian habitualmente en ganglios basales e ínsula, o a nivel cortical. Otro signo que se puede apreciar en ocasiones es la hiperdensidad de la ACM en relación con trombosis (signo de la cuerda).

El principal instrumento utilizado en la actualidad para estratificar la isquemia cerebral aguda en el caso de la ACM es la escala “[Alberta Stroke Program Early Computed Tomography \(ASPECTS\)](#)”⁷⁵, la cual se ha adaptado también a territorios vasculares posteriores, denominándose [pcASPECTS](#)⁷⁶. Este sistema de puntuación se ha convertido en una herramienta habitual en la evaluación de la isquemia en la fase aguda del ictus.

La escala [ASPECTS](#) permite dar un valor numérico a una valoración cualitativa en la que se analizan signos incipientes de afectación cerebral isquémica. Consiste en valorar la ausencia de diferenciación de estructuras que habitualmente vemos en una TAC. Dividimos el hemisferio cerebral afectado en 10 segmentos (en estos se identifican diferentes zonas de núcleos profundos y cerebrales superficiales)⁷⁴.

Se analizan dos cortes de la TAC (Figura 14), uno justamente a nivel de astas frontales de ventrículo lateral, y otro en la convexidad del ventrículo lateral. Una puntuación de 10 es que hemos podido diferenciar todas las estructuras.

Por cada zona que esté afectada de forma inequívoca se restará un punto, estando la puntuación final de 10 (ausencia de isquemia) a 0 (isquemia completa). 0 puntos indica que no se identifica ninguna estructura y se observan ya áreas hipodensas sugestivas de infarto establecido. 7 es el punto de corte, así con una puntuación > 7 el paciente será candidato para tratamiento endovascular o fibrinolítico (equivale a un infarto de menos 1/3 del territorio ACM). Dentro de un mismo segmento se valora el peor.

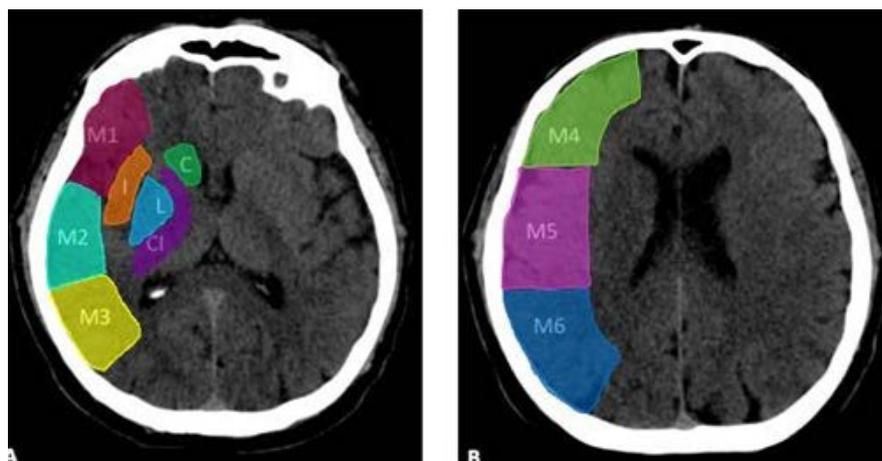


Figura 14. Escala ASPECTS.

De los 10 territorios vascularizados por la ACM, 4 están en territorio profundo (núcleo lenticular, cabeza de núcleo caudado, cápsula interna e ínsula) y 6 territorios son corticales superficiales (M1, M2 y M3 a nivel ganglionar de anterior a posterior; M4, M5 y M6 a nivel supraganglionar de anterior a posterior) (Figura 14).

La escala pcASPECT⁷⁵ es también una escala de 10 puntos, que va perdiendo los mismos progresivamente. El puente y el mesencéfalo del tronco del encéfalo puntúan 2 puntos cada uno, 2 el tálamo (1 cada uno), 2 los lóbulos occipitales (1 cada uno), y 2 los hemisferios cerebelosos (1 cada uno).

3.2.2.1.2. TAC de perfusión.

Como ya hemos comentado previamente, el objetivo principal de la intervención actual en el ictus isquémico agudo es evitar que la zona de penumbra se convierta en infarto establecido. La TAC de perfusión se ha convertido en una herramienta crítica en la selección de pacientes en los que se evalúa la administración de tratamiento de reperfusión, pasado el tiempo de ventana terapéutica⁷⁵.

Es una técnica para el estudio de la hemodinámica cerebral a nivel capilar y tisular, mediante el escaneo secuencial de un bolo de contraste yodado administrado por vía endovenosa en un breve período de tiempo.

Para facilitar su visualización, tras la adquisición se realiza un procesamiento por software que permite identificar múltiples parámetros relacionados con el estado de la circulación cerebral. Estos parámetros se visualizan mediante mapas de perfusión, que proporcionan una información más visual, interpretable y cuantificable. Existen distintos softwares que permiten obtener esta información y arrojan resultados similares, pero no idénticos, dependiendo del algoritmo utilizado^{76,77}.

La TAC de perfusión permite identificar tanto el núcleo del infarto como la penumbra circundante, es decir, la región isquémica que aún no ha pasado al infarto y puede ser potencialmente rescatada. La clave para interpretar las imágenes es comprender una serie de parámetros de perfusión⁷⁸⁻⁸⁰:

1. **Volumen sanguíneo cerebral (VSC):** Es el volumen de sangre en una cantidad dada de tejido cerebral. Se expresa en mililitros de sangre por 100 g de tejido cerebral.
2. **FSC:** Es el volumen de sangre que pasa a través de una cantidad dada de tejido cerebral por unidad de tiempo. Se mide en mililitros de sangre por minuto por 100 g de tejido cerebral.
3. **Tiempo de tránsito medio (TTM):** Corresponde al tiempo promedio, en segundos, que los glóbulos rojos pasan dentro de un volumen determinado de circulación capilar. Se expresa mediante la fórmula: $TTM = VSC / FSC$.
4. **Tiempo de tránsito hasta el pico (TTP):** Es el momento en que la concentración de contraste alcanza su máximo.

Las áreas que demuestran defectos coincidentes en VSC y TMT representan el **núcleo de infarto irreversible**⁸¹. Por otro lado, las áreas que tienen TMT prolongado, pero conservan VSC se consideran la **penumbra isquémica (Figura 15)**. Las imágenes con mapeo de color permiten visualizar estas alteraciones sin la necesidad de analizar los valores absolutos de estos parámetros⁸⁰.

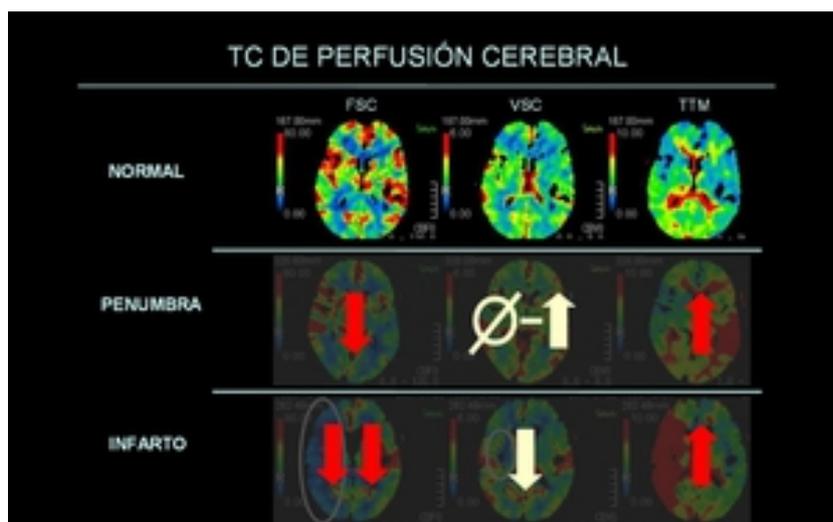


Figura 15. TAC de perfusión.

Conviene tener presente que la adquisición de estas imágenes implica una mayor irradiación para el paciente, la administración de contraste endovenoso, y además demanda tiempos más prolongados de adquisición e interpretación de las imágenes, con lo que todo ello supone.

El patrón topográfico de hipoperfusión puede además sugerir la localización de la obstrucción vascular o, en algunos casos el diagnóstico alternativo de un imitador de ictus^{82,83}.

Sin embargo, en algunos supuestos, esta técnica puede magnificar el core del infarto cerebral, llamado el **core de infarto fantasma**. Es por ello por lo que debe evaluarse de forma conjunta con el resto de las técnicas de la TAC multimodal, especialmente en los ictus de menor tiempo de evolución o ante la presencia de estenosis carotídea.

Esta técnica ha ganado interés práctico en los últimos años tras la publicación de los ensayos clínicos **DAWN** y **DEFUSE-3**⁸⁴. Estos 2 estudios han demostrado la utilidad de la TAC de perfusión para evaluar el grado de isquemia cerebral en pacientes con ictus de tiempo de evolución de hasta 24 horas. Permite seleccionar pacientes con un tamaño de infarto cerebral no tan extenso, demostrando el beneficio del tratamiento endovascular en ictus de tiempo de evolución mayores a los estudiados en ensayos clínicos previos.

Por ello la utilización de la TAC de perfusión en el contexto de TAC multimodal, es obligatoria, como se refleja en las guías internacionales de manejo del ictus agudo para aquellos casos que puedan ajustarse a las condiciones evaluadas en estos últimos estudios^{7,8,85}.

3.2.2.1.3. AngioTAC.

Para todas las presentaciones de ictus agudo **ha de hacerse angioTAC inmediatamente después de la TAC sin medio de contraste**⁸⁶. Se requiere la identificación del vaso intracraneal ocluido, y la evaluación de la carótida extracraneal, la vertebral extracraneal, el arco aórtico y los grandes vasos proximales.

En casos de ictus hemorrágico, la angioTAC identificará el aneurisma intracraneal como la causa de la hemorragia subaracnoidea, o mostrará la fuente del sangrado en la hemorragia intracerebral como un signo de “mancha”. Aunque la RM tiene mayor sensibilidad para la isquemia de pequeño volumen observada en un AIT o un ictus leve, se usa solo en situaciones en las que no hay presión de tiempo para ofrecer tratamiento, típicamente como imágenes de seguimiento⁸⁷.

La angioTAC se basa en el estudio mediante tecnología helicoidal de una perfusión continua de contraste yodado en las estructuras vasculares. Es muy importante la sincronización entre la adquisición y el punto de máxima opacificación vascular. Generalmente se realiza de forma semiautomática iniciándose la adquisición cuando el contraste alcanza un valor de atenuación predefinido en un área de interés, situado normalmente en la aorta ascendente o descendente.

El objetivo fundamental de esta técnica es diagnosticar si existe una oclusión arterial y cuál es su localización, mostrando una alta sensibilidad para el diagnóstico oclusión arterial^{86,87}. Así mismo, es de gran utilidad para mostrar la configuración anatómica de los vasos intracraneales y de los troncos supraaórticos, cuando se contempla el tratamiento endovascular en el caso de que se identifique una oclusión arterial. Cuando esta técnica se obtiene a través de una adquisición en una sola fase se la denomina angioTAC simple.

En algunos casos a través de la **angioTAC simple** podemos diagnosticar la causa del ictus, al identificar estenosis de grandes arterias extra o intracraneales, o cuándo el ictus es debido a una disección arterial. Esta técnica es además la más utilizada para visualizar la circulación sanguínea distal a la oclusión, en el territorio en isquemia. Permite, además, identificar la **circulación colateral**, esencial en el mantenimiento del tejido viable, hasta la realización de un tratamiento de revascularización. Existe el riesgo de lesión renal con el uso de esta técnica, pero la evidencia científica ha demostrado que los beneficios de esta superan a los riesgos y debe ser empleada siempre, salvo que exista **contraindicación**⁸⁸⁻⁹⁰.

Tanto en la TAC de perfusión como en las imágenes que se obtienen al realizar la adquisición de la **angioTAC** (imágenes fuente de **angioTAC**), se puede aplicar la escala **ASPECTS**. Al igual que en la TAC basal se estudia la afectación de estos 10 territorios. Mientras que en la TAC de perfusión esta escala se suele aplicar en el mapa de volumen sanguíneo cerebral, en la **angioTAC** se utilizan las propias imágenes fuente. El valor pronóstico de ambas técnicas es superior al obtenido por la escala **ASPECTS** aplicada en la TAC basal.

Así pues, debido a su accesibilidad la **TAC multimodal** ha demostrado su utilidad para seleccionar pacientes para tratamiento endovascular, aportando una información precisa sobre el riesgo de futilidad de un tratamiento activo de revascularización⁶⁶⁻⁶⁸.

3.2.2.2. Tratamiento de reperusión.

Inicialmente, la urgencia en la necesidad de atención al paciente con ictus isquémico se debía a la existencia de una ventana temporal de 3 horas, para aplicar el primer tratamiento de reperusión, la fibrinólisis intravenosa. Como ya hemos comentado previamente, posteriormente la evidencia científica permitió ampliarla hasta 4,5 horas, y en la actualidad, puede haber incluso **mayor tiempo de ventana temporal, en función del diagnóstico por imagen, y de los protocolos locales basados en la clínica y en los antecedentes del paciente.**

3.2.2.2.1. Fibrinólisis.

El mayor cambio conceptual del manejo de la fase aguda del ictus se produjo al demostrarse por primera vez la utilidad de un tratamiento para modificar el pronóstico de los pacientes con esta patología. Este tratamiento fue **la utilización de un fármaco trombolítico, el rt-PA.**

En 1995 se demostró que la administración por vía intravenosa de rt-PA en el ictus isquémico agudo, dentro de las 3 primeras horas, mejoraba el pronóstico funcional de los pacientes a los 3 meses⁹¹. Este tratamiento se denominó **fibrinólisis intravenosa o trombolisis intravenosa.** La posibilidad de aplicar esta terapia, y la necesidad de hacerlo durante un periodo de tiempo limitado, supuso un cambio en el paradigma en la atención al ictus. Fue un hito en el tratamiento del ictus isquémico, pues pasó a considerarse una patología de escasa urgencia, dada la ausencia de tratamientos eficaces, a considerarse una emergencia sanitaria de máxima prioridad⁹².

El rt-PA empezó a utilizarse en Europa en los años siguientes como tratamiento de uso compasivo, ya que hasta 2002 no se obtuvo la aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento⁹². Esta aprobación estuvo inicialmente condicionada a la monitorización mediante el **registro europeo SIST-MOST**, que concluyó en 2006 con la demostración de que su uso es seguro y eficaz en la práctica clínica⁹³.

Durante esos años, los ensayos clínicos **ECASS I y II** fracasaron en demostrar la utilidad del tratamiento fibrinolítico en ictus de más de 3 horas de evolución, con los criterios definidos en ambos estudios. Afortunadamente, los resultados del ensayo clínico **ECASS III**, publicado posteriormente, permitió ampliar la ventana terapéutica hasta las 4,5 horas⁹⁴⁻⁹⁶.

No obstante, a pesar de la utilidad demostrada en estos grandes estudios y de una aplicación progresiva de los tratamientos con fibrinólisis intravenosa a nivel mundial, en la práctica clínica sólo un pequeño porcentaje de pacientes se beneficiaba de ello. La principal razón que limitaba su utilización era la necesidad de adherirse a unos **criterios de selección estrictos**, con un gran número de contraindicaciones, en su mayor parte relacionadas con el riesgo hemorrágico, especialmente cerebral. Además, existía un

porcentaje elevado de pacientes que, aun pudiendo ser tratados, no presentaban una evolución favorable, en muchos casos con una probable relación de recanalización baja, dependiendo de la localización de la oclusión.

Conforme se ampliaba el acceso y utilización del rt-PA en el ictus isquémico, cada vez era más patente la necesidad de contar con un tratamiento con menos limitaciones. A pesar del paso de los años la fibrinólisis intravenosa seguía restringida a una ventana temporal de 4,5 horas, con importantes contraindicaciones para su utilización y unas tasas de reperusión bajas tras el tratamiento^{97,98}.

Más tarde se publicaron los primeros ensayos clínicos sobre [tratamiento en el ictus con tiempo ampliado](#). Este tratamiento se aplicó inicialmente con ictus de 6 horas de evolución, demostrando una mejoría en las tasas de recanalización frente al grupo placebo^{99,100}.

Con posterioridad a la vía endovenosa, surgió la [fibrinólisis intraarterial local](#). El problema de esta técnica es que necesita una infraestructura muy específica y, a diferencia de la intravenosa, no está totalmente avalada por estudios clínicos con evidencia científica máxima, no teniendo pues una fortaleza de recomendación alta. No obstante, hay evidencias desde 2015, sobre su uso en pacientes con oclusión de la circulación posterior, tratados durante las primeras 24 horas de los síntomas, así como en ictus embólicos tratados durante las 4,5 horas, y en obstrucciones de la ACM evaluadas a las 6 horas del inicio del ictus¹⁰¹.

En varios estudios, se han valorado también dosis diferentes de rt-PA, así como otras enzimas para la fibrinólisis, y se han analizado los efectos secundarios del tratamiento fibrinolítico, en particular la transformación hemorrágica¹⁰²⁻¹¹⁹.

En todos los protocolos de fibrinólisis se encuentran definidos los [criterios de inclusión y de exclusión](#) para la misma. Suelen ser los mismos criterios en todos los Servicios de Urgencias y Emergencias, aunque con pequeñas variaciones locales¹⁰⁹.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. *Diagnóstico clínico de ictus*: Exige diagnóstico por imagen.
2. *Pacientes mayores de 18 años*: No hay suficiente experiencia en el uso del tratamiento fibrinolítico en la edad pediátrica, aunque se puede valorar su uso en casos seleccionados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. *Pacientes dependientes* (MRS igual o mayor a 3) *o en situación terminal* por otra patología (neoplasia...). En estos casos no se debe activar el código ictus.
2. *Déficit neurológico leve* (NIHSS de 3 o menor): No es un criterio de exclusión absoluto, se debe valorar cada caso individualmente.
3. *Hemorragia cerebral de cualquier tipo*.
4. *Más de 4,5 horas desde el inicio de los síntomas, o tiempo de evolución desconocido*, como, por ejemplo, ictus del despertar (existen protocolos específicos para estos pacientes, y al final dependerá del diagnóstico por imagen).
5. *TA mayor de 185/110*, que no se consiga controlar con medidas habituales.
6. *Glucemia menor de 50 o mayor de 400*.
7. *Plaquetas inferiores a 100.000/ml*.
8. *Tratamiento con heparina de bajo peso molecular* (cualquier pauta) en las 24 horas previas.
9. *Uso de heparina no fraccionada con tiempo de trombloplastina activado (TTPA) prolongado*.
10. *Tratamiento con anticoagulante oral*: Si es con anti-vitamina K, no se puede administrar el tratamiento trombolítico con INR mayor de 1,7.
11. En los últimos años disponemos de *nuevos anticoagulantes orales de acción directa o nuevos anticoagulantes orales (NACO)*: rivaroxaban, dabigatran, apixaban, y edoxaban. Estaría contraindicada la fibrinólisis, si el fármaco se tomó en las últimas 12 horas.
12. Para dabigatran está disponible un *antídoto (idarucizumab)*, que revierte el efecto del fármaco a los pocos minutos de su administración. Así pues, en el caso de un paciente candidato a fibrinólisis que hubiera tomado dabigatran en las 12 horas previas podría plantearse su administración, y posteriormente realizar la

fibrinólisis, aunque por el momento no hay evidencias de nivel aceptable al respecto.

13. *Diátesis hemorrágica conocida.*
14. *Hemorragia grave en los últimos 21 días (incluyendo sangrado gastrointestinal o urinario).*
15. *Neoplasia con riesgo de hemorragia aumentado.*
16. *Retinopatía hemorrágica (retinopatía diabética).*
17. *Ictus (excepto AIT) o traumatismo craneoencefálico grave (TCE) en los 3 meses anteriores.*
18. Historia conocida o sospecha de antecedente de *hemorragia intracraneal* (cerebral, subaracnoidea...).
19. Antecedentes de *lesión del SNC* (neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o cirugía espinal, excluyendo la cirugía por hernia discal).
20. *Aneurismas arteriales o malformaciones vasculares.*
21. *Punción de vaso sanguíneo no compresible* (yugular o subclavia) en los 7 días anteriores al cuadro de ictus.
22. *Punción lumbar* en los 7 días anteriores.
23. *Cirugía mayor o traumatismo* grave en los 14 días anteriores.
24. *Masaje cardiaco externo traumático* en los 10 días anteriores.
25. *Biopsia hepática o pulmonar* en los 14 días anteriores.
26. *Infarto agudo de miocardio* en las 4 semanas anteriores.
27. *Endocarditis bacteriana o pericarditis.*
28. *Pancreatitis aguda.*
29. *Enfermedad hepática grave.*
30. *Enfermedad ulcerativa gastrointestinal* documentada en los 3 meses anteriores.
31. *Embarazo.*
32. *Parto obstétrico en el mes anterior.*

Si el paciente cumple criterios para activación del código ictus, pero tiene alguna contraindicación para la administración de tratamiento fibrinolítico, hay que comprobar si puede beneficiarse de tratamiento endovascular.

3.2.2.2. Tratamiento endovascular mecánico: Trombectomía mecánica.

A lo largo de los años siguientes comenzó a pasarse de un enfoque de tratamiento con fibrinólisis intraarterial farmacológica¹²⁰ a la era del **tratamiento endovascular mecánico**, como manejo adecuado y definitivo del ictus isquémico¹²¹⁻¹²⁶.

La aplicación de este tratamiento obliga a un diagnóstico exacto de la **presencia de una oclusión arterial proximal**. Así pues, las pruebas de imagen vascular en el ictus isquémico se convirtieron en imprescindibles. El tratamiento endovascular con trombectomía mecánica comienza a utilizarse de forma progresiva a partir de 2008-2010 especialmente en pacientes menores de 80 años¹²¹⁻¹²⁶.

Los principales casos beneficiados de este tratamiento son los pacientes excluidos de tratamiento con fibrinólisis por riesgo hemorrágico sistémico o intracraneal, tratamiento con anticoagulación concomitante, o por encontrarse fuera de ventana temporal, denominándose en estos casos **trombectomía primaria**¹²². Un segundo grupo importante tributario de este tratamiento, son aquellos pacientes que reciben fibrinólisis endovenosa sin lograr recanalización, denominándose en este caso **trombectomía de rescate**.

Con el desarrollo de esta técnica mecánica endovascular se abrió la posibilidad de ofrecer un tratamiento, con garantías de elevadas tasas de recanalización, a pacientes que con anterioridad habrían sido desahuciados. Se utilizan dispositivos específicos para realizar la extracción del trombo de forma física, cuyo objetivo es atrapar/aspigar el trombo intrararterial, y extraerlo de la circulación^{127,128}.

Su diseño permite el despliegue en el segmento de vaso ocluido y su posterior retirada junto con el trombo atrapado en su interior. Estos dispositivos se denominaron **stents recuperables, o stent retrievers** y su diseño fue perfeccionándose en los años siguientes, superando los nuevos modelos a los previos en tasas de recanalización. Pero también se han presentado nuevos retos y controversias en la continua búsqueda de mejorar la asistencia y pronóstico de estos pacientes^{127,128}.

Si bien todos estos tratamientos farmacológicos y mecánicos han supuesto una sustancial mejora de la morbimortalidad de los pacientes, no siempre la evolución es la deseada,

surgiendo grandes complicaciones posteriores, que obligan a tratamientos agresivos, muchas veces quirúrgicos, en particular cuando están afectados los territorios de las arterias cerebrales medias y posteriores¹²⁹⁻¹³⁸.

3.2.2.2.2.1. Utilización de fibrinólisis previa a trombectomía.

La trombectomía ha demostrado su beneficio tras un tratamiento fallido con fibrinólisis intravenosa (*trombectomía de rescate*), o en pacientes con contraindicaciones para este tratamiento (*trombectomía primaria*)^{7,97,120,122}.

Se ha atribuido, sin evidencia científica concluyente ni fortaleza de la recomendación fuerte, un aumento del riesgo hemorrágico en los pacientes previamente tratados con fibrinólisis y que reciben posteriormente tratamiento mecánico endovascular. Este riesgo hemorrágico potencial, podría ser mayor en pacientes que necesiten doble antiagregación, por la necesidad de realización de angioplastia con stent en oclusiones en tándem de arteria carótida interna (ACI) junto con la ACM.

Sin embargo, diferentes estudios realizados con tenecteplasa, agente trombolítico, que al contrario que el rt-PA se aplica en bolo, en vez de bolo y perfusión, han demostrado similar tasa de beneficio y riesgo. Este tratamiento podría ser prometedor específicamente en pacientes dirigidos hacia tratamiento endovascular, dónde las tasas de recanalización con tenecteplasa podrían duplicar a las de rt-PA¹⁰⁶.

3.2.2.2.2.2. Sistemas organizativos asistenciales para el tratamiento endovascular.

La disponibilidad de tratamiento endovascular completo en distintas unidades de ictus y entornos geográficos es muy variable. Esta circunstancia ha puesto de manifiesto la necesidad de organizar estrategias de atención que permitan a los pacientes ser atendidos en centros con capacidad específica de ofrecer tratamiento mecánico endovascular 24 horas. Es el caso del CAUSA que, si dispone de unidad de ictus, pero no de radiología intervencionista que realice trombectomía mecánica 24/365 (normalmente solo se realiza determinados días, y en horario de mañana).

Este problema se ha abordado históricamente en el mundo con 2 tipos de enfoque posibles de asistencia prehospitalaria/interhospitalaria por los servicios de emergencia 112:

1. **Mothership system**¹³⁹: En este sistema de “*Nave nodriza*”, el paciente es trasladado y atendido en un hospital adecuado con disponibilidad de trombectomía 24/365, sin pasar por unidades de ictus intermedias. Este sistema se basa en la utilización de unidades de Soporte Vital Avanzado (SVA) 112, bien Unidades Medicalizadas de Emergencias (UMEs) o Helicópteros Medicalizados, con médico y enfermero cualificados para la detección de pacientes con mayor riesgo de necesitar tratamiento mecánico, y que podrían beneficiarse más de un traslado directo.
2. **Drip and Ship system**¹⁴⁰: Este sistema de “*Colgar y enviar*” prioriza la atención rápida en hospital y el inicio precoz de fibrinólisis intravenosa, con una posterior remisión al centro de tratamiento endovascular en aquellos pacientes que necesiten esta técnica. Necesita traslado secundario en SVA, bien terrestre o aéreo. Es el caso de Salamanca, en que los pacientes no son llevados directamente a Valladolid (centro de referencia completo), y deben pasar por el CAUSA, con la consiguiente pérdida de tiempo, si finalmente necesitan trombectomía.

No obstante, no existe consenso sobre su utilización y normalmente el uso de uno u otro, depende más de decisiones de gestión locales, y recursos económicos, que de estrictos criterios asistenciales, geográficos, poblacionales y de isocronas¹⁴¹⁻¹⁴³.

3.2.2.2.3. Extensión de la ventana terapéutica para trombectomía.

Uno de los temas que más controversia ha generado en los últimos años respecto al tratamiento con trombectomía ha sido el **límite de ventana temporal definido** para el beneficio de este tratamiento. La comunidad científica estaba dividida en dos corrientes: Tras la publicación de los primeros ensayos positivos, algunos apoyaban la aplicación estricta de la evidencia científica, en cuánto a la demostración de la utilidad del tratamiento mecánico en una ventana temporal concreta, siguiendo los criterios utilizados en los ensayos clínicos, de hasta 6-8 horas de evolución, y según recomendaron las guías internacionales en 2015 y 2018⁷.

Se defendía también, la utilización de unos criterios de ventana temporal más laxos, especialmente en aquellos pacientes con tiempo de evolución indeterminado, o con estudios de neuroimagen favorables a pesar de tiempos de evolución mayores.

Ya hemos indicado en otros apartados de esta introducción que, en el año 2018, con la publicación de los ensayos clínicos [DAWN](#) y [DEFUSE-3](#) se demostró que el tratamiento endovascular es beneficioso en pacientes con ictus de tiempo de evolución desconocido, que fueron vistos bien hasta 24 horas antes, siempre y cuándo se demostrase que la penumbra isquémica, es decir el tejido recuperable, y el *mismatch* fueran adecuados. Estos ensayos clínicos por un lado obligaron a modificar los protocolos asistenciales y las guías internacionales, y por otro, volvieron a poner de manifiesto la importancia de la imagen multimodal y de los estudios de la TAC de perfusión⁸⁴. Se demostró pues, sin un ápice de duda, que [se puede seleccionar pacientes para tratamiento endovascular de forma escasamente dependiente del tiempo de evolución](#)⁷.

Se ha documentado que existen pacientes con una evolución más favorable con tratamiento endovascular en ventanas de tiempo muy prolongadas respecto a otros con tiempos de evolución menores, acuñando el término “[paradoja de la ventana tardía](#)” para referirse a este fenómeno¹²⁰.

La explicación propuesta fue que existen ictus que presentan una [gran estabilidad en el core del infarto](#), con un crecimiento escaso a lo largo de horas. Si en estos casos se logra la reperfusión, presentan una evolución más favorable que otros que son valorados con tiempos de evolución menores, y más variable, de crecimiento del core del infarto en las siguientes horas^{120,121}.

Existen casos, sin embargo, en los que se produce un infarto cerebral extenso a pesar de lograr la recanalización. Probablemente en estos casos el fracaso en limitar el daño neurológico se debe a una tolerancia reducida a la isquemia. En estos supuestos es muy difícil mejorar el pronóstico de forma significativa, incluso con una llegada precoz a un centro que pueda ofrecer una rápida revascularización¹²².

La principal razón que justifica la variabilidad en la tolerancia a la isquemia en el pronóstico en un ictus por oclusión de gran vaso son los diferentes estados de circulación

colateral, el denominado **grado de colateralidad**, que se explica en parte por la capacidad compensadora de la circulación colateral y el consiguiente FSC¹⁴⁵⁻¹⁵⁰.

Las colaterales son arteriolas piales que conectan dos arterias cerebrales principales que irrigan dos territorios corticales diferentes. Estas conexiones arteriolas contribuyen al **llenado retrógrado** de las arterias piales distales a una oclusión y proporcionan rutas alternativas para el flujo sanguíneo en el contexto del ictus agudo. Existe una amplia variabilidad interindividual en el tamaño, el número, y la localización de estas arterias. La evidencia reciente sugiere que estas colaterales son dinámicas, con un reclutamiento de flujo dependiente del tiempo hacia el hemisferio sintomático, una vez que ha ocurrido una oclusión importante¹⁴⁵⁻¹⁵⁰.

Aunque la angiografía se considera el estándar de oro para la evaluación del flujo colateral, existe una amplia variación en cómo se clasifica el grado colateral leptomeníngeo. La evaluación indirecta de las colaterales se puede realizar mediante métodos no invasivos, incluido el doppler transcraneal y la angiografía por RM¹⁴⁵⁻¹⁵⁰.

La TAC es la más utilizada, principalmente porque está ampliamente disponible, es relativamente no invasiva, y proporciona una evaluación rápida de los vasos intra y extracraneales. El valor predictivo de las colaterales se ha confirmado por medio de diferentes métodos, y se ha demostrado que la concordancia entre observadores dentro de diferentes escalas de calificación es aceptable.

Hoy en día sabemos que la clasificación de las colaterales leptomeníngeas en la TAC es un **marcador fiable de buen resultado** en el ictus isquémico y puede ayudar enormemente en la selección de pacientes que son candidatos potenciales para beneficiarse de las terapias de reperfusión^{148,149}.

La circulación colateral puede jugar un papel importante en el destino del tejido isquémico. Se sabe que la preservación del flujo a través de las colaterales reduce el daño cerebral isquémico, especialmente después de una oclusión arterial proximal. Se ha demostrado que la circulación colateral desempeña un papel importante en el volumen del núcleo del infarto.

Las colaterales pueden sostener la penumbra antes de la recanalización, pero se desconoce la influencia del flujo colateral inicial sobre el tamaño final del infarto después de las terapias endovasculares o de reperfusión. El flujo colateral a la circulación anterior irriga en gran medida las áreas corticales.

El tejido cerebral profundo (es decir, los ganglios basales y la corona radiada) está irrigado por arterias penetrantes y tiene poco o ningún suministro colateral. A pesar de estas diferencias vasculares sustanciales entre los compartimentos profundo y cortical, no hay datos publicados sobre los efectos diferenciales que tiene la circulación colateral después de un ictus^{148,149}.

3.2.3. FASE INTERHOSPITALARIA (MODELO DRIP AND SHIP).

Como ya hemos comentado previamente el CAUSA, en cuyo ámbito de influencia se ha realizado el presente trabajo de tesis doctoral, no dispone de tratamiento endovascular mecánico en régimen de 24/365. En el diseño del Código Ictus en Castilla y León se ha optado por un sistema Drip and Ship¹³⁹, frente al sistema Mothership¹⁴⁰.

Ello hace que un número de pacientes que son tributarios de trombectomía mecánica, deban ser transportados de manera urgente, en situación de código por un SVA (UME o Helicóptero del Servicio 112-Sacyl), al Hospital Universitario (Clínico) de Valladolid.

Dicho transporte se realiza inmediatamente después del diagnóstico por imagen, cuando se detecta suficiente tejido recuperable y *mismatch* positivo. Muchas veces, durante este traslado se va realizando la fibrinólisis, comenzada en el hospital de origen en el que se realizó la TAC multimodal. Algunas veces, cuando estos pacientes son reevaluados a su llegada a Valladolid se descarta la posibilidad de realizar el tratamiento endovascular mecánico, bien porque la oclusión ha desaparecido (fibrinólisis), porque el trombo a emigrado a distal (donde no es aplicable la técnica), o porque la demora del tiempo de actuación hace que el tejido recuperable no sea ya suficiente.

Posteriormente a realizar la técnica, los pacientes suelen permanecer 24 horas en la unidad de ictus de Valladolid, para retornar, finalmente, a la unidad de ictus del CAUSA.

3.3. COVID 19: RELACIÓN CON EL ICTUS.

No podemos terminar este apartado de introducción, sin dedicar unas consideraciones al manejo del ictus y su posible relación y consecuencias con el virus SARS COV 2, en el contexto de la pandemia que sufre el planeta desde diciembre de 2019¹⁵¹.

Los informes iniciales de casos de COVID-19 en China, informaron una **alta incidencia de manifestaciones neurológicas en estos pacientes**, con tasas de hasta el 36%. El ictus se presentó en el 5,7% de los pacientes con enfermedad grave, en comparación con el 0,8% en los pacientes con enfermedad no grave¹⁵¹.

Informes específicos de pacientes en Wuhan, describieron un mayor riesgo de malos resultados asociados con antecedentes de ictus entre los pacientes infectados, con mayores tasas de mortalidad hospitalaria¹⁵².

En otros países, el primer estudio que examinó la tasa de ictus entre los pacientes infectados por COVID-19, encontró que el 0,9% de todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 experimentaron un ictus, y que el 63,6% de estos pacientes murieron^{153,154}.

Es importante destacar que los autores también encontraron que el **ictus criptogénico** ocurrió con el doble de frecuencia en los pacientes COVID-19 positivos en comparación con los pacientes COVID-19 negativos (65,6% vs 30,4%, respectivamente). Este aumento en la proporción del ictus criptogénico como mecanismo de ictus isquémico agudo, también fue observado en más estudios, en los que se encontró que este tipo es el único predictor independiente de mortalidad. Se propuso que el ictus criptogénico asociado a COVID-19 representaba un mecanismo de ictus único asociado con una mayor probabilidad de mortalidad temprana^{153,154}.

Se han descrito pacientes con COVID-19 que experimentan un ictus y una oclusión de grandes vasos a una **edad más temprana de lo habitual**. Además, tres estudios han encontrado que la infección por COVID-19 es un factor de riesgo independiente tanto para ictus isquémico agudo como para la oclusión de grandes vasos¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

En contraste con lo que se anticipó con la rápida propagación de un virus pandémico asociado con complicaciones protrombóticas, muchas ciudades que experimentaron la mayor incidencia de casos de COVID-19, en realidad encontraron una disminución significativa en el número de nuevas alertas, diagnósticos, y admisiones de ictus. En toda China hubo una disminución en el número absoluto de tratamientos de fibrinólisis y trombectomías, sin embargo, la tasa general de estas terapias en realidad aumentó, lo que sugiere que la disminución absoluta se relacionó con la disminución general de las admisiones^{158,159}.

Se han propuesto cinco razones por las que se cree que las tasas de ictus han disminuido paradójicamente con las complicaciones esperadas relacionadas con COVID¹⁶⁰⁻¹⁶³. Estas incluyen:

1. **Miedo a la infección**, que lleva a pacientes con síntomas más leves a quedarse en casa.
2. **Mayor aislamiento social**, que previene la identificación de síntomas de ictus en pacientes ancianos por miembros de la familia.
3. **Servicios de emergencia desbordados**, que provocan una activación reducida de los códigos ictus.
4. **Enfermedad COVID-19 en sí misma**, que impide la identificación correcta de los síntomas de ictus.
5. **Disminución de la incidencia de ictus**, debido a cambios ambientales o de comportamiento.

Se han apuntado muchos **mecanismos** para el aumento de los ictus isquémicos en el contexto de la infección por COVID-19, incluida la relación de la enfermedad grave por COVID-19 con los **pacientes mayores**, quienes tienen más probabilidades de tener múltiples comorbilidades que aumentan su riesgo de ictus. Sin embargo, este hecho no se ha confirmado por los hallazgos fuera de China, que sugieren que los pacientes COVID-19 positivos que presentan obstrucción de grandes vasos tenían tasas más bajas de comorbilidades cardíacas preexistentes, y en realidad eran más jóvenes que sus contrapartes COVID-19 negativos.

En lugar de una vía única para explicar el ictus asociado a COVID-19, existe una **interacción de los mecanismos propuestos** que explicarían la heterogeneidad informada en la literatura existente. Se han incluido, entre otros, el desarrollo de tormenta de citocinas y la activación del sistema inmunológico innato, eventos embólicos propagados por arritmias preexistentes o de nueva aparición, isquemia inducida por hipoxia secundaria a enfermedad pulmonar grave, microangiopatía trombótica, endoteliopatía, y activaciones multifactoriales de la coagulación¹⁶⁴⁻¹⁶⁸.

La hipótesis de que la COVID-19 contribuye al riesgo de ictus de manera diferente según la gravedad de la enfermedad¹⁶⁹, y que los pacientes con enfermedades más graves experimentan un mayor riesgo de ictus, está respaldada por el hecho de que ambas circunstancias concurren en el 5,7% de los pacientes con enfermedad crítica¹⁷⁰.

El papel de la denominada **tormenta de citocinas que resulta en niveles elevados de proteína C reactiva** se ha asociado con un mayor riesgo de ictus y SCA cuando se eleva en individuos sanos¹⁶⁵. La hipoxia resultante de la afectación pulmonar grave por la COVID-19 también podría contribuir a un mayor riesgo de ictus debido a la reducción del suministro de O₂¹⁷¹.

Un factor unificador que parece existir entre la literatura publicada actualmente, son los **niveles elevados de dímero D** entre los pacientes infectados con la COVID-19 que experimentan un ictus isquémico agudo, lo que sugiere la activación de la coagulación y del sistema inmunológico innato.

Entre los pacientes COVID-19 positivos que presentaban obstrucción de grandes vasos, más del 90% tenían niveles elevados de dímero D, y el 42% presentaban síntomas de ictus isquémico agudo en lugar de síntomas respiratorios típicos, **lo que sugiere que puede haber un mayor riesgo de trombosis incluso en la fase temprana de la enfermedad**. Es probable que, si bien los niveles de dímero D parecen estar más significativamente elevados entre los pacientes con enfermedad grave, y el ictus parece ocurrir con más frecuencia en pacientes infectados con COVID-19 gravemente enfermos, también pueden estar elevados con una infección por COVID-19 menos grave¹⁷¹.

4. OBJETIVOS

Son objetivos de este trabajo de tesis doctoral, los siguientes:

Objetivos principales:

1. Realizar un estudio descriptivo, comparativo, y con minería de datos, de los pacientes con ictus isquémico agudo en los que se activó el código ictus, en el área de influencia del CAUSA, durante el período de tiempo comprendido entre los años 2016 a 2019, ambos inclusive.

2. Elaborar un atlas clínico de los pacientes objeto de estudio, en el que se describan, frecuencias, porcentajes e interrelaciones entre el ictus y:
 1. Género.
 2. Edad.
 3. Patologías y medicaciones previas.
 4. Presentaciones cardinales.
 5. Escalas de gravedad.
 6. Diagnóstico por imagen.
 7. Tipo de tratamiento.
 8. Estado neurológico al alta hospitalaria.

Objetivos secundarios:

1. Comparar el uso de las escalas sencillas habituales de detección y cribaje del ictus agudo, con otras más complejas como la consideración global de las presentaciones cardinales y escalas tipo NIHSS.

2. Aplicar los datos obtenidos para mejorar el triaje de ictus por parte del profesional de enfermería, tanto en el entorno prehospitalario, como en la sala de triaje hospitalaria.

3. **Búsqueda de reglas de asociación clínicas con confianza alta**, en pacientes con ictus isquémico agudo, relacionados con diferentes clases, en particular el estado neurológico al alta, y la escala NIHSS.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. SUJETOS DE ESTUDIO.

Para la realización del presente trabajo de tesis doctoral, se han revisado retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes que fueron ingresados de forma definitiva, o de forma temporal (traslado a neuroradiología intervencionista en Valladolid, para trombectomía mecánica, con retorno posterior) en el CAUSA, sujetos a la **activación del código azul “código ictus”**.

Desde el año 2017 se realizan parte de las trombectomías en el CAUSA, en horario reducido, normalmente de 8 a 15 horas, de lunes a viernes. Por ello, se han continuado trasladando pacientes a Valladolid, durante todo el periodo objeto de estudio, con el fin de aplicar dicha técnica de tratamiento (lógicamente a aquellos pacientes que reunían los requisitos clínicos para realización de trombectomía mecánica, tanto primaria como de rescate).

Hay que destacar, por la trascendencia en el estudio y como acabamos de comentar, que **sólo hemos incluido aquellos pacientes/historias, en los que se especifica que se activó el código ictus**. No se han incluido aquellos pacientes que, aun teniendo un ictus, no se activó el código.

Se han considerado pacientes ingresados de forma permanente, o con estancia temporal (unas horas), en la unidad de ictus del hospital Virgen de la Vega, UCIs del Hospital Virgen de la Vega y Clínico, Unidades de Urgencias de los Hospitales Virgen Vega y Clínico de Salamanca, y planta de neurología del Hospital Virgen Vega, durante el periodo del 1 de enero del 2016, al 31 de diciembre de 2019.

Aquellos **pacientes tributarios de neuroradiología intervencionista** en Valladolid, realizaron el traslado en la UME 2 de Salamanca del 112-Sacyl (UME de Secundarios), o en el Helicóptero medicalizado de Salamanca, con posterior retorno al CAUSA.

Un dato para tener en cuenta es el hecho de que algunos de estos pacientes su origen era la zona de influencia sanitaria de las provincias de Ávila y Zamora. Por ello, fueron trasladados desde los hospitales de Zamora y Ávila directamente a Salamanca, si no eran tributarios de trombectomía mecánica, o, a posteriori desde Valladolid tras trombectomía o por indicación clínica, a la unidad de ictus en Salamanca.

5.2. PARÁMETROS CONSIDERADOS.

El total de parámetros analizados por historia clínica ha sido de 84, divididos en 56 atributos y 12 grupos. En tres de ellos, antecedentes clínicos, tratamientos previos, y presentación cardinal, se procedió a la unificación por grupos de patologías, de tratamientos, o de presentación de estos, de acuerdo con el descriptor especificado en cada apartado. De otro modo, la dispersión de datos, por la diversidad de estos, y sus diferentes maneras de redacción en las historias clínicas, hacía imposible realizar el estudio. Un atributo puede abarcar varios parámetros afines, como es el caso de la presentación cardinal (todas las presentaciones consideradas) y de la TAC (todas las arterias agrupadas).

De las historias clínicas se extrajeron los siguientes parámetros:

5.2.1. Género.

Mujer o varón.

5.2.2. Edad.

Considerada en años.

5.2.3. Antecedentes clínicos.

Se consideraron los siguientes parámetros/ítems/patologías únicos o agrupados:

1. **ARR.** Arritmia (cualquier arritmia diagnosticada que no sea fibrilación auricular (FA)).
2. **BEB.** Bebedor (más de 3 unidades de alcohol diarias).
3. **CARDI.** Cardiopatía isquémica (ángor, infarto agudo de miocardio).
4. **CARDNI.** Cardiopatía no isquémica (insuficiencia cardiaca, valvulopatías, miocardiopatías...).
5. **DIS.** Dislipemia.
6. **DMID.** Diabetes Mellitus insulínica dependiente.
7. **DMNID.** Diabetes Mellitus no insulínica dependiente.
8. **EXF.** Exfumador.
9. **FA.** Fibrilación auricular (permanente y de novo).
10. **FUM 1.** Fumador activo de hasta 10 cigarrillos.
11. **FUM 2.** Fumador activo de más de 10 cigarrillos.
12. **HTA 1.** Hipertensión arterial controlada.
13. **HTA 2.** Hipertensión arterial mal controlada.
14. **ICT.** Ictus previo (ictus isquémicos, hemorrágicos, y AIT).
15. **MARC.** Portador de marcapasos o desfibrilador interno automático.
16. **NEUR 1.** Patologías neurológicas neurodegenerativas, epilepsia, cefaleas...
17. **NEUR 2.** Patologías neurológicas tipo demencias (Alzheimer, demencias vasculares, seniles).
18. **NO/NE/NC.** No especificado/No consta.
19. **OBES.** Obesidad.
20. **ONC.** Patología oncológica (activa, o en remisión).
21. **OT.** Otros/Otras.

22. **OT 1.** Otras patologías 1 (reumatológicas, traumatológicas, osteoporosis).
23. **OT 2.** Otras patologías 2 (resto de patologías).
24. **SOB.** Sobrepeso.
25. **TOX.** Consumo de tóxicos (exceptuando alcohol).
26. **VASC 1.** Patología vascular menor (varices, úlceras vasculares...).
27. **VASC 2.** Patología vascular mayor (enfermedad tromboembólica, isquemia arterial aguda/crónica).

5.2.4. Tratamientos previos.

Se consideraron los siguientes parámetros ítems/patologías:

1. **AAG.** Antiagregante (aspirina, clopidogrel, ticagrelor, prasugel...).
2. **AARR.** Antiarrítmico (antagonista del calcio, amiodarona...).
3. **ACO.** Anticoagulante no heparina (apixaban, rivoroxavan...).
4. **ADO.** Antidiabéticos orales (metmorfina...).
5. **ANTIALG.** Analgésicos no mórficos (paracetamol, metamizol, AINES...).
6. **ARA.** Antihipertensivo antagonista de los receptores de angiotensina II (olmesartán, candesartán...).
7. **BETA.** Betabloqueantes (bisoprolol, metoprolol...).
8. **DIG.** Digoxina.
9. **DIUR.** Diurético (furosemida, torasemida, clorotiazidas...).
10. **EST.** Estatinas (atorvastatina, sinvastatina...).
11. **IECA.** Antihipertensivo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, ramipril...).
12. **INS.** Insulina.

- 13. **MORF.** Mórfico (morfina, meperidina, fentanilo).
- 14. **NEUR.** Medicación neurológica (antiepiléticos, gabapentina, neurolépticos, benzodiacepinas...).
- 15. **OT 1.** Medicación reumatológica y traumatológica.
- 16. **OT 2.** Medicación oncológica, próstata, resto.
- 17. **SIN.** Sintrom (anticoagulante).
- 18. **VASC 1.** Fármacos vasculares menores (venotónicos...).
- 19. **VASC 2.** Fármacos vasculares mayores (heparinas...).

5.2.5. Presentación Cardinal.

Se ha considerado como presentación cardinal aquella por la que el primer alertante avisa a los servicios de emergencias, o el primer dato clínico que comentan al profesional sanitario como más llamativo. “No habla”, “Se ha caído”, “No mueve una extremidad” “Está muy agitado”, “Ve doble”. Algunas de estas presentaciones, engloban varias posibilidades.

De acuerdo con la Figura 8 (Página 37), están han sido las presentaciones cardinales agrupadas que se han considerado:

- 1. **ACO.** Alteración del comportamiento.
- 2. **AFA/TL.** Afasia, disartria, otras alteraciones del lenguaje.
- 3. **AGRAF/DIS.** Problema de escritura.
- 4. **ATAX.** Ataxia, alteraciones de la marcha, caída al suelo.
- 5. **ASIM.** Asimetría facial.
- 6. **CEF.** Cefalea.
- 7. **DNC.** Disminución del nivel de consciencia.
- 8. **OCUL.** Alteraciones visuales (diploplia, hemianopsia), motilidad ocular...
- 9. **OT.** Otros/otras.

- 10. **PAR.** Paresia.
- 11. **PLEJ.** Plejia.

5.2.6. Escala NIHSS.

Escala detallada que cuantifica la gravedad del ictus, así como su evolución, por la clínica neurológica que presenta el paciente. Puede ser utilizada por personal sanitario entrenado como método de cribaje del ictus. **Cuantifica desde 0 a 42, si bien la mayoría de los pacientes no superan los 30 puntos**, siendo ya la afectación clínica muy importante por encima de 20. Algunos pacientes no son evaluables con esta escala, si su nivel de consciencia es muy bajo (Figura 9, en página 38).

5.2.7. Escala MRS.

Escala que mide el grado de independencia para la realización de las actividades de la vida diaria que realiza el paciente. **Cuantificación numérica de 0 a 6**. Una puntuación Rankin por encima de 3 excluye la realización de determinadas técnicas avanzadas del manejo del ictus, como es la trombectomía mecánica (Figura 11, representada en página 40).

5.2.8. Diagnóstico por imagen: Arteria/s afectada/s (TAC, angioTAC).

- 1. **AB.** Arteria basilar.
- 2. **ACAD.** Arteria cerebral anterior derecha.
- 3. **ACAI.** Arteria cerebral anterior izquierda.
- 4. **ACD.** Arteria carótida común derecha.
- 5. **ACI.** Arteria carótida común izquierda.
- 6. **ACID.** Arteria carótida interna derecha.
- 7. **ACII.** Arteria carótida interna izquierda.
- 8. **ACMD.** Arteria cerebral media derecha.

- 9. **ACMI.** Arteria cerebral media izquierda.
- 10. **ACPD.** Arteria cerebral posterior derecha.
- 11. **ACPI.** Arteria cerebral posterior izquierda.
- 12. **AVD.** Arteria vertebral derecha.
- 13. **AVI.** Arteria vertebral izquierda.
- 14. **NO/NE/NC.** No especificado/no consta.
- 15. **TAN.** Tandem (2 o más arterias).

5.2.9. Realización de fibrinólisis.

Administración o no de agente fibrinolítico rt-PA (alteplasa). Se realiza mediante un bolo inicial del 10% de la dosis total, en relación con el peso, y el resto de la dosis en perfusión continua durante una hora.

Exponemos seguidamente los criterios de inclusión y exclusión para la realización de la fibrinólisis que se utilizan en el CAUSA, si bien queremos especificar, que son normas generales flexibles, no son criterios estrictamente rígidos. Cada caso se analiza individualmente, considerándose algunas excepciones, a criterio de los sanitarios que atienden.

Criterios de inclusión:

- 1. Diagnóstico clínico de ictus.
- 2. Menos de 4.5 horas de evolución.
- 3. Edad: ≥ 18 años.
- 4. Rankin previo ≤ 3 .

Criterios de exclusión:

- 1. Déficit detectado al despertar o levantarse de la cama (considerar hora inicio la última vez que fue visto normal).
- 2. Crisis convulsiva al comienzo del ictus.

3. Glucemia > de 400 mg/dl.
4. HTA grave no controlada.
5. TAS >185 mmHg o TAD >105 mmHg que no desciende tras tratamiento hipotensor no agresivo.
6. En tratamiento con anticoagulación oral. Uso de heparina en las últimas 48 horas y tiempo de tromboplastina activada.
7. Diátesis hemorrágica conocida.
8. Hemorragia grave manifiesta o en los últimos 21 días (incluyendo sangrado gastrointestinal o urinario).
9. Sospecha o historia conocida de hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea o después de hemorragia por aneurisma.
10. Cualquier historia de lesión del SNC (neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal).
11. Ictus (excepto AIT) o TCE grave en los últimos 3 meses. Ictus isquémico previo y diabetes mellitus.

5.2.10. Propuesta para trombectomía mecánica.

Si el paciente, de acuerdo con MRS, NIHSS, y los datos de la TAC multimodal, reúne requisitos.

5.2.11. Realización de trombectomía mecánica.

Si finalmente se realiza o no. Algunos pacientes propuestos, no son tributarios finalmente de realización de la técnica, bien porque ha desaparecido la oclusión arterial post fibrinólisis, o de manera espontánea, o bien porque reevaluados por neurología y radiología intervencionista en Valladolid, son excluidos para la realización de la técnica.

5.2.12. Alta, con estado de la evolución en ese momento.

1. **DM.** Domicilio o institución especializada con déficits mayores (dificultad marcada del lenguaje, imposibilidad de deambulación sin ayuda, cuidador permanente...).

2. **DN.** Domicilio o institución especializada con déficits menores.
3. **EX.** Éxitus en hospital/traslado.
4. **OH.** Traslado a otro hospital.
5. **RAD.** Recuperación ad integrum.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN DE PACIENTES EN EL ESTUDIO.

Como ya hemos comentado, este estudio se ha centrado en analizar de manera retrospectiva, las historias clínicas de pacientes que sufrieron ictus, y que fueron tratados en el CAUSA, en algún momento de la cadena asistencial, durante el período comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2019 ambos meses inclusive.

En el presente estudio sólo hemos considerado aquellos ictus que reúnen las siguientes características:

1. **Ictus isquémicos**, comprobados con diagnóstico por imagen. Se descartan los ictus hemorrágicos.
2. **Ictus isquémicos establecidos, con oclusión confirmada** de algunas de las arterias que irrigan el cerebro. No se consideran los AIT.
3. En algún momento de la cadena asistencial se activó el **protocolo de código ictus**. Bien al inicio, cuando se avisa desde el domicilio al 112, bien en el hospital para manejo interno, bien porque se active para traslado desde el hospital para posible trombectomía mecánica a Valladolid.
4. De los **12 grupos globales considerados**, no puede faltar más de uno en la historia (que no conste en la misma).

El total de pacientes/historias analizadas, en el periodo de 4 años objeto de análisis ha sido de **2769**. De ellos **140** fueron AIT, y **549** ictus hemorrágicos. Se deduce pues que el número de ictus isquémicos establecidos constatados durante estos cuatro años ha sido de **2080**. Una vez sometidos a los criterios de inclusión en el estudio especificados previamente, fueron excluidos aquellos que no reunían los requisitos, suponiendo un total de **508**.

Así, el estudio final ha quedado conformado con el análisis final de un total de **1572 pacientes**, distribuidos por años del siguiente modo:

2016: 375.

2017: 371.

2018: 421.

2019: 405.

El análisis descriptivo de los datos, así como el estudio de minería de datos se ha hecho de manera global, de los 1572 pacientes juntos, sin distinción de años.

5.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

Para el análisis descriptivo, en particular del análisis global de los datos de los cuatro años, se calcularon el número total de pacientes, porcentajes, y asociaciones.

5.5. ESTUDIO DE MINERÍA DE DATOS.

Independientemente del análisis estadístico convencional, se realizó un estudio mediante técnicas de minería de datos con el propósito tanto de encontrar patrones entre las diferentes variables utilizadas en el estudio, como de inducir modelos que permitan predecir el resultado final en función de dichas variables.

Dadas las características del conjunto de datos, fue necesario aplicar diferentes **técnicas de preprocesamiento de datos previas a la aplicación de los algoritmos** de minería de datos. Por una parte, nos enfrentamos a un problema de **alta dimensionalidad** debido al elevado número de variables (denominadas también atributos o características) a tratar y por otro, a un problema de **desequilibrio de clases** debido a que el número de instancias en el conjunto de datos de dos de las clases es bastante inferior al número de instancias de las otras dos clases (en concreto las clases minoritarias son “EX” y “RAD”). Ambos

problemas dificultan la obtención de patrones adecuados y conducen a una menor fiabilidad de los modelos de clasificación usados para la predicción del resultado final.

Los [métodos de selección de características](#) son los más apropiados para reducir la dimensionalidad de los datos y aumentar la fiabilidad de los modelos de clasificación puesto que su finalidad es determinar cuáles son las variables o atributos con mayor influencia en la clasificación. Las variables más influyentes serán utilizadas como entrada a los algoritmos de minería de datos, desechando las menos influyentes y reduciendo de esta forma la dimensionalidad. En este trabajo de tesis se han probado [diferentes métodos basados en ganancia de información](#), así como la técnica [CFS \(Correlation-based Feature Subset Selection\)](#) que también considera el grado de redundancia entre los atributos.

En muchos ámbitos de aplicación, como la rama sanitaria, los conjuntos de datos utilizados para inducir modelos de clasificación suelen tener una distribución desigual de las instancias de cada clase. Esta situación, conocida como clasificación de datos desequilibrados, provoca un bajo rendimiento predictivo. Esto es debido a que la mayoría de los clasificadores son muy sensibles a las distribuciones sesgadas, proporcionando un resultado que, aunque globalmente pueda ser aceptable, está basado principalmente en la clase mayoritaria, siendo la precisión para la clase minoritaria significativamente menor. Con frecuencia, la clase minoritaria es la más interesante en lo que respecta al dominio de aplicación que se estudia, por lo que el problema se agrava en estos casos. La manera más común de hacer frente a este problema es equilibrar el número de ejemplos de cada clase mediante [estrategias de remuestreo](#), las cuales se verán más adelante.

Una vez realizado el preprocesamiento de datos se llevó a cabo el estudio de minería en el que se han aplicado tanto [algoritmos de aprendizaje supervisados como no supervisados](#). El primer objetivo fue la obtención de patrones en los datos que pudiesen ser interpretados por los facultativos y le sirviesen de ayuda en la toma de decisiones.

Para este propósito se aplicaron [algoritmos de reglas de asociación y árboles de decisión](#) cuyas estructuras de reglas fuesen fácilmente interpretables. El segundo objetivo fue la inducción de modelos que permitiesen predecir el resultado final en futuros pacientes a partir de las variables descriptivas relativas a antecedentes, tratamiento previo, síntomas

o arteria afectada entre otros. Para ello se aplicaron diferentes algoritmos de clasificación que se describen posteriormente.

En todos los casos se ha utilizado la implementación que proporciona la herramienta Weka (<http://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka>) de dichos algoritmos.

Seguidamente describiremos con más detalle los algoritmos que acabamos de comentar.

5.5.1. ALGORITMOS DE SELECCIÓN DE CARACTERÍSTICAS.

Se han aplicado tres algoritmos muy utilizados que suelen proporcionar buenos resultados, **CFS** y dos basados en la **ganancia de información**, que aporta cada atributo disponible.

5.5.1.1. CFS.

Este método¹⁷² evalúa la **importancia de un subconjunto de atributos o características**, teniendo en cuenta su capacidad individual de predicción de la clase, junto con el grado de redundancia entre ellos. Serán seleccionados, por tanto, aquellos subconjuntos de atributos que tienen una alta correlación con la clase, y baja correlación entre ellos.

La aceptación o rechazo de atributos, depende del grado en que contribuyen a predecir la clase en áreas del espacio de ejemplos no predichas por otras características. Para ello, se utiliza la siguiente función de evaluación del subconjunto de características:

$$M_S = \frac{k \overline{r_{cf}}}{\sqrt{k + k(k - 1) \overline{r_{ff}}}}$$

donde M_S representa el "mérito" o relevancia de un subconjunto S que contiene k características, $\overline{r_{cf}}$ es la correlación media clase-característica ($f \in S$), y $\overline{r_{ff}}$ es la intercorrelación media característica-característica. El numerador representa el poder de predicción de un conjunto de características, mientras que el denominador representa el grado de redundancia entre dichas características.

5.5.1.2. Métodos basados en la ganancia de información.

Los dos métodos seleccionados para este estudio han sido el **Information gain** y **Gain ratio**. Evalúan la importancia de una característica o atributo en función de la ganancia de información que proporciona con respecto a la clase.

La ganancia de información (GI) se puede definir de la forma siguiente:

$$GI(\text{clase}, \text{atributo}) = H(\text{clase}) - H(\text{clase}, \text{atributo})$$

Siendo $H(\text{clase})$ la cantidad esperada de información (entropía) de la clase, y $H(\text{clase}, \text{atributo})$ la cantidad esperada de información de la clase dado el atributo.

La entropía para un conjunto de variables v_j se define en función de las probabilidades de dichas variables p_j :

$$H = \sum_j -p_j \log_2 p_j$$

Estas técnicas evalúan los valores de ganancia para cada uno de los atributos. Los de mayor ganancia serán los más importantes y por tanto los que más influencia tienen en la clasificación.

5.5.2. TÉCNICAS DE REMUESTREO.

La forma habitual de abordar el problema de desequilibrio de datos es recurrir a técnicas de remuestreo para lograr una distribución más equilibrada de las instancias de las clases. Los dos tipos de estrategias básicas son el submuestreo aleatorio y el sobremuestreo aleatorio. Estos enfoques básicos presentan algunos inconvenientes que se han abordado mediante estrategias híbridas y métodos avanzados.

Los métodos de submuestreo aleatorio (*Random Under Sampling - RUS -*) eliminan los ejemplos de la clase mayoritaria para equilibrar el conjunto de datos. El inconveniente de esta estrategia es la pérdida de información potencialmente útil que podría ser importante para la clasificación, lo que provoca una baja fiabilidad del modelo. Este método puede ser adecuado para conjuntos de datos ligeramente desequilibrados, pero no está indicado para datos muy desequilibrados.

Las técnicas de sobremuestreo aleatorio (*Random Over Sampling - ROS -*), tratan el desequilibrio del conjunto de datos mediante la replicación de ejemplos de la clase minoritaria. En estos métodos no hay pérdida de información, pero presentan la desventaja del sobreajuste, así como la introducción de un coste computacional adicional si la relación de desequilibrio es alta. Es eficiente para conjuntos de datos altamente desequilibrados y su uso generalmente conduce a modelos de alto rendimiento.

Las estrategias híbridas combinan el sobremuestreo y el submuestreo de diferentes maneras. Sin embargo, los inconvenientes de ambas técnicas de muestreo también pueden estar presentes en este enfoque.

Los principales inconvenientes del sobremuestreo aleatorio se han abordado en algunos trabajos en la literatura mediante la introducción de modificaciones en el algoritmo original y la evolución a enfoques más avanzados. Uno de los más populares es **SMOTE** (*Synthetic Minority Over-Sampling Technique*)¹⁷³, un método de sobremuestreo propuesto para abordar el problema del sobreajuste, haciendo más general el límite de decisión de la clase minoritaria. En lugar de replicar las instancias de la clase minoritaria, se generan nuevos ejemplos interpolando los ya existentes.

Los pasos del algoritmo son los siguientes:

1. Identificar los k vecinos más cercanos para cada instancia de entrenamiento x de la clase minoritaria.
2. Seleccionar al azar uno de los vecinos k (se puede seleccionar más de un vecino).
3. Seleccionar un punto al azar a lo largo del segmento de línea entre la instancia x y el vecino más cercano y añadirlo como una nueva instancia al conjunto de entrenamiento.

En el caso de que haya más de una clase minoritaria, el procedimiento se puede aplicar de forma repetida para equilibrar las clases. SMOTE es un algoritmo especialmente eficiente para conjuntos de datos altamente desequilibrados.

5.5.3. ALGORITMOS DE CLASIFICACIÓN.

Los algoritmos supervisados, también conocidos como algoritmos predictivos o de aprendizaje automático, predicen el valor de un atributo (etiqueta) de un conjunto de datos, conocidos otros atributos (atributos descriptivos). A partir de datos cuya etiqueta se conoce, se induce una relación entre dicha etiqueta y otra serie de atributos. Esas relaciones sirven para realizar la predicción en datos cuya etiqueta es desconocida. Esta forma de trabajar se conoce como aprendizaje supervisado.

Cuando el atributo etiqueta toma valores discretos, los algoritmos supervisados reciben el nombre de algoritmos de clasificación y cada valor de la etiqueta representa una clase.

De los múltiples algoritmos de clasificación que existen en minería de datos, se han seleccionado para este estudio los más representativos, incluyendo también técnicas de *Deep Learning*. Aunque se han probado muchos, en el estudio sólo se documentan aquellos que han proporcionado mejores resultados.

En primer lugar, se han aplicado algoritmos de clasificación individuales, el árbol de decisión J48, y una red bayesiana con dos algoritmos de búsqueda, y posteriormente se probado varios multclasificadores, aunque solo se dan resultados de los dos mejores, Random Forest y Bagging. En este último se usaron como clasificadores de base RepTree y Random Forest. Finalmente, se aplicó el algoritmo de *Deep Learning* LSTM (Long short-term memory).

5.5.3.1. Árboles de decisión.

El modelo de árbol de decisión es una **estructura jerárquica** que representa la relación en los datos de entrenamiento. El nodo raíz y los nodos intermedios son puntos de decisión

en los que se evalúa un atributo para todos los ejemplos del conjunto de entrenamiento. Dependiendo de su valor, estos ejemplos se distribuyen entre las diferentes ramas, cada una de las cuales corresponde a un valor o intervalo de valores del atributo

La inducción del árbol se realiza mediante un proceso en el que se van separando los ejemplos en las distintas ramas del árbol. El algoritmo comienza identificando la variable que tiene más influencia en la clasificación, la cual se coloca en el nodo raíz del árbol. Todos los ejemplos del conjunto de entrenamiento se dividen en diferentes ramas en función del valor de ese atributo. A partir de ahí, en las ramas en las que no haya instancias de una sola clase, se seleccionan otros atributos para continuar separando las instancias. El proceso se repite hasta que se clasifican todas las instancias o se cumple algún criterio de finalización. Los nodos hoja del árbol son los puntos finales donde se recogen las clasificaciones de los datos debido a que, en el caso ideal, en esos nodos todos los ejemplos pertenecen a una sola clase.

Existen diferentes criterios para seleccionar los atributos que influyen en la clasificación y realizar la partición de las instancias, la mayoría de los cuales se basan en la cantidad esperada de información o entropía que proporciona el atributo. Algunos de esos criterios son ganancia de información, índice de ganancia, índice Gini, o criterio CART.

La complejidad del árbol de decisión aumenta con el incremento del número de características del conjunto de datos. En estos casos es conveniente la aplicación de métodos de selección de características para inducir el árbol con un menor número de atributos y así obtener modelos más sencillos que generalmente proporcionan mejores resultados. Por otra parte, el proceso de inducción de árboles conlleva usualmente un proceso de poda, consistente en evitar la separación repetitiva utilizando atributos que no tienen evidente relevancia, aun cuando no se haya conseguido la clasificación completa de los datos. La poda se realiza para evitar el problema de sobreajuste (*overfitting*), que consiste en encontrar una regularidad irrelevante en los datos.

El algoritmo J48 es una versión avanzada de uno de los algoritmos de árboles de decisión más conocidos y utilizados, el C4.5¹⁷⁴, el cual es un método de ganancia de información que dispone de procedimientos de poda del árbol basados en reglas.

5.5.3.2. Redes Bayesianas.

Las redes bayesianas **modelan de forma cualitativa y cuantitativa las relaciones entre variables**. Una red bayesiana es una tupla $B = (G, \Theta)$, donde G es el grafo y Θ es el conjunto de distribuciones de probabilidad $P(X_i | Pa(X_i))$ para cada variable X_i desde $i = 1$ hasta n , donde $Pa(X_i)$ representa los padres de la variable en el grafo G . Las relaciones de independencia de la red se pueden expresar almacenando la distribución de probabilidad conjunta de forma local a cada una de las variables del modelo:

$$P(X_1 \dots X_n) = \prod_i P(X_i | Pa(X_i))$$

El proceso de aprendizaje para un conjunto de datos D consiste en encontrar, entre todos los grafos posibles, el grafo G que mejor represente el conjunto de dependencias/independencias entre los datos. Para ello, se requiere calcular las probabilidades a posteriori de todos los grafos. La complejidad de este problema es NP-duro, por lo que no es factible una solución exacta, y hay que recurrir a métodos de búsqueda heurística. Es necesario, por tanto, establecer una métrica de calidad que represente la adecuación de una red bayesiana a un conjunto de datos, y buscar la solución que maximice esa métrica mediante un procedimiento de optimización. Los algoritmos de búsqueda más utilizados son K2, B, TAN, y BAN. En este estudio se han utilizado los algoritmos de búsqueda K2 y TAN.

5.5.3.3. Máquinas de vectores de soporte.

Las máquinas de vectores de soporte (Support vector machines - SVM -) son **clasificadores lineales cuyo objetivo es encontrar el hiperplano que maximiza el margen entre los ejemplos de diferentes clases**. Aunque están definidos para clasificaciones binarias y atributos numéricos pueden extenderse para tratar problemas con múltiples clases y atributos categóricos ya que, si los datos no son linealmente separables, se pueden proyectar a un espacio de dimensión superior. Los vectores de soporte son aquellos ejemplos, puntos en el espacio multidimensional, que se encuentran en el margen. Estas técnicas están indicadas para problemas de alta dimensionalidad.

El hiperplano de separación viene dado por la siguiente ecuación, en la que x representa los vectores de ejemplos con una componente real por cada atributo, w es el vector de pesos y b es un escalar denominado sesgo.

$$h(x) = \langle w, x \rangle + b$$

Una vez encontrado el hiperplano óptimo, la regla de clasificación se puede expresar como $f(x) = \text{signo}(h(x))$, de manera que si el signo es positivo los ejemplos pertenecen a una clase y si es negativo pertenecen a otra.

5.5.3.4. Multclasificadores.

Combinan modelos de clasificación obtenidos con diferentes métodos básicos, o con diferentes conjuntos de entrenamiento, con el fin de **mejorar la precisión de las predicciones**. Otra ventaja adicional de estas técnicas es la reducción del problema de sobreajuste (*overfitting*), que consiste en encontrar una regularidad en los datos propia del conjunto de entrenamiento, y que no puede hacerse extensiva a otros datos. Los multclasificadores construyen un conjunto de hipótesis, y combinan de alguna forma las predicciones del conjunto para clasificar ejemplos, seleccionando en cada caso la mejor predicción entre todas las ofrecidas por los diferentes modelos. La votación mayoritaria es el criterio de selección más simple y utilizado. Existen muchos procedimientos para la creación de multclasificadores: **Bagging, Boosting, LogitBoost, Co-learning, Stacking, Cascading, etc.**

En este estudio se han aplicado los métodos de Random Forest, Bagging y AdaBoost, este último es una variante del método de Boosting.

El método **Bagging (Bootstrap AGGREGatING)**¹⁷⁵, consiste en crear diferentes clasificadores con el mismo algoritmo, pero con diferentes conjuntos de entrenamiento. Cada uno de éstos se crea por selección aleatoria, y con reemplazamiento (puede haber ejemplos repetidos) de una muestra de ejemplos del mismo tamaño que el conjunto de entrenamiento original. Una muestra *bootstrap* de tamaño n , se genera al seleccionar n instancias del conjunto de entrenamiento de manera aleatoria. De este modo, se crean

tantas muestras *bootstrap* del mismo tamaño, como clasificadores existan, y cada clasificador se entrena con una réplica *bootstrap*. De entre todas las predicciones ofrecidas por los clasificadores, se selecciona la que tenga mayor número de votos.

Boosting¹⁷⁶ se basa en la ponderación de los ejemplos. De forma iterativa se van construyendo modelos que minimicen los errores de los construidos previamente, mediante la asignación de pesos mayores a los ejemplos clasificados incorrectamente en la iteración anterior. En cada iteración, este método aprende un modelo que minimiza la suma de los pesos de los ejemplos clasificados erróneamente. Los errores de cada iteración se utilizan para actualizar los pesos de los ejemplos del conjunto de entrenamiento, de manera que se incremente el peso de los ejemplos errados, y se reduzca el peso de los ejemplos acertados. Además, cuando se utilizan para clasificar ejemplos reales, también se ponderan los modelos en función de su comportamiento en la fase de prueba.

AdaBoost es la variante de Boosting más conocida. En un ciclo se aprende un modelo a través de la evidencia ponderada, se estima el error del modelo, y dependiendo del valor del error se detiene el algoritmo o se continúa el proceso repitiendo el ciclo. Si se continúa iterando, se actualizan los pesos de los ejemplos clasificados de forma acertada, se almacena el modelo y se efectúa la normalización del peso de todos los ejemplos.

Random Forest¹⁷⁷ es un clasificador que ajusta un número variable de árboles de decisión, a varios subconjuntos obtenidos seleccionando aleatoriamente un número determinado de atributos. Los árboles de Random Forest funcionan en paralelo y no hay interacción entre ellos durante su construcción. Dado que cada árbol puede producir una clase diferente como resultado, la clase de la instancia a clasificar se selecciona mediante la estrategia de voto mayoritario.

En **Random Committees**, cada clasificador de base se construye usando diferentes subconjuntos generados de forma aleatoria, sin necesidad de que éstos sean mutuamente excluyentes. La predicción final es el promedio de las predicciones generadas por los clasificadores de base individuales.

5.5.3.5. Deep learning.

En los enfoques tradicionales de aprendizaje automático, las características se definen y extraen manualmente o mediante el uso de métodos automatizados de selección de características. Los modelos de *Deep Learning* tienen el potencial de reemplazar estas técnicas mediante el uso de **múltiples capas de redes neuronales que aprenden y extraen las características automáticamente**, logrando una mayor precisión y rendimiento. De la misma manera, la configuración manual de los hiperparámetros de los modelos de clasificación se realiza también automáticamente. Los métodos de *Deep Learning* ofrecen actualmente las mejores soluciones a problemas en muchos ámbitos como reconocimiento de imágenes y del habla o procesamiento del lenguaje natural, aunque en el ámbito médico no están tan extendidas.

La mayoría de estos modelos están basados en **arquitecturas de redes neuronales**, por lo que reciben el nombre de redes neuronales profundas. Una red neuronal es un modelo ajustable de salidas en función de las entradas, que consta de varias capas: una capa de entrada que incluye los datos de entrada, capas ocultas que incluyen nodos de procesamiento llamados neuronas y una capa de salida que incluye una o varias neuronas, cuyas salidas son las salidas de la red. Una red neuronal profunda¹⁷⁸ es una red neuronal con más de dos capas, para enfatizar las capas ocultas de la red neuronal. Las redes neuronales profundas utilizan sofisticados modelos matemáticos para procesar datos de muchas maneras diferentes. Existen diferentes tipos, entre los que se encuentran las **redes neuronales convolucionales** (Convolutional Neural Networks - CNN -) y las **redes neuronales recurrentes** (Recurrent Neural Networks - RNN -).

Una red neuronal convolucional es un tipo especial de red neuronal profunda¹⁷⁹, que suele componerse de capas convolucionales y capas de *pooling/subsampling* para proporcionar entradas a la capa de clasificación totalmente conectada. Las capas de convolución filtran sus entradas para extraer características, pudiéndose combinar las salidas de múltiples filtros. Las capas de *pooling/subsampling* reducen la resolución de las características, lo que puede aumentar la robustez de la CNN frente al ruido y la distorsión.

Las redes neuronales recurrentes son una clase de redes neuronales cuyas conexiones entre neuronas forman un ciclo dirigido, que crea bucles de retroalimentación dentro de

la RNN. La función principal de la RNN es procesar información secuencial basada en la memoria interna capturada por los ciclos dirigidos. A diferencia de las redes neuronales tradicionales, RNN puede recordar el cálculo de información anterior y puede reutilizarla para aplicarla al siguiente elemento de la secuencia de entradas. Un tipo especial de RNN es LSTM (Long Short-Term Memory)¹⁸⁰, que presenta el avance del uso de la memoria larga como entrada para las funciones de activación en la capa oculta. La figura 16 muestra un ejemplo de la arquitectura de una red LSTM¹⁸¹.

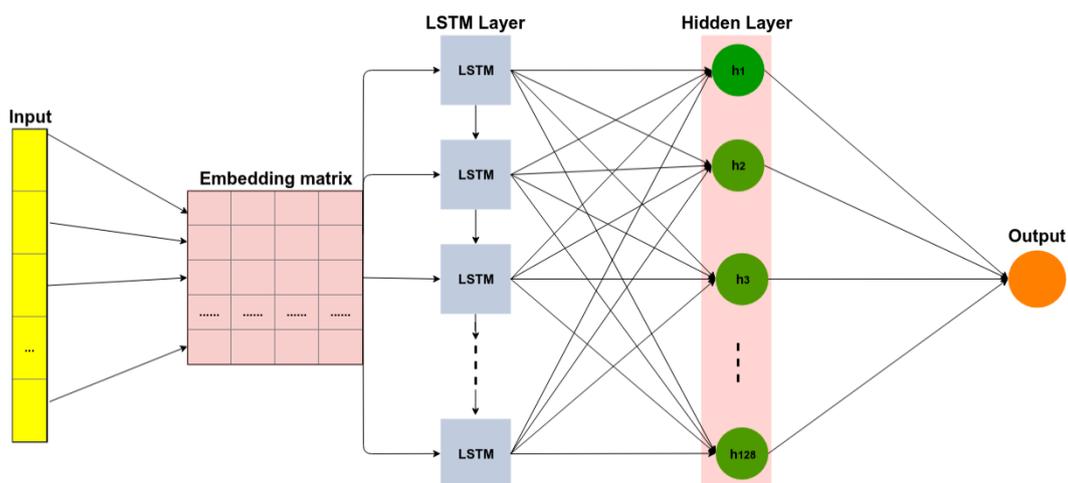


Figura 16. Arquitectura de una red LSTM.

5.5.4. MÉTODOS DE ASOCIACIÓN.

Pertencen a la categoría de **algoritmos no supervisados**, o de **descubrimiento del conocimiento**, los cuales revelan patrones y tendencias en los datos disponibles, para poder ser utilizados posteriormente en la toma de decisiones.

El análisis de asociación persigue el establecimiento de relaciones entre instancias individuales, o grupos de instancias de la base de datos. Una regla de asociación tiene la forma “Si X entonces Y”, donde X es la parte antecedente de la regla, e Y la parte consecuente.

Se pueden establecer diferentes medidas para evaluar la validez de las reglas, aunque la mayoría de ellas se basan en dos factores fundamentales:

1. **Factor de confianza o previsibilidad:** Frecuencia con que tiene lugar la regla en relación con el número de ocurrencias del antecedente.
2. **Factor de soporte o prevalencia:** Relación entre el número de veces que tiene lugar la regla, y el número total de instancias en la base de datos.

Tanto en la parte antecedente, como en la parte consecuente de la regla, pueden aparecer los valores de varios atributos conjuntamente.

Existe un tipo especial de reglas de asociación que pueden utilizarse en problemas de predicción o clasificación. En ese caso, las reglas inducidas deben contener en su parte consecuente únicamente valores del atributo etiqueta, es decir, la parte consecuente se debe corresponder con las clases en un problema de clasificación. En este caso se denominan *reglas de asociación de clases*, y los algoritmos que las generan se denominan de *clasificación asociativa*.

Uno de los algoritmos de reglas de asociación más utilizados es el algoritmo Apriori¹⁷⁸, el cual iterativamente va reduciendo el soporte mínimo hasta encontrar el número de reglas especificado que superen un determinado umbral de confianza. Este algoritmo se puede adaptar para generar reglas de asociación de clases, que pueden utilizarse en problemas de clasificación. Esta adaptación se conoce con el nombre de Predictive Apriori¹⁸², el cual busca con un umbral de soporte creciente, las n mejores reglas según un valor de confianza corregido basado en el soporte.

6. RESULTADOS

Nota de la autora: Como ya hemos comentado en la sección de “Índice de abreviaturas”, en este trabajo de tesis doctoral, se utilizan las abreviaturas reseñadas en dicho apartado. No obstante, en algunas secciones, en particular en el texto de los resultados, en tablas y en menor medida en la discusión, aun estando definida y utilizada la abreviatura correspondiente previamente, se escritura el nombre completo, seguido o no de nuevo por la abreviatura, con el fin de facilitar el seguimiento por parte del lector.

De acuerdo con lo especificado en el apartado de material y métodos, el total de historias clínicas consideradas inicialmente, en el periodo de 4 años objeto de este trabajo de tesis doctoral, ha sido de **2769**. De ellas, **140** correspondieron a AIT, y **549** a ictus de características hemorrágicas.

Así pues, el número de ictus isquémicos establecidos constatados durante estos cuatro años, para este estudio ha sido de **2080**. Una vez sometidos a los criterios de inclusión especificados, fueron excluidos aquellos que no reunían los requisitos, suponiendo un total de **508**.

Por tanto, el estudio final ha quedado conformado con el análisis final de un total de **1572 pacientes**, distribuidos por años del siguiente modo:

1. **2016:** 375.
2. **2017:** 371.
3. **2018:** 421.
4. **2019:** 405.

El análisis descriptivo de los datos, así como el estudio de minería de datos se ha hecho de manera global, de los 1572 pacientes juntos. No obstante, en los resultados descriptivos, se han tenido en cuenta, en algunos parámetros, la división por años.

El total de parámetros agrupados analizados por historia clínica ha sido de 84, estando especificados en el apartado de material y métodos.

6.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

6.1.1. Datos generales

6.1.1.1 Género (Figura 17).

En la distribución por géneros, hemos encontrado un ligero predominio de pacientes varones (871), con respecto a las mujeres (701), (55.40%, frente a un 44.60%).

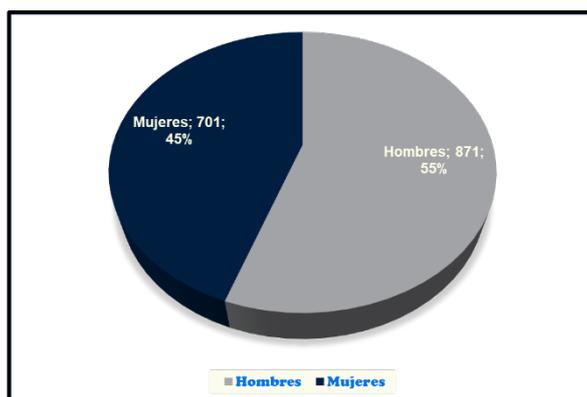


Figura 17. Distribución por género.

6.1.1.2. Edad (Figura 18).

Divididos en 3 rangos de edad, en el grupo de **menores de 50 años** se situaron un total de 70 pacientes. El grupo entre **50 y 80 años** presentó un total de 908, estando 594 pacientes en el rango de **mayores de 80 años**. En porcentaje suponen un 4.46%, un 57.76 % y un 37.78 % respectivamente. Hay que destacar el hecho de que a medida que aumenta la edad aumenta el porcentaje de mujeres con respecto a hombres. Así, en mayores de 80 años, es mayor el número de mujeres que de hombres (60.50% versus 39.50%)

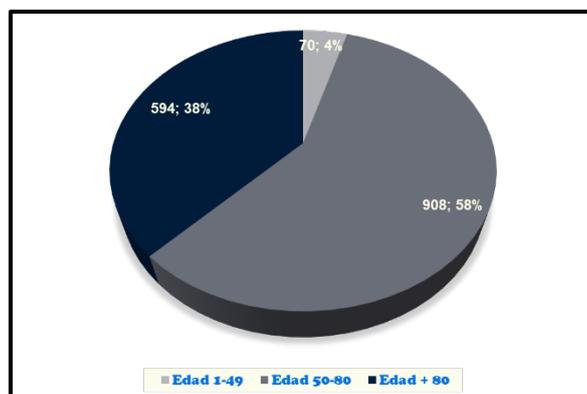


Figura 18. Distribución por edades.

6.1.2. Antecedentes: patologías previas

6.1.2.1. HTA (Figuras 19 a 21).

Como hemos especificado en el apartado de material y métodos, hemos distinguido dos subgrupos: pacientes en tratamiento con buen control de sus cifras tensionales (HTA 1), y con mal control de sus cifras tensionales en el momento de sufrir el ictus (HTA 2).

Considerados en conjunto la HTA, ha sido el antecedente clínico con mayor presencia en todo el análisis. Un total de 583 pacientes presentaron HTA previa al incidente, lo que supone un 37.08% del total de las 1572 historias objeto de estudio, repartidas en 329 pacientes con un buen control de las cifras tensionales, frente a 254 con mal control de esta patología.

La suma total del número de pacientes con HTA, junto con la dislipemia, las arritmias, y la diabetes, han supuesto supuesto las patologías con mayor expresión en este estudio, siendo la HTA en conjunto la de mayor porcentaje.

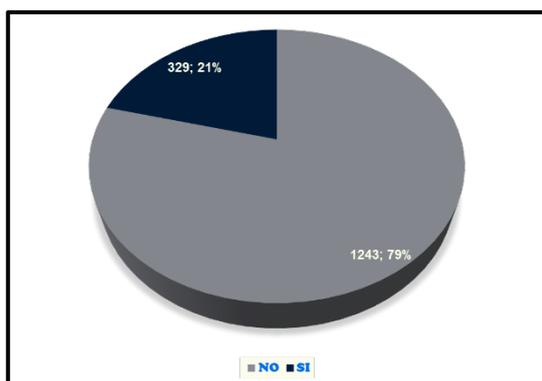


Figura 19. HTA 1.

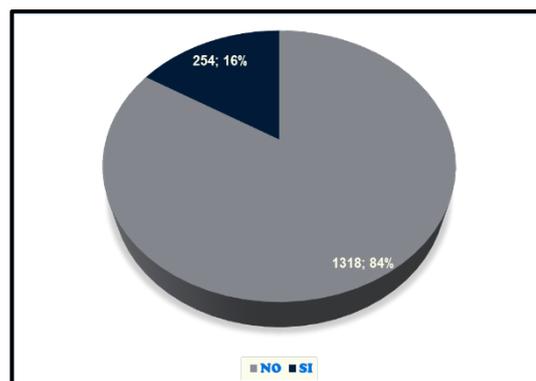


Figura 20. HTA 2.

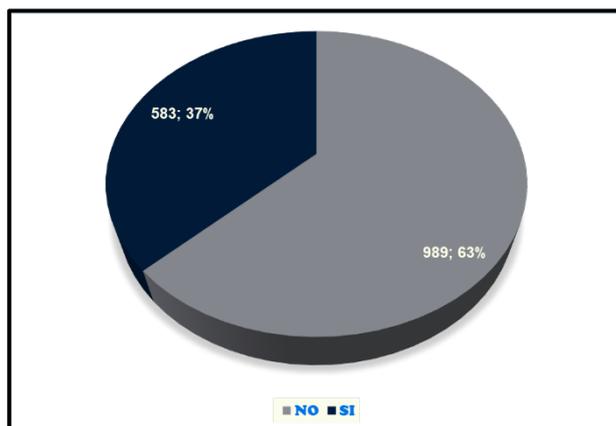


Figura 21. HTA, global.

6.1.2.2. Dislipemia (Figura 22).

Un total de 452 pacientes presentaron algún tipo de alteración del metabolismo lipídico. Este parámetro ha sido el cuarto de mayor porcentaje de todos los considerados, después de la HTA, las arritmias y la diabetes, alcanzando el 28.75%.

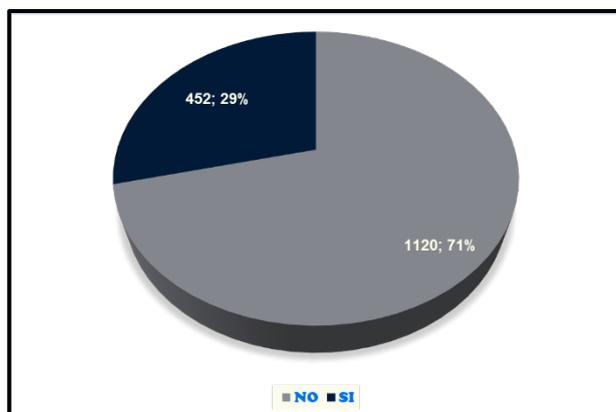


Figura 22. Dislipemia.

6.1.2.3. Arritmias (Figuras 23 a 25).

391 pacientes presentaron FA permanente, paroxística, o de novo, en el momento de diagnosticarse el ictus isquémico. Otros 128 pacientes adicionales, presentaron algún otro tipo de arritmia, destacando el flutter auricular y la arritmia sinusal. Así pues, el total de pacientes con algún tipo de arritmia previa fue de 519, lo que supone un 33.01% del total.

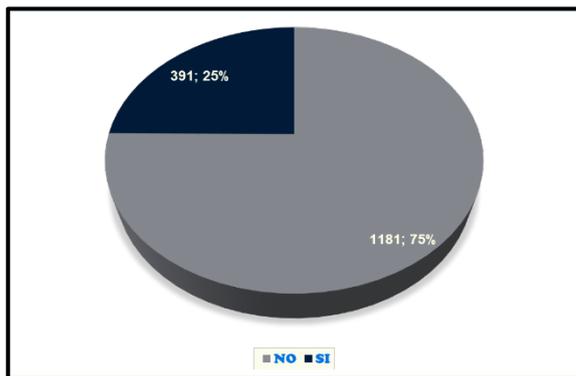


Figura 23. FA.

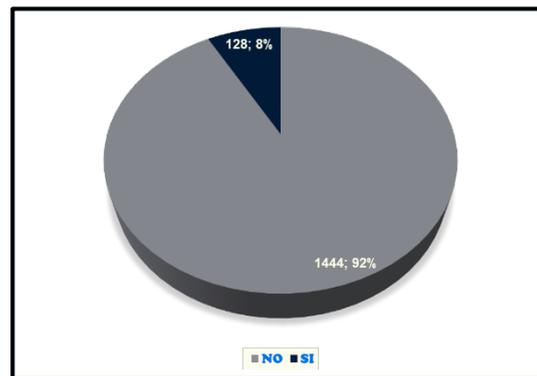


Figura 24. Otras arritmias.

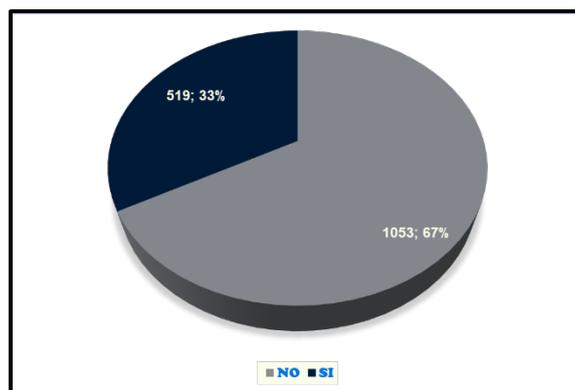


Figura 25. Arritmias, global.

6.1.2.4. Diabetes mellitus (Figuras 26 a 28).

Comparando entre grupos, el tipo no insulino dependiente, presenta una mayor expresión que el insulino dependiente, habiéndose detectado 286 pacientes (18.2%) que estaban en tratamiento con ADO, y 157 (9.91%) que recibían insulina, para un total de 443 pacientes con diabetes mellitus (28.18%).

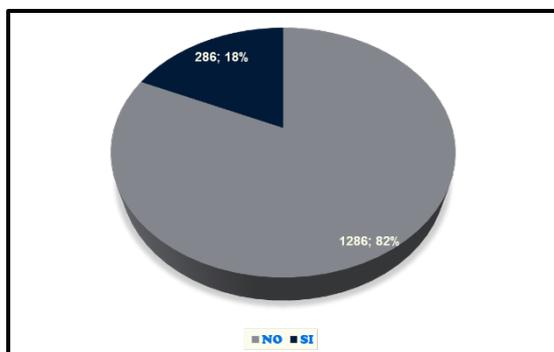


Figura 26. DMNID.

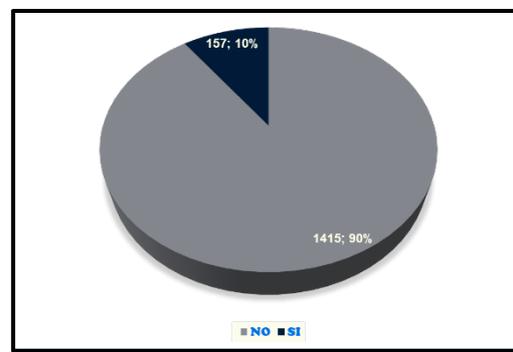


Figura 27. DMID.

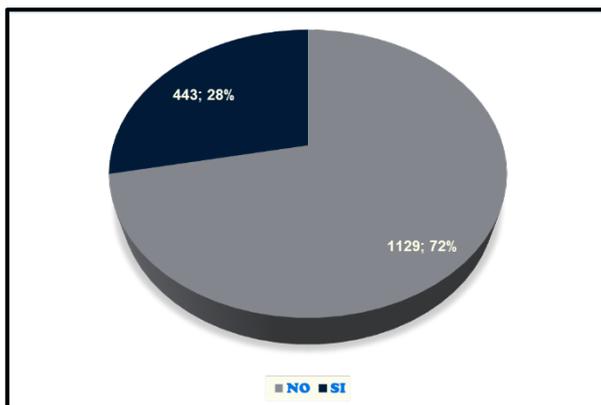


Figura 28. Diabetes mellitus, global.

6.1.2.5. Cardiopatía previa (Figuras 29 a 31).

Del total de los 1572 pacientes analizados, 223 presentaron cardiopatía no isquémica, y 121 cardiopatía isquémica previa.

Así pues, 344 pacientes tenían como antecedente en el momento del diagnóstico del ictus isquémico algún tipo de cardiopatía, lo que supone el 21.88% del total de pacientes.

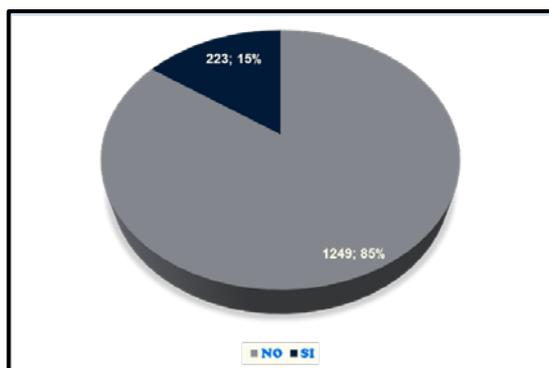


Figura 29. Cardiopatía no isquémica.

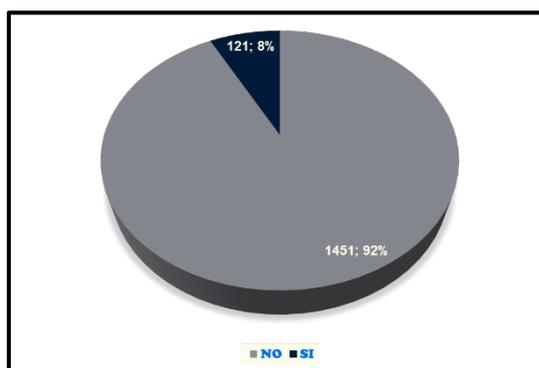


Figura 30. Cardiopatía isquémica.

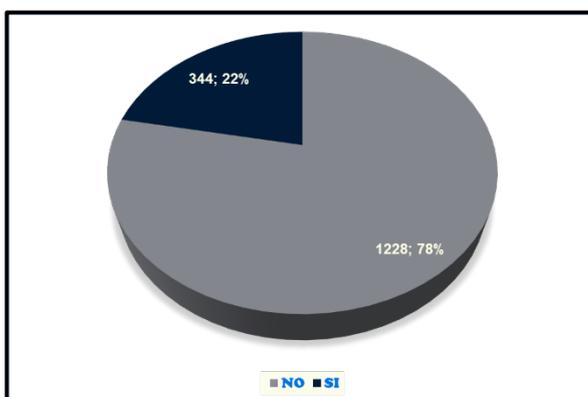


Figura 31. Cardiopatías, global.

6.1.2.6. Hábito tabáquico: fumador/exfumador (Figuras 32 a 35).

En el momento del diagnóstico del ictus, 66 pacientes eran fumadores activos de hasta 10 cigarrillos/día, 47 consumían más de 10 cigarrillos/día, y 83 eran exfumadores.

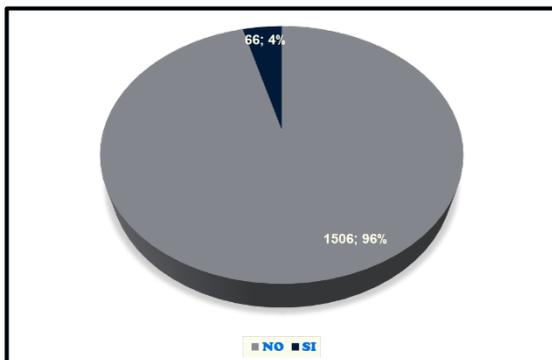


Figura 32. Fumador < 10 cigarrillos/día.

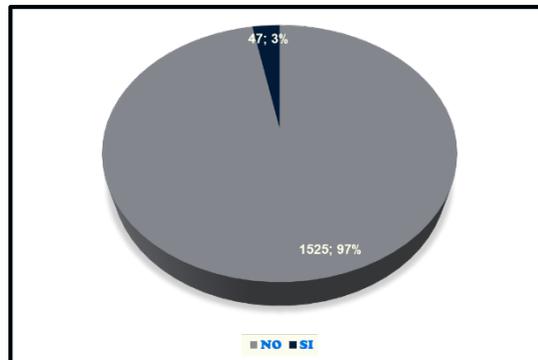


Figura 33. Fumador > 10 cigarrillos día.

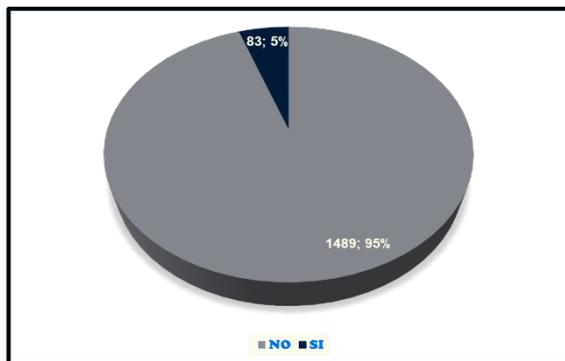


Figura 34. Exfumador.

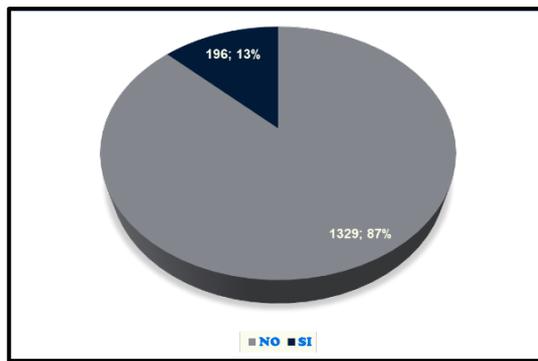


Figura 35. Tabaco, global

6.1.2.7. Sobrepeso/obesidad (Figuras 36 y 37).

Del total de 1752 pacientes, 105 presentaron sobrepeso, y 82 obesidad (I, II y II), lo que supuso un total, para la suma de ambos casos del 11.89%.

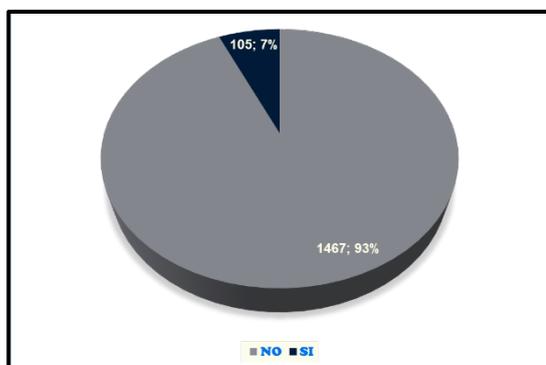


Figura 36. Sobrepeso.

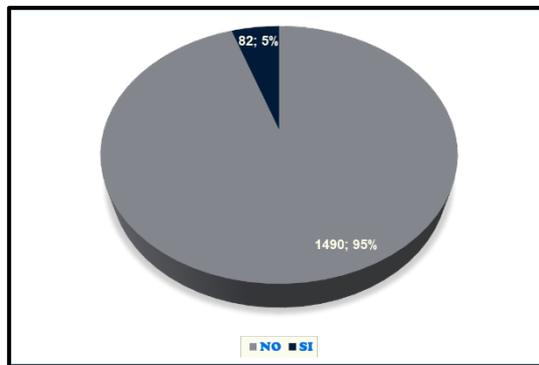


Figura 37. Obesidad.

6.1.2.8. Enfermedades neurológicas. Ictus previo (Figuras 38 a 41).

135 (8.59%) pacientes padecían enfermedades neurológicas tipo 1 (patologías neurológicas neurodegenerativas, psiquiátricas, epilepsia, cefaleas...), 192 tipo 2 (12.21%) (Alzheimer, demencias vasculares y seniles...) y 155 presentaron un ictus previo (9.86%). Así pues, un total de 482 pacientes presentaron algún tipo de patología neurológica, lo que supone el 30.66% de todos los pacientes considerados en este estudio.

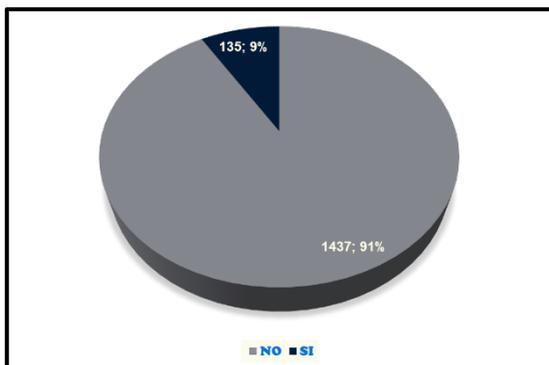


Figura 38. Neuroológicas 1.

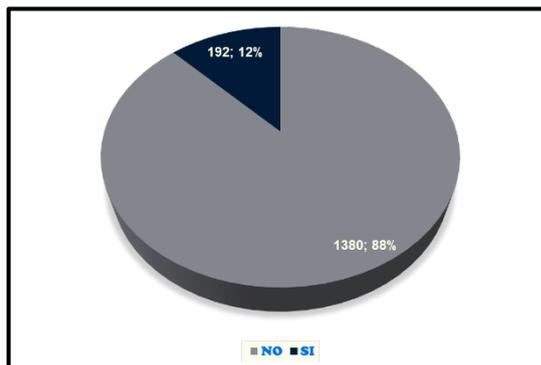


Figura 39. Neuroológicas 2.

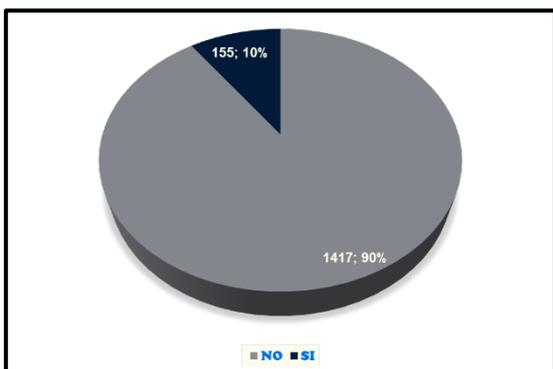


Figura 40. Ictus previo.

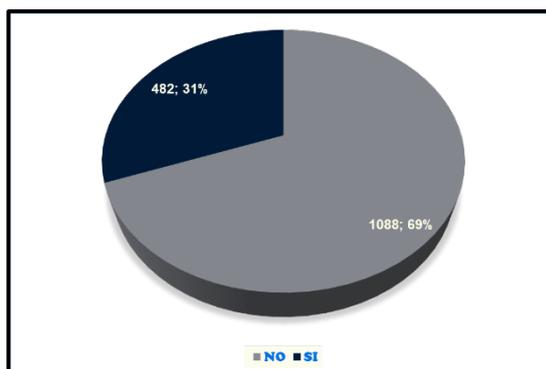


Figura 41. Neuroológicas, global.

6.1.2.9. Oncológicos (Figura 42).

Un total de 115 pacientes (7.31%), presentaban algún tipo de patología oncológica previa.

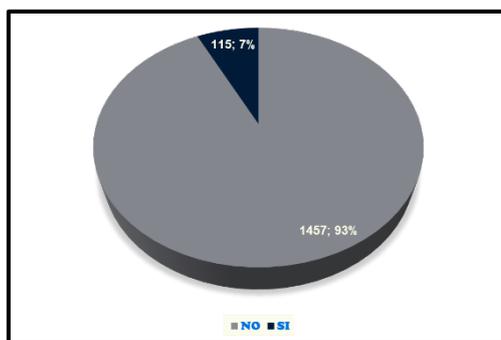


Figura 42. Oncológicos.

6.1.2.10. Marcapasos (Figura 43).

45 pacientes (2.86%) eran portadores de marcapasos o desfibrilador interno automático, en el momento del diagnóstico del ictus.

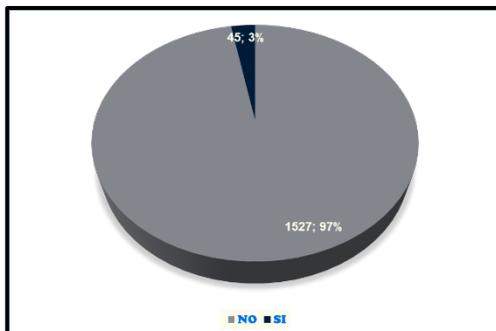


Figura 43. Marcapasos.

6.1.2.11. Abuso de alcohol (Figura 44).

61 pacientes (3.88%) tomaban habitualmente alcohol (más de 3 unidades/día).

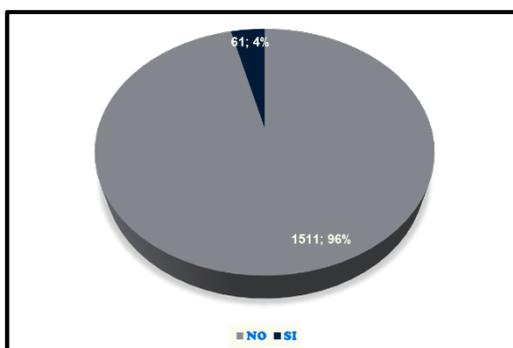


Figura 44. Abuso de alcohol.

6.1.2.12. Tóxicos (Figura 45).

21 pacientes (1.34%) consumían algún tipo de tóxico previamente al diagnóstico del ictus.

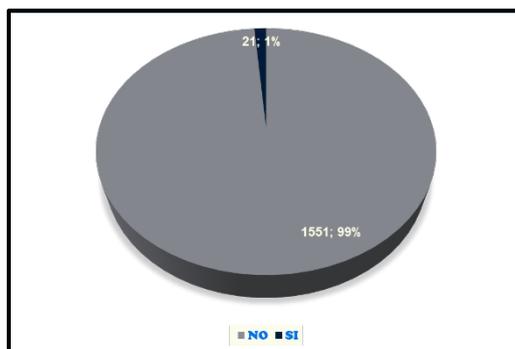


Figura 45. Tóxicos.

6.1.2.13. Enfermedades vasculares previas (Figuras 46 a 48).

De acuerdo con la distribución de patologías vasculares especificada en el apartado de material y métodos, 100 pacientes (6.36%) padecían enfermedades vasculares tipo 1 (varices, insuficiencia venosa periférica, úlceras vasculares), y 178 tipo 2 (síndrome de Leriche, enfermedad tromboembólica...). Así pues, un total de 278 (17.68%) pacientes presentaron algún tipo de patología vascular en el momento de diagnosticarse el ictus.

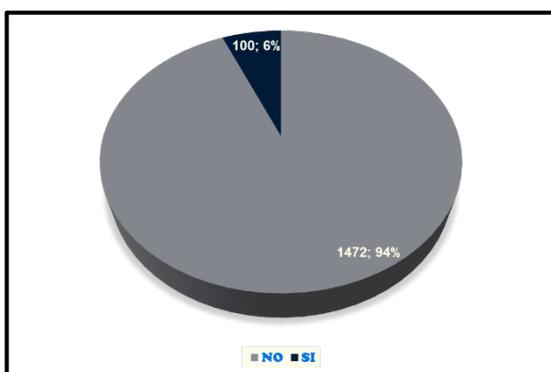


Figura 46. Vascular 1.

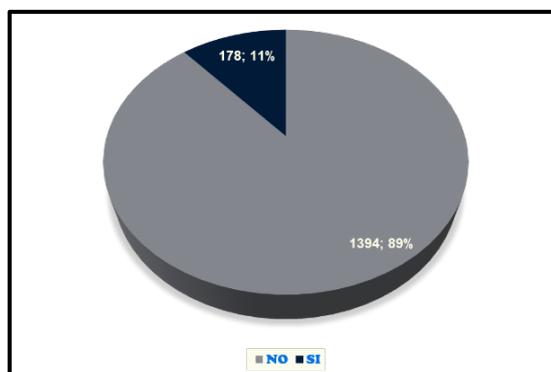


Figura 47. Vascular 2.

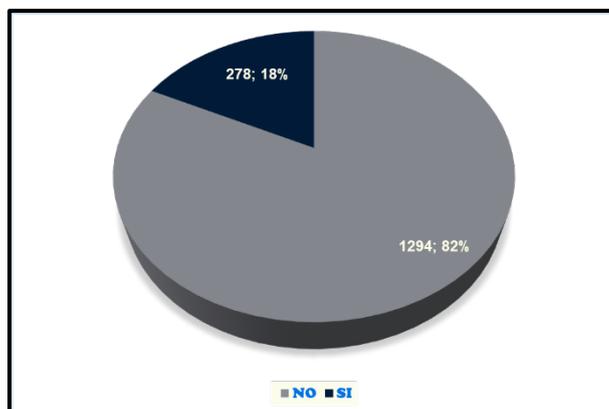


Figura 48. Vascular, global.

6.1.2.14. Otras patologías (Figuras 49 y 50).

Dado el importante número de diferentes patologías presentadas por los pacientes, con muy baja expresión en número por cada una de ellas, fueron distribuidas en dos grandes grupos, de acuerdo con los criterios apuntados en el material y métodos. Así 306 pacientes

presentaron patologías tipo 1 (19.46%) (reumatológicas, traumatológicas, osteoporosis), y 440 tipo 2 (27.98%) (resto de patologías no consideradas en apartados anteriores).

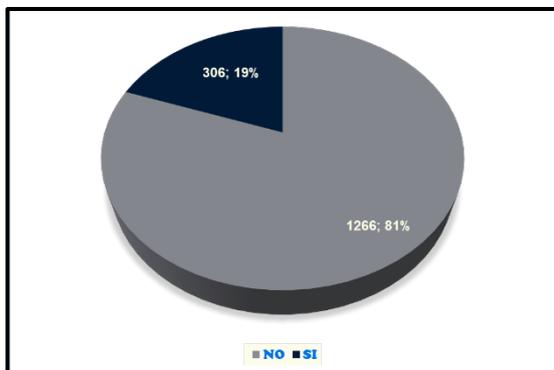


Figura 49. Patologías 1.

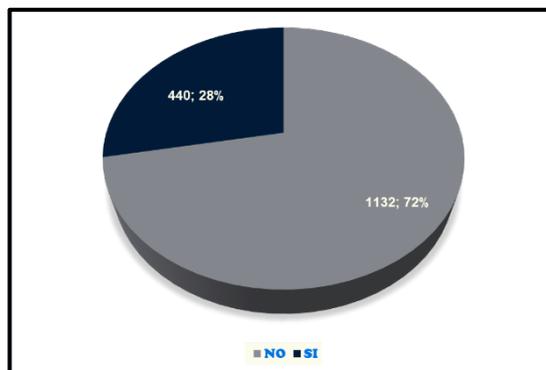


Figura 50. Patologías 2.

6.1.2.15. Patologías más frecuentes (Figura 51).

Como hemos especificado en este análisis descriptivo, han existido cinco patologías previas al ictus que han destacado sobre las demás por su frecuencia.

La HTA estuvo presente en un total de 583 casos, de los 1572 totales, lo que supone un 37.08 de los pacientes que han sufrido el ictus.

519 (33.01%) presentaron algún tipo de arritmia, destacando sobre todas ellas la FA con un total de 391 casos (24.82%), estando el resto más repartidas, aunque casi todas ellas se podían encuadrar en complejos prematuros (extrasístoles) que causaban pequeñas arritmias, flutter auricular, arritmias sinusales, y bloqueos aurículoventriculares de primer y segundo grado que no necesitaban marcapasos.

Como dato único aislado, parámetro único la dislipemia supuso un total de 452 pacientes, lo que supone un 28.75% de las historias. Se han considerado como tales todas las alteraciones del metabolismo lipídico, sin distinción de si los parámetros alterados eran uno o varios (colesterol, HDL - High density lipoprotein -, LDL - Low density lipoprotein – etc.).

Otra de las patologías con gran expresión ha sido la diabetes mellitus, con un total de 443 pacientes (28.18%), dividida por modalidad de tratamiento, y no por tipo etiológico.

Mayor expresión de la **modalidad no insulino dependiente (18.28%)**, que la que necesitó insulina como tratamiento (9.91%).

Por último, los **pacientes con cardiopatía previa** supusieron un total de 344 (21.88%), repartidos en dos grupos, tipo isquémico (121. 7.69%) y no isquémicos (223. 14.19%).

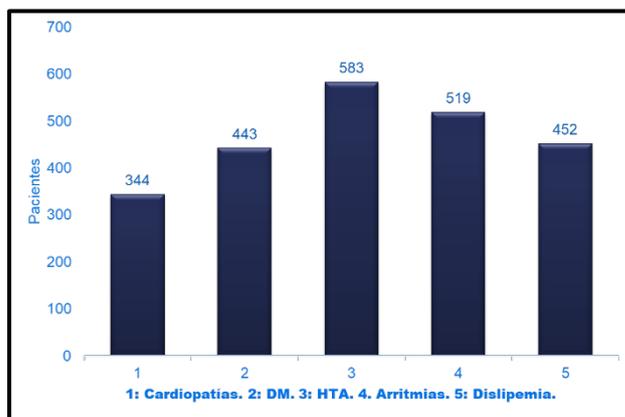


Figura 51. Patologías más frecuentes.

6.1.2.16. Asociaciones de patologías en el mismo paciente.

Un aspecto muy interesante que ha estado presente en este estudio, han sido las asociaciones de patologías previas que se han observado en muchos de los pacientes que sufrieron el ictus. Se han producido de manera significativa entre las 5 patologías más frecuentes que hemos descrito en el apartado anterior (6.1.2.15).

Así, considerados por duplas, la asociación de **HTA con dislipemia ha estado presente en un total de 326 pacientes** lo que supone un 20,74%. Muy frecuente también la asociación de **HTA con arritmia, en particular con la FA (282. 17,93%)** y, en menor medida **HTA con diabetes mellitus (236. 13.47%)**.

Un grupo importante de pacientes presentaron **asociación en triplete**, siendo el más frecuente el formado por **HTA, dislipemia y arritmia, singularmente FA (201. 12.79%)**. Otro triplete, particularmente frecuente, fue el formado por **HTA, cardiopatía y diabetes mellitus (172. 10.94%)**, asociado también en medida al tabaquismo.

6.1.3. Tratamientos previos

6.1.3.1. Antiagregantes (Figura 52).

Del total de 1572 pacientes objeto de este estudio, 291 (18.51%), se encontraban en tratamiento con AAS o con otros antiagregantes como el clopidogrel, ticagrelor, o prasugel.

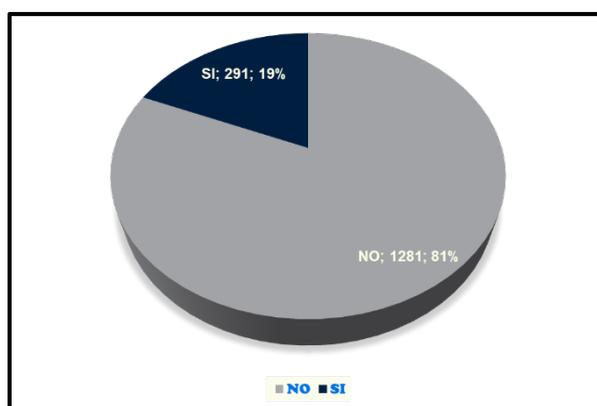


Figura 52. Antiagregantes.

6.1.3.2. Anticoagulantes: Acenocumarol (sintrom). NACO (Figuras 53 y 54).

259 pacientes (16.47%) estaban en tratamiento con acenocumarol en el momento de sufrir el ictus. 207 (13.16%), se encontraban tomando otros anticoagulantes tipo NACO (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, y edoxaban).

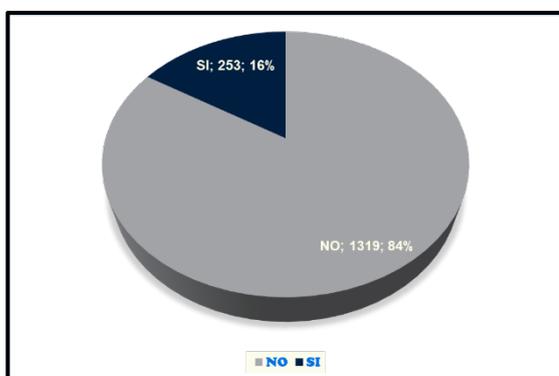


Figura 53. Acenocumarol

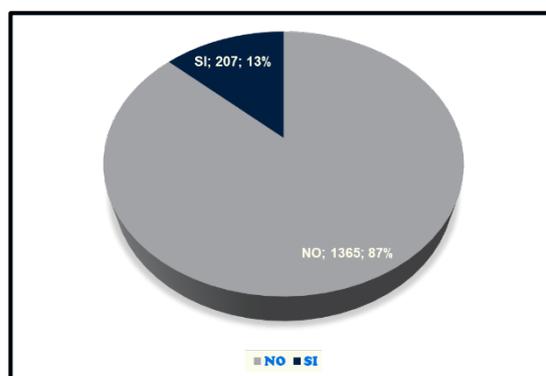


Figura 54. NACO.

6.1.3.3. Digoxina (Figura 55).

Un total de 223 pacientes (14.16%) estaban en tratamiento con digoxina.

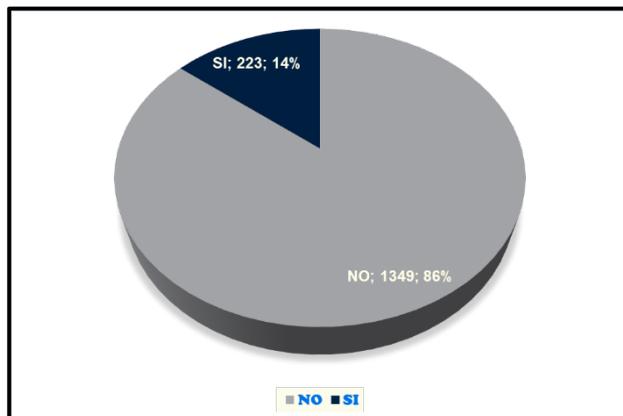


Figura 55. Digoxina.

6.1.3.4. Antiarrítmicos (Figura 56).

164 pacientes (10.43%), tomaban, en el momento de sufrir el ictus, diferentes tipos de antiarrítmicos (amiodarona, flecainida, verapamilo, diltiazem...).

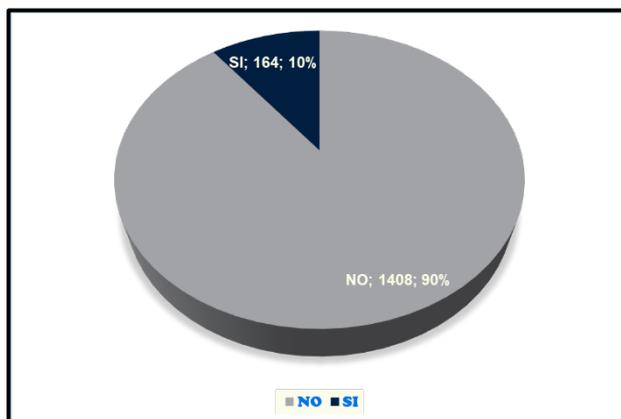


Figura 56. Antiarrítmicos.

6.1.3.5. Diuréticos (Figura 57).

525 pacientes (33.39%), tenían pauta de diuréticos previo al ictus, tanto de asa, tiazídicos, como ahorradores de potasio. El más frecuente de todos, muy por delante del resto, fue la furosemida.

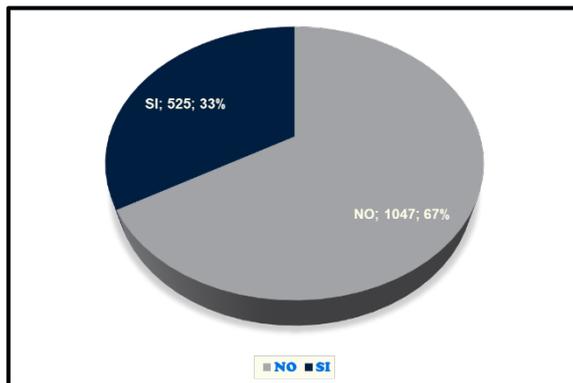


Figura 57. Diuréticos.

6.1.3.6. Betabloqueantes (Figura 58).

208 pacientes (13.23%), presentaban tratamiento con betabloqueante, siendo el más frecuente de todos el bisoprolol.

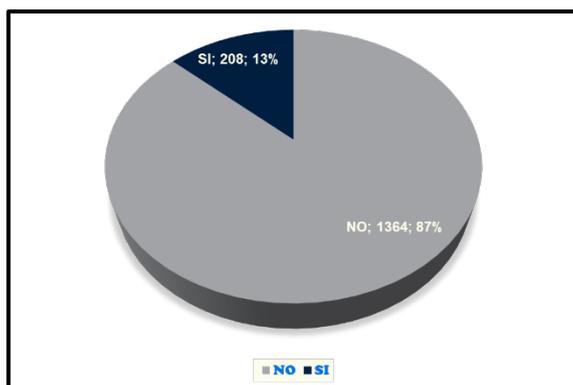


Figura 58. Betabloqueantes.

6.1.3.7. IECA (Figura 59).

338 pacientes (21.51%) recibían tratamiento con IECA.

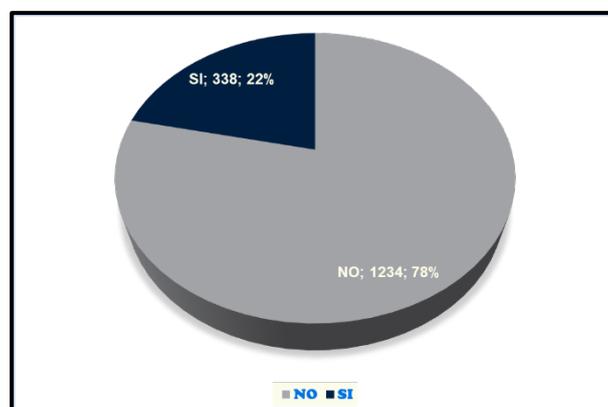


Figura 59. IECA.

6.1.3.8. ARA (Figura 60).

223 pacientes (14.18%), se encontraban en tratamiento antihipertensivo con ARA.

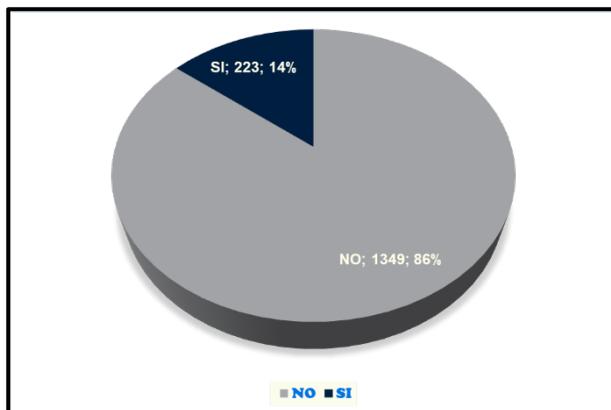


Figura 60. ARA.

6.1.3.9. Estatinas (Figura 61).

377 pacientes (23.98%), presentaban tratamiento con diferentes estatinas. Las más utilizadas fueron atorvastatina y sinvastatina.

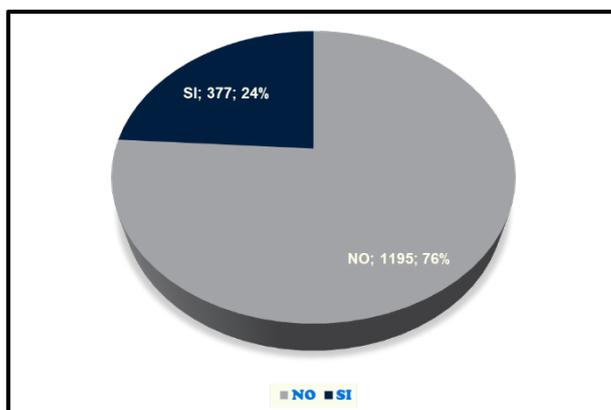


Figura 61. Estatinas.

6.1.3.7. Insulina (Figura 62).

153 pacientes (9.73%) recibían insulina en el momento de diagnosticarse el ictus.

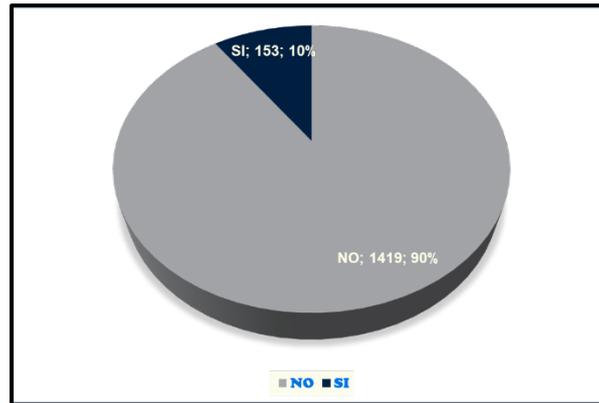


Figura 62. Insulina.

6.1.3.8. ADO (Figura 63).

263 pacientes, lo que supuso un 16.73%, estaban recibiendo diferentes ADO, en particular metformina.

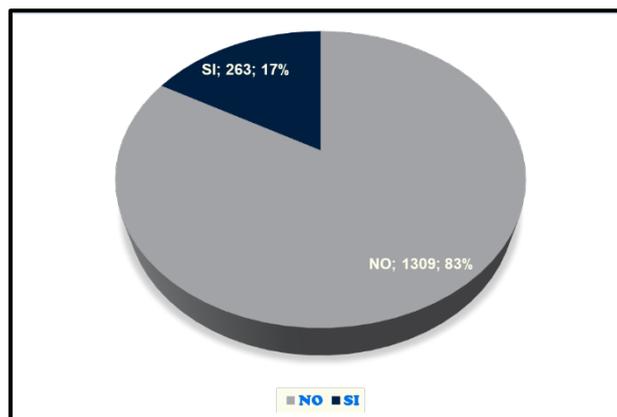


Figura 63. ADO.

6.1.3.9. Medicación neurológica (Figura 64).

653 pacientes (41,53%), se encontraban en tratamiento con diferentes medicaciones neurológicas, desde antiepilépticos, hasta fármacos relacionados con el manejo de demencias seniles, vasculares...

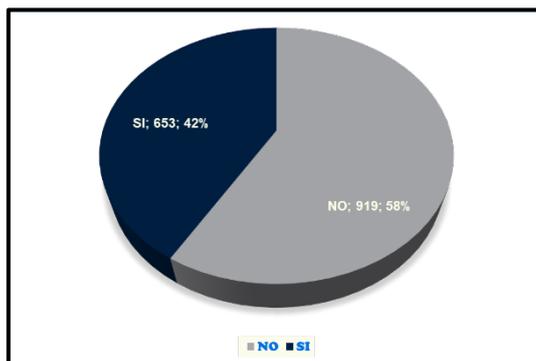


Figura 64. Medicación neurológica.

6.1.3.10. Mórficos (Figura 65).

62 pacientes (4.38%), estaban en tratamiento con mórficos (analgésicos opiáceos y opioides). Mayoritariamente recibían fentanilo, en su presentación en parches.

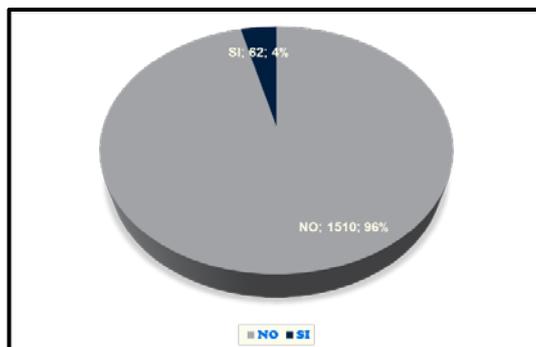


Figura 65. Mórficos.

6.1.3.11. Antiálgicos (Figura 66).

301 pacientes (19.14%), tenían pautado algún tipo de antiálgico. Predominio decreciente de paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, y metamizol.

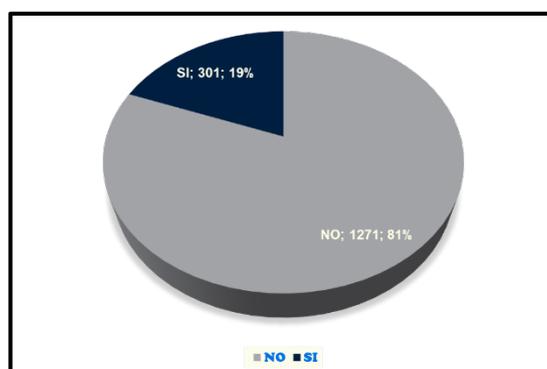
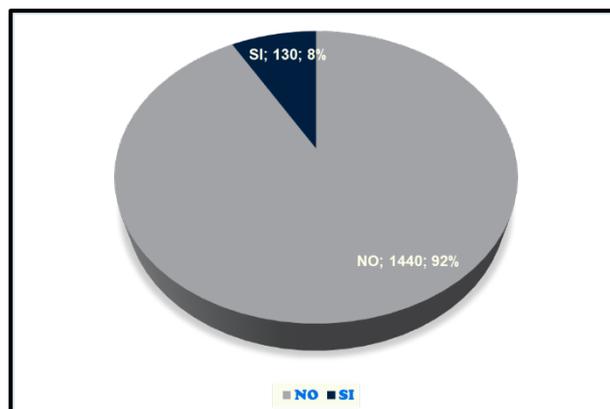


Figura 66. Antiálgicos.

6.1.3.12. Vascular (Figura 67).

Un total de 130 pacientes (8.26%) tomaban medicación encaminada a mejorar sus problemas vasculares en el momento de diagnosticarse el ictus. Destacan los venotónicos.

Figura 67. Medicación vascular.



6.1.3.13. Otras medicaciones (Figura 68).

514 pacientes (32.69%) presentaron tratamientos menores diversos, diferentes a los ya reseñados, divididos en dos grandes grupos. Grupo 1 (191, 12.15%): Medicación relacionada con enfermedades reumatológicas, y traumatológicas incluyendo la osteoporosis. Grupo 2 (323, 20.54%): Resto de medicación (patologías prostáticas, metabólicas...).

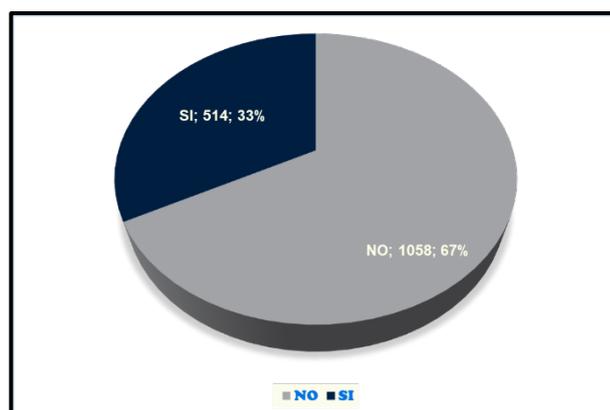


Figura 68. Otras medicaciones.

6.1.4. Presentación cardinal. Escalas

Debemos aclarar que la presentación cardinal es la forma como se describe, por primera vez, el dato clínico neurológico más llamativo de presentación del ictus. No es pues el dato clínico más frecuente detectado luego por profesionales sanitarios en el hospital, después de exploración detallada. Es el debut, contado normalmente por el primer interviniente (familiar, amigo, transeúnte, es decir primer interviniente).

Analizando, así, las presentaciones cardinales (Figura 69), el dato clínico con mayor expresión fue los **trastornos del lenguaje (afasias en sus distintos tipos, disartrias...)** con un total de **285 pacientes (18.13%)**. La forma de describirse fueron muy diversas en función de que el primer interviniente fuera personal lego “No habla”, “Le cuesta hablar”, “Habla raro”, “Está verborreico”, o personal sanitario “Afasia global”, “Afasia mixta”, “Afasia motora (Broca)”, “Afasia sensitiva (Wernicke)”, “Disartria”, etc.

La **disminución del nivel de consciencia**, con **249 casos (15.84%)**, fue el segundo modo de presentación más frecuente. Se han incluido todos los casos, que abarcarían prácticamente todos los puntajes de la GCS, desde obnubilación, a letargia, respuesta al dolor, no respuesta.

Todas las **alteraciones y dificultades de la marcha** se incluyeron en este grupo de ataxias, así como las **caídas** tanto en domicilio como en vía pública. Un total de **240 pacientes (15.26%)**, presentaron esta presentación cardinal.

Las **paresias** (231, 14.69%) y las **plejias** (189, 12.02%), ocuparon el cuarto y el quinto lugar respectivamente. Fueron referidos por los primeros alertantes como “Dificultad para mover una extremidad” “Debilidad de extremidad”, “No mueve una extremidad” etc.

La **asimetría facial**, es decir la afectación del nervio facial, supuso un total de **139 casos (8.84%)**. Referidos por el personal lego de manera muy típica con la expresión “Se le ha torcido la boca” o “Tiene caído un lado de la boca”.

Las **alteraciones del comportamiento** estuvieron presentes en el 7.44% del total de casos, suponiendo en números absolutos **117 pacientes**. Hay que destacar que si bien en algunos casos, la modificación del comportamiento fue evidente, en otros, fueron cambios sutiles, muchas veces modificaciones de hábitos, cambios de carácter bruscos, incluso afectación del estado de ánimo.

La **cefalea**, bien holocraneal, hemicraneal, o regional, se constató como inicio en **56 casos (3.56%)**. Se observó en varios casos, cuando se realizó el diagnóstico por imagen que la localización del dolor referido por el paciente guardaba una relación clara con el territorio vascular afectado.

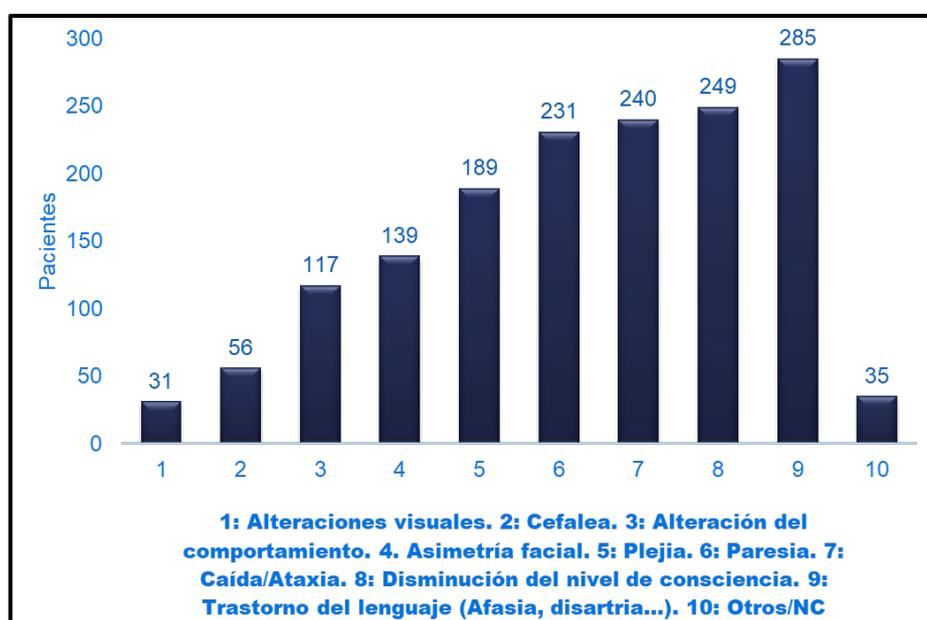


Figura 69. Presentación cardinal.

La presentación cardinal detectada con menor frecuencia en este estudio, fueron **las alteraciones visuales** con un total de **31 casos (1.97%)**. La más frecuente fue la hemianopsia junto con la diploplia.

Finalmente, en algunas historias no constaba definida la clínica de inicio, o presentaron otras formas de inicio referidas por los alertantes legos, que realmente correspondían más a otras patologías de base o epifenómenos, que a datos clínicos relacionados con el cuadro de ictus agudo.

Considerando la **escala NIHSS (Figura 70)**, el número más importante de pacientes se encontraba en la franja comprendida entre 12-15 puntos, con un total de 474 casos (30.15%), seguido muy de cerca por la franja comprendida entre 16-20 puntos, con un total de 435 pacientes (27.67%).

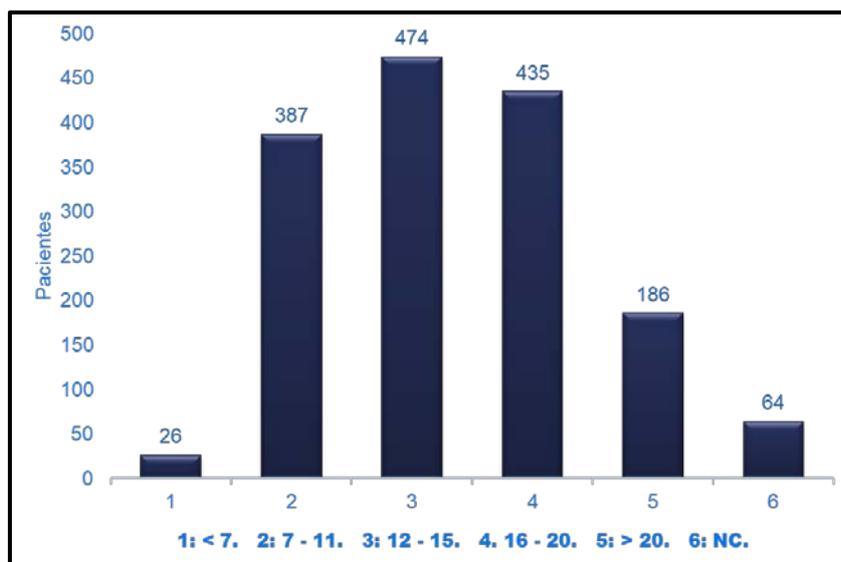


Figura 70. Escala NIHSS.

387 pacientes (24.62%) se encontraban en la franja de entre 7 y 11 puntos, mientras que 186 (11.83) se situaron en la zona de mayor puntaje por encima de 20 puntos.

Con menos de 7 puntos se detectaron un total de 36 pacientes (2.29%) y el grupo de historias en el que no constaba explícitamente el NIHSS de inicio del cuadro (64, 4.07%).

Cuando en nuestro estudio comparamos edad, género con gravedad medida por la escala NIHSS, detectamos claramente que la edad, y sobre todo en mujeres se relacionaba con puntajes en la escala NIHSS mayores, es decir mayor gravedad, y adicionalmente, peor evaluación al alta.

Analizando la escala **MRS (Figura 71)**, el grupo más importante de pacientes presentó 0 puntos, siendo un total de 808 (51.40%), indicando que su estado previo basal les permitía ser válidos para todas las actividades posibles de la vida diaria.

Los siguientes dos grupos con mayor número de pacientes fueron aquellos que presentaron un puntaje de 1 (379, 24.11%) o 2 puntos (11.13%).

157 pacientes (9.99%) presentaron en el momento del diagnóstico del ictus un total de 3 puntos y 38 pacientes (2.417%) sumaron 4 puntos.

Hay que destacar que no hubo ningún caso de pacientes con 5 o 6 puntos, lo cual es totalmente lógico dado que supondría o una discapacidad máxima previa (5 puntos), o bien exitus previo (6 puntos) y que en 15 pacientes (0.95%), no constaba expresamente la MRS en la historia.

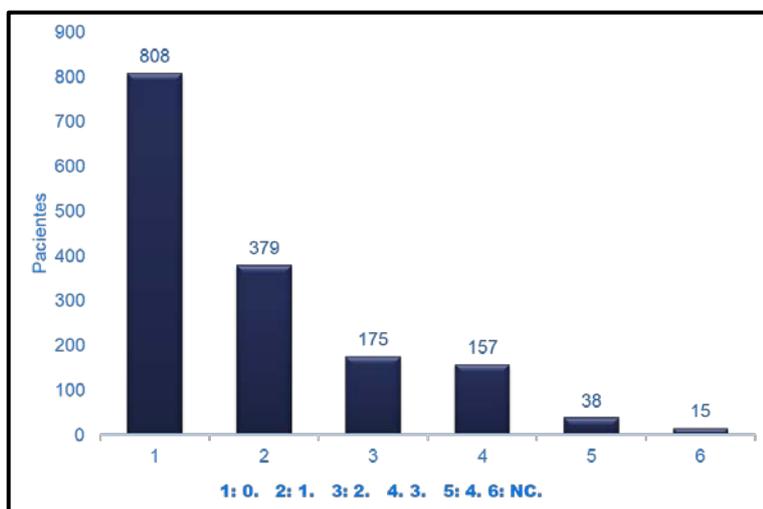


Figura 71. Escala MRS.

6.1.5. Diagnóstico por imagen

Los dos territorios arteriales más afectados en este estudio fueron, muy por encima del resto, las **arterias cerebrales medias (Figura 72)** con un total de 751 pacientes, lo que supone un 47.77% del total de los códigos ictus.

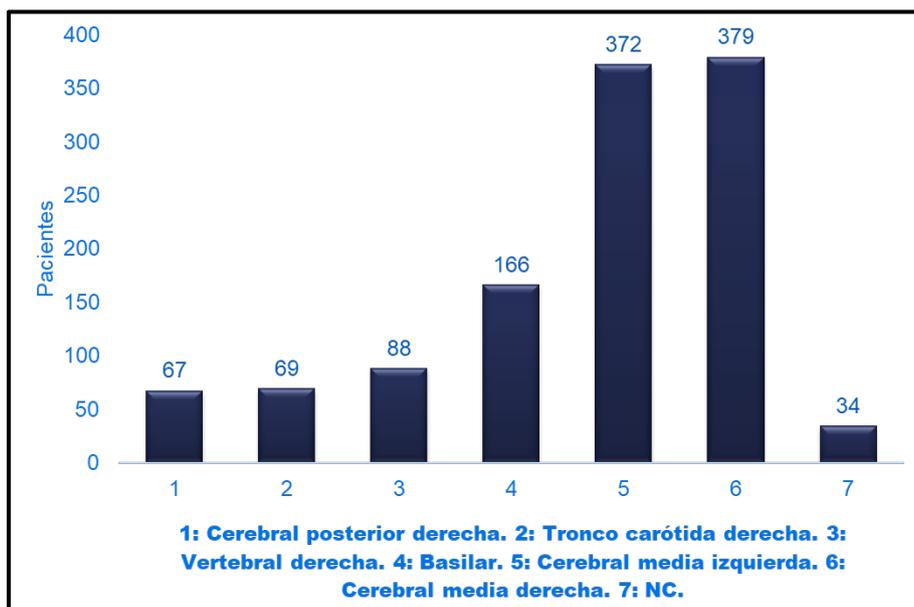


Figura 72. AngioTAC 1.

Cosideradas por separado, 379 (24.11%) corresponden a la arteria cerebral media derecha y 372 (23.66%) a la cerebral media izquierda.

Un total de 166 pacientes (10.56%) presentaron oclusión de la arteria basilar, 88 (5.60%) de la vertebral derecha, 69 (4.39) del tronco de la carótida derecha, y 67 (4.26%) de la cerebral posterior derecha.

El resto de las arterias cerebrales presentaron ya cifras menores de oclusión y bastante parecidas (Figura 73). La arteria cerebral anterior izquierda supuso un total de 59 casos (3.75%), al igual que las lesiones en tandem. Cifras similares para la cerebral posterior izquierda (55, 3.50%), la cerebral anterior derecha (52, 3.31%) y el tronco de la carótida izquierda (50, 3.18%).

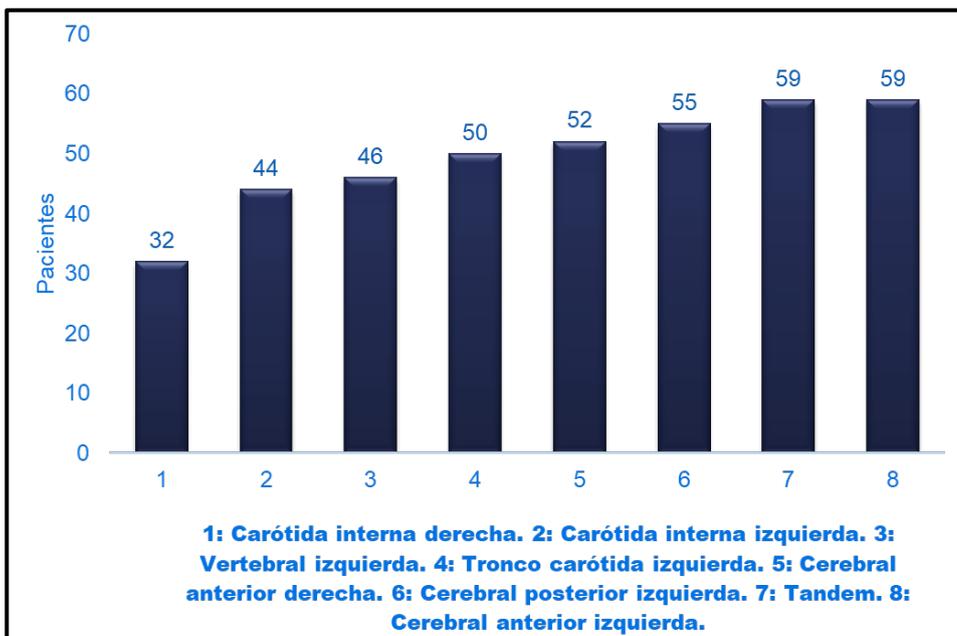


Figura 73. AngioTAC 2.

Las tres arterias con menor frecuencia de oclusión fueron la vertebral izquierda con 46 casos (2.93%), la carótida interna izquierda con 44 (2.80%), y la carótida interna derecha con 32 (2.04%).

6.1.6. Fibrinólisis. Posible trombectomía

Trombectomía

Un total de 287 pacientes (18.26%), recibieron fibrinolisis (rt-PA - alteplasa -) (Figura 74). 330 (20.99%) fueron propuestos para trombectomía, al reunir requisitos para ello (Figura 75).

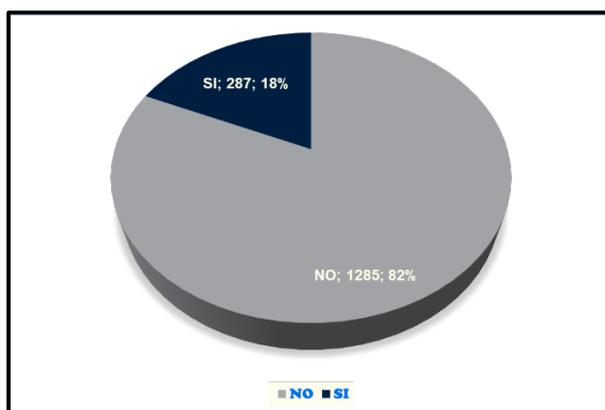


Figura 74. Fibrinolisis.

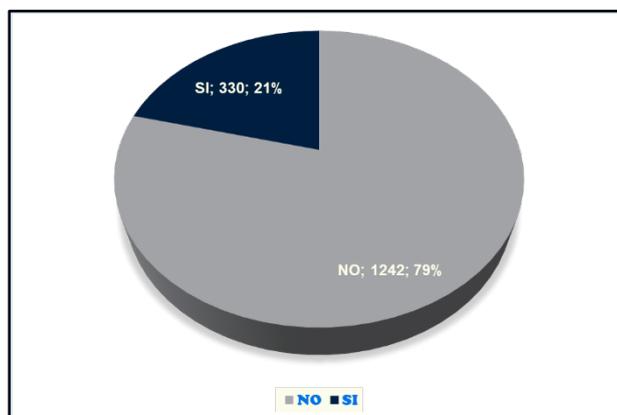


Figura 75. Posible trombectomía.

Sin embargo, finalmente, solamente se realizó este tratamiento mecánico endovascular a 255 pacientes (16.22%) (Figura 76).

Las causas fueron:

1. Desaparición de la oclusión arterial, post-fibrinolisis. O de manera espontánea.
2. Migración del trombo a territorio distal, y no poder ser aplicable la técnica.

- 3. Dificultades técnicas en la realización de la trombectomía. Imposibilidad de progresar el catéter...
- 4. Al repetir el diagnóstico por imagen justo antes de iniciar la técnica de trombectomía bien primaria, bien de rescate (en Hospital Clínico de Valladolid), los pacientes ya no reunían requisitos, normalmente por estar el infarto establecido y no haber tejido nervioso recuperable o en muy poca cantidad.

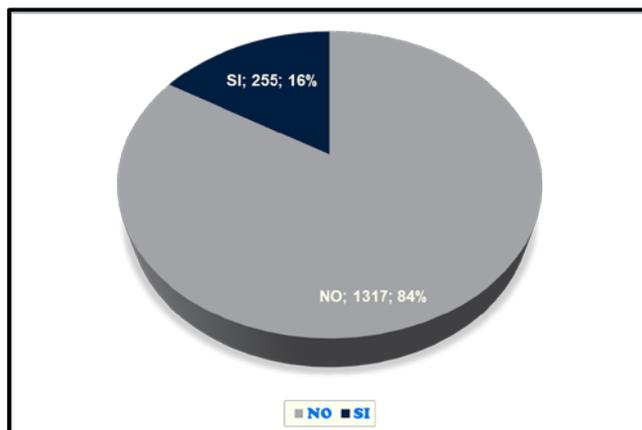


Figura 76. Trombectomía.

6.1.7. Evolución clínica al alta hospitalaria

Un total de 706 pacientes (44.91%) fueron dados de altas con **déficits mayores**, que dificultaban seriamente sus actividades de la vida diaria, con necesidad de un cuidador permanente. 674 pacientes (42.87%) presentaron en el momento del alta **déficits menores**. Eran válidos para la mayoría de las actividades de la vida diaria, pero en algunas de ellas, presentaban la necesidad de ayudas puntuales.

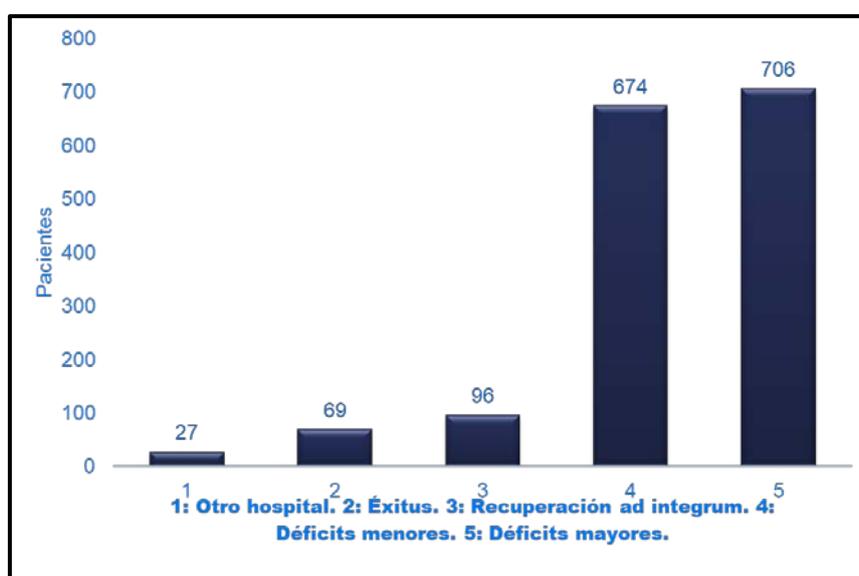


Figura 77. Estado al alta.

Del total de 1572 pacientes considerados en este estudio, 96 (6.11%) recibieron el alta con **recuperación hasta la normalidad, ad integrum**, o mínima clínica que no impedía ni dificultaba, sin ayuda externa, las actividades de la vida diaria.

27 pacientes (1.72%) fueron trasladados a otro hospital fuera de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, y un total de 69 pacientes (4.39%) fallecieron antes de darles el alta (no se consideran aquellos que fallecieron como consecuencia del ictus, pero ya dados el alta).

6.2. MINERÍA DE DATOS

Los datos de los pacientes han sido tratados mediante algoritmos de minería de datos con dos propósitos fundamentales:

1. Encontrar patrones que relacionen las diferentes variables tanto con el estado al alta como con NIHSS.
2. Inducir modelos que permitan predecir el estado al alta en futuros pacientes.

Para conseguir el primer objetivo se aplicaron algoritmos de reglas de asociación de clases y árboles de decisión, mientras que para el segundo se aplicaron diferentes algoritmos de clasificación.

Como se comentó en el capítulo de material y métodos, en el estudio de minería de datos realizado nos hemos encontrado con dos problemas importantes que dificultan la obtención de patrones y a su vez repercuten negativamente en la fiabilidad de los modelos de predicción. Estos son:

1. El desequilibrio de datos: Se produce porque hay muchos más registros (ejemplos) de unas clases que de otras, siendo las clases los diferentes valores de la variable objetivo, es decir, los diferentes estados al alta.
2. La alta dimensionalidad: Deriva del alto número de atributos o variables recogidas para cada paciente, lo cual aumenta la complejidad de los modelos y la dificultad para obtener patrones en los datos.

Para hacer frente a estos problemas se ha recurrido a métodos de remuestreo y de selección de características respectivamente.

6.2.1. Obtención de patrones

En esta parte del estudio se aplicó el algoritmo *predictive Apriori* para inducir reglas de asociación de clases, y el algoritmo de árboles de decisión J48 para encontrar otro tipo de patrones que relacionen los atributos con la clase estudiada en cada momento. Inicialmente se aplicaron estas técnicas a los datos con todos los atributos, pero no se obtuvieron patrones relevantes, por lo que se procedió a realizar una selección de dichos atributos para intentar encontrar relaciones significativas entre sus valores y la clase. La selección se realizó de dos maneras distintas:

1. De **forma automática** mediante el algoritmo de selección de características CFS aplicado con una herramienta de minería de datos.
2. De **forma manual** por la doctoranda y directores de esta tesis doctoral, haciendo uso de su conocimiento del dominio.

Debido al problema de desequilibrio en el número de registros de las clases objeto de estudio, cada análisis se realizó de dos formas diferentes:

1. Con el **conjunto de datos original**.
2. Con el **conjunto de datos balanceado** mediante el **método de remuestreo SMOTE** aplicado con la herramienta de minería de datos.

Las diferentes variables de clase a analizar fueron seleccionadas de manera dirigida en función de los objetivos del estudio. Dado que se buscaban patrones en relación con el estado final del paciente, las variables de clase seleccionadas son:

1. Estado al alta.
2. NIHSS.

En el estudio realizado se ha intentado detectar la **influencia de los atributos en las dos variables anteriores** analizando en primer lugar todos los atributos en conjunto y después separar, por un lado, los relacionados con los antecedentes y por otro, los relacionados

con el tratamiento. Los patrones que relacionan cada una de estas variables con el resto (atributos descriptivos) se obtuvieron mediante el algoritmo de reglas de asociación indicado anteriormente. La confianza fue la métrica utilizada para evaluar la calidad de las reglas, considerándose en términos generales que los patrones son aceptables si la confianza es igual o superior a 0.80 sobre 1. Adicionalmente, se aplicó el algoritmo de árboles de decisión para obtener más patrones, sin embargo, algunos de los árboles obtenidos no se han mostrado por ser demasiado complejos y presentar patrones difíciles de interpretar.

6.2.1.1 Estado del paciente en el momento del alta.

La primera clase objeto de análisis por minería de datos fue el estado del paciente en el momento del alta. Se analizaron para esta clase, distintos escenarios con diferentes atributos, en la búsqueda de patrones de relación entre todos los atributos o subconjuntos de estos con la situación neurológica al alta. Por otra parte, como se puede observar en la Figura 78, existe un gran desequilibrio en el número de instancias o registros (cada registro se corresponde con un paciente y sus correspondientes datos) para los distintos valores de la variable de clase. Los valores DN (déficits menores) y DM (déficits mayores) tienen un número mucho mayor de registros que los valores RAD (recuperación ad integrum), y EX (exitus), tal como se observa en la Figura 78.

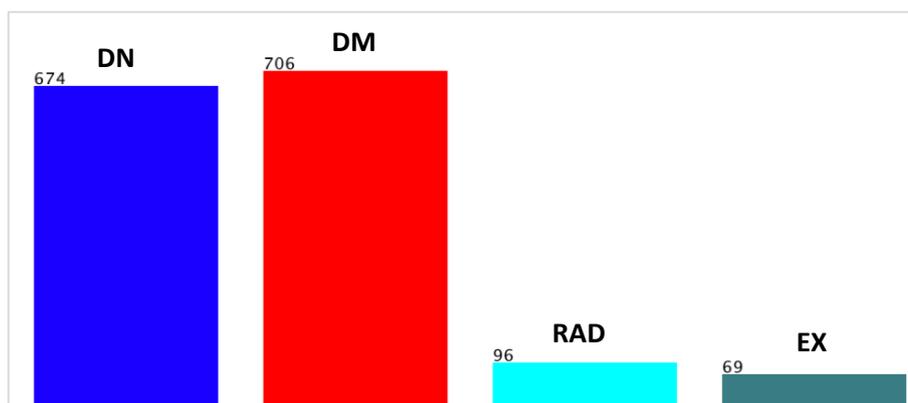


Figura 78. Distribución de los ejemplos de las diferentes clases (DN, DM, RAD, y EX).

6.2.1.1.1 Todos los atributos.

Con los 56 atributos iniciales no se obtuvo ningún patrón de reglas de asociación, por lo que procedimos, entonces, a aplicar el método de selección de características CFS, con el fin de determinar cuáles son los atributos más relevantes con relación a la clase objeto de estudio. Los atributos más relevantes obtenidos con esta técnica fueron los siguientes:

1. EDAD
2. ICT
3. VASC2
4. DIG
5. NIHSS
6. TR

Para encontrar patrones relevantes, además de seleccionar los atributos, se procedió a aplicar la estrategia de remuestreo SMOTE, debido al desequilibrio en el número de instancias de las clases. Se remuestrearon al 500% las instancias de las clases minoritarias RAD y EX (Figura 79).

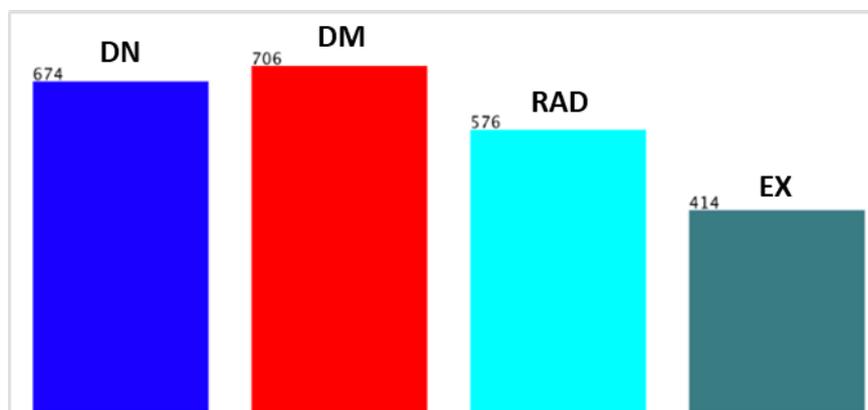


Figura 79. Distribución de los ejemplos de las diferentes clases (DN, DM, RAD, y EX) después de la aplicación de SMOTE a las clases minoritarias (RAD y EX).

Una vez realizado el preprocesamiento se aplicó el algoritmo Apriori para obtener las reglas de asociación. Las mejores reglas encontradas, con una confianza por encima de 0.80, fueron las siguientes:

1. EDAD-Intervalos=50-80 ICT=NO DIG=SI NIHSS='(11.2-15.8]' TR=SI 79 ==> ALTA=RAD 77, conf: **0.97**.

2. EDAD-Intervalos=50-80 ICT=NO VASC2=NO DIG=SI NIHSS='(11.2-15.8]' TR=SI 79 ==> ALTA=RAD 77, conf: **0.97**.
3. EDAD-Intervalos=50-80 DIG=SI NIHSS='(11.2-15.8]' TR=SI 82 ==> ALTA=RAD 78, conf: **0.95**.
4. EDAD-Intervalos=50-80 VASC2=NO DIG=SI NIHSS='(11.2-15.8]' TR=SI 82 ==> ALTA = RAD 78, conf: **0.95**.

El método detectó cuatro reglas de asociación con una confianza igual o superior al 95%, de las que puede extraerse el siguiente patrón común a todas ellas: Los pacientes en el intervalo de edad de 50-80 años, la asociación de un NIHSS entre 11 y 15 puntos, es decir un NIHSS intermedio/bajo, junto con la realización de la trombectomía, conduce a la RAD en el momento del alta.

6.2.1.1.2 Atributos relacionados con los antecedentes.

Posteriormente procedimos a considerar solo los atributos del grupo de antecedentes. Considerando todos los antecedentes en su conjunto, el algoritmo Apriori no generó ninguna regla fiable.

Se aplicaron entonces los algoritmos CFS y SMOTE para la selección de características y remuestreo respectivamente, obteniéndose los 8 atributos que se muestran a continuación.

1. EDAD
2. DMNID
3. EXF
4. FA
5. HTASI
6. ICT
7. SOB
8. VASCSI

Una vez hecho el preprocesamiento se aplicó el algoritmo Apriori para obtener reglas de asociación. Las mejores reglas encontradas, con una confianza por encima de 0.80, fueron las siguientes:

1. EDAD-Intervalos=>80 FA=NO ICT=SI VASCSI=NO 59 ==> ALTA=DM 47, conf: **0.80**.

2. EDAD-Intervalos=>80 EXF=NO FA=NO ICT=SI VASCSI=NO 59 ==> ALTA=DM 47, conf: **0.80**.

Se observa, que la edad avanzada y haber padecido ya ictus previo, son datos que en asociación conducen a graves déficits al alta.

Se ha aplicado también el algoritmo de árboles de decisión J48, para intentar encontrar otras reglas diferentes, a las proporcionadas por el algoritmo Apriori (Figura 80).

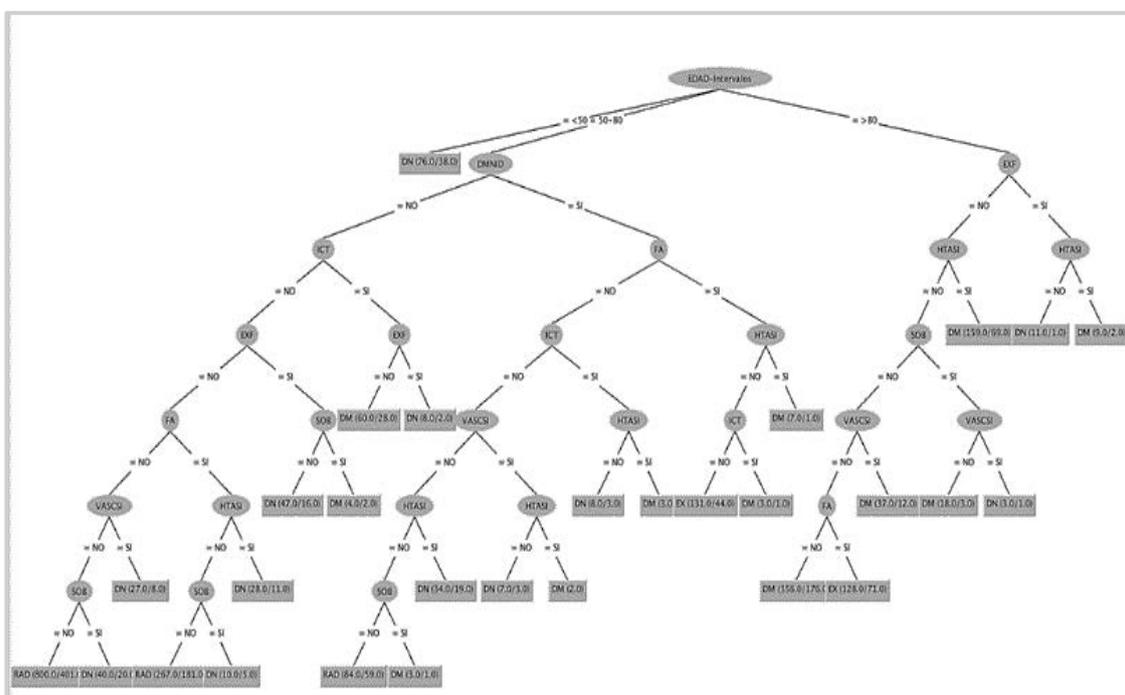


Figura 80: Árbol de decisión obtenido con los atributos relacionados con los antecedentes.

Como puede observarse en el árbol, las variables situadas en posiciones más altas son las que mayor influencia presentan en la predicción de la clase. Así, observamos la edad, la hipertensión arterial (HTA), la fibrilación auricular (FA) y el ictus previo, como las más importantes junto con la diabetes mellitus.

6.2.1.1.3. Atributos relacionados con el tratamiento previo.

Posteriormente procedimos a considerar solo las variables del grupo de tratamiento previo. Considerando todas estas variables en su conjunto, no se detectó ninguna regla

fiable por lo que nuevamente se recurrió a los algoritmos CFS y SMOTE. Los atributos seleccionados en este caso fueron los siguientes:

1. AARR
2. ADO
3. ARA
4. BETA
5. DIG
6. INS
7. NEUR
8. OT2-T
9. SIN
10. VASC2-T

Nuevamente se aplicó el algoritmo Apriori para obtener reglas de asociación después de realizado el remuestreo y la selección de atributos. En este caso, *las reglas de asociación encontradas tuvieron una confianza muy baja*, por debajo todas de 0.80. Como ejemplo ponemos las dos reglas mejores, que tan sólo llegaron a un 0,65 de confianza.

1. AARR=NO ADO=SI BETA=NO DIG=NO OT2-T=NO SIN=SI 46 ==> ALTA=EX 30, conf: **0.65**.
2. AARR=NO ADO=SI BETA=NO DIG=NO INS=NO OT2-T=NO SIN=SI 46 ==> ALTA=EX 30, conf: **0.65**.

Con el fin de obtener reglas adicionales, se aplicó de nuevo el Algoritmo de árboles de decisión J48, obteniendo el árbol que se muestra en la Figura 81.

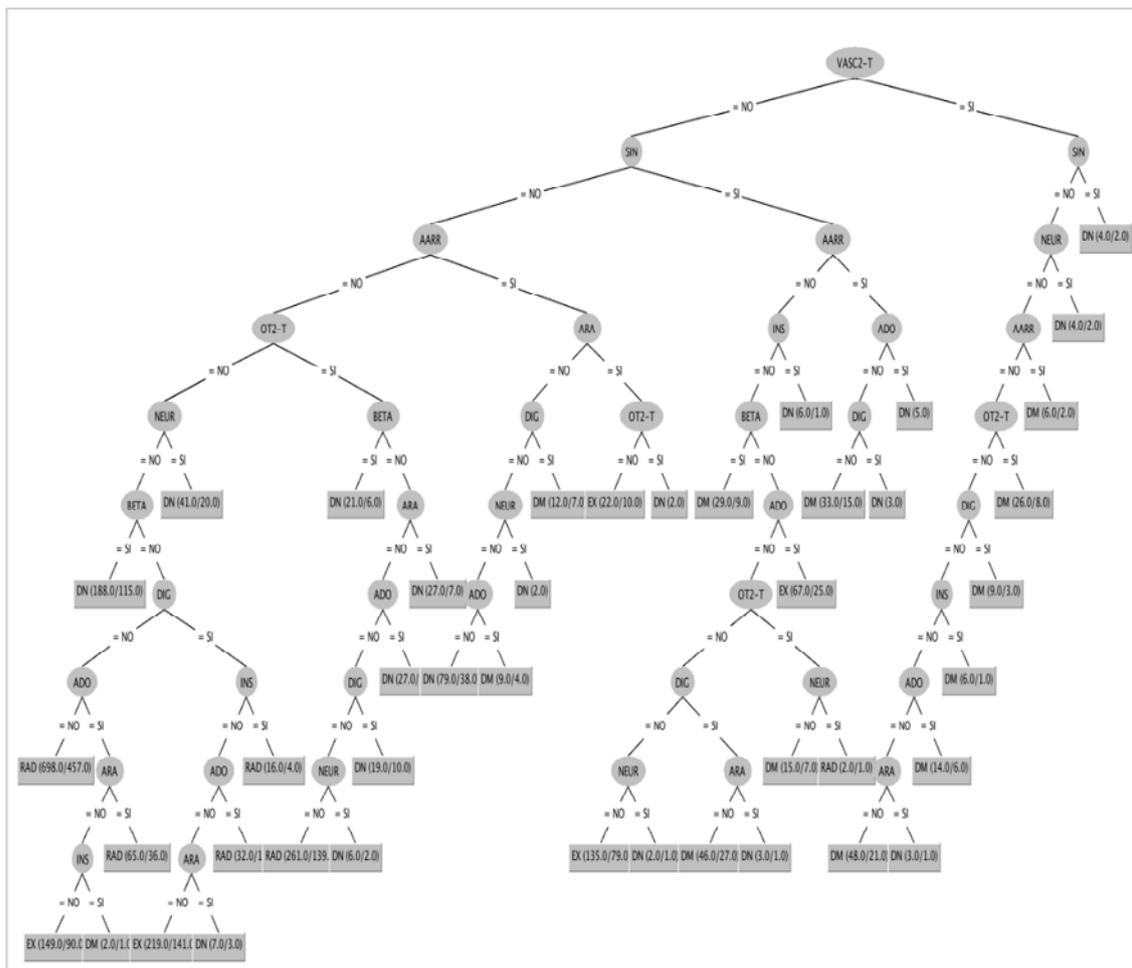


Figura 81. Árbol de decisión obtenido con los atributos relacionados con el tratamiento previo.

Como puede observarse en el árbol, entre las variables más influyentes se encuentran los tratamientos previos con **acenocumarol (SIN)**, los **antiarrítmicos (AARR)**, los **tratamientos antihipertensivos (ARA, BETA...)**.

6.2.1.1.4. Atributos con selección dirigida.

Basados en el conocimiento del dominio, realizamos varias selecciones de atributos dirigidas, en relación con la clase alta.

6.2.1.1.4.1. Edad, NIHSS y realización de trombectomía.

En primer lugar, se buscaron patrones con una posible confianza significativa para los atributos, edad, NIHSS y realización de trombectomía, en relación con el estado de los pacientes al alta.

Los niveles de confianza fueron siempre inferiores a 0.80. Dentro de ellos los 3 más llamativos fueron:

1. EDAD-Intervalos=>80 NIHSS='(15.8-20.4]' TR=NO 156 ==> ALTA=DM 113, conf: **0.72**.
2. EDAD-Intervalos=>80 NIHSS='(15.8-20.4]' FIBRINO=NO TR=NO 147 ==> ALTA=DM 105, conf: **0.71**.
3. EDAD-Intervalos=>80 NIHSS='(15.8-20.4]' 161 ==> ALTA=DM 114, conf: **0.71**.

Además de seleccionar los atributos se procedió a aplicar la estrategia de remuestreo SMOTE, debido al desequilibrio en el número de instancias de las clases. En este caso se obtuvieron 5 reglas con una confianza por encima de 0.85.

1. EDAD-Intervalos=50-80 NIHSS='(11.2-15.8]' FIBRINO=SI TR=SI 97 ==> ALTA=RAD 90 conf: **0.93**.
2. NIHSS='(11.2-15.8]' FIBRINO=SI TR=SI 101 ==> ALTA=RAD 92, conf: **0.91**.
3. EDAD-Intervalos=>80 FIBRINO=NO TR=SI 30 ==> ALTA=DN 27, conf: **0.90**.
4. EDAD-Intervalos=50-80 NIHSS='(11.2-15.8]' TR=SI 293 ==> ALTA=RAD 255, conf: **0.87**.
5. EDAD-Intervalos=50-80 FIBRINO=SI TR=SI 149 ==> ALTA=RAD 129, conf: **0.87**.

Pudimos observar como en el rango de edad entre 50 y 80 años, la asociación de NIHSS no muy altos, fibrinólisis y trombectomía conduce a la RAD (recuperación ad integrum) con una confianza alta.

6.2.1.1.4.2. NIHSS realización de fibrinólisis y realización de trombectomía.

Al igual que en el caso anterior, se buscaron patrones relevantes para los atributos, NIHSS, realización de fibrinólisis y realización de trombectomía, en relación con el estado de los pacientes al alta.

Los niveles de confianza de las reglas obtenidas no fueron muy altos. Dentro de ellas, las más significativas fueron:

1. NIHSS=(15.8-20.4]' FIBRINO=NO TR=SI 53 ==> ALTA=DN 42. conf: **0.79**.
2. NIHSS=(15.8-20.4]' TR=SI 65 ==> ALTA=DN 48, conf: **0.74**.

Además de seleccionar los atributos se procedió a aplicar la estrategia de remuestreo SMOTE, obteniendo en este caso 3 reglas con una confianza superior a 0.80.

1. NIHSS=(11.2-15.8]' FIBRINO=SI TR=SI 101 ==> ALTA=RAD 92, conf: **0.91**.
2. NIHSS=(11.2-15.8]' TR=SI 313 ==> ALTA=RAD 258. conf: **0.82**.
3. FIBRINO=SI TR=SI 163 ==> ALTA=RAD 134, conf: **0.82**.

Sin considerar la edad, estos resultados son totalmente superponibles a los del apartado anterior. La asociación de fibrinólisis, trombectomía y NIHSS no muy altos son determinantes para lograr un buen estado funcional al alta.

6.2.1.1.4.3. Edad, NIHSS y TAC (Arteria afectada).

Entre las reglas de asociación obtenidas, las 3 más llamativas fueron:

1. EDAD-Intervalos=>80 NIHSS=(20.4-inf)' TAC=ACMI 25 ==> ALTA=DM 2, conf: **0.84**.
2. EDAD-Intervalos=>80 NIHSS=(15.8-20.4]' TAC=ACMI 61 ==> ALTA=DM 49, conf: **0.80**.
3. EDAD-Intervalos=>80 TAC=ACD 25 ==> ALTA=DM 20, conf: **0.80**.

Nuevamente se procedió a aplicar la estrategia de remuestreo SMOTE para intentar obtener más reglas. Sólo 4 superaron la confianza de 0.80. Llama la atención la confianza del 100% alcanzada para dos de las reglas.

1. NIHSS=(20.4-inf)' TAC=ACD 26 ==> ALTA=EX 26, conf: **1**.
2. EDAD-Intervalos=50-80 NIHSS=(20.4-inf)' TAC=ACD 26 ==> ALTA=EX 26, conf: **1**.
3. NIHSS=(20.4-inf)' TAC=AB 91 ==> ALTA=EX 79, conf: **0.87**.
4. EDAD-Intervalos=50-80 NIHSS=(20.4-inf)' TAC=AB 64 ==> ALTA=EX 54, conf: **0.82**.

Como puede verse la asociación de NIHSS altos, con angioTAC afectando a los grandes troncos arteriales tanto anteriores como posteriores (ACD y AB), está relacionado con un muy mal pronóstico.

6.2.1.1.4.4. Edad, FA, HTA (ambos tipos), dislipemia y diabetes mellitus (ambos tipos).

Aplicando el algoritmo Apriori con los atributos seleccionados después de remuestrear los datos con SMOTE se obtuvieron 20 reglas con una confianza superior a 0.80.

1. DIS=SI DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 29 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.86.**
2. DIS=SI DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 29 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.86.**
3. DIS=SI DMNID=SI FA=SI HTASI=NO HTA2=SI 29 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.86.**
4. DIS=SI DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTASI=NO HTA2=SI 29 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.86.**
5. EDAD-Intervalos=50-80 DIS=SI DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 28 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.86.**
6. EDAD-Intervalos=50-80 DIS=SI DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 28 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.86.**
7. EDAD-Intervalos=50-80 DIS=SI DMNID=SI FA=SI HTASI=NO HTA2=SI 28 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.86.**
8. EDAD-Intervalos=50-80 DIS=SI DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTASI=NO HTA2=SI 28 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.86.**
9. DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 31 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.81.**
10. DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 31 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.81.**
11. DMNID=SI FA=SI HTASI=NO HTA2=SI 31 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.81.**
12. DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTASI=NO HTA2=SI 31 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.81.**
13. EDAD-Intervalos=50-80 DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 30 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.80.**
14. EDAD-Intervalos=>80 DIS=SI FA=SI HTA2=SI 30 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.80.**
15. EDAD-Intervalos=50-80 DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 30 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.80.**
16. EDAD-Intervalos=50-80 DMNID=SI FA=SI HTASI=NO HTA2=SI 30 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.80.**
17. EDAD-Intervalos=>80 DIS=SI DMID=NO FA=SI HTA2=SI 30 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.80.**
18. EDAD-Intervalos=>80 DIS=SI FA=SI HTASI=NO HTA2=SI 30 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.80.**

19. EDAD-Intervalos=50-80 DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTASI=NO HTA2=SI 30 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.80**.
20. EDAD-Intervalos=>80 DIS=SI DMID=NO FA=SI HTASI=NO HTA2=SI 30 ==> ALTA=EX 24, conf: **0.80**.

Como puede observarse, cuando se asocian la totalidad de los antecedentes seleccionados el pronóstico al alta es, de nuevo, muy malo.

6.2.1.1.4.5. FA, HTA (ambos tipos), dislipemia y DM (ambos tipos).

Se obtuvieron 8 reglas con confianza por encima de 0.80 con los atributos seleccionados y los datos remuestreados con SMOTE.

1. DIS=SI DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 29 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.86**.
2. DIS=SI DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 29 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.86**.
3. DIS=SI DMNID=SI FA=SI HTA1=NO HTA2=SI 29 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.86**.
4. DIS=SI DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTA1=NO HTA2=SI 29 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.86**.
5. DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 31 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.81**.
6. DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTA2=SI 31 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.86**.
7. DMNID=SI FA=SI HTA1=NO HTA2=SI 31 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.81**.
8. DMID=NO DMNID=SI FA=SI HTA1=NO HTA2=SI 31 ==> ALTA=EX 25, conf: **0.81**.

Sin considerar la edad, los resultados obtenidos confirman los del apartado anterior.

6.2.1.2. Escala NIHSS.

La segunda variable de clase objeto de análisis fue la escala NIHSS. Se analizaron escenarios con diferentes atributos con el fin de encontrar relaciones con dicha escala. El conjunto de datos también presenta desequilibrio respecto a los valores de esta variable. Los intervalos de valores de los extremos, $NIHSS < 7$ y $NIHSS > 20$, presentan un número significativamente inferior de ejemplos que el resto de los intervalos (Figura 82).

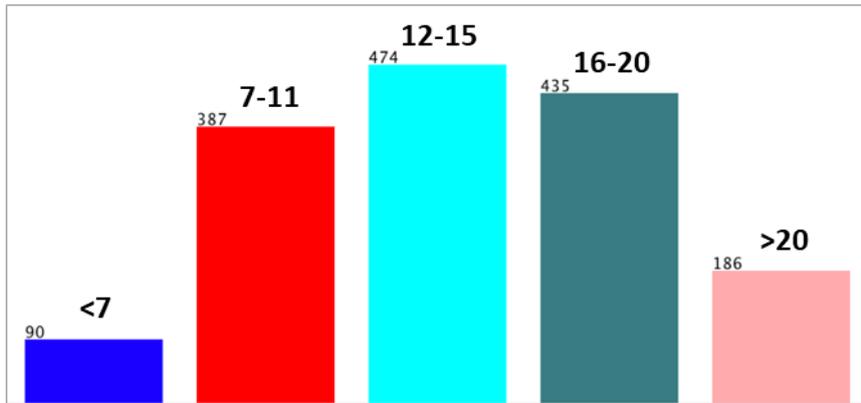


Figura 82. Distribución de los ejemplos para los diferentes intervalos de valores de NIHSS.

6.2.1.2.1 Todos los atributos.

Al igual que ocurrió en el estudio del estado al alta, con los 56 atributos iniciales no se obtuvo ninguna regla de asociación, por lo que procedimos, entonces a aplicar el método de selección de características CFS, con el fin de obtener los atributos más relevantes con relación a la escala NIHSS.

Además de seleccionar los atributos se procedió a aplicar la estrategia de remuestreo SMOTE, puesto que en este caso también hay dos clases minoritarias como puede observarse en la figura anterior. En la figura 83 se muestra la nueva distribución de los ejemplos después de la aplicación de SMOTE con un porcentaje de remuestreo del 200% y del 100% a las instancias de las clases “<7” y “>20” respectivamente.

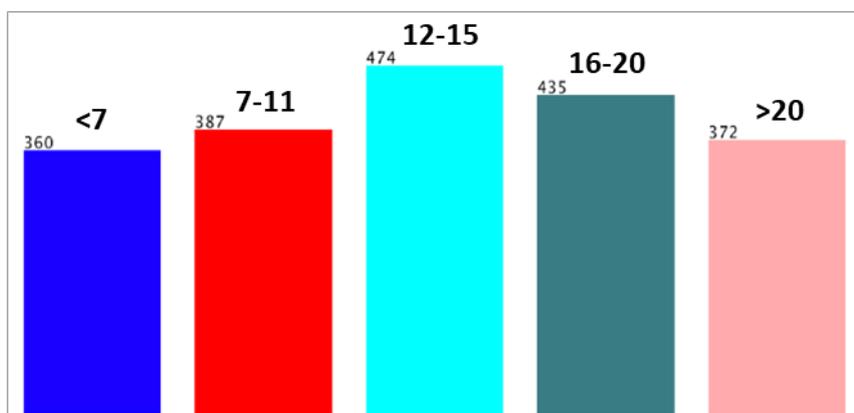


Figura 83. Distribución de los ejemplos para los diferentes intervalos de valores de NIHSS después de la aplicación de SMOTE a las clases minoritarias (<7 y >20).

Una vez equilibrados los datos se aplicó el algoritmo Apriori con el que se obtuvieron 2 reglas de asociación con una confianza superior a 0.80.

1. FA=SI HTA2=NO TAC=ACI 31 ==> NIHSS='>20' 25, conf: **0.81**.
2. FA=NO HTA2=NO PC=OCUL TAC=ACAI 35 ==> NIHSS='<7' 28, conf: **0.80**.
- 3.

6.2.1.2.2 Atributos relacionados con los antecedentes.

Con este grupo de atributos no se obtuvo ninguna regla de asociación, ni usando todos ellos ni usando los seleccionados con el método de selección de características CFS. Para intentar encontrar algún patrón se recurrió al algoritmo J48 de árboles de decisión, el cual se aplicó con los siguientes atributos proporcionados por el algoritmo CFS.

1. ARR
2. DMID
3. DMNID
4. EXF
5. FA
6. FUM1
7. HTA1
8. HTA2
9. ICT
10. NEUR1
11. ONC
12. OT1
13. OT2
14. SOB
15. VASC1
16. VASC2

Las reglas obtenidas con el algoritmo J48 se muestran en la siguiente figura.

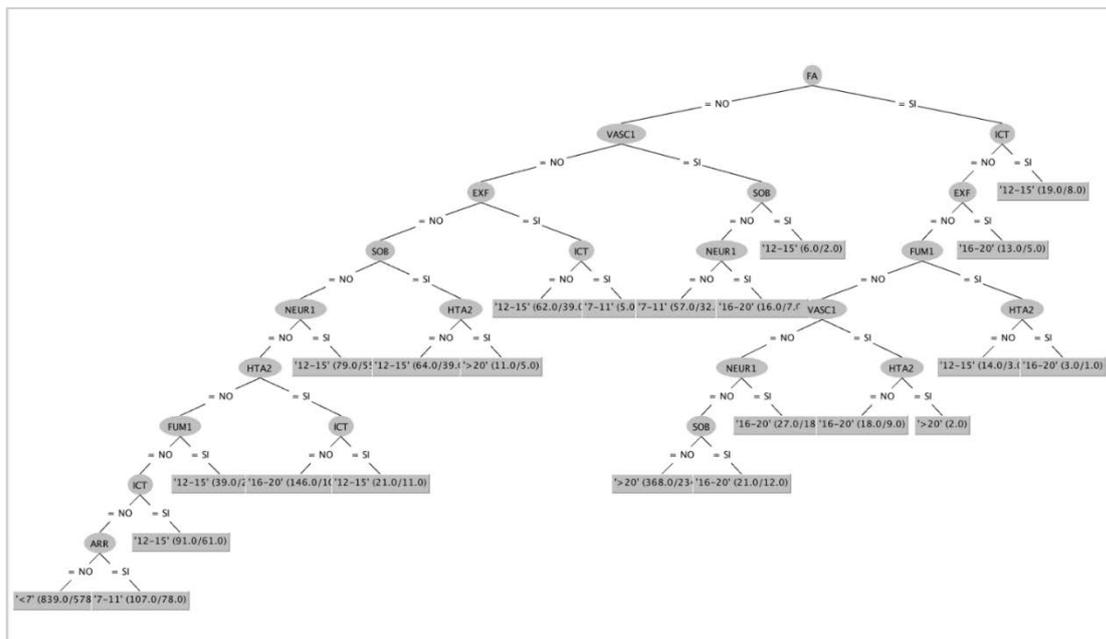


Figura 84. Árbol de decisión obtenido con los atributos relacionados con los antecedentes.

Como puede observarse en el árbol, la variable en la posición más alta, y en consecuencia la más influyente es la fibrilación auricular (FA), demostrándose así una clara influencia en la predicción del ictus.

6.2.1.2.3 Atributos relacionados con el tratamiento.

Con los atributos del grupo de tratamiento tampoco se obtuvieron reglas de asociación, por lo que se procedió a aplicar el algoritmo J48 con siguientes atributos seleccionados con el método CFS.

1. AAG
2. ACO
3. ADO
4. ARA
5. BETA
6. EST
7. NEUR
8. OT1-T
9. OT2-T
10. SIN
11. VASC-T

La siguiente imagen muestra las reglas del árbol de decisión obtenido con dichos atributos.

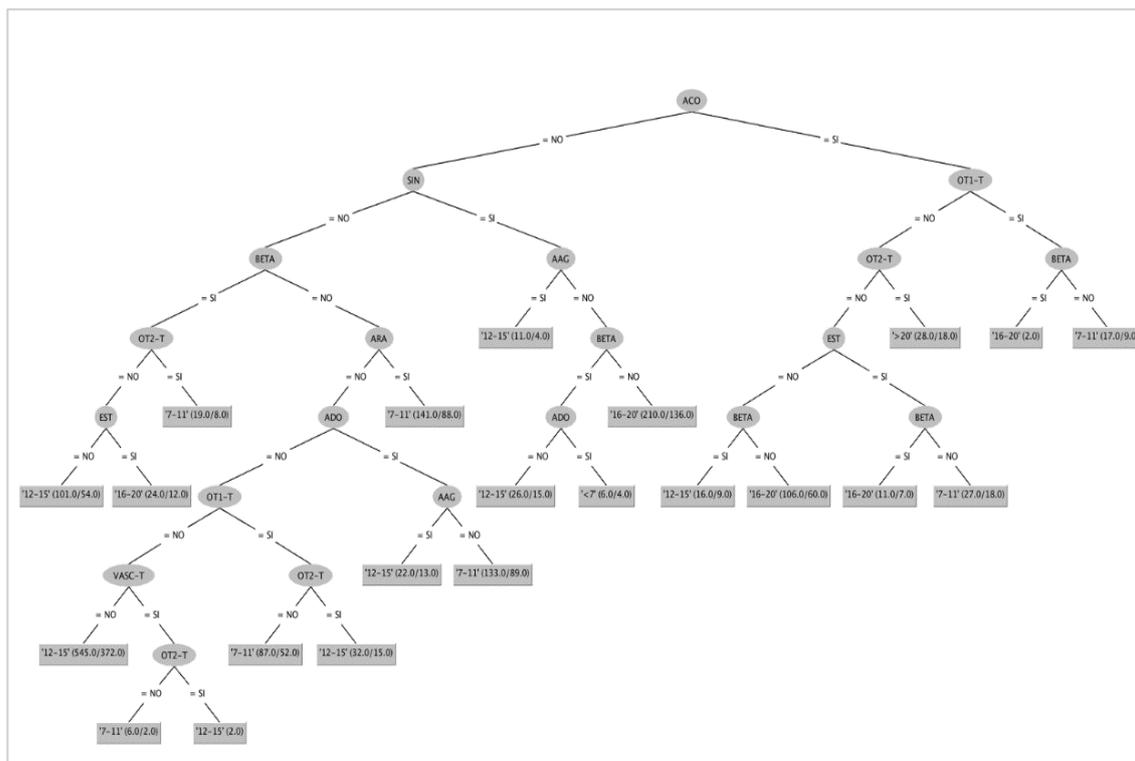


Figura 85. Árbol de decisión obtenido con los atributos relacionados con el tratamiento previo.

En el árbol se observa que entre las variables más influyentes se encuentran los nuevos anticoagulantes orales (ACO) y el acenocumarol (SIN), en clara relación con anteriores árboles en los que destacaban como variables con mayor influencia la fibrilación auricular y las arritmias, en las que se usan estos fármacos.

6.2.2. Modelos de predicción

La segunda parte del estudio de minería de datos se centró en la **inducción de modelos de clasificación que permitan predecir el estado al alta de futuros pacientes** a partir del resto de los atributos.

Para ello se aplicaron diferentes algoritmos de clasificación, incluyendo uno de los algoritmos de *Deep Learning* que mejores resultados ha demostrado en diferentes dominios de aplicación. En concreto, los algoritmos aplicados han sido los siguientes: El algoritmo de **árboles de decisión J48**, redes bayesianas con dos algoritmos de búsqueda (*Bayes Net-K2* y *Bayes Net-TAN*), máquinas de vectores de soporte (*SVM*), *Random Forest*, el multclasificador *Bagging* con dos clasificadores base (*RepTree* y *Random Forest*) y por último un algoritmo de *Deep Learning*, *LSTM*, que pertenece a la categoría de las redes neuronales recurrentes.

Para intentar **mejorar la fiabilidad de los modelos de predicción obtenidos con los métodos anteriores**, se aplicaron diferentes técnicas de selección de características con las que se seleccionaron los atributos más relevantes para la clasificación. Esos subconjuntos de atributos fueron utilizados para inducir dichos modelos de predicción. Para este propósito se probaron los métodos de ganancia de información, índice de ganancia y CFS. De este último no se presentan resultados puesto que condujo a un empeoramiento considerable de los clasificadores, pese a que en la primera parte del estudio este método contribuyó a la inducción de mejores reglas de asociación.

Al igual que en la primera parte del estudio, se aplicaron **estrategias de remuestreo** para tratar el problema del desequilibrio de clases, el cual puede repercutir negativamente en los resultados de la clasificación. Este preprocesamiento se realizó tanto con la estrategia *SMOTE* de sobremuestreo como con la estrategia de submuestreo *RUS (Random Under Sampling)*. Con esta última los resultados empeoraron bastante, por lo que no han sido incluidos. Se aplicó *SMOTE* al 500% a las instancias de las dos clases minoritarias.

La validación se realizó mediante diferentes métricas: Exactitud (*Accuracy*), precisión, *recall*, *F-measure* y AUC (*Area under the ROC curve*). En todos los experimentos se aplicó validación cruzada con 10 subconjuntos (*10-fold cross validation*). A continuación, se presentan los resultados de validación de los modelos en todos los escenarios descritos anteriormente.

6.2.2.1. Modelos obtenidos con todos los atributos.

En primer lugar, se aplicaron los algoritmos de clasificación sobre el conjunto de datos completo con todos los atributos. Los resultados obtenidos pueden verse en la Tabla 1 y en la Figura 86. En ellas se observa que los valores más altos de las métricas de evaluación (valores en color azul) se consiguieron con *Random Forest* y con el multclasificador *Bagging* usado en combinación con *Random Forest* como clasificador de base.

	Accuracy	Precision	Recall	F-measure	AUC
J48 Decision Tree	0,591	0,569	0,591	0,573	0,674
Bayes Net-K2	0,574	0,570	0,574	0,570	0,726
Bayes Net-TAN	0,595	0,577	0,595	0,583	0,739
SVM	0,609	0,597	0,609	0,595	0,702
Random Forest	0,669	0,654	0,669	0,648	0,800
Bagging-REPTree	0,607	0,593	0,606	0,589	0,742
Bagging-Random Forest	0,675	0,649	0,675	0,645	0,804
LSTM	0,640	0,631	0,640	0,634	0,760

Tabla 1. Valores de las métricas de evaluación de los modelos de clasificación obtenidos con diferentes algoritmos utilizando el conjunto de datos original con todos los atributos.

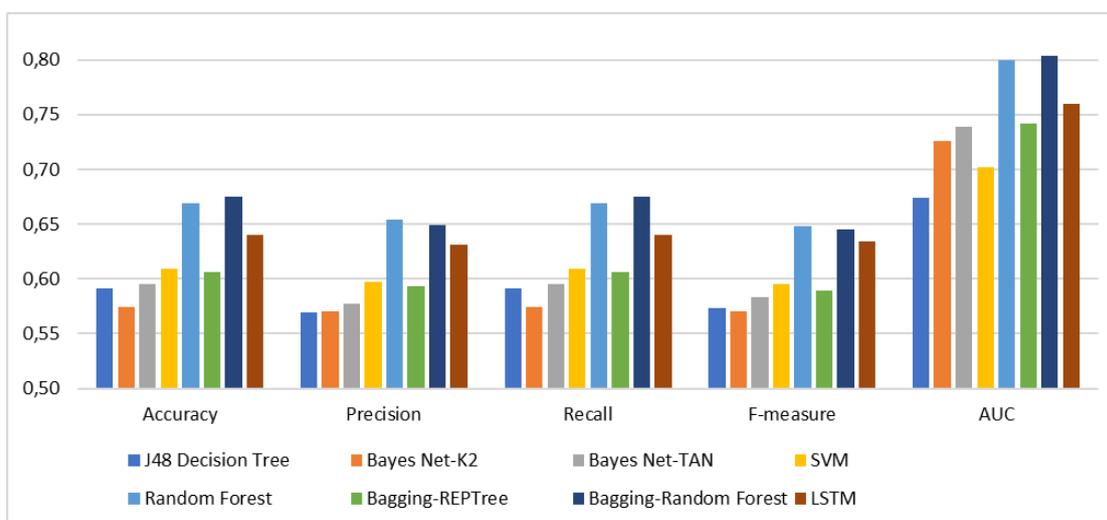


Figura 86. Resultados de los algoritmos de clasificación utilizando el conjunto de datos original con todos los atributos.

Como se ha comentado anteriormente, los datos fueron preprocesados con técnicas de remuestreo para intentar mejorar los resultados obtenidos con del conjunto de datos original. Los resultados obtenidos para los diferentes clasificadores inducidos a partir del conjunto de datos remuestreado con SMOTE se recogen en la Tabla 2 y en la Figura 87. En ellas puede verse que los valores de las métricas han empeorado ligeramente.

	Accuracy	Precision	Recall	F-measure	AUC
J48 Decision Tree	0,566	0,566	0,566	0,565	0,673
Bayes Net-K2	0,554	0,564	0,554	0,558	0,713
Bayes Net-TAN	0,607	0,599	0,607	0,602	0,739
SVM	0,596	0,588	0,596	0,589	0,697
Random Forest	0,660	0,652	0,660	0,653	0,790
Bagging-REPTree	0,570	0,582	0,570	0,573	0,711
Bagging-Random Forest	0,659	0,652	0,659	0,652	0,792
LSTM	0,625	0,615	0,625	0,619	0,750

Tabla 2. Valores de las métricas de evaluación de los modelos de clasificación obtenidos con diferentes algoritmos utilizando el conjunto de datos original con todos los atributos.

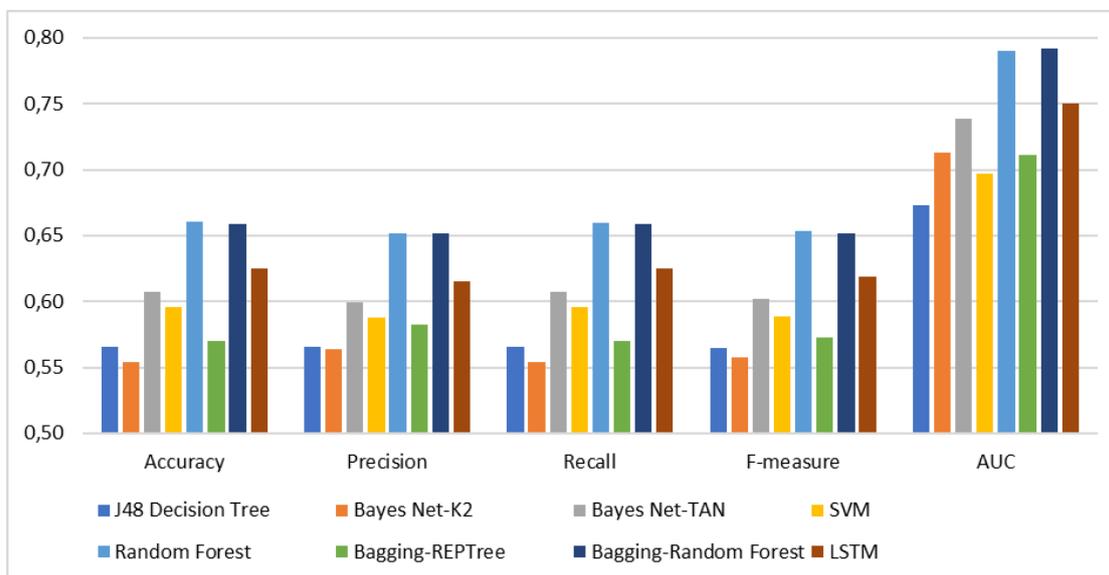


Figura 87. Resultados de los algoritmos de clasificación utilizando el conjunto de datos remuestreado con SMOTE con todos los atributos.

6.2.2.2 Modelos obtenidos con los atributos seleccionados por los métodos de selección de características.

Los métodos que mejores resultados proporcionaron fueron **Ganancia de Información** e **Índice de Ganancia**. Estos dos métodos proporcionan una lista de atributos ordenada de mayor a menor influencia en la clasificación.

Para decidir qué atributos de la lista se utilizarían en la inducción de los modelos, se fueron eliminando uno a uno desde la posición final de la lista y evaluando la fiabilidad de los modelos resultantes. Inicialmente la fiabilidad aumentaba a medida que se iban eliminando atributos hasta llegar un punto en el que comenzaba a disminuir, de manera que el subconjunto de datos finalmente seleccionado fue el que proporcionó la máxima fiabilidad, es decir, los mayores valores de las métricas de evaluación.

6.2.2.2.1 Ganancia de Información

La Tabla 3 y la Figura 88 muestran los resultados obtenidos usando el conjunto de datos original y los atributos seleccionados con el método de Ganancia de Información. Los atributos que se descartaron con este método fueron los 12 siguientes:

1. EST.
2. DIS.
3. VASCS1.
4. OT2.
5. SOB.
6. ANTIALG.
7. OTS1.
8. VASC-T.
9. ARR.
10. MARC,
11. SEXO y
12. NE.

	Accuracy	Precision	Recall	F-measure	AUC
J48 Decision Tree	0,596	0,574	0,595	0,576	0,685
Bayes Net-K2	0,579	0,573	0,579	0,574	0,729
Bayes Net-TAN	0,591	0,571	0,591	0,578	0,742
SVM	0,614	0,603	0,614	0,594	0,703
Random Forest	0,685	0,678	0,685	0,669	0,806
Bagging-REPTree	0,625	0,612	0,625	0,605	0,748
Bagging-Random Forest	0,676	0,662	0,676	0,652	0,807
LSTM	0,643	0,634	0,643	0,637	0,772

Tabla 3. Valores de las métricas de evaluación de los modelos de clasificación obtenidos con diferentes algoritmos utilizando el conjunto de datos original con los atributos seleccionados con el método Ganancia de Información.

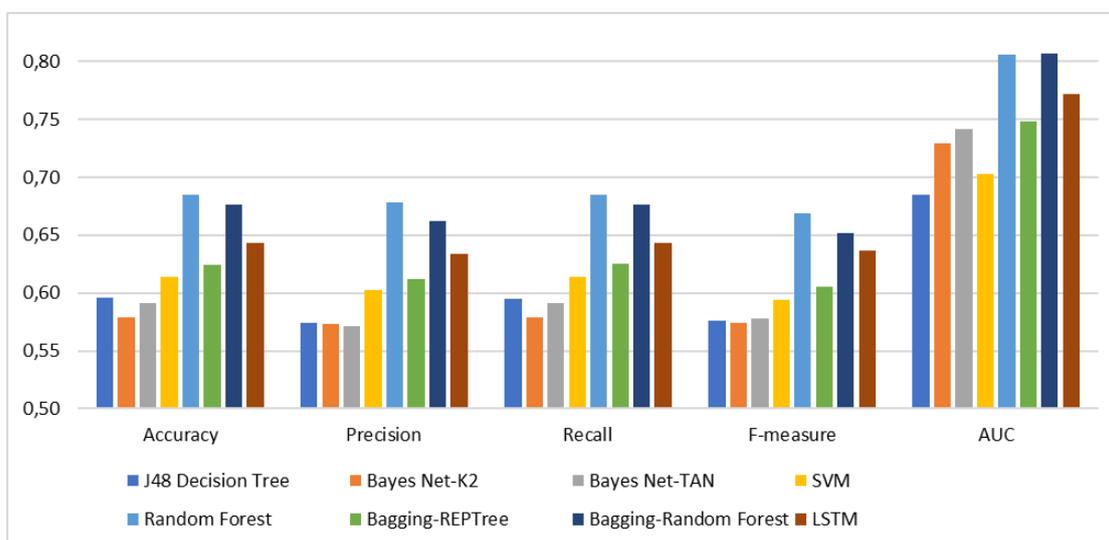


Figura 88. Resultados de los algoritmos de clasificación utilizando el conjunto de datos original y los atributos seleccionados con el método de Ganancia de Información.

Se puede apreciar que los valores de todas las métricas son superiores a los obtenidos al inducir los modelos con todos los atributos. Esta mejora se produce para todos los algoritmos, aunque de manera más significativa para *Random Forest* que fue el algoritmo que dio mejores resultados, seguido de la combinación de *Bagging* con *Random Forest*. Posteriormente se aplicaron los algoritmos al conjunto de datos preprocesado con SMOTE con la misma selección de atributos, pero tampoco se consiguió mejorar los valores de las métricas, sino que empeoraron. Los resultados de este experimento se muestran en la Tabla 4 y en la Figura 89.

	Accuracy	Precision	Recall	F-measure	AUC
J48 Decision Tree	0,559	0,565	0,559	0,560	0,673
Bayes Net-K2	0,552	0,567	0,552	0,557	0,716
Bayes Net-TAN	0,585	0,576	0,584	0,579	0,740
SVM	0,591	0,588	0,591	0,586	0,693
Random Forest	0,654	0,649	0,654	0,647	0,792
Bagging-REPTree	0,577	0,591	0,577	0,580	0,707
Bagging-Random Forest	0,662	0,658	0,661	0,656	0,794
LSTM	0,615	0,613	0,615	0,614	0,756

Tabla 4: Valores de las métricas de evaluación de los modelos de clasificación obtenidos con diferentes algoritmos utilizando el conjunto de datos remuestreado con SMOTE con los atributos seleccionados con el método Ganancia de Información.

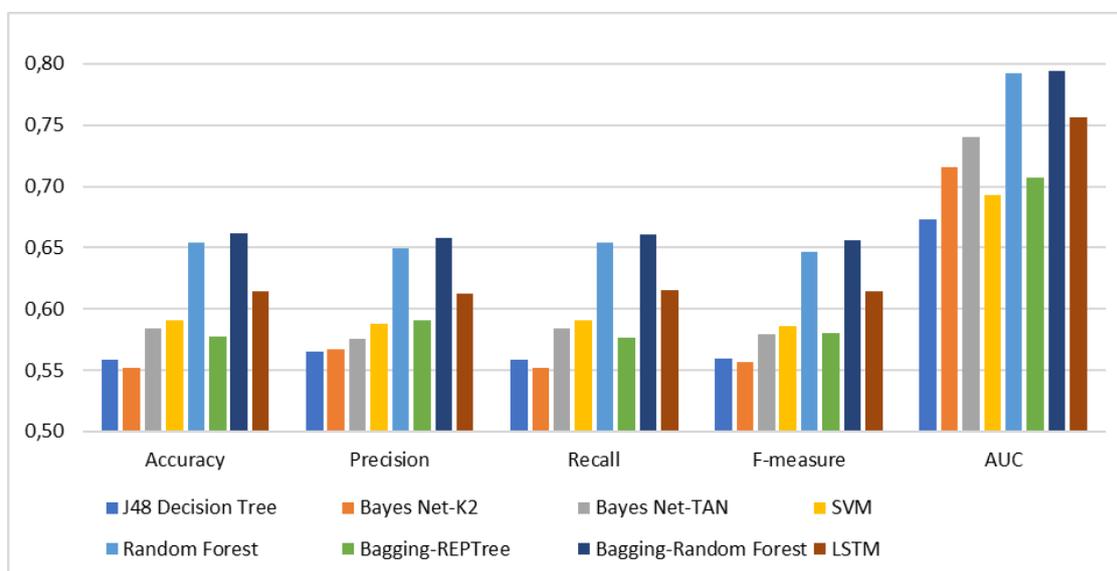


Figura 89. Resultados de los algoritmos de clasificación utilizando el conjunto de datos remuestreado con SMOTE y los atributos seleccionados con el método de Ganancia de Información.

6.2.2.2.2 Índice de Ganancia.

Usando los atributos seleccionados con el método de Índice de Ganancia y el conjunto de datos original se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 5 y en la Figura 90. Con este método se descartaron 7 atributos: DIUR, ACO, SEXO, DIS, ARA, SA/NC y NE.

	Accuracy	Precision	Recall	F-measure	AUC
J48 Decision Tree	0,592	0,568	0,592	0,574	0,682
Bayes Net-K2	0,579	0,575	0,579	0,574	0,726
Bayes Net-TAN	0,594	0,575	0,594	0,581	0,738
SVM	0,610	0,598	0,610	0,593	0,701
Random Forest	0,684	0,676	0,683	0,667	0,806
Bagging-REPTree	0,619	0,608	0,619	0,600	0,748
Bagging-Random Forest	0,679	0,671	0,679	0,657	0,808
LSTM	0,630	0,621	0,630	0,623	0,751

Tabla 5. Valores de las métricas de evaluación de los modelos de clasificación obtenidos con diferentes algoritmos utilizando el conjunto de datos original con los atributos seleccionados con el método Índice de Ganancia.

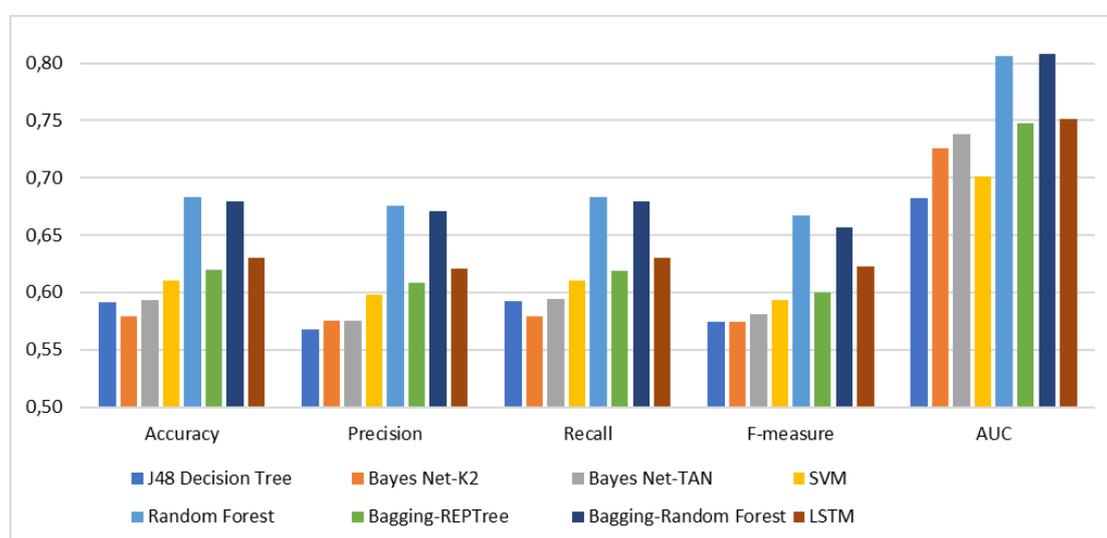


Figura 90. Resultados de los algoritmos de clasificación utilizando los atributos seleccionados con el método de Índice de Ganancia.

El comportamiento de los algoritmos con este subconjunto de atributos es muy similar al mostrado con el subconjunto anterior ya que los valores de las métricas son prácticamente iguales. Sin embargo, los modelos inducidos anteriormente utilizan un menor número de atributos puesto que con el método de Ganancia de información se descartaron 12 atributos y con el de Índice de Ganancia sólo fueron descartados 7. Nuevamente *Random Forest* fue el algoritmo que presentó los mejores resultados, seguido por *Bagging con Random Forest*.

El preprocesamiento de datos con SMOTE también produjo un leve empeoramiento de los resultados (Tabla 6 y Figura 91).

	Accuracy	Precision	Recall	F-measure	AUC
J48 Decision Tree	0,564	0,571	0,564	0,567	0,665
Bayes Net-K2	0,549	0,565	0,549	0,555	0,713
Bayes Net-TAN	0,597	0,588	0,597	0,592	0,735
SVM	0,592	0,590	0,592	0,588	0,697
Random Forest	0,662	0,655	0,662	0,656	0,792
Bagging-REPTree	0,552	0,570	0,551	0,557	0,708
Bagging-Random Forest	0,657	0,653	0,657	0,653	0,789
LSTM	0,610	0,606	0,610	0,608	0,744

Tabla 6. Valores de las métricas de evaluación de los modelos de clasificación obtenidos con diferentes algoritmos utilizando el conjunto de datos remuestreado con SMOTE con los atributos seleccionados con el método Índice de Ganancia.

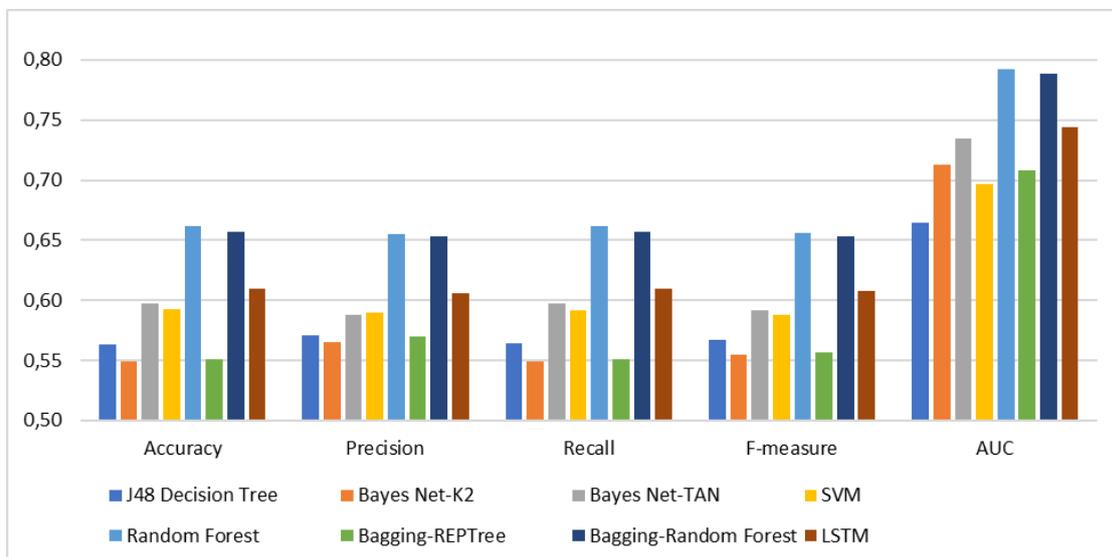


Figura 91. Resultados de los algoritmos de clasificación utilizando el conjunto de datos remuestreado con SMOTE los atributos seleccionados con el método de Índice de Ganancia.

6.2.2.3 Comparativa de resultados.

En los apartados anteriores se han observado los resultados proporcionados por los algoritmos de clasificación estudiados, mostrando de manera separada los diferentes escenarios en los que se han aplicado. En este apartado se comparará el comportamiento de los algoritmos en dichos escenarios. En concreto, nos centraremos en las mejoras obtenidas con los métodos de selección de características, puesto que las estrategias de remuestreo utilizadas para equilibrar los datos condujeron a un empeoramiento de los resultados.

En la Figura 92 se pueden observar, de forma individualizada, los valores de las métricas (*accuracy*, *precisión*, *recall*, *F-measure* y *AUC*) obtenidas con todos los clasificadores inducidos, usando todos los atributos o solo atributos seleccionados con los métodos de selección de características de *Ganancia de Información (GI)* e *Índice de Ganancia (IG)*. Las gráficas muestran un aumento en los valores de todas las métricas para casi todos los algoritmos de clasificación, cuando se aplican los métodos de selección de características respecto a los resultados obtenidos usando todos los atributos. Esa diferencia es especialmente significativa para los algoritmos *Random Forest* y *Bagging con Random Forest*, los cuales son los que presentan mejor comportamiento, a mucha distancia de los demás.

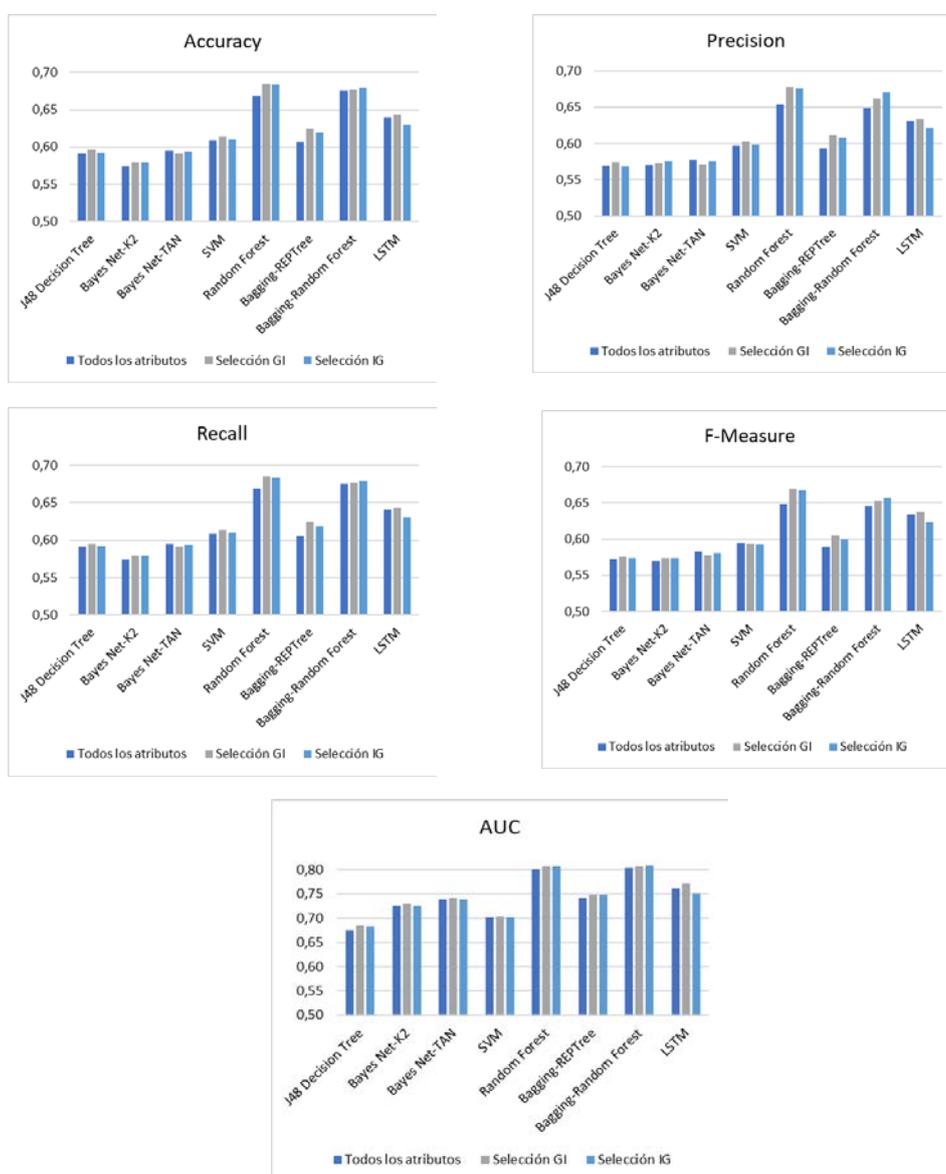


Figura 92: Efecto de los métodos de selección de características *Ganancia de Información (GI)* e *Índice de Ganancia (IG)* en los resultados de los algoritmos de clasificación.

7. DISCUSIÓN

7.1. DETECCIÓN Y CRIBAJE DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO. USO DE ESCALAS. PRESENTACIÓN CARDINAL. TRIAJE POR PROFESIONALES SANITARIOS. ESPECIAL ENFOQUE AL PROFESIONAL DE ENFERMERÍA.

Planteando un orden cronológico secuencial en el desarrollo de un código ictus, en este apartado de discusión debemos comentar lógicamente, en primer lugar, lo que nuestros resultados pueden aportar al cribado/detección inicial del ictus por parte del personal sanitario en general, y del profesional de enfermería en particular.

Como hemos comentado ya en el apartado de introducción, el ictus agudo es la segunda/tercera causa más importante de muerte a nivel mundial (en función de estudios), incluso algunas series le elevan en España a la primera causa de muerte en mujeres¹⁻³. Es, sin duda, la **principal causa de daño cerebral adquirido y discapacidad**, con una incidencia cada vez mayor en los países desarrollados. El ictus isquémico causado por oclusión arterial es responsable de la mayoría de los ACV (más del 70%)⁹.

Dado que es una situación tiempo-dependiente, el manejo correcto debe incluir un **triaje y diagnóstico rápido y preciso**¹⁸³, evitando que las presentaciones no tan frecuentes escapen al mismo. Así, se logrará activar de inmediato el código ictus, y conseguir una eficaz reperusión del área cerebral isquémica con tratamiento definitivo tipo fibrinólisis intravenosa y/o trombectomía mecánica endovascular, bien primaria, bien de rescate^{7,8,188}.

Los **métodos tradicionales simples de triaje de ictus** se han mostrado como herramientas útiles para detectar de forma fácil el ictus agudo (escalas de muy pocos ítems). Incluyen los algoritmos FAST y FASTER, y algunas escalas prehospitalarias tipo Cincinnati. Son ampliamente utilizados especialmente por los servicios de emergencia prehospitalarios y

áreas de triaje hospitalarias, ya que son fáciles y rápidos de aplicar, y tienen una buena capacidad para identificar posibles pacientes con ictus²⁴⁻³¹. Sin embargo, solo evalúan la presencia de algunos síntomas (asimetría facial, debilidad de las extremidades superiores y alteraciones del habla), pero no evalúan otras presentaciones cardinales menos frecuentes, y la gravedad del ictus. Por tanto, el **uso de escalas y métodos con mayor sensibilidad** en la detección del ictus agudo se vuelve fundamental^{36-43, 46-48}.

En la literatura consultada, existe coincidencia de los autores en que las escalas rápidas tipo FAST identifican hasta un 85% de los pacientes con ictus agudo grave y AITs.

Considerando la capacidad para identificar a los pacientes, no hay una conclusión clara sobre qué método rápido es más eficaz, sobre todo en relación con el tipo de profesional sanitario que lo realiza (técnico en emergencias sanitarias, profesional de enfermería, médico). En función del grado de formación sanitaria y del entrenamiento personal en el método, la simplicidad del método FAST y de la escala de Cincinnati podría resultar en un mayor número de ictus agudos identificados, aunque no está diseñado para capturar todos los síntomas.

Parece evidente que son métodos más fáciles de recordar para el personal menos formado, cuando se comparan con una tabla de presentaciones cardinales como la que hemos utilizado en nuestro estudio, y todavía en mayor medida con el uso de la escala NIHSS.

Existe incluso una versión modificada de estas escalas, en la que la elección de palabras es más simple y en un nivel de lectura más bajo, como "Rostro desigual", "Debilidad o entumecimiento", o "El habla suena extraño". " Cuanto más simple sea la selección de palabras y los conceptos, mejor serán entendidos y recordados por el personal sanitario con menos formación. La determinación prospectiva de los síntomas sería ideal, pero esto solo sería factible en un estudio epidemiológico poblacional de gran tamaño¹⁸⁷⁻¹⁸⁸.

Presentaciones como disminución del nivel de consciencia (15,84%), alteraciones del comportamiento (7,40%), cefalea (3,56%) y alteraciones oculares (1,90%) no se consideran en ellas, y **suponen en nuestro estudio más del 27% de las presentaciones**. Si no se tienen en cuenta, puede ser que retrasen el diagnóstico, escapando a la detección

inicial en prehospitalaria en recurso sin médico y enfermería o en una sala de triaje, con las graves consecuencias que esto puede tener.

Así pues, las escalas sencillas tipo FAST, FASTER y Cincinnati, puede identificar un alto porcentaje de pacientes con ictus agudo grave establecidos y AITs, pero no todos, y funcionan mucho mejor para el ictus isquémico, nuestro objeto de estudio, que en el ictus hemorrágico¹⁸⁹, que suele presentar una sintomatología más atípica (cefalea, rigidez de nuca, náuseas, vómitos).

Como se observa en nuestro estudio mediante el análisis de la presentación cardinal, existen múltiples formas de inicio del ictus agudo. Varias de ellas, las más frecuentes, serían fácilmente detectables utilizando los métodos tradicionales FAST/FASTER y la escala de Cincinnati, pero otras presentaciones claramente escapan a estas reglas. Coincidiendo plenamente con nuestros resultados, las presentaciones poco frecuentes como las alteraciones visuales, cefalea, etc., escapan a la sensibilidad de estas escalas tradicionales¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

Se ha demostrado, en estudios de pacientes ingresados con ictus isquémico agudo, que los síntomas de presentación se asociaron fuertemente con el tiempo de inicio y el primer contacto con profesional sanitario¹⁹⁰⁻¹⁹¹.

Los síntomas de presentación unilateral (afectación de hemicuerpo) y las dificultades del habla, se relacionaron con una mayor probabilidad de diagnóstico temprano (menos de 2 horas después del inicio), mientras que la dificultad para caminar/equilibrio/problemas de visión, y disminución leve del nivel de consciencia, se asociaron con una menor probabilidad de diagnóstico rápido. Síntomas como cefalea, síncope y caídas, también tuvieron una menor probabilidad de diagnóstico de ictus dentro de las 2 horas posteriores al inicio de los síntomas¹⁹⁰⁻¹⁹¹.

Resaltamos de nuevo que, como demuestran nuestros resultados, existen síntomas de presentación poco frecuentes no considerados en las escalas rápidas habituales, pero que sumados suponen en nuestro estudio, un número de pacientes entorno al 27%.

La presencia de síncope y convulsiones al inicio del ictus se asociaron con un diagnóstico más rápido. Las plejias/paresias unilaterales mostraron retrasos más cortos, mientras que las alteraciones de la marcha, y la debilidad se relacionaron con diagnósticos más prolongados. Estos hallazgos también son consistentes con nuestros resultados. De manera más general, estudios previos sobre los síntomas relacionados con el ictus y el retraso prehospitalario, han encontrado que los pacientes que inicialmente percibieron sus síntomas como no graves, o no atribuyeron sus síntomas al ictus, tendían a retrasar la búsqueda de atención¹⁹⁰⁻¹⁹¹.

Hay varias observaciones importantes que deben hacerse con respecto al hecho de que los síntomas unilaterales y las dificultades del habla/lenguaje fueron los 2 síntomas más fuertemente asociados con la detección rápida, aviso a servicios de emergencias, y llegada temprana al hospital. Los síntomas unilaterales, incluida la asimetría facial y la debilidad las extremidades, y las dificultades del habla, son los más comúnmente reseñados en las series de presentación de un ictus agudo y recogidos en las escalas rápidas. Es importante señalar que estos 2 síntomas son algunos de los antecedentes más útiles junto con la información del examen físico, para distinguir clínicamente entre casos de ictus grave y otras patologías imitadoras de ictus¹⁹⁰⁻¹⁹¹.

La escala NIHSS, utilizada por nosotros no sólo como escala de predicción de gravedad, sino propuesta también como método de triaje, es una herramienta excepcional y global de evaluación sistemática, válida para detectar el ictus agudo, medir la gravedad de este, orientar en el tratamiento adecuado, y predecir el resultado del paciente. Además, proporciona un lenguaje común para el intercambio de información entre los profesionales sanitarios. Es fácil y rápida de aplicar por profesionales entrenados (5 minutos) y no requiere equipos especiales³⁶⁻⁴³.

La escala MRS se utiliza con frecuencia en los ictus agudos para detectar el estado de independencia previo del paciente, y el grado de discapacidad funcional en el momento de abandonar el hospital, pero también, y como se demuestra en nuestro trabajo y era ya aplicado previamente, para seleccionar qué pacientes deben ser tratados o no. En los ensayos de ictus/triaje esta escala permite dividir a los pacientes en dos grupos: Así, puntuaciones de 0 a 2/3 se consideran positivas para tratamientos específicos como los endovasculares (si cumplen el resto de los requisitos). Sin embargo, el resto de las

puntuaciones se definen como negativas para este tipo de tratamientos. Como ya hemos comentado previamente, una limitación de esta escala ha sido la determinación subjetiva entre categorías, y la reproducibilidad de la puntuación por parte de examinadores y pacientes⁴⁷⁻⁴⁸.

En otras palabras, y para terminar este apartado de discusión, es posible que en prehospitalaria por unidades no avanzadas y en la sala de triaje, queden sin detectar más del 27% de ictus si se siguen escalas de triaje simples y excesivamente rápidas.

Por tanto, el uso de esquemas de triaje de presentaciones cardinales extendidas, debe ser una herramienta esencial. En este sentido, el uso de escalas más completas tipo NIHSS por sanitarios capacitados y entrenados en general, y por el profesional de enfermería en la sala de triaje del hospital en particular, se vuelve fundamental. Junto a ello, como complemento imprescindible del cribado rápido para tratamiento inmediato, debe exigirse la aplicación de la escala MRS en el área de triaje, como herramienta clave para la selección de los pacientes que deben recibir tratamiento inmediato y cuáles no.

La clasificación y triaje por parte de los profesionales sanitarios, tanto a nivel prehospitalario como hospitalario, es un método/técnica complicado, ya que a veces se realiza en un entorno difícil y adverso. Los servicios de urgencias y emergencias suelen verse abrumados por la enorme cantidad de pacientes que exigen atención clínica lo más rápido posible. En respuesta a estas condiciones especiales, muchos estudios han demostrado la eficiencia del proceso de triaje realizado por enfermería en particular en las salas de triaje hospitalarias. El triaje de enfermería es una intervención eficaz para detectar enfermedades que amenazan la vida, en especial las tiempo-dependientes. En un entorno de triaje, la enfermería debe gestionar algoritmos/escalas adecuados para detectar estos estados peligrosos de los pacientes¹⁹⁴⁻²⁰⁶.

La función específica que desempeñan todos los profesionales sanitarios en general en prehospitalaria y hospitalaria, y la enfermería en particular, es esencial en la sala de triaje hospitalaria, en la detección de patologías tiempo-dependientes, y con especial mención al ictus agudo. Debemos reforzar nuestra formación específica en los métodos de triaje ampliado y presentaciones menos frecuentes de estas patologías.

A la luz de nuestros resultados, la experiencia y habilidades profesionales, así como la combinación de una búsqueda selectiva de la presentación cardinal con un grupo seleccionado de síntomas, junto con las escalas NIHSS y MRS, conforman una herramienta útil para el cribado el diagnóstico correcto. El papel clave de los sanitarios de urgencias y emergencias se vuelve fundamental en el presente y en el futuro inmediato del triaje prehospitalario y hospitalario, y debe ser tenido muy en cuenta en todos los servicios¹⁸⁹⁻²⁰⁶.

7.2. CONSIDERACIONES LIGADAS AL GÉNERO Y LA EDAD.

Los adultos jóvenes tienen más probabilidades de presentar progresión y fluctuación de los déficits neurológicos causados por los ictus agudos. Por cada década de vida, un adulto joven tendrá un 30% más de probabilidades de demostrar una progresión en los déficits neurológicos, y un 20% más de probabilidades de demostrar una fluctuación en los déficits neurológicos en comparación con un adulto mayor. Estas diferencias relacionadas con la edad son de importancia crítica en la fase inicial, y en el tratamiento de pacientes con sospecha de ictus agudo. Los adultos jóvenes con ictus agudo pueden recibir un tratamiento insuficiente, cometiéndose el error de renunciar al tratamiento de pacientes con síntomas de accidente ictus leves, sin anticipar la posibilidad frecuente de progresión o fluctuación¹⁹².

Como dato general generado de las publicaciones previas, los varones suelen tener ictus a una edad más temprana, son más independientes en sus actividades de la vida diaria en el momento del inicio y, con mayor frecuencia, tienen los síntomas tradicionales/típicos del ictus isquémico agudo^{207,208}.

Sin embargo, se ha demostrado que el conocimiento de las señales de advertencia del ictus es menor en los hombres. Más mujeres que hombres tienen síntomas de ictus isquémico agudo no tradicionales, como alteración del estado mental, disminución del nivel de consciencia, debilidad generalizada, o mareos^{207,208}.

El riesgo de ictus es menor en las mujeres que en los hombres menores de 75 años, pero es similar cuando se comparan mujeres y hombres después de esa edad.

No obstante, la estructura por edades de la población (con más mujeres mayores que hombres mayores) se traduce en un número absoluto de ictus discretamente más elevado en mujeres que en hombres, si bien en función de estudios las cifras pueden ser prácticamente iguales, o con ligero predominio de presentación en varones, en la línea de los datos observados en nuestro estudio, en el que hay un ligero predominio de ictus en varones (55% versus 45%)^{208,209}.

Desde hace años es sabido que, en la edad adulta temprana, los varones tienen una mayor incidencia de ictus isquémico y peores resultados funcionales que las mujeres. En edades medias, las tasas comienzan a aumentar en las mujeres, de manera concomitante con el inicio de la menopausia, y la pérdida de hormonas sexuales femeninas. A medida que aumenta la edad, las tasas de ictus continúan aumentando en las mujeres, con algunos informes de mayor incidencia de ictus en mujeres de edad avanzada en comparación con los hombres de edad avanzada^{210,211}.

En nuestro estudio, hemos observado que efectivamente a medida que aumenta la edad de los pacientes aumenta el número de mujeres afectadas con respecto a los varones, hasta el punto de que el grupo de mayor edad de nuestro estudio (mayores de 80 años), presenta un claro predominio de mujeres.

La edad avanzada puede estar asociada con ictus más graves debido a la reducción de la capacidad funcional de las células cerebrales de soporte, es decir, las células endoteliales y los astrocitos, después de un ictus isquémico en los ancianos. Adicionalmente se suman la circulación cerebral deteriorada y la disfunción neurológica subsiguiente, como factores que pueden provocar ictus más graves y una menor recuperación en los adultos mayores. Una mejor comprensión de la fisiopatología del ictus y la función cognitiva en los ancianos puede tener importantes implicaciones para el manejo clínico y las estrategias preventivas²¹¹⁻²¹⁴.

Cuando en nuestro estudio hemos comparado la edad y el género con la gravedad del ictus isquémico agudo, medida por la escala NIHSS, hemos detectado que la asociación

de edad y mujer se relacionaba con puntajes en la escala NIHSS mayores, es decir mayor gravedad, y adicionalmente, peor evaluación al alta.

Se ha demostrado que la asociación entre un ictus más grave en las mujeres y las limitaciones funcionales al alta se correlacionan con la edad, pero sobre todo con las **comorbilidades cardiovasculares (FA, HTA...)** en el momento del ictus²¹⁵⁻²¹⁷. Este hecho puede reflejar mecanismos biológicos subyacentes, incluida la inflamación crónica, que desempeñan un papel importante en la patogénesis y la gravedad del daño del tejido cerebral. Un mejor manejo de las enfermedades comórbidas y prevención de la fragilidad en los ancianos podría ayudar a mejorar los efectos de los ictus más graves cuando ocurren en mujeres²¹⁸⁻²²⁰.

Nuestro estudio descriptivo y uno de los patrones detectados por minería de datos, confirman, por primera vez con esta segunda técnica, esta asociación de gravedad del ictus isquémico agudo y las secuelas, no solo con los estados de comorbilidad previa cardiovasculares, sino con algunos otros especificados en el apartado de resultados.

La investigación sobre los mecanismos biológicos ha establecido el **efecto neuroprotector de las hormonas en las mujeres**. Se sabe poco acerca de cómo la disminución de las hormonas sexuales en las mujeres después de la menopausia y la ovariectomía influye en los déficits neurológicos posteriores al ictus. Es necesario un examen más detallado de las diferencias sexuales en la función neurológica, específicamente la respuesta a las lesiones y la recuperación después de un ictus con respecto a los diferentes grupos de edad. El tamaño del infarto y la ubicación del ictus parecen influir en el nivel de los déficits neurológicos y los resultados finales²¹⁶⁻²²⁰.

El diagnóstico por imagen realizado para investigar los déficits neurológicos entre personas con diferentes tipos de ictus puede ofrecer mejores oportunidades para comprender las diferencias de género, y edad en las lesiones cerebrales. Además, las mujeres, sobre todo hace años, algunas veces se han excluido de los estudios neurocientíficos debido a las fluctuaciones hormonales asociadas con la lesión cerebral, por el ciclo reproductivo.

Adicionalmente, comprender el origen de los ictus isquémicos más graves en las mujeres en comparación con los varones debería ser un área prioritaria para futuras investigaciones. Se necesitarán pues más estudios que intenten identificar otros factores explicativos potenciales, buscando patrones clínicos que relacionen el mecanismo del ictus, el tratamiento de la FA y otras comorbilidades²⁰⁷⁻²²⁰.

En cuanto a la relación porcentual entre varones y mujeres, los estudios previos demuestran una gran igualdad en cuanto a la incidencia/prevalencia del ictus isquémico agudo entre varones y mujeres. En función de series, desarrollo de países y edades, hay mínimas diferencias entre ambos géneros, quizás con un ligero predominio en mujeres, pero en la línea de lo observado en nuestro estudio²⁰⁷⁻²²⁰.

Adicionalmente, debemos tener en cuenta, que nuestro trabajo está exclusivamente centrado en los ictus isquémicos agudos establecidos, no considerándose los hemorrágicos ni los transitorios. A este hecho se suma otro sesgo y es que solo se han incluido en el estudio aquellos pacientes en los que se activó código ictus, y que, constaban los ítems objeto de análisis en sus historias. Todos estos factores pueden afectar los porcentajes, ya que esta tesis doctoral está centrada exclusivamente en el código ictus.

7.3. ANTECEDENTES: COMORBILIDADES Y TRATAMIENTOS PREVIOS.

Hoy en día, es sobradamente conocido que los principales factores de riesgo modificables de ictus incluyen HTA, diabetes mellitus, dislipidemia, arritmias (sobre todo FA), y tabaquismo⁷.

Los 4 primeros, como hemos especificado en el apartado de resultados, son los antecedentes con mayor expresión numérica en los 1572 pacientes objeto de nuestro estudio.

Aproximadamente el 90% de los ictus isquémicos agudos se pueden atribuir a factores de riesgo modificables, y cerca del 75% se deben a factores de comportamiento como el tabaquismo, la inadecuada alimentación y la escasa actividad física. Lograr el control de los factores de riesgo conductuales y metabólicos podría evitar más de las tres cuartas partes de la carga global de ictus.

La HTA es el factor de riesgo más prevalente de ictus, de acuerdo con la bibliografía consultada. En algunas series se ha detectado HTA previa hasta en más del 50% de los pacientes con ictus agudo²²¹⁻²²³. En países de bajos ingresos, la prevalencia notificada de factores de riesgo entre pacientes con ictus es menor; sin embargo, los pacientes tienen la mortalidad hospitalaria más alta, probablemente debido a retrasos en la presentación para buscar atención, diferencias en la respuesta del sistema de salud, y el manejo del ictus²²⁴.

En nuestro estudio, la HTA ha sido el antecedente clínico con mayor presencia en todo el análisis, coincidiendo plenamente con los resultados previos. Un total de 583 pacientes presentaron HTA previa al incidente, lo que supone un 37.08% del total de las 1572 historias objeto de estudio, repartidas en 329 pacientes con un buen control de las cifras tensionales, frente a 254 con mal control de esta patología.

La causa del ictus y las consecuencias hemodinámicas son heterogéneas entre los subtipos de ictus y el momento de presentación de la enfermedad. Por tanto, el manejo de la TA en pacientes con ictus es complejo, y requiere un diagnóstico preciso y una definición específica de los objetivos terapéuticos²²¹.

Existe evidencia sólida de que el cribado y el tratamiento de la HTA previenen las enfermedades cardiovasculares, y reducen la mortalidad en la población de mediana edad (50-65 años). Incluso en los adultos mayores, es probable que la reducción de la TA sea beneficiosa siempre que el tratamiento sea bien tolerado. Sin embargo, hay una falta de evidencia de alta calidad del tratamiento antihipertensivo entre los adultos muy mayores, especialmente entre los grupos extremos²²⁵.

Las guías internacionales publicadas para el manejo de la HTA recomiendan una reducción del objetivo de tratamiento a 130/80 mmHg, incluso para los muy ancianos²²⁶⁻²²⁸. Las directrices europeas para el tratamiento de la HTA recomiendan reducir la TAS a <140 mmHg para todos los grupos de pacientes, incluidos los pacientes mayores independientes, con un objetivo de 130 mmHg para la mayoría de los pacientes si se tolera. Ese nivel es más bajo que el recomendado en pautas anteriores. Se recomiendan niveles de TAS incluso más bajos (<130 mmHg) para algunos pacientes, especialmente para reducir aún más el riesgo de ictus. Sin embargo, las guías europeas recomiendan no

reducir TAS a <120 mmHg debido a un posible aumento del daño. Según la misma guía, los objetivos de TA en pacientes ancianos y muy ancianos (mayores de 80 años) con dependencia, fragilidad y comorbilidades pueden ser más altos²²⁹⁻²³⁰.

Como ya hemos comentado en el apartado de introducción, los ictus isquémicos agudos ocurren debido a la oclusión de una arteria intracraneal o cervical con la consiguiente privación de sangre y oxígeno a un territorio cerebral. Unos minutos después de una oclusión arterial en el cerebro, se establece una lesión isquémica central; sin embargo, se puede salvar un área más grande con riesgo de hipoperfusión si se administran terapias de recanalización. El área recuperable depende en gran medida del flujo sanguíneo colateral, y las reducciones agudas de la TA pueden amenazar la perfusión en áreas críticas²³¹.

En la fase aguda del ictus isquémico, y en el inicio de este, el tratamiento antihipertensivo está indicado solo en pacientes tratados con rt-PA, o si la HTA es extrema. Para los pacientes seleccionables para fibrinólisis intravenosa, se recomienda el tratamiento antihipertensivo de modo que la TAS sea ≤ 185 mmHg y la TAD sea ≤ 110 mmHg antes del tratamiento y $<180/105$ mmHg durante las primeras 24 horas después del tratamiento⁷.

Objetivos de TA más estrictos después de fibrinólisis intravenosa en el ictus isquémico agudo no han mostrado beneficios a largo plazo en cuanto a independencia o supervivencia. Sin embargo, niveles más bajos de TA se relacionaron con tasas más bajas de transformación hemorrágica²³².

El beneficio de la TA baja en pacientes con ictus isquémico agudo que no reciben fibrinólisis es incierto. Se sugiere iniciar el tratamiento para estos pacientes solo si la TAS es > 220 mmHg o la TAD es > 120 mmHg, o si el paciente tiene otra indicación clara⁷. La reducción rápida de la TA, incluso a niveles más bajos en el rango hipertensivo, puede ser perjudicial. Por lo tanto, si está indicado, la TA debe reducirse con precaución, en aproximadamente un 15% durante las primeras 24 horas después del inicio del ictus isquémico⁷.

Los pacientes con ictus isquémico agudo y una TA < 180/105 mmHg en las primeras 72 horas después del ictus, no parecen beneficiarse de la introducción o reintroducción de medicamentos para reducir la TA. Para los pacientes estables que permanecen hipertensos ($\geq 140/90$ mmHg) más de tres días después de un ictus isquémico agudo, se debe considerar el inicio o reintroducción de medicamentos para reducir la TA. Es razonable reiniciar el control de la TA después de las primeras 24 horas para los pacientes hipertensos que están estables⁷.

El 25% de los ictus son recurrentes, el riesgo anual de recurrencia es de aproximadamente el 4%, y la tasa de mortalidad después de un ictus recurrente es del 41%^{230, 233}. En algunos estudios se ha detectado que la tasa acumulada de recurrencia de ictus de 2 años fue del 10,8% y la letalidad fue del 38,6%²³⁴.

El riesgo también es alto después de un AIT o un ictus leve. Los datos de registro de AITs en 21 países mostraron que, al año de seguimiento, la tasa de eventos cardiovasculares, incluido el ictus, fue de 6.4% en el primer año²³⁵.

Se debe considerar la terapia para reducir la TA en pacientes con estado neurológico estable 72 horas después del inicio de los síntomas neurológicos, o inmediatamente después de un AIT, para pacientes con HTA previamente tratados o no tratados, excepto en pacientes con oclusión de vasos grandes y síntomas clínicos fluctuantes^{7,236}.

Existe evidencia de alto nivel que apoya el uso de fármacos para reducir la TA en personas con ictus establecido y AIT para reducir el riesgo de ictus recurrente. La evidencia actual se deriva principalmente de ensayos que estudian tratamiento con IECA o un diurético, con respecto a un objetivo óptimo de TAS después de un ictus²³⁷.

La reducción de la TA parece ser más importante que la elección de los agentes, y la eficacia de la reducción de la TA disminuye a medida que desciende la TA inicial. Los IECA, los bloqueadores de los canales de calcio, y los diuréticos, son opciones razonables para la monoterapia antihipertensiva inicial y pueden usarse en estos pacientes. No se deben administrar betabloqueantes a menos que exista una indicación convincente para su uso, en particular porque el evento recurrente más común después de un ictus es otro ictus en lugar de un SCA²³⁷.

Así pues, la HTA es un poderoso determinante de riesgo de ictus isquémico, como se confirma en nuestro estudio, existiendo datos claros de que el control de los niveles de TA <140/90 mmHg reduce el riesgo de ictus. La evidencia de los beneficios es más débil para los objetivos de TA más bajos obtenidos con una reducción intensiva, especialmente en pacientes de edad avanzada^{238,239}.

El manejo de la TA en adultos con ictus es complejo y desafiante debido a sus causas heterogéneas y consecuencias hemodinámicas. Los estudios futuros deben centrarse en el momento y los objetivos óptimos para la reducción de la TA, así como en la clase terapéutica ideal de agentes antihipertensivos por tipo de paciente y tipo de evento²²¹.

Así pues, se deben enfatizar las **estrategias de promoción para una salud cardiovascular positiva**. El concepto de salud cardiovascular se caracteriza por siete métricas (Life's Simple 7, definido por la AHA)^{241,242} que incluyen no fumar y tener un patrón de dieta saludable, suficiente actividad física, un peso corporal saludable, y niveles normales de colesterol total, TA y glucemia en ayunas, en ausencia de tratamiento farmacológico²⁴¹⁻²⁴².

Desafortunadamente, la cantidad de personas, incluso jóvenes, que tienen una salud cardiovascular lejos de ser ideal, sigue siendo alta. Menos del 30% de los pacientes > 40 años se someten regularmente a pruebas de detección de TA, mientras que incluso menos se sometieron a pruebas de FA²⁴³.

Se necesitan programas para mejorar la educación y la comunicación de los pacientes y los profesionales sanitarios²⁴⁴. Los pacientes deben aumentar la adherencia a los tratamientos médicos y adoptar un estilo de vida saludable. Los profesionales deben tener herramientas para las intervenciones de mejora de la calidad sobre la adherencia a las terapias basadas en evidencia²⁴⁵. Las estrategias de prevención primordiales que previenen la aparición de factores de riesgo de ictus deben ser el objetivo final.

Medidas como la reducción de la sal y las intervenciones dietéticas, la implementación del control del tabaco y el apoyo al desarrollo de un ambiente saludable son cruciales para

reducir la carga de enfermedades cardiovasculares. Este esfuerzo requiere una estrecha colaboración entre los profesionales de la salud, las instituciones y los gobiernos²⁴⁶.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular, incluido el ictus²⁴⁷. Causa cambios patológicos en los vasos sanguíneos y puede provocar un ictus si los vasos cerebrales se ven afectados directamente. Además, la mortalidad es mayor y los resultados posteriores al ictus son más pobres en pacientes con niveles de glucosa no controlados. El control de la diabetes y otros factores de riesgo asociados son formas efectivas de prevenir los ictus, así como su recurrencia^{247,248}.

En nuestro estudio, coincidiendo con la mayoría de la bibliografía existente, se sitúa como una de las 4 patologías más frecuentes previa al ictus, estando presente en casi un 30% de los casos.

En 2019, se estimó que la prevalencia mundial de la diabetes era de cerca de 500 millones, con un 12% del gasto mundial en salud destinado únicamente a la atención de esta patología²⁴⁹. El aumento constante de la incidencia de DM 2 relacionada con hábitos alimenticios adversos, obesidad y actividad física inadecuada repercute en un aumento exponencial de la morbilidad cardiovascular

Se espera que esta tendencia aumente aún más con la mejora en la esperanza de vida derivada de los avances en la ciencia, la tecnología y los recursos sanitarios, que han dado como resultado un fuerte aumento en la proporción de personas mayores en la población mundial con mayor prevalencia de DM 2 y HTA. De acuerdo con la estimación actual de la OMS, se espera que el número de personas ≥ 60 años supere los 2000 millones en 2050 (22% de la población mundial)²⁴⁹.

Al ser una enfermedad asociada principalmente al estilo de vida, los pacientes con DM 2 suelen tener factores de riesgo adicionales de ictus, como la obesidad, la HTA, y la dislipemia, que multiplica el riesgo vascular en estos pacientes²⁴⁹.

Esta asociación de patologías la hemos observado también en nuestro estudio, estando presente en un número importante de pacientes y relacionándose con puntajes más altos en la escala NIHSS y peor estado funcional en el momento del alta. Nuestros

resultados muestran asociación de HTA, cardiopatía y diabetes mellitus en número importante de pacientes (172, 10.94%).

La DM 1 también aumenta el riesgo de ictus, aunque en menor grado. El manejo inmediatamente después de un ictus y en el período de seguimiento a largo plazo, plantea desafíos importantes para los profesionales sanitarios. Si es inadecuado, aumenta la morbimortalidad inmediata y a largo plazo asociadas con el ictus, y eleva significativamente el riesgo de ictus recurrentes²⁴⁹. Existe una variación adicional en el riesgo relativo de mortalidad asociado con la diabetes más allá del relacionado con la edad, género y estado socioeconómico²⁵⁰.

Además, existen errores frecuentes al registrar la diabetes mellitus como causa de muerte en la certificación de defunción, particularmente en los países en desarrollo. Por lo tanto, se requieren otros enfoques para evitar la clasificación errónea de las causas subyacentes de muerte, ya que la clasificación errónea puede socavar el seguimiento preciso de la causa y, en consecuencia, puede afectar la prevención y el tratamiento de la enfermedad²⁵¹.

Existen claras diferencias en los patrones de ictus entre los pacientes con diabetes y los que no la padecen. **Los que presentan diabetes mellitus tienen una mayor proporción de ictus isquémicos en comparación con los ictus hemorrágicos.** Los infartos lacunares son el tipo de ictus más común en estos pacientes, debido a la mayor prevalencia de enfermedad microvascular, y a la coexistencia de HTA²⁵².

Las características pronósticas también difieren de la población con ictus normal, ya que la diabetes **se asocia con un mayor riesgo de ictus posteriores, mayor discapacidad funcional, estancia hospitalaria más prolongada, y aumento de la mortalidad.** También se ha informado de un mayor riesgo de desarrollar demencia relacionada con el ictus²⁵³.

Existe una relación compleja entre los **niveles habituales de lípidos séricos y el riesgo de ictus.** Cuando el ictus se subtipifica en isquémico y hemorrágico, se encuentran relaciones contrastantes entre ellos. Los niveles altos de colesterol total y colesterol LDL se asocian con un mayor riesgo de ictus isquémico, mientras que los niveles bajos se asocian con un mayor riesgo de hemorragia intracerebral^{254,255}.

Dentro del ictus isquémico, el subtipo de enfermedad aterotrombótica y oclusiva de grandes arterias se ha relacionado más estrechamente con niveles más altos de colesterol total y LDL²⁵⁶. Se ha identificado el colesterol como un factor de riesgo de ictus lacunar^{257,258}.

En nuestro estudio, la dislipemia ha sido una de las patologías con mayor presencia, alcanzando a un total de 452 pacientes, confirmándose como un antecedente clínico predictivo de ictus isquémico, y formando parte de los cuatro jinetes del apocalipsis del ictus.

Varios tratamientos mejoran claramente el riesgo de este factor: Estatinas, ezetimiba, éster etílico del ácido eicosapentaenoico purificado, inhibidores de proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9, gemfibrozilo y posiblemente ácido nicotínico²⁵⁴⁻²⁵⁵. Las estatinas reducen claramente el riesgo de ictus isquémico en diversas poblaciones, siendo las dosis más altas más efectivas que las más bajas²⁵⁹⁻²⁶².

Las arritmias en general, y la FA en particular, aumentan significativamente el riesgo de ictus isquémico. La anticoagulación oral reduce el riesgo de ictus²⁶³⁻²⁶⁸.

Se calcula, que cerca de 40 millones de personas tienen FA en los países desarrollados. Durante las últimas décadas, hemos aprendido que esta disritmia se origina en la interacción entre la predisposición genética, la actividad eléctrica ectópica, y el sustrato de tejido auricular anormal^{269,270}. La FA y el ictus se han asociado en estudios rigurosos, lo que indica una asociación verdadera más que un hallazgo falso.

En nuestro estudio, ha sido claramente otro de los 4 jinetes del apocalipsis (HTA, dislipemia, arritmias y diabetes mellitus), estando presente en 591 pacientes, lo que supone más de un 31% de los mismos, ocupando el segundo lugar en frecuencia de presentación, estando muy cerca de la HTA. Hay que destacar que, en el estudio de minería de datos, con los algoritmos de árboles de decisión, se observó que la FA era una de las variables más significativas en cuanto a la influencia de mal pronóstico en el desarrollo del ictus.

La lógica epidemiológica sugiere 3 explicaciones:

1. FA causa ictus isquémico.
2. El ictus isquémico causa FA.
3. La FA está asociada con otros factores que causan un ictus.

Aunque la importancia de la FA se deriva en parte de su fuerte asociación con el ictus isquémico, no ha habido tantos avances en nuestra comprensión de los mecanismos del ictus en la FA. Las opiniones actuales se basan en una hipótesis centenaria de que la FA produce estasis de sangre, que provoca la formación de trombos en el corazón y embolia en el cerebro. Cuando se reconoce que otras anomalías juegan un papel, la disritmia todavía se considera la causa principal de tromboembolismo. Aunque esta formulación es intuitivamente atractiva, publicaciones más recientes sugieren que la patogenia de la FA y el ictus es más complicada, e involucra otros factores además de la disritmia^{269,270}.

Para ayudar a juzgar si un factor causa otro, o si los 2 simplemente están correlacionados, Hill propuso los siguientes criterios ampliamente aceptados²⁷¹:

1. Fuerza de asociación.
2. Consistencia.
3. Especificidad.
4. Temporalidad.
5. Gradiente biológico.
6. Plausibilidad.
7. Coherencia.
8. Concordancia con los resultados experimentales.
9. Analogía.

La relación entre FA y el ictus cumple varios de estos criterios. Los pacientes con FA se enfrentan a un riesgo muy elevado de ictus, alrededor de 3 a 5 veces mayor después del ajuste de los factores de riesgo. La FA se ha asociado sistemáticamente con el ictus en diferentes estudios de cohortes²⁷². Intuitivamente, la actividad descoordinada de los miocitos explicaría la contracción auricular alterada que se observa en la FA y, por la

tríada de Virchow, la estasis sanguínea resultante debería aumentar el riesgo tromboembólico.

Un solo episodio breve de FA subclínica se asocia con un riesgo 2 veces mayor de ictus isquémico en pacientes mayores con factores de riesgo vascular²⁷³. Existe una asociación especialmente fuerte entre la FA y los ictus embólicos. Sin embargo, el 10% de los pacientes con ictus lacunares tienen FA, y la aterosclerosis de arterias grandes es dos veces más común en pacientes con FA que en los que no la tienen.

Hoy en día, parece también evidente la situación inversa, es decir, que el ictus puede causar FA. Las lesiones del SNC a menudo afectan al sistema nervioso autónomo, que juega un papel importante en la patogénesis de la FA²⁷⁴. La muerte de células necróticas por ictus activa una respuesta inflamatoria sistémica, que también juega un papel en el origen de la FA²⁷⁵. Los ictus que afectan a los centros cerebrales autónomos parecen estar particularmente asociados con una FA de novo, que carece de acompañamiento de una FA de larga duración, como el agrandamiento de la aurícula izquierda²⁷⁶.

Además de causar un ictus, la FA también puede estar asociada con otros factores que causan el mismo. La edad, el sexo masculino, la HTA, la diabetes mellitus, la valvulopatía cardíaca, la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía coronaria, la enfermedad renal crónica, los trastornos inflamatorios, la apnea del sueño, y el consumo de tabaco, son factores de riesgo tanto de FA, como de ictus.

La confusión en la asociación FA-ictus está indicada por su atenuación a medida que se tienen en cuenta más factores de riesgo compartidos. Sin embargo, la FA permanece asociada de forma independiente con el ictus incluso después de un ajuste aparentemente completo por factores de riesgo compartidos. La FA se asocia no solo con el ictus en general, sino más fuertemente específicamente con los ictus cuyos patrones de neuroimagen se asemejan a los de origen cardioembólico⁷.

Como ya hemos comentado previamente, en nuestros resultados un número importante de pacientes presenta asociación de HTA, dislipemia, diabetes, y arritmias, en particular FA, coincidiendo plenamente con las publicaciones previas.

Nuestro estudio con minería de datos ha demostrado por primera vez con este método que la asociación de estas patologías tan prevalentes (HTA, arritmia, dislipemia, y diabetes mellitus), presentan una relación, con un índice de confianza muy alto, con un mal pronóstico de la evolución y déficit neurológicos mayores del paciente en el momento del alta.

Incluso aceptando, como parece demostrado, que el origen del ictus en la FA es la aurícula izquierda, otros factores auriculares además de la FA pueden causar tromboembolismo. En lugar de ser la única causa de tromboembolismo auricular, **¿Podría la FA ser a veces un marcador de otras anomalías auriculares que son en sí mismas la causa real del ictus?** La FA coexiste con frecuencia con anomalías auriculares, como disfunción endotelial, fibrosis, deterioro de la función de los miocitos, dilatación de las cavidades y disfunción mecánica en la orejuela izquierda²⁷⁷⁻²⁸¹.

Estas anomalías se han documentado tanto en modelos animales de experimentación como en humanos²⁷⁷⁻²⁸¹ **¿Podrían estas anomalías auriculares también surgir independientemente de la FA y causar un ictus?** Si es así, deberían asociarse incluso en ausencia de FA. De hecho, las contracciones auriculares prematuras²⁸², la taquicardia supraventricular paroxística, la anomalía auricular izquierda definida por ECG, y el tamaño de la aurícula izquierda, se han asociado con los ictus independientemente de la FA. Los marcadores de disfunción auricular se asocian específicamente con el ictus criptogénico o embólico, y no con la oclusión cerebral de pequeños vasos in situ, lo que indica que estos marcadores indican un riesgo específico de tromboembolismo auricular en lugar de un riesgo vascular general²⁸³⁻²⁸⁸.

La obesidad y el sobrepeso aislados, y en el contexto del síndrome metabólico, son otro de los grandes males de nuestra era. Han aumentado de forma constante en las últimas décadas en los países desarrollados, llegando incluso a un 17% en los jóvenes y al 35% en los adultos^{289,290}.

La obesidad aumenta el riesgo de ictus por varios mecanismos distintos que incluyen diabetes, HTA, aterosclerosis, FA y apnea obstructiva del sueño²⁹³⁻²⁹⁶. El resultado final puede ser aterosclerosis progresiva y/o tromboembolismo, que puede resultar en oclusión o ruptura arterial. Es un factor de riesgo bien reconocido de ictus en los adultos

mayores²⁹¹, y existe evidencia de un aumento de las tasas de hospitalización isquémica de adultos con obesidad²⁹². Pero, no sólo en adultos mayores, hoy en día sabemos que también aumenta el riesgo de ictus en adultos jóvenes²⁸⁹.

En nuestro estudio un total de 187 pacientes presentaron sobrepeso y obesidad, en la línea porcentual de lo publicado en las series referenciadas en esta tesis doctoral.

Durante mucho tiempo se pensó que la obesidad era un depósito pasivo de grasa, pero sabemos ya desde hace tiempo que **el tejido adiposo es altamente activo tanto endocrinológica como inmunológicamente**. A medida que un individuo aumenta de peso, el tejido adiposo sufre hipertrofia, hiperplasia y remodelación que incluye infiltración con células inflamatorias²⁹⁷.

El vínculo entre esta adaptación de la grasa y la aterosclerosis es complejo e involucra varios factores^{295,296}. La HTA, en parte mediada por el angiotensinógeno derivado del tejido adiposo, y el metabolismo alterado del óxido nítrico, promueve el daño endotelial. La señalización inflamatoria conduce a una regulación positiva de la proteína C reactiva y moléculas de adhesión que mejoran la unión de los monocitos al endotelio dañado y salen a la pared vascular.

La dislipemia suministra sustrato lipídico para el crecimiento de ateromas. La obesidad y su estado de resistencia a la insulina asociado, también se asocian con hipercoagulabilidad y estado de agregación plaquetaria. Finalmente, la hiperinsulinemia, la respuesta natural del páncreas endocrino a la resistencia a la insulina, puede ser en sí misma un culpable contribuyente²⁹⁸.

La obesidad y el estado proinflamatorio resistente a la insulina también pueden estimular factores que hacen que el ateroma sea más vulnerable a la rotura de la placa, el evento desencadenante de las oclusiones vasculares que culminan en un ictus. Por tanto, el exceso de adiposidad corporal parece contribuir a cada paso importante del proceso aterosclerótico²⁹⁸.

Sin embargo, **no todos los pacientes obesos tienen un perfil metabólico adverso**. Aproximadamente del 11% al 25% de las personas obesas exhiben un metabolismo

normal de la glucosa y sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, no tienen mayor riesgo de enfermedad vascular²⁹⁹⁻³⁰¹.

Las investigaciones sugieren que estas personas con **"obesidad metabólicamente benigna"** tienen proporcionalmente menos grasa en el hígado, vísceras y músculos (es decir, una menor proporción de obesidad central a obesidad periférica) en comparación con las personas resistentes a la insulina. Es decir, asignan la grasa a sitios más inactivos metabólicamente donde se almacena sin perturbar significativamente la salud vascular. Por lo tanto, con el fin de identificar la enfermedad metabólica, la obesidad debe considerarse solo como un punto de partida. Todas las personas con obesidad deben someterse a pruebas adicionales para detectar alteraciones metabólicas asociadas con la resistencia a la insulina, como hiperglucemia, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo y quizás indicadores de inflamación aumentada (por ejemplo, proteína C reactiva)²⁹⁹⁻³⁰¹.

La pérdida de peso se asocia con mejoría de la HTA, glucosa, triglicéridos, concentración de HDL, sensibilidad a la insulina, y medidas de inflamación. No es sorprendente que la magnitud del cambio en estos factores de riesgo cardiovascular sea directamente proporcional a la magnitud de la pérdida de peso^{298, 302,303}.

Con una pérdida de peso menor incluso del 5%, la HbA1c cae 0,5 puntos porcentuales absolutos, la TAS desciende de 3 a 6 mm Hg y el colesterol HDL aumenta 3 mg /dl. Una pérdida de peso del 6% entre las personas con sobrepeso con intolerancia a la glucosa se ha asociado con una reducción sustancial del 58% en la progresión a diabetes mellitus. Con una mayor pérdida de peso que se puede lograr después de la cirugía bariátrica, la HbA1c cae 1.4 puntos porcentuales absolutos, la resistencia a la insulina mejora, los triglicéridos descienden entre un 30% y un 70% y el HDL-C aumenta entre un 10% y un 19%^{298, 302,303}

En relación con la obesidad y otros factores comentados previamente en esta discusión, sabemos hoy en día que existe una **asociación significativa entre el síndrome metabólico y el riesgo de ictus isquémico**, independientemente de otros factores de confusión como la edad, la educación, la actividad física, el consumo de alcohol y el tabaquismo actual³⁰⁴.

El síndrome metabólico constituye una importante carga para la salud pública según se define por su prevalencia, riesgo, y coste económico. Con la epidemia de obesidad, es probable que aumente el impacto del síndrome metabólico. Es necesario hacer más hincapié en el diagnóstico y el tratamiento precoces de los pacientes con riesgo de enfermedad vascular. Una mayor comprensión de las diferencias de género y raza/etnia en términos de su impacto en el síndrome metabólico nos ayudará a apuntar con eficacia a las poblaciones con mayor riesgo de ictus isquémico³⁰⁴.

El tabaquismo es un factor de riesgo de ictus bien establecido y modificable. Dejar de fumar reduce el riesgo de ictus. Por esta razón, las guías actuales relacionadas con el ictus recomiendan dejar de fumar. Teóricamente, los exfumadores tienen un riesgo intermedio de ictus, pero generalmente se les asigna como fumadores o no fumadores³⁰⁵⁻³⁰⁷.

El riesgo de ictus disminuye después de 2 a 4 años de dejar de fumar y vuelve al nivel de los no fumadores a los 5 años. Varios estudios han dilucidado una relación dosis-respuesta entre el tabaquismo y el riesgo de ictus. El tabaquismo promueve la aterosclerosis al producir estrés oxidativo, disfunción endotelial, inflamación y modificación de lípidos a largo plazo, lo que podría conducir a la aparición de ictus isquémico. Además, el tabaquismo daña la pared arterial y eleva la TA, lo que provoca la rotura de pequeñas arterias intraparenquimatosas y aneurisma, y conducen a los eventos hemorrágicos posteriores³⁰⁵⁻³⁰⁷.

En nuestro estudio, un total de 113 pacientes eran fumadores activos en el momento de sufrir el ictus, y 83 eran exfumadores, suponiendo un total de pacientes relacionados con el hábito del tabaco de un 13%. No ha sido de los factores con mayor expresión numérica, pero si se ha presentado asociado con relativa frecuencia a la HTA, y la diabetes mellitus y las cardiopatías previas.

7.4. NEUROIMAGEN, FIBRINOLISIS Y TROMBECTOMÍA MECÁNICA.

Como hemos comentado en las secciones de introducción, material y métodos, y resultados, el tratamiento del ictus isquémico agudo es un abordaje complejo que requiere un equipo multidisciplinar prehospitalario y hospitalario, tanto de diferentes especialidades médicas como de enfermería. Antes de la década de 1990, las opciones de

tratamiento eran limitadas y se centraban en el manejo sintomático, la prevención secundaria, y la rehabilitación. Desde entonces, todo ha cambiado drásticamente, en especial gracias a dos innovaciones que revolucionaron el tratamiento del ictus de manera definitiva, la fibrinólisis y el tratamiento mecánico endovascular³⁰⁸⁻³¹².

La primera innovación que transformó drásticamente la atención de los ictus agudos sobre la base de un estudio histórico fue la aprobación por la FDA (food and drug administration, USA) del **uso de rt-PA intravenoso**. Fue el pilar del tratamiento durante aproximadamente 2 décadas hasta 2015, cuando apareció la segunda gran innovación, al mostrar los ensayos clínicos resultados sólidos sobre la eficacia y beneficio de la **terapia endovascular mecánica**, la denominada trombectomía mecánica primaria y de rescate³⁰⁸⁻³¹².

De manera no menos importante hay que considerar la mejora de los flujos de trabajo y los sistemas de cuidado organizados, ya desde la fase prehospitalaria, reduciéndose de manera eficiente los retrasos en el tiempo de los tratamientos. Se potenciaron los servicios de emergencias 112 con despliegue de unidades móviles avanzadas terrestres y aéreas con equipo completo sanitario y conexión por telemedicina. Incluso en algunos países se han creado unidades prehospitalarias específicas de ictus equipadas con escáneres y ecografía portátil para el reconocimiento del ictus³⁰⁸⁻³¹¹.

Ello ha hecho que el diagnóstico preciso y la administración de tratamientos puedan ser más eficientes. **La implementación de estos sistemas prehospitalarios da lugar a tasas más altas de tratamiento adecuado, y ha reducido el tiempo de administración de rt-PA, y el tiempo de “detección/aguja”**. El inicio de terapias para la hemorragia intracerebral, como el control de la TA y la reversión de la anticoagulación, también se puede implementar en el entorno prehospitalario³⁰⁸⁻³¹¹.

La TAC convencional sin contraste se puede realizar a nivel de cualquier hospital que disponga de la técnica, aunque no esté capacitado para realizar trombectomía mecánica 24/365. Como hemos comentado en el apartado de introducción, **una TAC sin contraste tiene suficiente sensibilidad para excluir un ictus hemorrágico**. La puntuación de TAC temprana del programa ASPECTS, se diseñó para determinar la gravedad del infarto de la arteria ACM mediante una TAC sin contraste³¹¹⁻³¹⁵.

Un paciente con una evaluación rápida de oclusión arterial tipo NIHSS, y un cerebro de apariencia normal o ASPECTS mayores de 6, significa que el infarto puede no haber comenzado y que se pueden implementar estrategias de revascularización. **Los primeros signos de infarto en la TAC o ASPECTS bajos, suelen asociarse con un mal pronóstico.** El tiempo para la TAC y el informe de los datos preliminares deben ser inferiores a 20 minutos según las directrices actuales³¹¹⁻³¹⁵.

Una angioTAC puede detectar eficazmente la obstrucción arterial de gran vaso, y proporcionar información útil sobre la anatomía vascular del paciente y la etiología del ictus. Basado en su rápida adquisición, se incorpora la tecnología de perfusión para evaluar el FSC mediante análisis cuantitativo de umbrales en el tiempo de tránsito máximo y volúmenes sanguíneos cerebrales. La cuantificación del núcleo isquémico (FSC <30%) y la estimación de "penumbra" o tejido en riesgo (T-max > 6 s) proporciona la información necesaria para la toma de decisiones sobre el tratamiento. Con este fin, otras técnicas de diagnóstico por imagen como la RM no deberían retrasar la fibrinólisis endovenosa o el tratamiento endovascular mecánico^{7, 311-315}.

No hay duda pues, y es un hecho irrefutable en 2021, que el objetivo principal del tratamiento avanzado del ictus isquémico agudo, y el fin de la activación del código ictus, es la revascularización precoz del área isquémica cerebral y la limitación de la lesión neuronal secundaria.

El primer ensayo clínico histórico que demostró la seguridad y eficacia del rt-PA en 1995, hizo que el tratamiento para el ictus agudo pasara de ser puramente sintomático a un asunto sumamente sensible al tiempo. Mostró claramente que, si se administraba la enzima dentro de las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas, los pacientes tenían al menos un 30% más de probabilidades de tener una discapacidad mínima o nula en la marca de los 90 días³¹⁶.

Aunque fue el único tratamiento para ictus agudo hasta 2015, su uso fue muy bajo al principio, en torno al 6% de los pacientes como máximo³¹⁷. Una de las principales razones de la baja tasa de tratamiento es la ventana de tiempo limitada para rt-PA. Como ya hemos comentado en la introducción, basado en el estudio europeo **ECASS III**, la AHA/ASA

extendió la ventana de fibrinólisis, de 3 a 4.5 horas en 2009, con criterios de exclusión³¹⁷⁻³¹⁹. Esta extensión aumentó la utilización del rt-PA hasta en un 20%³²⁰.

En nuestro estudio 287 pacientes recibieron fibrinólisis, suponiendo un 18,26% del total. Como consta en muchas de las historias, las tres causas de exclusión más frecuente fueron el encontrarse claramente fuera de la ventana de tiempo recomendable, o estar en tratamiento previo con acenocumarol con un INR por encima de 1,7, o con NACO.

Los datos del ensayo clínico multicéntrico europeo sobre fibrinólisis guiada por RM para ictus con tiempo de inicio desconocido, sugieren que casi el 50% de los ictus del despertar, y los ictus diurnos de inicio desconocido, son candidatos a fibrinólisis cuando se utilizan los criterios de la RM³²¹.

Sin embargo, el costo, el tiempo empleado en el cribado y, a menudo, la gran distancia al aparato de RM, son claras limitaciones para su implementación. En el ensayo clínico fibrinólisis guiada por imágenes de perfusión hasta 9 horas después del inicio del ictus (EXTEND), se utilizaron imágenes para evaluar la elegibilidad para fibrinólisis, y sugirió que la eficacia y seguridad puede extenderse hasta 9 horas, y que la revascularización podría llegar incluso hasta 24 horas³²¹.

La tenecteplasa, un agente trombolítico más nuevo con una alta especificidad de fibrinógeno y una vida media prolongada, que permite administrarlo como un solo bolo, ha obtenido resultados prometedores en ensayos clínicos recientes. El ensayo tenecteplasa versus alteplasa antes de la trombectomía por ictus isquémico (EXTENT-IA-TNK) demostró que la administración de tenecteplasa produce una tasa de reperfusión más alta y un mejor resultado funcional que la alteplasa, en pacientes con ictus susceptibles de trombectomía de rescate si fuera necesario³²²⁻³²⁵.

La tenecteplasa parece ser tan eficaz, con un perfil de efectos secundarios similar como la alteplasa, cuando se usa en pacientes sin obstrucción de gran vaso^{325,326}. Sin embargo, en este momento, tenecteplasa no tiene el mismo nivel de recomendación que la alteplasa, y no está aprobado su uso por diferentes agencias del medicamento. Esto podría explicar por qué muchas instituciones no han adoptado tenecteplasa como trombolítico para el

ictus agudo. Añadido a lo anterior, sorprendentemente, más del 60% de los pacientes con ictus no son elegibles para recibir rt-PA por vía intravenosa debido a una presentación hospitalaria tardía³²⁶⁻³²⁸.

Afortunadamente, durante los últimos años, la ventana de tiempo para el tratamiento del ictus se ha ampliado gracias a la trombectomía mecánica y ha proporcionado un arsenal terapéutico más sólido. El éxito del tratamiento endovascular mecánico se mide por el grado o la calidad de la revascularización. La escala Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) es una herramienta para estandarizar los diferentes grados de reperfusión que van desde la no perfusión (TICI 0) hasta la perfusión completa (TICI 3). Las puntuaciones de TICI de 2B a 3 se consideran habitualmente como reperfusión satisfactoria³²⁹.

Desde 2015, múltiples ensayos han demostrado la eficacia del tratamiento endovascular mecánico, además de la atención estándar para mejorar el resultado general de los pacientes con ictus con oclusión proximal de la ACM o de la ACI cuando la trombectomía se realizó dentro de las 6 horas, 8 horas o 12 horas de inicio de los síntomas³³⁰⁻³³³.

La trombectomía mecánica duplica las probabilidades de un mejor resultado funcional en comparación con la terapia estándar sola, sin ninguna diferencia significativa en la mortalidad o el riesgo de hemorragia parenquimatosa a los 90 días³³³. El tratamiento endovascular mecánico no se debe evitar solo en función de la edad, y los pacientes mayores de 80 años también pueden beneficiarse del mismo^{333,334}.

Hay que destacar, por último, que la ventana de tiempo puede extenderse aún más a 24 horas después de la aparición de los síntomas, si existe un desajuste entre el déficit clínico y el tamaño del infarto, o un desajuste de perfusión en las imágenes^{334,335}. Esta evidencia científica nos está alejando de un límite de tiempo arbitrario del reloj, y transformando la forma en que pensamos sobre el ictus y el "reloj biológico".

En nuestro estudio 330 pacientes de 1572 (21%) fueron propuestos para trombectomía realizándose finalmente un total de 255 (16%). Como ya hemos comentado, esta diferencia fue debida a que en el CAUSA no existe disponibilidad de la técnica de neurointervencionismo 24/7, y muchos pacientes deben ser trasladados por el Servicio 112 (UME terrestre o helicóptero) al Hospital Clínico Universitario de Valladolid para

realizar la trombectomía. Ello supone al menos un decalaje de 2 horas desde que se activa el recurso para este traslado, hasta recibir el tratamiento definitivo. Algunos pacientes al llegar a Valladolid ya no reúnen requisitos en el diagnóstico por imagen, o bien “han abierto” durante el traslado cuando se ha ido realizando la fibrinolisis durante el mismo.

7.5. PREVENCIÓN. ESTADO FUNCIONAL POST-ICTUS.

Como ya hemos comentado en el apartado de introducción, la clasificación del subtipo/etiología del ictus se basa en las definiciones utilizadas en el ensayo multicéntrico de Org 10172 e incluye lo siguiente:

1. Aterosclerosis de arterias grandes.
2. Cardioembolia
3. Oclusión de vasos pequeños
4. Ictus de otra etiología determinada
5. Ictus de etiología indeterminada (Criptogénico)³³⁶.

Se requiere pues un estudio exhaustivo que consta de imágenes vasculares, TAC/RM, ecocardiograma transtorácico con evaluación de burbujas (para evaluación de la derivación), panel de lípidos y hemoglobina A1C, entre otros, para determinar la etiología subyacente y adaptar la prevención secundaria adecuada del ictus.

La **terapia antiplaquetaria** es una piedra angular importante del tratamiento para la prevención de los ictus graves y los AITs. El AAS es el agente más utilizado, ya que es relativamente seguro, económico y está ampliamente disponible. Reduce el riesgo de ictus recurrente dentro de la fase aguda de 2 a 4 semanas después del AIT, si se administra dentro de las 48 horas posteriores al inicio³³⁷⁻³³⁹.

Un metaanálisis de 16 ensayos de prevención secundaria concluyó que **el AAS reduce el riesgo de ictus isquémico recurrente en un 22%**, presentando el efecto más fuerte en las primeras semanas después del ictus. El clopidogrel, inhibidor de P2Y12, es otro agente antiplaquetario comúnmente utilizado, así, el ensayo *Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE)*, demostró una reducción de la

incidencia de ictus a los 90 días después de ictus menores (NIHSS <4) o AIT con la terapia combinada de AAS y clopidogrel (terapia dual antiplaquetaria) durante 21 días después del ictus, en comparación con la aspirina sola, sin demostrar un aumento de las hemorragias³⁴⁰.

El ensayo *American Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA (POINT)* pudo reproducir esos resultados en una cohorte de mayor diversidad étnica³⁴¹. Finalmente, hasta el 40% pueden justificar el tratamiento con anticoagulación completa para prevenir la recurrencia. Sin embargo, dependiendo del tamaño del infarto, podría resultar en una transformación hemorrágica en el período inmediatamente posterior al ictus. Para estos pacientes, una estrategia inicial de tratamiento antiplaquetario como puente a la anticoagulación completa dentro de los 10-14 días posteriores al ictus es ampliamente aceptada, y se basa en ensayos clínicos que demostraron que el riesgo de recurrencia del ictus dentro de este período de tiempo es mínimo^{342,343}.

En ciertos pacientes con ictus embólicos de origen indeterminado, puede estar indicada la monitorización cardíaca a largo plazo para aumentar el rendimiento del diagnóstico de FA paroxística³⁴³.

Las estatinas son el fármaco de elección para la dislipemia, que es un factor de riesgo importante para la enfermedad aterosclerótica. En los últimos años, los estudios demostraron que las estatinas tienen un efecto pleiotrópico más allá de la reducción del colesterol, como ser antitrombótico, antiinflamatorio, y protector endotelial^{344,345}. El ensayo clínico *The Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL)* evaluó el efecto de las estatinas en la prevención secundaria de los ictus, y demostró que la atorvastatina de alta intensidad reduce la recurrencia de ictus. El estudio incluyó a pacientes con oclusión de vasos pequeños, aterosclerosis de vasos grandes, y etiología desconocida, excluidos los ictus cardioembólicos³⁴⁶.

Ensayos clínicos más recientes sugieren que el nivel de LDL sobre 70 mg/dl es opcional para disminuir la recurrencia del ictus³⁴⁷. Aunque algunos estudios mostraron un mayor riesgo de hemorragia intracerebral con la terapia con estatinas³⁴⁷⁻³⁴⁹, otros análisis combinados no pudieron demostrar esa relación^{350,351}.

El tiempo después de un ictus a menudo se divide en fases. Se ha propuesto designar las primeras 24 h como **fase hiperaguda**, los primeros 7 días como **fase aguda**, los meses 1-3 como **fase subaguda temprana**, los meses 4-6 como **fase subaguda tardía**, y a partir de los 6 meses, como **fase crónica**³⁵². La razón fundamental detrás de esta diferenciación es que los procesos relacionados con la recuperación posteriores al ictus dependen del tiempo. Ya pocas horas después del inicio de la isquemia cerebral, una cascada de mecanismos que mejoran la plasticidad conduce al crecimiento dendrítico, brotación axonal y la formación de nuevas sinapsis^{353,354}.

Además, **las mejoras más significativas se producen en las primeras semanas posteriores al ictus**, a menudo alcanzando una meseta relativa después de 3 meses con una recuperación menos significativa después, especialmente en lo que respecta a los síntomas motores^{356,357}. Después de 6 meses, la recuperación espontánea suele estar en su límite, lo que lleva a un déficit más o menos estable, es decir, crónico. Sin embargo, con entrenamiento u otras intervenciones, incluso se pueden lograr mejoras de algunos déficits inducidos por ictus en la fase crónica, principalmente para dominios más cognitivos como el lenguaje³⁵⁸.

Además, **los perfiles de recuperación varían mucho entre los sujetos**³⁵⁹, ya que algunos pacientes se recuperan más rápido y mejor que otros, lo que plantea la cuestión de si los mismos procesos subyacen a la recuperación para una fase determinada. Por lo tanto, en lugar de usar etiquetas como 'subagudo' o 'crónico' que a menudo se usan implícitamente para indicar un potencial particular de mejora, **es mejor proporcionar números absolutos en el tiempo desde el inicio del ictus**, por ejemplo, semanas, además de información adicional sobre el nivel de deterioro. Es más adecuado para reconocer la naturaleza compleja y no lineal de la recuperación del ictus.

Una regla general en la recuperación del ictus es que los pacientes con déficits leves tienen más probabilidades de tener una buena recuperación que los pacientes con déficits inicialmente más graves. “**La regla de recuperación proporcional**” asume que los pacientes pueden mejorar en promedio alrededor del 70% de su función perdida dentro de los 3-6 meses posteriores al ictus³⁶⁰⁻³⁶², con la función perdida definida como la diferencia hipotética entre la función normal (como es una puntuación completa en una prueba motora) y el déficit inicial del paciente.

Esta regla es un concepto interesante que asume que la recuperación de la función sigue un proceso neurobiológico fundamental que no puede ser influenciado sustancialmente por una terapia de alta o baja intensidad³⁶¹.

Sin embargo, parece haber un número importante de pacientes que no siguen la regla de recuperación proporcional³⁶³. Especialmente aquellos con déficits inicialmente más graves se desvían de la regla de recuperación proporcional, con un espectro que va desde una recuperación casi nula hasta una recuperación muy fuerte³⁵⁹.

Algunos pacientes con ictus con déficits inicialmente graves como la hemiplejía, pueden incluso recuperarse dentro de los primeros 10 días³⁶⁴, desafiando los modelos actuales de recuperación con fases estrictas. La aplicación de enfoques de modelos avanzados que implementan estadísticas bayesianas reveló que, en todo el espectro de deterioro clínico, la mayoría de los pacientes con ictus siguieron una combinación de función proporcional a la preservada y recuperación constante. Por el contrario, solo una minoría de pacientes presentaba la regla de recuperación proporcional "clásica"³⁶⁵.

Aunque los fundamentos neurobiológicos que subyacen a estos subgrupos aún no se han explorado, los factores que pueden contribuir a diferentes tasas de recuperación incluyen la cantidad de edema perilesional, así como los efectos remotos en regiones cerebrales distantes pero conectadas estructural y funcionalmente, debido a una lesión³⁶⁶⁻³⁶⁸.

En nuestro estudio un total de 706 pacientes fueron dados de alta con déficits mayores (44,91%), 674 con déficits menores (42,87%), 96 con recuperación ad integrum (6,11%) y 69 (4,39%) fueron éxitus en algún momento de todo el proceso desde que se activó el código ictus. 27 pacientes (1,72%), por diferentes motivos normalmente retorno a su hospital de referencia, fueron dados de alta antes de cumplir los requisitos para ello.

Como ya hemos comentado en el apartado de resultados, el grupo de déficits mayores presentaban normalmente los NIHSS más altos en el momento del diagnóstico, junto con el hecho de no haberse podido aplicar fibrinolisis o trombectomía, bien una de ellas, o bien las dos técnicas. Adicionalmente, y de manera lógica desde el punto de

vista clínico, las altas con recuperación ad integrum se solían corresponder con NIHSS bajos junto a la aplicación de al menos uno de los dos tratamientos efectivos, bien fibrinólisis, bien trombectomía o los dos.

7.6. ESTUDIO DESCRIPTIVO. MINERÍA DE DATOS.

Nuestro estudio descriptivo se ha realizado como un **análisis observacional retrospectivo**, lo que ha constituido la mayor limitación de nuestro trabajo, en términos de valoración de los datos. El hecho de no ser un estudio randomizado controlado dificulta la interpretación, y la hace más susceptible a sesgos.

Sin embargo, esta limitación es a la vez una de las partes fuertes del estudio, ya que refleja un **atlas fijo sobre el código ictus**, fuera de los ensayos clínicos, y de la posibilidad de elegir grupos previamente como ocurre en los estudios prospectivos.

Otro de los aspectos a considerar, a la hora de interpretar los datos numéricos, es el **carácter unicéntrico del estudio**, lo que requiere que su extrapolación a otros hospitales/áreas sanitarias, sea realizada con cautela. Factores diferenciales como isocrona geográfica del área de influencia, orografía, población del área de influencia, recursos sanitarios, etc., pueden influir en los resultados finales. Parece obvio que el hecho de que no exista trombectomía en el CAUSA 24/365, y que el estudio esté centrado tan sólo en aquellos casos en que se activó código ictus, no hace fácilmente comparable los datos a otros centros con trombectomía permanente, o estudios centrados en todos los ictus, se active código o no.

Adicionalmente el estudio descriptivo ha sido suplementado con el **análisis de los datos con métodos de minería de datos**. Explicado de manera sencilla, esta técnica es un proceso utilizado para extraer información útil que se encuentra oculta en grandes volúmenes de datos. Implica extraer patrones de los datos mediante algoritmos de diferentes tipos. Ello obliga a una adecuada **recopilación, almacenamiento y preprocesamiento de los datos**, con anterioridad a la aplicación de los **algoritmos de minería**, haciendo uso de diferentes herramientas informáticas. Nosotros, hemos partido en este estudio de datos ya recopilados en historias clínicas, sin estar las mismas prediseñadas para estudios con

minería de datos. Si bien la mayoría de las historias reunían los datos necesarios, otras tuvieron que ser rechazadas.

Como ya se ha comentado en capítulos anteriores, los patrones de asociación obtenidos con la minería de datos pueden utilizarse para realizar predicciones o simplemente para encontrar relaciones ocultas en los datos. En el primer caso es necesario recurrir a métricas como exactitud y precisión, para comprobar la validez de los modelos de predicción, mientras que en el segundo caso se utilizan métricas, como el soporte y la confianza de las reglas de asociación, para seleccionar los mejores patrones.

La minería de grandes bases de datos tiene un gran campo de actuación, como son las historias clínicas de hospitales de nivel alto, ya que la industria de la salud posee fuentes de datos ricas, como son los registros médicos electrónicos, informes administrativos y otros hallazgos de evaluación comparativa³⁶⁹⁻³⁷³.

Considerando, además, aisladamente los datos obtenidos en nuestro estudio con estas técnicas, no hemos encontrado referencias previas en la bibliografía consultada, de análisis con estos métodos del código ictus. Por ello, no podemos comparar nuestros resultados con estudios previos, dato que no es bueno, pero que demuestra la originalidad de esta parte del estudio.

Así pues, los datos recogidos en esta tesis doctoral son los primeros existentes con técnicas de minería de datos, hasta donde nuestro conocimiento llega, sobre el código ictus a nivel mundial. Nuestro estudio revela patrones de asociación de datos mediante este enfoque, algunos novedosos y otros que confirman los previamente existentes con otras técnicas de manejo de datos y estadísticas.

Considerando la clase **estado en el momento del alta**, con los 56 atributos iniciales no se obtuvo ningún patrón de reglas de asociación, por lo que tuvimos que aplicar un método de selección de características, el CFS, junto con la estrategia de remuestreo SMOTE, debido al desequilibrio en el número de instancias de las clases. Posteriormente se aplicó el algoritmo Apriori para obtener las reglas de asociación.

Se detectaron cuatro reglas de asociación con una confianza igual o superior al 95% de las que puede extraerse el siguiente patrón común a todas ellas: En los los pacientes en el intervalo de edad de 50-80 años, la asociación de un NIHSS entre 11 y 15 puntos (NIHSS intermedio/bajo), junto con la realización de la trombectomía, conduce a la recuperación *ad integrum* en el momento del alta.

Teniendo en cuenta solamente los atributos relacionados con los antecedentes, una vez procesados los datos, no se encontraron reglas de asociación con una confianza alta. Tan sólo destacó la asociación de edad > de 80 años e ictus previos en dos reglas, pero con una confianza del 80%.

Analizando exclusivamente las variables del grupo de tratamiento previo no se detectó ninguna regla fiable por lo que nuevamente se recurrió a los algoritmos CFS y SMOTE, el remuestreo, la selección de atributos para aplicar el algoritmo A priori. Las reglas de asociación encontradas tuvieron una confianza muy baja, por debajo todas de 0.80.

Basados en el conocimiento del dominio, realizamos varias selecciones de atributos dirigidas, en relación con la clase alta. Adicionalmente se procedió a aplicar la estrategia de remuestreo SMOTE, debido al desequilibrio en el número de instancias de las clases. Se obtuvieron, así 5 reglas con una confianza por encima de 0.85, destacando la asociación de un NIHSS en el intervalo 11,2-15,8, y la realización de trombectomía y fibrinólisis, con una confianza de 0,93, para un alta de recuperación AD.

Estos resultados, serían equiparables a series previas con estudios descriptivos y estadísticas tradicionales, en las que los NIHSS no muy altos, y la realización de técnicas de revascularización, en particular cuando tienen éxito, suponen una mejoría evidente del estado funcional del paciente al alta, y en los meses siguientes.

Cuando se realizó la selección de atributos edad, NIHSS y TAC (arteria afectada), las reglas de asociación más altas indicaban un peor pronóstico al alta (DM) con NIHSS altos (>20,4) y oclusión de la ACMI, alcanzando una confianza de 0,84.

Con la técnica de remuestreo SMOTE llamó la atención la confianza del 100% alcanzada para la asociación de NIHSS altos (>20.4) y afectación de las arterias carótidas y basilar, con un pronóstico nefasto (EX).

Estos resultados serían extrapolables a estudios previos con otros métodos de valoración en los que los NIHSS altos van siempre asociados a un peor pronóstico. Junto a ello, es conocido que las ACM son las arterias estadísticamente más afectadas y con peores NIHSS, siendo algunas evoluciones consideradas como ictus malignos. La confianza del 100% obtenida con las arterias carótidas y basilar, resalta de manera llamativa.

Aplicando el algoritmo Apriori con otros atributos seleccionados después de remuestrear los datos con SMOTE el patrón más fiable fue la asociación de dislipemia, FA, HTA de nuevo con un muy mal pronóstico, si bien el grado de confianza fue tan sólo de 0,86.

Considerando la clase NIHSS, con los 56 atributos iniciales no se obtuvo ningún patrón de reglas de asociación. Aplicándose el método CFS, junto con la estrategia de remuestreo SMOTE, y el algoritmo Apriori, la confianza de los patrones de asociación fue siempre muy baja.

De forma complementaria a los patrones extraídos en forma de reglas de asociación, se han analizado los obtenidos mediante algoritmos de árboles de decisión. Aunque estos últimos son modelos de predicción, hay que destacar que se han mostrado como una herramienta muy útil a la hora de destacar aquellas variables con mayor influencia en las clases seleccionadas, en particular en el estado funcional del paciente al alta.

Así, y por primera vez con estos modelos hemos demostrado el papel preponderante de la FA y resto de arritmias, del tratamiento con acenocumarol y NACO, y las asociaciones de FA, HTA y diabetes mellitus, en la aparición y gravedad del ictus.

Respecto a los modelos de predicción, se han obtenido utilizando diferentes algoritmos, tanto los clásicos como árboles de decisión o redes bayesianas, como multclasificadores y técnicas de *Deep Learning*. Estos modelos pueden servir para predecir el estado al alta de futuros pacientes. En la evaluación realizada en nuestro estudio, los resultados de todas

las métricas (exactitud, precisión, *recall*, *F-Measure* y AUC) mostraron que los modelos más fiables han sido los inducidos con los métodos **Random Forest**, y el multclasificador **Bagging** con Random Forest como clasificador de base.

Resaltar, como parte final de este apartado de minería de datos, y como ya hemos indicado en el apartado de material y métodos, que en el presente estudio nos hemos enfrentado a dos problemas derivados de los datos extraídos de las historias clínicas:

1. La **alta dimensionalidad**, debido al elevado número de variables a tratar.
2. El **desequilibrio de clases**, debido a la acusada desigualdad en el conjunto de datos del número de instancias de las diferentes clases.

Ambos problemas han sido descritos tradicionalmente como causantes de la dificultad en la obtención de patrones adecuados, y una merma de la fiabilidad de los modelos de predicción.

Con el fin de reducir la dimensionalidad de los datos, hemos utilizado en nuestro estudio **métodos de selección de características**, lo que nos ha permitido obtener reglas de asociación con mayor valor de soporte y confianza, de las cuales se han obtenido importantes conclusiones desde el punto de vista médico. Así mismo, tal como se muestra en el capítulo de resultados, la aplicación de este tipo de métodos ha repercutido en un aumento en la fiabilidad de los modelos de predicción.

En muchos ámbitos de aplicación, como la medicina, los conjuntos de datos utilizados para inducir modelos de clasificación suelen tener una distribución desigual de las instancias de cada clase. Esto da lugar a que los resultados estén basados principalmente en la clase mayoritaria, obteniendo pocos patrones de la clase minoritaria y, en problemas de predicción, una precisión para esta clase significativamente menor. Con frecuencia, la clase minoritaria es la más interesante en lo que respecta al dominio de aplicación que se estudia, por lo que el problema se agrava en estos casos. **Nuestro propio equipo, en trabajos y publicaciones previas analizando diferentes patologías y situaciones médicas, ha detectado este problema**³⁶⁹⁻³⁷³.

Para hacer frente a este problema de desequilibrio de datos se ha recurrido a las [estrategias de remuestreo](#). En concreto, en nuestro estudio hemos aplicado la técnica SMOTE que es la que mejores resultados nos ha proporcionado. Con el remuestreo de los datos hemos conseguido obtener un mayor número de reglas de asociación que superen los umbrales de soporte y confianza, sin embargo, no se ha conseguido una mejora en los resultados de los modelos de predicción.

Por ello, en nuestro estudio, para solucionar los problemas de alta dimensionalidad y desequilibrio de clases hemos utilizado técnicas de selección de características y de remuestreo respectivamente, permitiéndonos obtener algunos patrones de asociación con una confianza alta.

7.7. CONSIDERACIONES FINALES. HORIZONTE 2022.

Si bien 2020 y 2021 han estado marcado por la evolución de la pandemia COVID-19, se han publicado importantes avances en la investigación sanitaria en el tratamiento del ictus y la prevención secundaria.

Uno de los más interesantes es el uso cada vez mayor de la [telemedicina](#)³⁷⁴, en las zonas con disponibilidad limitada de recursos sanitarios, y con las largas distancias de viaje hasta el hospital (isócronas altas). Deben realizarse diferentes esfuerzos para acortar el tiempo diagnóstico-tratamiento definitivo optimizando los procesos. Se necesitan medios educativos entre la población, así como cambios en los procesos de ingreso prehospitalario al hospital calificado más cercano. Mientras que el primero puede aumentar la conciencia de las señales de ictus y de la acción inmediata en el público en general, la [implementación de unidades de “teleictus”](#) puede reducir la distancia espacial a una instalación que proporciona ayuda y, así, evitar que el tiempo transcurra sin sentido³⁷⁴.

Estudios previos han demostrado diferencias entre las regiones urbanas y rurales en términos de incidencia de ictus, así como el manejo posterior del mismo, lo que resultó en una mayor mortalidad por ictus en las regiones rurales en comparación con las áreas urbanas. Además, en la población rural se puede encontrar una menor conciencia y reconocimiento de los síntomas, así como de sus factores de riesgo³⁷⁵.

Otro campo de gran horizonte de actuación, en el que se sigue trabajando mucho, son los **diferentes aspectos del manejo del ictus**, después de producirse y tratarse el mismo. El efecto de la reducción intensiva del colesterol LDL después de un ictus isquémico reciente o un AIT en el contexto de una enfermedad aterosclerótica, se evaluó en el ensayo *Treat Stroke to Target*. Casi 3000 pacientes fueron asignados aleatoriamente a un objetivo de LDL de menos de 70 mg/dl (grupo objetivo más bajo), o un rango objetivo de 90-110 mg/dl (grupo objetivo más alto). Durante el seguimiento entre 3-5 años, los pacientes asignados al grupo objetivo más bajo tenían un riesgo reducido de la variable principal compuesta de eventos cardiovasculares mayores, en comparación con los pacientes del grupo objetivo más alto. Más del 65% de los eventos cardiovasculares mayores compuestos en ambos grupos fueron ictus isquémicos³⁷⁶.

Aunque varios estudios han investigado la fibrinólisis intravenosa antes de la trombectomía endovascular, el ensayo de esta última con o sin alteplasa intravenosa en ictus, es el primero en abordar la hipótesis de que la trombectomía endovascular sola no es inferior a la combinación de trombectomía endovascular precedida por alteplasa en pacientes elegibles para ambos tratamientos. La trombectomía sola dentro de las 4-5 h del inicio del ictus, no es inferior a la precedida por alteplasa intravenosa con respecto a los resultados funcionales a los 3 meses³⁷⁷.

Otro campo muy interesante es el posible **uso de fármacos neuroprotectores** en el manejo del ictus isquémico. Recientemente, se ha valorado **la seguridad y eficacia de un neuroprotector en el entorno de la trombectomía endovascular, la nerinetida**. La misma no aumentó la probabilidad de un buen resultado clínico, definido como una puntuación MRS de 0 a 2 a los 3 meses, en comparación con el placebo. En los análisis de subgrupos preespecificados, hubo evidencia de una modificación del efecto del tratamiento por alteplasa, que los investigadores atribuyeron a una presunta acción inhibitoria de alteplasa al fármaco en estudio. Por lo tanto, los pacientes que reciben alteplasa o tenecteplasa antes de la trombectomía endovascular serán excluidos del ensayo en curso sobre eficacia y seguridad de nerinetida en participantes con ictus isquémico agudo sometidos a trombectomía endovascular sin trombólisis³⁷⁸.

Desgraciadamente, tenemos abierto un nuevo campo de investigación debido a la pandemia COVID 19. Por ello, en este trabajo de tesis doctoral, hemos dedicado un apartado en la introducción a la relación entre la COVID 19 y el ictus. Deben dedicarse muchos esfuerzos al conocimiento de la relación entre ambas entidades y la mejora del manejo del ictus en estos pacientes³⁷⁹.

No podemos terminar este trabajo de tesis doctoral sin insistir que el ictus es una de las principales causas de discapacidad permanente adquirida en todo el mundo. Aunque el tratamiento del ictus agudo se ha mejorado considerablemente, muchos pacientes hasta la fecha quedan discapacitados con un impacto considerable en la independencia funcional y la calidad de vida.

Dado que es probable que el número absoluto de supervivientes de ictus aumente aún más debido a los cambios demográficos en nuestras sociedades que envejecen, se necesitarán nuevas estrategias para mejorar la neurorrehabilitación.

El impulsor más crítico de la recuperación funcional después de un ictus es la reorganización neuronal. Es imprescindible una mejor comprensión de los mecanismos que permiten la plasticidad y la recuperación para desarrollar estrategias novedosas, neurobiológicamente informadas para promover la recuperación de la función.

Queda mucho y bueno por hacer, no hemos hecho más que empezar³⁸⁰⁻³⁸²

8. CONCLUSIONES

Después de realizar un estudio retrospectivo de los pacientes con ictus isquémico en situación de código ictus activado, en el área de influencia sanitaria del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca durante el período comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2019, ambos años inclusive, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. El código ictus es una patología tiempo dependiente de gran prevalencia en el área de influencia sanitaria de Salamanca. Supone y exige de la perfecta coordinación y colaboración de los servicios de emergencia y urgencia prehospitalarios y hospitalarios. En el caso de Salamanca, debido al modelo de actuación “Drip and Ship” en vigor, son necesarias muchas veces hasta 3 fases dentro del código ictus: Inicio y diagnóstico prehospitalario dependiente de servicios de emergencia 112 con activación del código ictus, diagnóstico y manejo hospitalario, y llegado el caso, traslado secundario por servicios de emergencia 112 para tratamiento endovascular mecánico con retorno a hospital de referencia.
2. El código ictus es una patología multidisciplinar, que implica la participación coordinada de profesionales sanitarios de servicios prehospitalarios tales como médicos, de urgencias y emergencias, profesionales de enfermería, y técnicos de emergencias sanitarias, así como profesionales de diferentes servicios hospitalarios: urgencias, neurología, radiología intervencionista, anestesiología y reanimación, y cuidados intensivos.
3. La minería de datos se muestra como una herramienta novedosa y útil en el cribado de datos clínicos asociados al código ictus, y en la relación de los mismos con el estado funcional al alta y la escala NIHSS. La detección de patrones de asociación con niveles de confianza fiables confirma el análisis clínico descriptivo, y permite obtener nuevos datos y asociaciones de gran interés clínico.

4. Los **antecedentes clínicos** previos al ictus isquémico agudo se muestran claves en la génesis de este, en particular determinadas asociaciones de éstos, como son la hipertensión arterial junto a la diabetes, la dislipemia y la fibrilación auricular. Son sin duda, los *Cuatro Jinetes del Apocalipsis* del ictus.
5. La fibrinólisis y el tratamiento endovascular mecánico se muestran como un **tratamiento efectivo del ictus isquémico**. Cada uno por separado, pero sobre todo en combinación, mejoran de manera sustancial el pronóstico y el estado del paciente al alta.
6. El ictus isquémico constituye una de las **principales causas de discapacidad permanente adquirida** en el ámbito de influencia sanitaria de Salamanca, como se demuestra en este estudio por la gran cantidad de pacientes que presentan déficits mayores al alta, con un impacto considerable en la independencia funcional y la calidad de vida.
7. El profesional de enfermería juega un papel clave en todas las fases del desarrollo del código ictus. Especial mención a su importante rol en las fases de cribaje y detección, tanto en el entorno prehospitalario, como en la sala de triaje hospitalaria. Su formación debe ser completa y continua, y como demuestran nuestros resultados exige el dominio no sólo de las tradicionales escalas sencillas tipo FAST y Cincinnati, sino otras mucho más complejas, específicas y sensibles, tales como la tabla ampliada de presentaciones cardinales usada en nuestro estudio, y la escala NIHSS. Este hecho evitará que escapen al diagnóstico ictus con presentaciones menos frecuentes, pero que suponen en total más del 25% de los mismos.
8. Dado que es muy probable que el número absoluto de supervivientes de ictus isquémicos aumente aún más, debido a los cambios demográficos de envejecimiento en nuestra sociedad, se necesitan **nuevas estrategias para mejorar la neurorrehabilitación** de estos pacientes.

“Queda mucho y bueno por hacer, no hemos hecho más que empezar”

9. BIBLIOGRAFÍA

Las citas bibliográficas se presentan en este apartado de acuerdo con la **normativa de Vancouver, con mínimas modificaciones**:

1. Con el fin de facilitar la localización de cada referencia de manera rápida y sencilla, en todas ellas se ha especificado el ítem **DOI (Digital object identifier)**, identificador único y permanente para las publicaciones electrónicas. Proporciona información sobre la descripción de los objetos digitales (revistas, artículos, ...) y su localización en internet, a través de metadatos (autor, título, datos de publicación, etc.). De este modo, cada cita, es fácilmente localizable vía internet. Sin embargo, en algunas publicaciones, sobre todo las más antiguas (normalmente anteriores al año 2005), y en contribuciones en internet no enmarcables dentro de revistas, sino pertenecientes a organizaciones tipo World Health Organization, este identificador no estaba disponible. En estos casos, puede existir una identificación de artículo (**PMID...**), que se especifica, pero no siempre consta el mismo en la publicación.
2. Se han reseñado todas las citas con la **totalidad del elenco de autores**, evitando el sistema de referencia abreviado “et al.”.
3. Se citan las páginas de las referencias cuando existen, ya que, dada la diversidad de formatos existentes, y la ausencia de paginación en algunas citas en formato exclusivo electrónico, no siempre las publicaciones están paginadas. **Se ha respetado el tipo de paginación original con el que los autores y las revistas indican que se citen las publicaciones**, en particular el modo de especificar las páginas en Pubmed, como referencia global. Por ello, aparecen en esta bibliografía diferentes tipos de paginaciones: ordinales, en números romanos, en paginación electrónica etc.

1. World Health Organization. Leading causes of death and disability worldwide 2000-2019. **2020**; <https://www.who.int/es/news/item/2020>.
2. Woolf SH, Chapman DA, Lee JH. COVID-19 as the leading cause of death in the united states. *JAMA*. **2021**; 325(2): 123-124. DOI:10.1001/jama.2020.24865.
3. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L, Taylor DDH. Excess deaths from COVID-19 and other causes. *JAMA*. **2020**; 324(15): 1562-1564. DOI:10.1001/jama.2020.19545.
4. World health statistics 2020: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. **2020**; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332070>.
5. Drew L. The ethics of brain computer interfaces. *Nature*. **2019**; 571: 19-21. DOI: 10.1038/d41586-019-02214-2.
6. Ferrer M, Iñigo V, Huarte, Juste J, Goiri D, Sogues A, Cerezo M. Revisión sistemática del tratamiento de la espasticidad en el adulto con daño cerebral adquirido. *Rehabilitación*. **2020**; 54 (1): 51-62. DOI:10.1016/j.rh.2019.06.006.
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Bart M. BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, L. Tirschwell DL, and on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. **2018**; 49: 46-99. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
8. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, Towfighi A, Whiteley WN, Zahuranec D. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. **2018**; 49: 111-122. DOI: 10.1161/STR.0000000000000160.

9. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsch EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. **1993**; 24: 35-41. DOI: 10.1161/ 01.STR.24.1.35.
10. Yaghi S, Elkind MSV. Cryptogenic stroke. A diagnostic challenge. *Neurol Clin Pract*. **2014**; 4(5): 386-393. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000086.
11. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, Towfighi A, Whiteley WN, Zahuranec D. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. **2018**; 49: 111-122. DOI: 10.1161/STR. 0000000000000160.
12. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. **2014**; 130: 2071-2104. DOI: 10.1161/ CIR.0000000000000040.
13. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, Tatlisumak T, Paciaroni M, Caso V, Diener HC, Lees KR, VISTA Collaborators. Association of improved outcome in acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol*. **2015**; 22: 1048-1055. DOI: 10.1111/ene.12577.
14. Schwamm LH, Audebert HJ, Amarenco P, Chumbler NR, Frankel MR, George MG, Gorelick PB, Horton KB, Kaste M, Lackland DT, Levine SR, Meyer BC, Meyers PM, Patterson V, Stranne SK, White CJ, on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Epidemiology and Prevention; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association. *Stroke*. **2009**; 40: 2635-2660. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.192361.
15. Aghaebrahim A, Streib C, Rangaraju S, Kenmuir CL, Giurgiutiu DV, Horev A, Saeed Y, Callaway CW, Guyette FX, Martin-Gill C, Pacella C, Ducruet AF, Jankowitz BT, Jovin TG, Jadhav AP. Streamlining door to recanalization processes

- in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg.* **2017**; 9: 340-345. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012324.
16. Stephen JX, Murphy SJX, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine.* **2020**; 48(9): 561-566. DOI: 10.1016/j.mpmed.2020.06.002.
 17. Markus H. Stroke: causes and clinical features. *Stroke.* **2012**; 40: 484-489, DOI:10.1016/j.mpmed.2012.06.005.
 18. Campbell CV, Khatri P. Stroke. *Lancet.* **2020**; 396 (10244): 129-142, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31179-X.
 19. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, du Mesnil de Rochemont R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castaño C, Sapkota BL, Franssen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro Á, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Davalos A, Roos YB, Hill MD, HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA.* **2016**; 316: 1279-1288. DOI: 10.1001/jama.2016.13647.
 20. Barlinn J, Gerber J, Barlinn K, Pallesen LP, Siepmann T, Zerna C, Wojciechowski C, Puetz V, von Kummer R, Reichmann H, Linn J, Bodechtel U. Acute endovascular treatment delivery to ischemic stroke patients transferred within a telestroke network: a retrospective observational study. *Int J Stroke.* **2017**; 12: 502-509. DOI: 10.1177/1747493016681018.
 21. Kassardjian CD, Willems JD; Skrabka K, Nisenbaum R, Barnaby J, Kostyrko P, Selchen D, Saposnik G. In-Patient Code Stroke. A quality improvement strategy to overcome. *Stroke.* **2017**; 48: 2176-218. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017622.
 22. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Temporary emergency guidance to US stroke centers during the COVID-19 pandemic. *Stroke.* **2020**; 51: 1910-1912. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030023.
 23. Mapp A, Goldsack J, Carandang L, Buehler JW, Sonnad S. Emergency codes: a study of hospital attitudes and practices. *Research Gate.* **2015**; 31: 36-47.
 24. Zhelev Z, Walker G, Henschke N, Fridhandler J, Yip S, and Cochrane Stroke Group. Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. 2019. *Cochrane Database Syst Rev.* **2019**; 4: CD011427. DOI 10.1002/14651858.CD011427.pub2.

25. Walker GB, Zhelev Z, Henschke N, Fridhandler J, Yip S. Prehospital Stroke Scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. **2019**; 50: 285-286. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026527.
26. Václavík D, Bar M, Klečka L, Holeš D, Čábal M, Mikulík R. Prehospital stroke scale (FAST PLUS Test) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav*. **2018**; 8: 01087. DOI: 10.1002/brb3.1087.
27. Hastrup S, Damgaard D, Johnsen SP, Andersen G. Prehospital acute stroke severity scale to predict large artery occlusion: Design and comparison with other scales. *Stroke*. **2016**; 47: 1772-1776. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012482.
28. Michel P. Prehospital scales for large vessel occlusion: Closing in on a moving target. *Stroke*. **2017**; 48: 247-249. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015511
29. Crowe RP, J. Myers JB, Fernandez AR, Bourn, McMullan JT. The Cincinnati Prehospital Stroke Scale compared to stroke severity tools for large vessel occlusion stroke prediction, *Prehosp Emerg Care*. **2021**; 25(1): 67-75. DOI 10.1080/10903127.2020.1725198.
30. Bazyar J, Farrokhi M, Salari A, Khankeh HR. The principles of triage in emergencies and disasters: a systematic review. *Prehosp Disaster Med*. **2020**; 35(3): 305-313. DOI: 10.1017/S1049023X20000291.
31. Aroor SS, Singh R, Goldstein LB. BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time) Reducing the proportion of strokes missed using the FAST mnemonic. *Stroke*. **2017**; 48: 479-481. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015169.
32. Rudd M, Buck D, Ford GA, Price CI. A systematic review of stroke recognition instruments in hospital and prehospital settings. *Emerg Med J*. **2016**; 33(11): 818-822. DOI: 10.1136/emered-2015-205197.
33. Schlemm E, Ebinger M, Nolte CH, Endres M, Schlemm L. Optimal transport destination for ischemic stroke patients with unknown vessel status: use of prehospital triage scores. *Stroke*. **2017**; 48: 2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281.
34. Venema E, Lingsma HF, Chalos V, Mulder M, Lahr MMH, van der Lugt A, van Es A, Steyerberg EW, Hunink MGM, Dippel DWJ, Rozemberg B. Personalized prehospital triage in acute ischemic stroke. *Stroke*. **2019**; 50: 313-320. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022562.

35. Brandler ES, Sharma M, Sinert RH, Levine SR. Prehospital stroke scales in urban environments. A systematic review. *Neurology*. **2014**; 82(24): 2241-2249. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000523.
36. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. A Cautionary Tale. *Stroke*. **2017**; 48: 513-519. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015434.
37. Lyden P, Raman R, Liu L, Emr M, Warren M, Marler J. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues. *Stroke*. **2009**; 40: 2507-2511. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532069.
38. Kharitonova T, Mikulik R, Roine RO, Soenne L, Ahmed N, Wahlgren N, and Safe implementation of thrombolysis in stroke (SITS) investigators. Association of early National Institutes of Health Stroke Scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. **2011**; 42: 1638-1643. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.606194.
39. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono ML, Gralla J, Jung S, El-Koussy M, Lüdi R, Yan X, Arnold M, Ozdoba C, Mordasini P, Fischer U. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. **2013**; 44: 1153-1157. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000604.
40. Marsh EB, Lawrence E, Gottesman RF, Llinas RH. The NIH Stroke Scale has limited utility in accurate daily monitoring of neurologic status. *Neurohospitalist*. **2016**; 6: 97-101. DOI: 10.1177/1941874415619964.
41. Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale *Stroke*. **2000**; 31: 858-862. DOI: 10.1161/01.STR.31.4.858.
42. Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis*. **2006**; 22: 389-395. DOI: 10.1159/000094857.
43. Hastrup S, Damgaard D, Johnsen SP, Andersen G. Prehospital acute stroke severity scale to predict large artery occlusion: design and comparison with other scales. *Stroke*. **2016**; 47: 1772-1776. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.01248.
44. Bushnell CD, Johnston DCC, Goldstein LB. Comparison of the NIH Stroke Scale, and the Canadian Neurological Scale. *Stroke*, **2001**; 32: 656-660 DOI: 10.1161/01.STR.32.3.656.

45. Goldstein LB, Chilukuri V. Retrospective assessment of initial stroke severity with the Canadian Neurological Scale. *Stroke*. **1997**; 28: 1181-1184. DOI: 10.1161/01.str.28.6.1181.
46. Stavem K, Lossius M, Rønning OM. Reliability and validity of the Canadian Neurological Scale in retrospective assessment of initial stroke severity. *Cerebrovasc Dis*. **2003**; 16(3): 286-91. DOI: 10.1159/000071129.
47. Banks JL, and Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for stroke clinical trials. A literature review and synthesis. *Stroke*. **2007**; 38: 1091-1096. DOI: 10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6.
48. Sulter, G, Steen C, de Keyser J. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in acute stroke trials. *Stroke*. **1999**; 30: 1538-1541. DOI: 10.1161/01.STR.30.8.1538.
49. NAEMT. PHTLS. Soporte Vital de Trauma Prehospitalario. **2020**; 9ª Edición. Jones and Bartlett Learning. (Traducción de la versión en inglés de 2018).
50. Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, Schwamm LH, Xian Y, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, Cheng EM. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from get with The Guidelines Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. **2013**; 6: 262-269. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000089.
51. Boden-Albala B, Stillman J, Roberts ET, Quarles LW, Glymour MM, Chong J, Moats H, Torrico V, Parides MC. Comparison of acute stroke preparedness strategies to decrease emergency department arrival time in a multiethnic cohort: the Stroke Warning Information and Faster Treatment Study. *Stroke*. **2015**; 46: 1806-1812. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008502.
52. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. **2014**; 311: 1632-1640. DOI: 10.1001/jama.2014.3203.
53. Xian Y, Xu H, Lytle B, Blevins J, Peterson ED, Hernandez AF, Smith EE, Saver JL, Messe SR, Paulsen M, Suter RE, Reeves MJ, Jauch EC, Schwamm LH, Fonarow GC. Use of strategies to improve door- to-needle times with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke in clinical practice: findings from Target: Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. **2017**; 10: 003227. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003227.

54. Tan Tanny SP, Busija L, Liew D, Teo S, Davis SM, Yan B. Cost- effectiveness of thrombolysis within 4.5 hours of acute ischemic stroke: experience from Australian stroke center. *Stroke*. **2013**; 44: 2269-2274. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001295.
55. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Murray GD, Sandercock PA, Toni D, Toyoda K, Wardlaw JM, Whiteley WN, Baigent C, Hacke W, Howard G; on behalf of the Stroke Thrombolysis Trialists’ Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke*. **2016**; 47: 2373-2379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013644.
56. Lanzer, P, Widimský P. Ischemic stroke and ST-segment elevation myocardial infarction: fast-track single-stop approach. *Europ Heart J*. **2015**; 36(35): 2348-2355. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv217.
57. Vagal A, Meganathan K, Kleindorfer DO, Adeoye O, Hornung R, Khatri P. Increasing use of computed tomographic perfusion and computed tomographic angiograms in acute ischemic stroke from 2006 to 2010. *Stroke*. **2014**; 45: 1029-1034. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004332.
58. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. **2007**; 369: 293-298. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2.
59. Hwang DY, Silva GS, Furie KL, Greer DM. Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct. *J Emerg Med*. **2012**; 42: 559-565. DOI: 10.1016/j.jemermed.2011.05.101.
60. Peyrounette M, Davit Y, Quintard M, Lorthois S. Multiscale modelling of blood flow in cerebral microcirculation: Details at capillary scale control accuracy at the level of the cortex. *PLoS ONE*. **2018**; 13(1): 0189474. DOI: 10.1371/journal.pone.0189474.
61. Rebello LC, Bousslama M, Haussen DC, Dehkharghani S, Grossberg JA, Belagaje S, Frankel MR, Nogueira RG. Endovascular treatment for patients with acute stroke who have a large ischemic core and large mismatch imaging profile. *JAMA Neurol*. **2017**; 74(1): 34-40. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.3954.

62. Harvey EC, Li K. Leveraging non-contrast head CT to improve the image quality of cerebral CT perfusion maps. *J Med Imag.* **2020**; 7(6): 063504. DOI: 10.1117/1.JMI.7.6.063504.
63. Mlynash M, Lansberg MG, De Silva DA, Lee J, Christensen S, Straka M. Refining the definition of the malignant profile: insights from the DEFUSE-EPITHET pooled data set. *Stroke.* **2011**; 42: 1270-5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.601609.
64. Ogata T, Christensen S, Nagakane Y, Ma H, Campbell BCV, Churilov L, Lansberg G, Straka M, De Silva DA, Mlynash M, Bammer R, Olivot JM, Desmond PM; Albers GW, Davis SM, Donnan GA, and for the EPITHET and DEFUSE Investigators. EPITHET and DEFUSE Investigators. The effects of alteplase 3 to 6 hours after stroke in the EPITHET-DEFUSE combined dataset: post hoc case-control study. *Stroke.* **2013**; 44(1): 87-93. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.668301.
65. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM; EPITHET Investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.* **2008**; 7: 299-309. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70044-9.
66. Wannamaker R, Buck B, Butcher K. Multimodal CT in acute stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* **2019**; 19: 63. DOI: 10.1007/s11910-019-0978-z.
67. Salottolo KM, Fanale CV, Leonard KA, Frei DF, Bar-Or D. Multimodal imaging does not delay intravenous thrombolytic therapy in acute stroke. *Amer J Neurorad.* **2011**; 32(5): 864-868. DOI: 10.3174/ajnr.A2394.
68. Macha K, Hoelter P, Siedler G, Knott M, Schwab S, Doerfler A, Kallmünzer B, Engelhorn T. Multimodal CT or MRI for IV thrombolysis in ischemic stroke with unknown time of onset. *Neurology.* **2020**; 95(22): 2954-2964. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011059.
69. Campbell BCV, Yassi N, Ma H, Sharma G, Salinas S, Churilov L, Meretoja A, Parsons MW, Desmond PM, Lansberg MG, Donnan GA, Davis SM. Imaging selection in ischemic stroke: Feasibility of automated CT-Perfusion analysis. *Internat J Stroke.* **2014**; 10(1): 51-54. DOI: 10.1111/ijvs.12381.
70. Simonsen CZ, Yoo AJ, Rasmussen M, Sørensen KE, Leslie-Mazwi T, Andersen G, Sørensen LH. Magnetic resonance imaging selection for endovascular stroke

- therapy: workflow in the GOLIATH Trial. *Stroke*. **2018**; 49:1402-1406. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021038.
71. Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, Baumgartner RW, Malferrari G, Seidel G, Kaps M, and for the TCCS Consensus Group. Consensus. Recommendations for Transcranial Color-Coded Duplex Sonography for the Assessment of Intracranial Arteries in Clinical Trials on Acute Stroke. *Stroke*. **2009**; 40: 3238-3244. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.555169.
 72. Antipova D, Eadie L, Macaden AS, Wilson P. Diagnostic value of transcranial ultrasonography for selecting subjects with large vessel occlusion: a systematic review. *Ultrasound J*. **2019**; 11: 29. DOI: 10.1186/s13089-019-0143-6.
 73. Antipova D, Eadie L, Makin S, Shannon H, Wilson P, Macaden A. The use of transcranial ultrasound and clinical assessment to diagnose ischaemic stroke due to large vessel occlusion in remote and rural areas. *PLoS ONE*. **2020**; 15(10): e0239653. DOI: 10.1371/journal.pone.0239653.
 74. Gupta AC, Schaefer PW, Chaudry ZA, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, González RG, Hirsch JA, Yoo AJ. Interobserver Reliability of baseline noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score for intra-arterial stroke treatment selection. *American Journal of Neuroradiology*. **2012**; 33(6): 1046-1049; DOI 10.3174/ajnr.A2942.
 75. Lin L, Bivard A, Parsons MW. Perfusion patterns of ischemic stroke on computed tomography perfusion. *J Stroke*. **2013**; 15: 164-173. DOI: 10.5853/jos.2013.15.3.164.
 76. Campbell BC, Weir L, Desmond PM, Tu HT, Hand PJ, Yan B, Donnan GA, Parsons MW, Davis SM. CT perfusion improves diagnostic accuracy and confidence in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **2013**; 84: 613-618. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303752.
 77. Grand S, Tahon F, Attye A, Lefournier V, Le Bas JF, Krainik A. Perfusion imaging in brain disease. *Diagn Interv Imaging*. **2013**; 94(12): 1241-57. DOI: 10.1016/j.diii.2013.06.009.
 78. Geuskens RR, Borst J, Lucas M, Boers AM, Berkhemer OA, Roos YB, van Walderveen MA, Jenniskens SF, van Zwam WH, Dippel DW, Majoie CB, Marquering HA. MR CLEAN trial investigators (www.mrclean-trial.org). Characteristics of misclassified CT perfusion ischemic core in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. **2015**; 10(11): e0141571. DOI: 10.1371/journal.pone.0141571.

79. Allmendinger AM, Tang ER, Lui YW, Spektor V. Imaging of stroke: Part 1, Perfusion CT--overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls. *Am J Roentgenol.* **2012**; 198(1): 52-62. DOI: 10.2214/AJR.10.7255.
80. d’Esterre CD, Boesen ME, Ahn SH, Pordeli P, Najm M, Minhas P, Davari P, Fainardi E, Rubiera M, Khaw AV, Zini A, Frayne R, Hill MD, Demchuk AM, Sajobi TT, Forket ND, Goyal M, Lee TY, Menon BK. Time-dependent computed tomographic perfusion thresholds for patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* **2015**; 46: 3390-3397. DOI 10.1161/STROKEAHA.115.009250.
81. Bivard A, Levi C, Spratt N, Parsons M. Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra. *Radiology.* **2013**; 267: 543-550. DOI: 10.1148/radiol.12120971.
82. Kamalian S, Kamalian S, Konstas AA, Maas MB, Payabvash S, Pomerantz SR, Schaefer PW, Furie KL, González RG, Lev MH. CT perfusion mean transit time maps optimally distinguish benign oligemia from true “at-risk” ischemic penumbra, but thresholds vary by postprocessing technique. *Am J Neuroradiol.* **2012**; 33: 545-549. DOI: 10.3174/ajnr.A2809.
83. Kudo K, Christensen S, Sasaki M, Østergaard L, Shirato H, Ogasawara K, Wintermark M, Warach S, Stroke Imaging Repository (STIR) Investigators. Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom. *Radiology.* **2013**; 267: 201-211. DOI: 10.1148/radiol.12112618.
84. Ragoschke A, Walter S. DAWN and DEFUSE-3 trials: is time still important? *Radiologe.* **2018**; 58(1): 20-23. DOI: 10.1007/s00117-018-0406-4.
85. Vagal A, Foster LD, Menon B, Livorine A, Shi J, Qazi E, Yeatts Sd, Demchuk Am, Hill MD, Tomsick TA, Goyal M. Multimodal CT imaging: time to treatment and outcomes in the IMS III Trial. *Am J Neuroradiol.* **2016**; 37:1393-1398. DOI: 10.3174/ajnr.A4751.
86. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, Mocco J, Liebeskind DS, Frei D, Demchuk AM. 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J Neurointerv Surg.* **2014**; 6(2): 83-86. DOI: 10.1136/neurintsurg-2013-010665.
87. Berkhemer OA, Jansen IG, Beumer D, Fransen PS, van den Berg LA, Yoo AJ, Lingsma HF, Sprengers ME, Jenniskens SF, Lycklama À Nijeholt GJ, van Walderveen MA, van den Berg R, Bot JC, Beenen LF, Boers AM, Slump CH, Roos YB, van Oostenbrugge RJ, Dippel DW, van der Lugt A, van Zwam WH, Marquering HA, Majoie CB, on behalf of the MR CLEAN Investigators. Collateral

- status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. *Stroke*. **2016**; 47: 768-776. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011788.
88. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, Buck BH, Black SE, Aviv RI. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *Am J Neuroradiol*. **2008**; 29: 1826-1830. DOI: 10.3174/ajnr.A1257.
 89. Krol AL, Dzialowski I, Roy J, Puetz V, Subramaniam S, Coutts SB, Demchuk AM. Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography. *Stroke*. **2007**; 38: 2364-2366. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.482778.
 90. Lima FO, Lev MH, Levy RA, Silva GS, Ebril M, de Camargo EC, Pomerantz S, Singhal AB, Greer DM, Ay H, González RG, Koroshetz WJ, Smith WS, Furie KL. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast- induced nephropathy. *Am J Neuroradiol*. **2010**; 31: 817-821. DOI: 10.3174/ajnr.A1927.
 91. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerixi M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA*. **1995**; 274(13): 1017-1025. DOI:10.1001/jama.1995.03530130023023.
 92. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC, Lewandowski CA, Kwiatkowski TPK. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. **2000**; 55: 1649-1655. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1649.
 93. Toni D, Lorenzano S, Puca E, Prencipe M. The SITS-MOST registry. *Neurol Sci*. **2006**; 27(Suppl 3): S260-2. DOI: 10.1007/s10072-006-0632-9.
 94. Cronin CA. Intravenous tissue plasminogen activator for stroke: a review of the ECASS III results in relation to prior clinical trials. *J Emerg Med*. **2010**; 38(1): 99-105. DOI: 10.1016/j.jemermed.2009.08.004.
 95. Messé SR, Fonarow GC, Smith EE, Kaltenbach L, Olson DM, Kasner SE, Schwamm. Use of tissue-type plasminogen activator before and after publication of the European Cooperative Acute Stroke Study III in get with The Guidelines-Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. **2012**; 5(3): 321-6. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964064.

96. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. **2004**; 363: 768-774. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.
97. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR, on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 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 Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. **2015**; 46: 3020-3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074.
98. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. **2014**; (7): CD000213. DOI: 10.1002/14651858.CD000213.pub3.
99. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. **2012**; 379: 2364-2372. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7.
100. Romano JG, Smith EE, Liang L, Gardener H, Camp S, Shuey L, Cook A, Campo-Bustillo I, Khatri P, Bhatt DL, Fonarow GC, Sacco RL, Schwamm LH. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the get with The Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol*. **2015**; 72: 423-431. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.4354.
101. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW, MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. **2015**; 372: 11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587.

102. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarría VV, Demchuk AM, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffe C, Pandian J, Billot L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J, ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2016**; 374: 2313-2323. DOI: 10.1056/NEJMoa1515510.

103. Pancioli AM, Broderick J, Brott T, Tomsick T, Khoury J, Bean J, del Zoppo G, Kleindorfer D, Woo D, Khatri P, Castaldo J, Frey J, Gebel J Jr, Kasner S, Kidwell C, Kwiatkowski T, Libman R, Mackenzie R, Scott P, Starkman S, Thurman RJ, for the CLEAR Trial Investigators. The combined approach to lysis utilizing eptifibatide and rt-PA in acute ischemic stroke: the CLEAR stroke trial. *Stroke.* **2008**; 39: 3268-3276. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.517656.

104. Adeoye O, Sucharew H, Khoury J, Tomsick T, Khatri P, Palesch Y, Schmit PA, Pancioli AM, Broderick JP, for the CLEAR-ER, IMS III, and ALIAS Part 2 Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator plus eptifibatide versus recombinant tissue-type plasminogen activator alone in acute ischemic stroke: propensity score-matched post hoc analysis. *Stroke.* **2015**; 46: 461-464. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006743.

105. Adeoye O, Sucharew H, Khoury J, Vagal A, Schmit PA, Ewing I, Levine SR, Demel S, Eckerle B, Katz B, Kleindorfer D, Stettler B, Woo D, Khatri P, Broderick JP, Pancioli AM. Combined approach to lysis utilizing eptifibatide and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke-full dose regimen stroke trial. *Stroke.* **2015**; 46: 2529-2533. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010260.

106. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, Ford I, Muir KW. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol.* **2015**; 14: 368-376. DOI: 10.1016/ S1474-4422(15)70017-7.

107. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2012**; 366: 1099-1107. DOI: 10.1056/ NEJMoa1109842.

108. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebich JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Söhngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomized,

- double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* **2009**; 8: 141-150. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70267-9.
109. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W; for the DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke.* **2006**; 37: 1227-1231. DOI: 10.1161/01.STR.0000217403.66996.6d.
110. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S; for the DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke.* **2005**; 36: 66-73. DOI: 10.1161/01.STR.0000149938.08731.2c.
111. Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S, Kaukonen KM, Meretoja A, Tatlisumak T, Kaste M. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke.* **2014**; 45: 486-491. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003180.
112. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz- Flores S, Wijman CA, Rapp KS, Grotta JC, Lyden PD; for the ICTuS-L Investigators. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): Final results. *Stroke.* **2010**; 41: 2265-2270. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592295.
113. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, Pervez M, Barrocas AM, Abdullah A, Oleinik A, Rosand J, Smith EE, Dzik WH, Schwamm LH. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol.* **2010**; 67: 965-969. DOI: 10.1001/archneurol.2010.175.
114. French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care.* **2012**; 17: 107-111. DOI: 10.1007/s12028-012-9681-5.
115. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol.* **2014**; 71: 1181-1185. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1210.
116. Yaghi S, Haggiagi A, Sherzai A, Marshall RS, Agarwal S. Use of recombinant factor VIIa in symptomatic intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis. *Clin Pract.* **2015**; 5(756): 58-59. DOI: 10.4081/cp.2015.756.

117. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, Sands KA, Noorian AR, Blum CA, Chaudhary S, Schwamm LH, Liebeskind DS, Marshall RS, Willey JZ. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: A multicenter retrospective study. *JAMA Neurol.* **2015**; 72: 1451-1457. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2371.

118. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis.* **2012**; 34(2): 106-14. DOI: 10.1159/000339675.

119. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith EE, on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke.* **2016**; 47: 581-641. DOI: 10.1161/STR.0000000000000086.

120. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG, HERMES Collaborators. Endovascular thrombectomy after large vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* **2016**; 387: 1723-1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

121. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* **2015**; 372: 1009-1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792.

122. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison

- MW, Sajobi TT, Hill MD, ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2015**; 372: 1019-1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.
123. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG, DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med.* **2017**; 378(1): 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442.
124. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A, REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2015**; 372: 2296-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780.
125. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, Roy D, Thornton J, Dorado L, Bonafe A, Levy EI, Diener HC, Hernández-Pérez M, Pereira VM, Blasco J, Quesada H, Rempel J, Jahan R, Davis SM, Stouch BC, Mitchell PJ, Jovin TG, Saver JL, Goyal M. Safety and efficacy of solitaire stent thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Stroke.* **2016**; 47: 798-806. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012360.
126. Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD, ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2015**; 372: 1019-1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.
127. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild S, He J, Li C, Chen J, Kelly T. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* **2016**; 11: e0147287. DOI: 10.1371/journal.pone.0147287.
128. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG,

- Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R, SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* **2015**; 372: 2285-2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061.
129. Lemmens R, Hamilton SA, Liebeskind DS, Tomsick TA, Demchuk AM, Nogueira RG, Marks MP, Jahan R, Gralla J, Yoo AJ, Yeatts SD, Palesch YY, Saver JL, Pereira VM, Broderick JP, Albers GW, Lansberg MG, DEFUSE 2, IMS III, STAR, and SWIFT Trialists; DEFUSE 2 IMS III STAR and SWIFT Trialists. Effect of endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion. *Neurology.* **2016**; 86: 762-770. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002399.
130. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser MG, van der Worp HB, Hacke W, DECIMAL, DESTINY, and HAMLET Investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Lancet Neurol.* **2007**; 6: 215-222. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70036-4.
131. Maciel CB, Sheth KN. Malignant MCA stroke: an update on surgical decompression and future directions. *Curr Atheroscler Rep.* **2015**; 17: 40. DOI: 10.1007/s11883-015-0519-4.
132. Yang MH, Lin HY, Fu J, Roodrajeetsing G, Shi SL, Xiao SW. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* **2015**; 13: 230-240. DOI: 10.1016/j.surge.2014.12.002.
133. Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemieniuk R, Bhatnagar N, Chang Y, Fei Y, Zhang Y, McLeod S, Prasad K, Guyatt G. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open.* **2016**; 6: e014390. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014390.
134. Sundseth J, Sundseth A, Jacobsen EA, Pripp AH, Sorteberg W, Altmann M, Lindegaard KF, Berg-Johnsen J, Thommessen B. Predictors of early in-hospital death after decompressive craniectomy in swollen middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir (Wien).* **2017**; 159: 301-306. DOI: 10.1007/s00701-016-3049-0.
135. Suyama K, Horie N, Hayashi K, Nagata I. Nationwide survey of decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in Japan. *World Neurosurg.* **2014**; 82: 1158-1163. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.07.015.
136. Yu JW, Choi JH, Kim DH, Cha JK, Huh JT. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than

- 70 years old. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* **2012**; 14: 65-74. DOI: 10.7461/jcen.2012.14.2.65.
137. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, Gondan M, Schiller P, Limprecht R, Luntz S, Schneider H, Pinzer T, Hobohm C, Meixensberger J, Hacke W; DESTINY II Investigators. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* **2014**; 370: 1091-1100. DOI: 10.1056/NEJMoa1311367.
138. Zhao J, Su YY, Zhang Y, Zhang YZ, Zhao R, Wang L, Gao R, Chen W, Gao D. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocrit Care.* **2012**; 17: 161-171. DOI: 10.1007/s12028-012-9703-3.
139. Southerland AM, Park MS, Switzer JA. Thinking Outside the Mothership. Taking the interventional stroke team on the road. 2020. *Stroke.* **2020**; 51: 3476-3478. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032633.
140. Holodinsky JK, Williamson TS, Kamal N, Maynak D, Hill MD, Goyal M. Drip and Ship versus direct to comprehensive stroke center. Conditional probability modeling. *Stroke.* **2017**; 48: 233-238. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.014306.
141. Southerland AM, Johnston KC, Molina CA, Selim MH, Kamal N, Goyal M. Suspected large vessel occlusion: should emergency medical services transport to the nearest primary stroke center or bypass to a comprehensive stroke center with endovascular capabilities? *Stroke.* **2016**; 47: 1965-1967. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011149.
142. Adeoye O, Nyström KV, Yavagal DR, Luciano J, Nogueira RG, Zorowitz RD, Khalessi AA, Bushnell C, Barsan WG, Panagos P, Alberts MJ, Tiner Ac, Schwamm LH, Jauch EC. Recommendations for the establishment of stroke systems of care: a 2019 update. *Stroke.* **2019**; 50: e187-e210. DOI: 10.1161/STR.000000000000173.
143. Saver JL. Time is brain quantified. *Stroke.* **2006**; 37: 263-266. DOI: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
144. Bang OY, Goyal M, Liebeskind S. Collateral circulation in ischemic stroke. Assessment tools and therapeutic strategies. *Stroke.* **2015**; 46: 3302-3309. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010508.
145. Hwang YH, Kang DH, Kim YW, Kim YS, Park SP, Liebeskind DS. Impact of time-to-reperfusion on outcome in patients with poor collaterals. *AJNR Am J Neuroradiol.* **2015**; 36: 495-500. DOI: 10.3174/ajnr.A4151.

146. Lee KY, Latour LL, Luby M, Hsia AW, Merino JG, Warach S. Distal hyperintense vessels on FLAIR: an MRI marker for collateral circulation in acute stroke? *Neurology*. **2009**; 72: 1134-1139. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345360.80382.69.
147. Zaharchuk G. Arterial spin label imaging of acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Neuroimaging Clin N Am*. **2011**; 21: 285-301, DOI: 10.1016/j.nic.2011.01.003.
148. Chng SM, Petersen ET, Zimine I, Sitoh YY, Lim CC, Golay X. Territorial arterial spin labeling in the assessment of collateral circulation: comparison with digital subtraction angiography. *Stroke*. **2008**; 39: 3248-3254. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.520593.
149. Robson PM, Dai W, Shankaranarayanan A, Rofsky NM, Alsop DC. Time-resolved vessel-selective digital subtraction MR angiography of the cerebral vasculature with arterial spin labeling. *Radiology*. **2010**; 257: 507-515. DOI: 10.1148/radiol.092333.
150. Olavarría VV, Arima H, Anderson CS, Brunser AM, Muñoz-Venturelli P, Heritier S, Lavados PM. Head position and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. **2014**; 37: 401-408. DOI: 10.1159/000362533.
151. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JI, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liy Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Phil D, Cowling BJ, Yang B, Leung MD, Feng Z. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. **2020**; 382: 1199-1207 DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
152. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. **2020**; 77: 683. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
153. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, Henninger N, Trivedi T, Lillemoe K, Alam S, Sanger M, Kim S, Scher E, Dehkharghani S, Wachs M, Tanweer O, Volpicelli F, Bosworth B, Lord A, Frontera J. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke*. **2020**; 51: 2002-11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.

154. Tiwari A, Berekashvili K, Vulkanov V, Agarwal S, Khaneja A, Turkel-Parella D, Liff J, Farkas J, Nandakumar T, Zhou Ting, Frontera J, Kahn DE, Kim S, Humbert KA, Sanger MD, Yaghi S, Lord A, Arcot K, Dmytriw AA. Etiologic subtypes of ischemic stroke in SARS-CoV-2 patients in a cohort of New York City hospitals. *Front Neurol.* **2020**; 11:1004. DOI:10.3389/fneur.2020.01004.
155. Rudilosso S, Laredo C, Vera V, Vargas M, Renú A, Llull L, Obach V, Amaro S, Urta X, Torres F, Jiménez-Fàbrega FX, Chamorro A. Acute stroke care is at risk in the era of COVID-19: Experience at a comprehensive stroke center in Barcelona. *Stroke.* **2020**; 51:1991-5. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.030329.
156. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, Humphries F, Jäger HR, Losseff NA, Perry RJ, Shah S, Simister RJ, Turner D, Arvind Chandratheva A, Werring DJ. Characteristics of ischemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2020**; 91: 889-91. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323586.
157. Kihira S, Schefflein J, Mahmoudi K, Rigney B, Delman BN, Mocco J, Doshi A, Belani P. Association of coronavirus disease (COVID-19) with large vessel occlusion strokes: A case-control study. *AJR Am J Roentgenol* **2020**; 1-6. DOI: 10.2214/AJR.20.23847.
158. Sharma M, Lioutas VA, Madsen T, Clark J, O'Sullivan J, Elkind MSV, Willey JZ, Marshall RS, Selim MH, Greer D, Tirschwell DL, Burton T, Boehme A, Aparicio HJ. Decline in stroke alerts and hospitalizations during the COVID-19 pandemic. *Stroke Vasc Neurol.* **2020**; 5(4): 403-405. DOI: 10.1136/svn-2020-000441.
159. Zhao J, Li H, Kung D, Fisher M, Shen Y, Liu R. Impact of the COVID-19 Epidemic on stroke care and potential solutions. *Stroke.* **2020**; 51(7): 1996-2001. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030225. Epub 2020.
160. Aguiar de Sousa D, Sandset EC, Elkind MSV. The curious case of the missing strokes during the COVID-19 Pandemic. *Stroke*; **2020**; 51(7): 1921-1923. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030792.
161. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl. Stroke Res.* **2020**; 11: 322-325. DOI: 10.1007/s12975-020-00818-9.
162. Altschul DJ, Esenwa C, Haranhalli N, Unda SR, de La Garza Ramos R, Dardick J, Fernandez-Torres J, Toma A, Labovitz D, Cheng N, Lee SK, Brook A, Zampolin R. Predictors of mortality for patients with COVID-19 and large vessel occlusion. *Interv Neuroradiol.* **2020**; 26(5): 623-628. DOI: 10.1177/1591019920954603.

163. Bekelis K, Missios S, Ahmad J, Labropoulos N, Schirmer CM, Calnan DR, Skinner J, MacKenzie TA. Ischemic stroke occurs less frequently in patients with COVID-19: A multicenter cross-sectional study. *Stroke*. **2020**; 51(12): 3570-3576. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031217.
164. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. **2020**; 50: 54-67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
165. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. **2020**; 2(7): e437-e445. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
166. Koupenova M. Potential role of platelets in COVID-19: implications for thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. **2020**; 4: 737-40. DOI: 10.1002/rth2.12397.
167. Sweid A, Hammoud B, Weinberg JH, Mazen Oneissi M, Raz E, Shapiro M, DePrince M, Tjoumakaris S, Gooch MR, Herial NA, Zarzour H, Romo V, Rosenwasser RH, Jabbour P. Letter: Thrombotic Neurovascular Disease in COVID-19 Patients. *Neurosurgery*. **2020**; 87 (3): E400–E406, DOI: 10.1093/neuros/nyaa254.
168. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. **2020**; 382(20): e60. DOI: 10.1056/NEJMc2009787.
169. Belani P, Schefflein J, Kihira S, Rigney B, Delman BN, Mahmoudi K, Mocco J, Majidi S, Yeckley J, Aggarwal A, Lefton D, Doshi AH. COVID-19 Is an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. **2020**; 41(8): 1361-1364. DOI: 10.3174/ajnr.A6650.
170. Katz JM, Libman RB, Wang JJ, Sanelli P, Filippi CG, Gribko M, Pacia SV, Kuzniecky RI, Najjar S, Azhar S. Cerebrovascular complications of COVID-19. *Stroke*. **2020**; 51(9): e227-e231. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031265.
171. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, Calleja P, Ostos F, González-Ortega G, Fuentes B, Alonso de Leciana M, Díez-Tejedor E, García-Madrona S, Masjuan J, DeFelipe A, Turc G, Gonçalves B, Domingo V, Dan GA, Vezeteu R, Christensen H, Christensen LM, Meden P, Hajdarevic L, Rodriguez-Lopez A, Díaz-Otero F, García-Pastor A, Gil-Nuñez A, Maslias E, Strambo D, Werring DJ, Chandratheva A, Benjamin L, Simister R, Perry R, Beyrouti R, Jabbour P, Sweid A, Tjoumakaris S, Cuadrado-Godia E, Campello AR, Roquer J,

- Moreira T, Mazya MV, Bandini F, Matz K, Iversen HK, González-Duarte A, Tiu C, Ferrari J, Vosko MR, Salzer HJF, Lamprecht B, Dünser MW, Cereda CW, Quintero ABC, Korompoki E, Soriano-Navarro E, Soto-Ramírez LE, Castañeda-Méndez PF, Bay-Sansores D, Arauz A, Cano-Nigenda V, Kristoffersen ES, Tiainen M, Strbian D, Putaala J, Lip GYH. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. **2020**; 51(9): e254-e258. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031208.
172. Hall MA. Correlation-based feature selection for machine learning. Ph.D diss. Dept. of Computer Science, **1998**; Waikato University.
173. Chawla NV, Bowyer K, Hall LO, Keblemeyer WP. SMOTE: synthetic minority over sampling technique. *J. Artif Intell Res.* **2002**; 202(16): 321-357.
174. Quinlan JR. C4.5: Programs for machine learning. morgan kaufmann. **1993**; San Mateo, CA., USA.
175. Breiman L. Bagging predictors. *Machine Learning*. **1996**; 24(2): 123-140. DOI: 10.1007/BF00058655.
176. Freund Y, Schapire RE. Experiments with a new boosting algorithm. *Proceedings 13th International Conference on Machine Learning*. **1996**; 148-156.
177. Ho TK. The random subspace method for constructing decision forest. *IEEE Transactions Pattern Analysis and Machine Intelligence*. **1998**; 20 (8): 832-844.
178. Agrawal R, Srikant R. Fast Algorithms for mining association rules in large databases. *Proc. of 20th Int. Conference on Very Large Databases*. Santiago de Chile. **1994**; 487-489.
179. LeCun Y, Boser B, Denker JS, Henderson, D, Howard, RE, Hubbard W, Jackel, LD. Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. *Neural Comput.* **1989**; 1(4): 541-551.
180. Hochreiter S, Schmidhuber J. Long short-term memory. *Neural Comput.* **1997**; 9(8): 1735-1780.
181. Dang C, Moreno-García MN, De la Prieta F. Sentiment analysis based on deep learning: A comparative study. *Electronics*. **2020**; 9(3): 483-512. DOI: 10.3390/electronics9030483.
182. Liu B, Hsu W, Ma Y. Integrating Classification and association rule mining. *Proc. of Fourth International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. **1998**; 80-86.

183. Stanfield LM. Clinical decision making in triage: an integrative review. *J Emerg Nurs.* **2015**; 41(5): 396-403. DOI: 10.1016/j.jen.2015.02.003.
184. Gargano JW, Wehner S, Reeves MJ. Presenting symptoms and onset-to-arrival time in patients with acute stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cereb Dis.* **2011**; 20(6): 494-502. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.022.
185. Václavík D, Bar M, Klečka L, Holeš D, Čábal M, Mikulík R. Prehospital stroke scale (FAST PLUS Test) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav.* **2018**; 8(9): e01087. DOI:10.1002/brb3.1087.
186. Hastrup S, Damgaard D, Johnsen SP, Andersen G. Prehospital acute stroke severity scale to predict large artery occlusion: Design and comparison with other scales. *Stroke.* **2016**; 47: 1772-1776. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012482.
187. Katz BS, McMullan JT, Sucharew H, Adeoye O, Broderick JP. Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati prehospital stroke severity scale. *Stroke.* **2015**; 46, DOI: 1508–1512.10.1161/STROKEAHA.115.00880.
188. Hodgson CS. FAST or not to FAST? *Stroke.* **2007**; 38: 2631-2632. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488809.
189. McMullan JT, Katz B, Broderick J, Schmit P, Sucharew H, Adeoye O. Prospective prehospital evaluation of the Cincinnati stroke triage assessment tool. *Prehosp Emerg Care.* **2017** 21: 481-488. DOI: 10.1080/10903127.2016.1274349.
190. Leung LY, Caplan LR. Factors associated with delay in presentation to the hospital for young adults with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* **2016**; 42(1-2): 10-4. DOI: 10.1159/000443242.
191. Kuruvilla A, Bhattacharya P, Rajamani K, Chaturvedi S. Factors associated with misdiagnosis of acute stroke in young adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* **2011**; 20: 523-527. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.03.005.
192. Huggins HE, Brady M, Emma JP, Thaler DE, Leung LY. Differences in presenting symptoms of acute stroke among young and older adults. *J Stroke Cereb Dis.* **2020**; 29(8): 104871 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104871.
193. Kleindorfer DO, Miller R, Moomaw CJ, Alwell K, Borderick JP, Khoury J, Wood D, Flaherty ML, Zakaria T, Kissela BM. Designing a message for public education regarding stroke. Does FAST capture enough stroke. *Stroke.* **2007**; 38: 2864-2868. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.484329.

194. Delmas, P, Fiorentino A, Antonini M, Vuilleumier S, Stotzer G, Kollbrunner A, Jaccard D, Hulas J, Rutschmann O, Simon J, Hugli O, Keranflec’h CG, Pasquier J. Effects of environmental distractors on nurse emergency triage accuracy: a pilot study protocol. *Pilot Feasibility Study*. **2020**; 6: 171. DOI: 10.1186/s40814-020-00717-8.
195. Chen SS, Chen JC, Ng CJ, Chen PL, Lee PH, Chang WY. Factors that influence the accuracy of triage nurses' judgement in emergency departments. *Emerg Med J*. **2010**; 27(6): 451-455. DOI: 10.1136/emj.2008.059311.
196. Martin A, Davidson CL, Panik A, Buckenmyer C, Delpais P, Ortiz M. An examination of ESI triage scoring accuracy in relationship to ED nursing attitudes and experience. *J Emerg Nurs*. **2014**; 40(5): 461-468. DOI: 10.1016/j.jen.2013.09.009.
197. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, Towfighi A, Whiteley WN, Zahuranec D. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. **2018**; 49: 111-122. DOI: 10.1161/STR.000000000000160.
198. Reay G, MacDonald LS, Then KL, Hall M, Rankin JA. Triage emergency nurse decision-making: Incidental findings from a focus group study. *Int Emerg*. **2020**; 48: 100791. DOI: 10.1016/j.ienj.2019.100791.
199. Brosinski CM, Riddell AJ, Valdez S. Improving triage accuracy: a staff development approach. *Clin Nurse Spec*. **2017**; 31(3): 145-148. DOI: 10.1097/NUR.000000000000291.
200. Martin A, Davidson CL, Panik A, Buckenmyer C, Delpais P, Ortiz M. An examination of ESI triage scoring accuracy in relationship to ED nursing attitudes and experience. *J Emerg Nurs*. **2014**; 40(5): 461-468. DOI: 10.1016/j.jen.2013.09.009.
201. Wolf LA, Delao AM, Perhats C, Moon MD, Zavotsky KE. Triageing the Emergency Department, Not the Patient: United States Emergency Nurses’ Experience of the Triage Process. *J Emerg Nurs*. **2018**; 44(3): 258-66. DOI: 10.1016/j.jen.2017.06.010.

202. Bazyar J, Farrokhi M, Salari A, Khankeh HR. The principles of triage in emergencies and disasters: a systematic review. *Prehosp Disaster Med.* **2020**; 35(3): 305-313. DOI: 10.1017/S1049023X20000291.
203. Funderburke P. Exploring best practice for triage. *J Emerg Nurs.* **2008**; 34(2): 180-182. DOI: 10.1016/j.jen.2007.11.013.
204. Haghhigh S, Ashrafizadeh H, Mojaddami F, Kord B. A survey on knowledge level of the nurses about hospital Triage. *J Nurs Educ.* **2017**; 5 (6): 46-52. DOI: 10.21859/jne-05067.
205. Magnusson C, Herlitz J, Axelsson C. Pre-hospital triage performance and emergency medical services nurse's field assessment in an unselected patient population attended to by the emergency medical services: a prospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* **2020**; 28(1): 81. DOI: 10.1186/s13049-020-00766-1.
206. Reisi Z, Saberipour B, Adienh M, Hemmatipour A, Shahvali EA. The level of awareness of the emergency department nurses of the triage principles in teaching hospitals. *J of Nurs Mid Sci.* **2018**; 5(1): 32-37. DOI: 10.4103/JNMS. JNMS_5_18.
207. Berglund A, Schenck-Gustafsson K, von Euler M. Sex differences in the presentation of stroke. *Maturitas.* **2017**; 99: 47-50. DOI: 10.1016/j.maturitas. 2017.02.007.
208. Jerath NU, Reddy C, Freeman WD, Jerath AU, Brown RD. Gender differences in presenting signs and symptoms of acute ischemic stroke: a population-based study. *Gen Med.* **2011**; 8(5): 312-9. DOI: 10.1016/j.genm.2011.08.001.
209. Roy-O'Reilly M, McCullough LD, Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology.* **2018**; 159(8): 3120-3131. DOI: 10.1210/en.2018-00465.
210. Bots SH, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Glob Health.* **2017**; 2(2): e000298. DOI: 10.1136/bmjgh-2017-000298
211. Phan HT, Reeves MJ, Blizzard CL, Thrift AG, Cadilhac DA, Sturm J, Otahal P, Rothwell P, Bejot Y, Cabral NL, Appelros P, Kõrv J, Vibo R, Minelli C, Gall SL. Sex Differences in Severity of Stroke in the INSTRUCT Study: a Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Am Heart Assoc.* **2019**; 8(1): e010235. DOI: 10.1161/JAHA.118.010235.

212. Jiang M, Ma C, Li H, Shen H, Li X, Sun Q, Chen G. Sex Dimorphisms in Ischemic Stroke: From Experimental Studies to Clinic. *Front Neurol.* **2020**; 19(11): 504. DOI: 10.3389/fneur.2020.00504.
213. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* **2009**; 40: 1082-1090. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540781.
214. Boehme AK, Siegler JE, Mullen MT, Albright KC, Lyerly MJ, Monlezun DJ, Jones EM, Tanner R, Gonzales NR, Beasley TM, Grotta JC, Savitz SI, Martin-Schild S. Racial and gender differences in stroke severity, outcomes, and treatment in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* **2014**; 23: e255-e261. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.003.
215. Synhaeve NE, Arntz RM, van Alebeek ME, van Pamelén J, Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schoonderwaldt HC, de Kort PL, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Women have a poorer very long-term functional outcome after stroke among adults aged 18-50 years: the FUTURE study. *J Neurol.* **2016**; 263: 1099-1105. DOI: 10.1007/s00415-016-8042-2.
216. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men. *J Am Heart Assoc.* **2015**; 4: e001967. DOI: 10.1161/JAHA.115.001967.
217. Bushnell C, Howard VJ, Lisabeth L, Caso V, Gall S, Kleindorfer D, Chaturvedi S, Madsen TE, Demel SL, Lee SJ, Reeves M. Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* **2018**; 17(7): 641-650. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30201-1.
218. Bruce SS, Merkler AE, Bassi M, Chen ML, Salehi Omran S, Navi BB, Kamel H. Differences in diagnostic evaluation in women and men after acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc.* **2020**; 9(5): e015625. DOI: 10.1161/JAHA.119.015625.
219. Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ, Thrift AG, Cadilhac DA, Sturm J, Heeley E, Otahal P, Vemmos K, Anderson C, Parmar P, Krishnamurthi R, Barker-Collo S, Feigin V, Bejot Y, Cabral NL, Carolei A, Sacco S, Chausson N, Olindo S, Rothwell P, Silva C, Correia M, Magalhaes R, Appelros P, Korv J, Vibo R, Minelli C, Gall SL. Factors contributing to sex differences in functional outcomes and participation after stroke. *Neurology.* **2018**; 90: 1945-1953. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005602.
220. Bushnell CD, Chaturvedi S, Gage KR, Herson PS, Hurn PD, Jimenez MC, Kittner SJ, Madsen TE, McCullough LD, McDermott M, Reeves MJ, Rundek T. Sex

- differences in stroke: challenges and opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab.* **2018**; 38: 2179-2191. DOI: 10.1177/0271678X18793324.
221. Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *Eur Cardiol.* **2019**; 14(2):111-115. DOI: 10.15420/ecr.2019.11.1.
222. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res.* **2017**; 120: 439-48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
223. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* **2010**; 376 (9735): 112-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
224. Khatib R, Arevalo YA, Berendsen MA, Prabhakaran S, Huffman MD. Presentation, evaluation, management, and outcomes of acute stroke in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* **2018**; 51(1-2): 104-112. DOI: 10.1159/000491442.
225. Anker D, Santos-Eggimann B, Santschi V, Del Giovane C, Wolfson C, Streit S, Rodondi N, Chiolerio A. Screening and treatment of hypertension in older adults: less is more? *Public Health Rev.* **2018**; 39: 26. DOI: 10.1186/s40985-018-0101-z.
226. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM; SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* **2016**; 315(24): 2673-82. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.
227. Bangalore S, Toklu B, Gianos E, Schwartzbard A, Weintraub H, Ogedegbe G, Messerli FH. Optimal systolic blood pressure target after SPRINT: insights from a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* **2017**; 130: 707-19. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.01.004.
228. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, He H, Chen J, Whelton PK, He J. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* **2017**; 2:775-81. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.1421.

229. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets. *Ann Intern Med.* **2017**; 166:430-7. DOI: 10.7326/M16-1785.
230. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hyperten.* **2018**; 36:1953-2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
231. Donnan GA, Davis SM. Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol.* **2002**; 1: 417-25. DOI: 10.1016/S1474-4422(02)00189-8.
232. Huang Y, Sharma VK, Robinson T, Lindley RI, Chen X, Kim JS, Lavados P, Olavarría V, Arima H, Fuentes S, Nguyen HT, Lee TH, Parsons MW, Levi C, Demchuk AM, Bath PM, Broderick JP, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Pandian J, Ricci S, Stapf C, Woodward M, Wang J, Chalmers J, Anderson CS; ENCHANTED investigators. Rationale, design, and progress of the ENhanced Control of Hypertension AND Thrombolysis stroke stuDy (ENCHANTED) trial. *Int J Stroke.* **2015**; 10: 778-88. DOI: 10.1111/ijvs.12486.
233. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary. *Circulation.* **2018**; 138: 426-83. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000597.
234. Callaly E, Ni Chroinin D, Hannon N, Marnane M, Akijian L, Sheehan O, Merwick A, Hayden D, Horgan G, Duggan J, Murphy S, O'Rourke K, Dolan E, Williams D, Kyne L, Kelly PJ. Rates, predictors, and outcomes of early and late recurrence after stroke: the north Dublin population stroke study. *Stroke.* **2016**; 47: 244-6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011248.
235. Correia M, Donnan GA, Ferro JM, Gongora-Rivera F, Heide W, Hennerici MG, Kelly PJ, Král M, Lin HF, Molina C, Park JM, Purroy F, Rothwell PM, Segura T, Školoudík D, Steg PG, Touboul PJ, Uchiyama S, Vicaut É, Wang Y, Wong LKS, TIAregistry.org Investigators. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2018**; 378(23): 2182-2190. DOI: 10.1056/NEJMoa1802712.

236. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. **2014**; 45: 2160-36. DOI: 10.1161/STR.000000000000024.
237. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, Nederkoorn PJ, de Haan R, Roos YB, Kruijff ND. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. **2018**; 7: CD007858. DOI: 10.1002/14651858.CD007858.pub2.
238. Weiss J, Freeman M, Low A, Fu R, Kerfoot A, Paynter R, Motu'apuaka M, Kondo K, Kansagara D. Benefits and harms of intensive blood pressure treatment in adults aged 60 years or older: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. **2017**; 166: 419-29. DOI: 10.7326/M16-1754.
239. Messerli FH, Bangalore S. Blood pressure and stroke: findings from recent trials. *J Am Coll Cardiol*. **2011**; 57: 114-5. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.054.
240. Kong X, Huang X, Zhao M, Xu B, Xu R, Song Y, Yu Y, Yang W, Zhang J, Liu L, Zhang Y, Tang G, Wang B, Hou FF, Li P, Cheng X, Zhao S, Wang X, Qin X, Li J, Huo Y. Platelet count affects efficacy of folic acid in preventing first stroke. *J Am Coll Cardiol*. **2018**; 71: 2136-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.072.
241. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2013. *Lancet Neurol*. **2016**; 15: 913-24. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.
242. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, Arnett DK, Fonarow GC, Ho PM, Lauer MS, Masoudi FA, Robertson RM, Roger V, Schwamm LH, Sorlie P, Yancy CW, Rosamond WD; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. **2010**; 121: 586-613. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.

243. Karnad A, Pannelay A, Boshnakova A, Lovell AD, Cook RG. Stroke prevention in Europe: how are 11 European countries progressing toward the European Society of Cardiology (ESC) recommendations? *Risk Manag Healthc Policy*. **2018**; 11: 117-25. DOI: 10.2147/RMHP.S163439.
244. Machline-Carrion MJ, Santucci EV, Damiani LP, Bahit C, Málaga G, Pontes-Neto OM, Martins SCO, Zétola VF, Normilio-Silva K, de Freitas GR, Gorgulho A, De Salles A, da Silva BGP, Santos JY, de Andrade Jesuino I, Bueno PRT, Cavalcanti AB, Guimarães HP, Xian Y, Bettger JP, Lopes RD, Peterson ED, Berwanger O. An international cluster-randomized quality improvement trial to increase the adherence to evidence-based therapies for acute ischemic stroke and transient ischemic attack patients: Rationale and design of the BRIDGE STROKE trial. *Am Heart J*. **2019**; 207: 49-57. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.09.009.
245. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, He W, Xian Y, Ciobanu AO, Kamath DY, Fox KA, Rao MP, Pokorney SD, Berwanger O, Tajer C, de Barros E Silva PGM, Roettig ML, Huo Y, Granger CB, IMPACT-AF investigators. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet*. **2017**; 390: 1737-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32165-7.
246. Pandian JD, Gall SL, Kate MP, Silva GS, Akinyemi RO, Ovbiagele BI, Lavados PM, Gandhi DBC, Thrift AG. Prevention of stroke: a global perspective. *Lancet*. **2018**; 392: 1269-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31269-8.
247. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: Epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci*. **2016**; 351(4): 380-6. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.01.011.
248. Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World J Diabetes*. **2017**; 15,8(6): 235-248. DOI: 10.4239/wjd.v8.i6.235.
249. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Unwin N, Wild SH, Williams R. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diab Res Clin Prac*. **2020**; 162: 108086. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108086
250. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke: The Honolulu heart program. *JAMA*. **1987**; 257(7): 952. DOI: 10.1001/jama.1987.03390070069025.

251. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH, MD. A Prospective Study of Maturity-Onset Diabetes Mellitus and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke in Women. *Arch Intern Med.* **1991**; 151(6): 1141-1147. DOI: 10.1001/archinte.1991.00400060077013.
252. Vaidya V, Gangan N, Sheehan J. Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research.* **2015**; 15 (3): 487-497. DOI: 10.1586/14737167.2015.1024661.
253. Hernandez L, Leutwyler H, Cataldo J, Kanaya A, Swislocki A, Chesla C. The lived experience of older adults with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetes-Related Distress. *J Gerontol Nurs.* **2020**; 46(3): 37-44. DOI: 10.3928/00989134-20200129-05.
254. Hackam DG, Hegele RA. Cholesterol Lowering and Prevention of Stroke. An Overview. *Stroke.* **2019**; 50: 537-541 DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023167
255. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* **2007**; 370(9602): 1829-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4.
256. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke.* **2009**; 40: 382-388. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529537.
257. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology.* **2004**; 63: 1868-1875. DOI: 10.1212/01.wnl.0000144282.42222.da
258. Amarenco P, Labreuche J, Elbaz A, Touboul PJ, Driss F, Jaillard A, Bruckert E; GENIC Investigators. Blood lipids in brain infarction subtypes. *Cerebrovasc Dis.* **2006**; 22: 101-108. DOI: 10.1159/000093237.
259. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: The Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA.* **2001**; 285: 2729-2735. DOI: 10.1001/jama.285.21.2729.

260. Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus HS, Melander O, Orho-Melander M; Stroke Genetics Network (SiGN). Role of blood lipids in the development of ischemic stroke and its subtypes: a Mendelian randomization study. *Stroke*. **2018**; 49: 820-827. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019653.
261. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillese H, Zivin JA, Welch KM, SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. **2008**; 70(24 Pt 2): 2364-70. DOI: 10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77.
262. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. **2012**; 8: 415–427. DOI: 10.2147/VHRM.S33664.
263. Kodani E, Akao M Atrial fibrillation and stroke prevention: state of the art-epidemiology and pathophysiology: new risk factors, concepts and controversies, *European Heart Journal Supplements*. **2020**; 22 (S0): 01-013, DOI: 10.1093/eurheartj/suaa176.
264. Li YG, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation: State of the art. *Int J Cardiol*. **2019**; 15; 287: 201-209. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.057.
265. Katsanos AH, Kamel H, Healey JS, Hart RG. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Looking Forward. *Circulation*. **2020**; 142: 238. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049768.
266. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. **2007**; 146: 857-867. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
267. Lip GY. Withdrawn as duplicate: The CHA₂DS₂-VASc score for stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation: a brief history. *European Heart Journal*. **2015**; 36(42): 2880-2885. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv431.
268. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke time for a new model. *Stroke*. **2016**; 47: 895-900. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.
269. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. **2014**; 129: 837-847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.

270. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res.* **2014**; 114: 1483-1499. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
271. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* **1965**; 58: 295-300. PMID: 14283879.
272. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O’Leary DH, Price TR. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke.* **1996**; 27: 1479-1486. DOI: 10.1161/01.str.27.9.1479.
273. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH, ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* **2012**; 366: 120-129. DOI: 10.1056/NEJMoa1105575.
274. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* **2014**; 114: 1500-1515. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.
275. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* **2001**; 104: 2886-2891. DOI: 10.1161/hc4901.101760.
276. González ME, Klein FR, Riccio PM, Cassará FP, Muñoz F, Racosta JM, Roberts ES, Sposato LA. Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke: evidence supporting the neurogenic hypothesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* **2013**; 22: e486-e491. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.015.
277. Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K, Wilcox JN, Dudley SC Jr, Harrison DG, Langberg JJ. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation.* **2002**; 106: 2854-2858. DOI: 10.1161/01.cir.0000039327.11661.16.
278. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* **1997**; 96: 1180-1184. DOI: 10.1161/01.cir.96.4.1180.
279. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation.* **1994**; 89: 724-730. DOI: 10.1161/01.cir.89.2.724.

280. Warraich HJ, Gandhavadi M, Manning WJ. Mechanical discordance of the left atrium and appendage: a novel mechanism of stroke in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke*. **2014**; 45: 1481-1484. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004800.
281. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. **2015**; 66: 232-241. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.018.
282. Kamel H, Elkind MS, Bhave PD, Navi BB, Okin PM, Iadecola C, Devereux RB, Fink ME. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. **2013**; 44: 1550–1554. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001118.
283. Kamel H, O’Neal WT, Okin PM, Loehr LR, Alonso A, Soliman EZ. Electrocardiographic left atrial abnormality and stroke subtype in the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Neurol*. **2015**; 78: 670-678. DOI: 10.1002/ana.24482.
284. Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, Kronmal RA, Longstreth WT Jr, Nazarian S, Okin PM. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. **2014**; 45: 2786-2788. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006364.
285. Kamel H, Hunter M, Moon YP, Yaghi S, Cheung K, Di Tullio MR, Okin PM, Sacco RL, Soliman EZ, Elkind MS. Electrocardiographic left atrial abnormality and risk of stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke*. **2015**; 46: 3208-3212. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009989.
286. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, Homma S, Kamel H, Sacco RL, Elkind MS. Left atrial enlargement and stroke recurrence: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. **2015**; 46: 1488-1493. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008711.
287. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke*. **1999**; 30: 2019-2024. DOI: 10.1161/01.str.30.10.2019.
288. Mitchell AB, Cole JW, McArdle PF, Cheng YC, Ryan KA, Sparks MJ, Mitchell BD, Kittner SJ. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. **2015**; 46(6): 1690-2. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008940.

289. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA*. **2014**; 311: 806-814. DOI: 10.1001/jama.2014.732.
290. George MG, Tong X, Kuklina EV, Labarthe DR. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008. *Ann Neurol*. **2011**; 70: 713-721. DOI: 10.1002/ana.22539.
291. Hamedani AG, Cole JW, Cheng Y, Sparks MJ, O'Connell JR, Stine OC, Wozniak MA, Stern BJ, Mitchell BD, Kittner SJ. Factor V Leiden and ischemic stroke risk: The Genetics of Early Onset Stroke (GEOS) study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. **2013**; 22: 419-23. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.007.
292. Wang TJ, Parise H, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasani RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. **2004**; 292: 2471-2477. DOI: 10.1001/jama.292.20.2471.
293. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. **2011**; 121: 2111-2117. DOI: 10.1172/JCI57132.
294. Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther*. **2010**; 87(4): 407-16. DOI: 10.1038/clpt.2009.311.
295. Bamba V, Rader DJ. Obesity and atherogenic dyslipidemia. *Gastroenterology*. **2007**; 132: 2181-2190. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.056.
296. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*. **2011**; 121: 2094-2101. DOI: 10.1172/JCI45887.
297. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity. A stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*. **2013**; 44: 278-2 DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.639922.
298. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. **2008**; 168: 1609-1616. DOI: 10.1001/archinte.168.15.1609.
299. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragona F, Villa M, Mannino S, Crosignani P, Bosi E, Luzi L, Ruotolo G, Perseghin G. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care*. **2011**; 34: 210-215. DOI: 10.2337/dc10-0665.

300. Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*. **2008**; 372: 1281-1283. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61531-7.
301. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. **2002**; 105: 664-669. DOI: 10.1161/hc0502.103331.
302. Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg DS, Eliahou HE, Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med*. **1978**; 298: 1-6. DOI: 10.1056/NEJM197801052980101.
303. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, Wright C, Giardina EG, DiTullio MR, Homma S, Paik MC. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke*. **2008**; 39(1): 30-5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.496588.
304. Biqui P, Xiao J, Liu J, Shaohong Q, Quiuping Z, Mingwo P. The relationship between smoking and stroke. A meta-analysis. *Medicine*. **2019**; 98(12): 14872. DOI:10.1097/MD.00000000000014872.
305. Qian Y, Ye D, Wu DJH, Feng C, Zeng Z, Ye L, Zhu R, Zhang Z, Mao Y. Role of cigarette smoking in the development of ischemic stroke and its subtypes: a Mendelian randomization study. *Clin Epidemiol*. **2019**; 11: 725-731. DOI: 10.2147/CLEP.S215933.
306. Chen J, Li S, Zheng K, Wang H, Xie Y, Xu P, Dai Z, Gu M, Xia Y, Zhao M, Liu X, Xu G. Impact of Smoking Status on Stroke Recurrence. *J Am Heart Assoc*. **2019**; 8(8): e011696. DOI: 10.1161/JAHA.118.011696.
307. Weber JE, Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, Wendt M, Winter B, Kellner P, Baumann A, Fiebach JB, Villringer K, Kaczmarek S, Endres M, Audebert HJ, STEMO-Consortium. Prehospital thrombolysis in acute stroke: results of the PHANTOM-S pilot study. *Neurology*. **2013**; 80(2): 163-8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b90e5.
308. Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, Kunz A, Koch P, Kellner PA, Gierhake D, Villringer K, Fiebach JB, Grittner U, Hartmann A, Mackert BM, Endres M, Audebert HJ, STEMO Consortium. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA*. **2014**; 311(16): 1622-31. DOI: 10.1001/jama.2014.2850.

309. Wendt M, Ebinger M, Kunz A, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber JE, Winter B, Koch PM, Freitag E, Reich J, Schremmer D, Audebert HJ; STEMO Consortium. Improved prehospital triage of patients with stroke in a specialized stroke ambulance: results of the pre-hospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke study. *Stroke*. **2015**; 46(3): 740-5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008159.
310. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. **2020**; 48(11): 1654-1663. DOI 10.1097/CCM.0000000000004597.
311. Broderick JP, Hill MD. Advances in acute stroke treatment 2020. *Stroke*. **2021**; 52: 729-734. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033744.
312. Phan K, Dmytriw AA, Maingard J, Asadi H, Griessenauer CJ, Ng W, Kewagamang K, Mobbs RJ, Moore JM, Ogilvy CS, Thomas AJ. Endovascular thrombectomy alone versus combined with intravenous thrombolysis. *World Neurosurg*. **2017**; 108: 850-858.e2. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.08.040.
313. Maingard J, Shvarts Y, Motyer R, Thijs V, Brennan P, O'Hare A, Looby S, Thornton J, Hirsch JA, Barras CD, Chandra RV, Brooks M, Asadi H, Kok HK. Outcomes of endovascular thrombectomy with and without bridging thrombolysis for acute large vessel occlusion ischaemic stroke. *Intern Med J*. **2019**; 49(3): 345-351. DOI: 10.1111/imj.14069.
314. Heider DM, Simgen A, Wagenpfeil G, Dietrich P, Yilmaz U, Mühl-Benninghaus R, Roumia S, Faßbender K, Reith W, Kettner M. Why we fail: mechanisms and co-factors of unsuccessful thrombectomy in acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. **2020**; 41(6): 1547-1555. DOI: 10.1007/s10072-020-04244-5.
315. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. **1995**; 333: 1581-1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401.
316. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. **2009**; 40(8): 2945-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.192535.
317. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. **1995**; 274(13): 1017-25. PMID: 7563451.

318. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2008**; 359(13): 1317-29. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
319. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Wallin A, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke.* **2006**; 37(9): 2220-41. DOI: 10.1161/01.STR.0000237236.88823.47.
320. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA, EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med.* **2019**; 380(19): 1795-1803. DOI: 10.1056/NEJMoa1813046.
321. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Fatar M, Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber PA, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger PD, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA, EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* **2019**; 394(10193): 139-147. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
322. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, Yan B, Bush SJ, Dewey HM, Thijs V, Scroop R, Simpson M, Brooks M, Asadi H, Wu TY, Shah DG, Wijeratne T, Ang T, Miteff F, Levi CR, Rodrigues E, Zhao H, Salvaris P, Garcia-Esperon C, Bailey P, Rice H, de Villiers L, Brown H, Redmond K, Leggett D, Fink JN, Collicutt W, Wong AA, Muller C, Coulthard A, Mitchell K, Clouston J, Mahady K, Field D, Ma H, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Slater LA, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Bladin CF, Sharma G, Desmond PM, Parsons MW, Donnan GA, Davis SM, EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2018**; 378(17): 1573-1582. DOI: 10.1056/NEJMoa1716405.

323. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2012**; 366(12):1099-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1109842.
324. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, Thommessen B, Amthor KF, Ihle-Hansen H, Kurz M, Tobro H, Kaur K, Stankiewicz M, Carlsson M, Morsund Å, Idicula T, Aamodt AH, Lund C, Næss H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol.* **2017**; 16(10): 781-788. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3.
325. Burgos AM, Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke: Meta-analysis of 5 randomized trials. *Stroke.* **2019**; 50: 2156-2162. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025080.
326. de Los Ríos la Rosa F, Khoury J, Kissela BM, Flaherty ML, Alwell K, Moomaw CJ, Khatri P, Adeoye O, Woo D, Ferioli S, Kleindorfer DO. Eligibility for intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator within a population: The effect of the European cooperative acute stroke study (ECASS) III Trial. *Stroke.* **2012**; 43(6): 1591-5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.645986.
327. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D, Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke.* **2003**; 34(8): e109-37. DOI: 10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.
328. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernández-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A, REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2015**; 372(24): 2296-306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780.
329. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly

- M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD, ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2015**; 372(11): 1019-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.
330. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG, DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* **2018**; 378(1): 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442.
331. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: A systematic review. *JAMA.* **2015**; 313: 1451-1462. DOI: 10.1001/jama.2015.3058.
332. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG, HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* **2016**; 387(10029): 1723-31. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
333. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med.* **2018**; 378(8): 708-718. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973.
334. Chen F, Ni YC. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World J Radiol.* **2012**; 4(3): 63-74. DOI: 10.4329/wjr.v4.i3.63.

335. González RG, Hakimelahi R, Schaefer PW, Roccatagliata L, Sorensen AG, Singhal AB. Stability of large diffusion/perfusion mismatch in anterior circulation strokes for 4 or more hours. *BMC Neurol.* **2010**; 10:13. DOI: 10.1186/1471-2377-10-13.
336. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* **1993**; 24(1): 35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
337. Sandercock PAG. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet.* **1997**; 349(9065): 1569-81. PMID: 9174558.
338. Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group (CAST). Randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet.* **1997**; 349:1641–1649. PMID: 9186381.
339. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC, CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* **2013**; 369(1): 11-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
340. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY, Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med.* **2018**; 379(3): 215-225. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410.
341. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke.* **2000**; 31(6): 1240-9. DOI: 10.1161/01.str.31.6.1240.
342. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet.* **2000**; 355(9211): 1205-10. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02085-7.
343. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic

- strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* **2014**; 13(4): 429-38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
344. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* **2004**; 109: III39-III43. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a.
345. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* **2006**; 355(6): 549-59. DOI: 10.1056/NEJMoa061894.
346. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim YJ, Lapergue B, Lavallée PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touzé E, Varenne O, Vicaut É, Yelles N, Bruckert E, Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2020**; 382(1): 9. DOI: 10.1056/NEJMoa1910355.
347. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology.* **2009**; 72(16): 1448; author reply 1448-9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000346751.39886.01.
348. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev.* **2009**; 2009(3): CD002091. DOI 10.1002/14651858.CD002091.pub2.
349. Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* **2010**; 376(9753): 1670-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
350. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke.* **2012**; 43: 2149-2156. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.655894.
351. Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurol. Res. Pract.* **2020**; 2: 17. DOI: 10.1186/s42466-020-00060-6.
352. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, Krakauer JW, Boyd LA, Carmichael ST, Corbett D, Cramer SC. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke

- Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke*. **2017**; 12(5): 444-450. DOI: 10.1177/1747493017711816.
353. Carmichael ST, Wei L, Rovainen CM, Woolsey TA. New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke. *Neurobiol Dis*. **2001**; 8(5): 910-22. DOI: 10.1006/nbdi.2001.0425.
354. Arnold P, Li C, Waters R. Thalamocortical arbors extend beyond single cortical barrels: an in vivo intracellular tracing study in rat. *Exp Brain Res*. **2001**; 136: 152-168. DOI: 10.1007/s002210000570.
355. Kitagawa K. CREB and cAMP response element-mediated gene expression in the ischemic brain. *FEBS J*. **2007**; 274(13): 3210-7. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2007.05890.x.
356. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke*. **2003**; 34(9): 2181-6. DOI: 10.1161/01.STR.0000087172.16305.CD.
357. Nishimura Y, Onoe H, Morichika Y, Perfiliev S, Tsukada H, Isa T. Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury. *Science*. **2007**; 318(5853): 1150-5. DOI: 10.1126/science.1147243.
358. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol*. **2008**; 63(3): 272-87. DOI: 10.1002/ana.21393.
359. Van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou ER, Nijland R, Ribbers GM, Frens MA, Meskers C, Kwakkel G. Predicting upper limb motor impairment recovery after stroke: A mixture model. *Ann Neurol*. **2020**; 87(3): 383-393. DOI: 10.1002/ana.25679.
360. Prabhakaran S, Zarah E, Riley C, Speizer A, Chong JY, Lazar RM, Marshall RS, Krakauer JW. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. **2008**; 22(1): 64-71. DOI: 10.1177/1545968307305302.
361. Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *Lancet Neurol*. **2017**; 16(10): 826-836. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30283-1.
362. Winters C, van Wegen EE, Daffertshofer A, Kwakkel G. Generalizability of the Proportional Recovery Model for the Upper Extremity After an Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. **2015**; 29(7): 614-22. DOI: 10.1177/1545968314562115.

363. Hawe RL, Scott SH, Dukelow SP. Taking Proportional Out of Stroke Recovery. *Stroke*. **2018**; 7: STROKEAHA118023006. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023006.
364. Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *Lancet Neurol*. **2014**; 13(2): 206-16. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70264-3.
365. Bonkhoff AK, Hope T, Bzdok D, Guggisberg AG, Hawe RL, Dukelow SP, Rehme AK, Fink GR, Grefkes C, Bowman H. Bringing proportional recovery into proportion: Bayesian modelling of post-stroke motor impairment. *Brain*. **2020**; 143(7): 2189-2206. DOI: 10.1093/brain/awaa146.
366. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR, Schlaug G. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke*. **2002**; 33(4): 954-8. DOI: 10.1161/01.str.0000013069.24300.1d.
367. Volz LJ, Vollmer M, Michely J, Fink G.R, Rothwell JC, Grefkes C. Time-dependent functional role of the contralesional motor cortex after stroke. *Neuroimage Clin*. **2017**; 16: 165–174. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.07.024.
368. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain*. **2014**; 137(9): 2408-22. DOI: 10.1093/brain/awu101.
369. Sánchez F, Ballesteros, JC, Kraiem MS, Sánchez M, Moreno MN. Predictive modeling of ICU healthcare-associated infections from imbalanced data. Using ensembles and a clustering-based undersampling approach. *Appl. Sci*. **2019**; 9: 5287. DOI: 10.3390/app9245287.
370. González J, Martín F, Sánchez M, Sánchez F, Moreno MN. Multiclassifier systems for predicting neurological outcome of patients with severe trauma and polytrauma in intensive care units”. *J Med Syst*. **2017**; 41:136, DOI: 10.1007/s10916-017-0789-1.
371. Martín F, González J, Sánchez F, Moreno MN. Prediction of non-invasive mechanical ventilation response. Moving from art to science. *Methods Inf Med*. **2016**; 55(4): 387-8. DOI: 10.3414/ME16-04-0001.
372. Martín F, González J, Sánchez F, Moreno MN. Success/Failure Prediction of noninvasive mechanical ventilation in intensive care units. Using multiclassifiers

- and feature selection methods. *Methods Inf Med.* **2016**; 55(3): 234-41. DOI: 10.3414/ME14-01
373. Martín F, González J, Sánchez F, Moreno MN, Barreda, I. Effectiveness and predictors of failure of noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Med. Intensiva.* **2016**; 40(1): 9-17. DOI: 10.1016/j.medin.2015.01.007.
374. Hubert GJ, Corea F, Schlachetzki F. The role of telemedicine in acute stroke treatment in times of pandemic. *Curr Opin Neurol.* **2021**; 34(1): 22-26. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000887.
375. Gabriel KMA, Jírů-Hillmann S, Kraft P, Selig U, Rücker V, Mühler J, Dötter K, Keidel M, Soda H, Rascher A, Schneider R, Pfau M, Hoffmann R, Stenzel J, Benghebrid M, Goebel T, Doerck S, Kramer D, Haeusler KG, Volkmann J, Heuschmann PU, Fluri F. Two years' experience of implementing a comprehensive telemedical stroke network comprising in mainly rural region: The Transregional Network for Stroke Intervention with Telemedicine (TRANSIT-Stroke). *BMC Neurol.* **2020**; 20(1): 104. DOI 10.1186/s12883-020-01676-6.
376. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim YJ, Lapergue B, Lavallée PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touzé E, Varenne O, Vicaut É, Yelles N, Bruckert E; Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med.* **2020**; 382(1): 9. DOI: 10.1056/NEJMoa1910355.
377. Jolugbo P, Ariëns RAS. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke.* **2021**; 52(3): 1131-1142. DOI 10.1161/STROKEAHA.120.032810.
378. Hill MD, Goyal M, Menon BK, Nogueira RG, McTaggart RA, Demchuk AM, Poppe AY, Buck BH, Field TS, Dowlatshahi D, van Adel BA, Swartz RH, Shah RA, Sauvageau E, Zerna C, Ospel JM, Joshi M, Almekhlafi MA, Ryckborst KJ, Lowerison MW, Heard K, Garman D, Haussen D, Cutting SM, Coutts SB, Roy D, Rempel JL, Rohr AC, Iancu D, Sahlas DJ, Yu AYG, Devlin TG, Hanel RA, Puetz V, Silver FL, Campbell BCV, Chapot R, Teitelbaum J, Mandzia JL, Kleinig TJ, Turkel-Parrella D, Heck D, Kelly ME, Bharatha A, Bang OY, Jadhav A, Gupta R, Frei DF, Tarpley JW, McDougall CG, Holmin S, Rha JH, Puri AS, Camden MC, Thomalla G, Choe H, Phillips SJ, Schindler JL, Thornton J, Nagel S, Heo JH, Sohn SI, Psychogios MN, Budzik RF, Starkman S, Martin CO, Burns PA, Murphy S, Lopez GA, English J, Tymianski M, ESCAPE-NA1 Investigators. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a

- multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. **2020**; 395(10227): 878-887. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.
379. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. **2021**; 16(2): 137-149. DOI: 10.1177/1747493020972922.
380. Tsivgoulis G, Katsanos AH. Important advances in stroke research in 2020. *Lancet Neurol*. **2021**; 20(1): 2-3. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30431-2.
381. Sacco RL. Achievements and new initiatives for stroke in 2021. *Stroke*. **2021**; 52(1): 5-7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033123.
382. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, de la Ossa NP, Strbian D, Tsivgoulis G, Turc G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. **2021**; 6(1): 1-62 DOI: 10.1177/2396987321989865.