



Universitat de Lleida

## **Incidencia, características y evolución de los pacientes mayores con ictus**

Ana Belén Vena Martínez

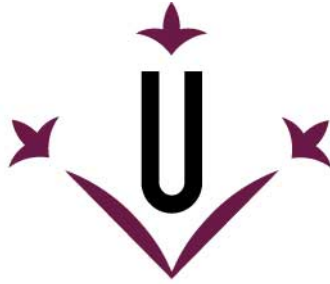
<http://hdl.handle.net/10803/461952>



*Incidencia, características y evolución de los pacientes mayores con ictus*  
està subjecte a una llicència de [Reconeixement 4.0 No adaptada de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Les publicacions incloses en la tesi no estan subjectes a aquesta llicència i es mantenen sota les condicions originals.

(c) 2017, Ana Belén Vena Martínez



**Universitat de Lleida**

**TESI DOCTORAL**

**INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS  
PACIENTES MAYORES CON ICTUS**

ANA BELEN VENA MARTINEZ

Memòria presentada per optar al grau de Doctor per la Universitat de Lleida  
Programa de Doctorat en (Salut)

Director y tutor  
FRANCISCO PURROY GARCIA

2017



*C'est dans l'effort que l'on trouve la satisfaction et non dans la réussite.*

*Un plein effort est une pleine victoire*

*GANDHI*

***A Emilio***





# **AGRADECIMIENTOS**



*La **gratitud** es una emoción positiva que expresa aprecio a otra persona de quién se recibió ayuda. Este sentimiento es el que siento hacia el Dr.F.Purroy, mi director de tesis. Admiro su generosidad, su confianza y su capacidad de trabajo. Para mí, estar a su lado ha sido conducir un Ferrari llevando todavía la “L”, con la ventaja que si le daba un acelerón o lo arañaba siempre escuchaba ” tranquila, mañana saldrá mejor”.*

*A Emilio, su amor incondicional me ha dado la fuerza en los momentos de dudas.*

*A mi hija, su alegría ha sido el motor de esta tesis.*

*A mis padres, mis hermanos y mis sobrinos , por quererme como soy.*

*A mis amigas Eva, Olga, Nuria y Marissa, que hacen grande el sentimiento de la amistad.*

*A Roberto , Francesc y Enric , por estar siempre ahí y no dejarme nunca sola.*

*Al Dr.Castelao, por su ayuda durante mi residencia. Nunca olvido lo que aprendí a tu lado*

*A mis compañeras Tere y Anabel, su compañía es un regalo cada día.*

*A Rosa y a Xavier, por nuestras conversaciones para intentar arreglar el mundo.*

*Al equipo de la Unidad de Enfermedades Cerebrovasculares de H.Santa Creu i San Pau, por su acogida durante mi rotación.*

*A mis compañeros de Geriatria, Urgencias y ADI con los que comparto mi actividad diaria , al Grupo Geri-URG y al Grupo Neurociencias-IRB(Lleida), a mis compañeros de la Comisión Deontológica del COMLL, a los estudiantes y a los residentes, porque gracias a ellos intento ser cada día mejor Geriatra.*



# INDICE

I.	Acrónimos-----	15
II.	Resumen-----	19
III.	Introducción-----	25
A.	ENVEJECIMIENTO	
	1. Definición.....	27
	2. Envejecimiento demográfico.....	28
	3. Envejecimiento en España.....	30
	4. Envejecimiento en Cataluña.....	35
	5. Envejecimiento y Salud.....	38
	6. Envejecimiento y el uso de recursos sanitarios.....	40
	7. Envejecimiento y Cerebro.....	41
B.	ICTUS	
	1. Definición.....	43
	2. Epidemiología.....	45
	3. Clasificación.....	49
	<b>a)</b> Mecanismo de producción.....	50
	<b>b)</b> Etiología.....	52
	<b>c)</b> Topografía.....	56
	<b>d)</b> Fenotipo.....	57
	4. Factores de riesgo.....	58
	5. Diagnóstico.....	62
	6. Tratamiento durante la fase aguda del ictus isquémico.....	65

C.	ENVEJECIMIENTO E ICTUS	
1.	Características especiales.....	74
2.	Epidemiología.....	76
3.	Factores de riesgo.....	77
4.	Diagnóstico.....	78
5.	Tratamiento durante la fase aguda del ictus isquémico.....	79
IV.	Objetivos-----	83
V.	Material y métodos-----	87
VI.	Publicaciones-----	99
VII.	Discusión-----	141
VIII.	Limitaciones-----	161
IX.	Conclusiones-----	165
X.	Bibliografía-----	169
XI.	Tablas.	
A.	Tabla 1.Porcentaje de personas > 65 años por comunidad autónoma 2016.....	33
B.	Tabla 2. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento vascular cerebral.....	43
C.	Tabla 3. Criterios ideales de estudios de incidencia de Malgrem.....	48



D. Tabla 4. Estudios incidencia en el territorio español.....	49
E. Tabla 5. Clasificación etiológica del Ictus de TOAST.....	53
F. Tabla 6. Clasificación topológica del Ictus.....	56
G. Tabla 7. Factores de riesgo del Ictus.....	59
H. Tabla 8. Muerte neuronal.....	74
I. Tabla 9. Factores de riesgo para el primer episodio de enfermedad cerebrovascular en ancianos.....	78
J. Tabla 10. Comparativa de las características y evolución de los pacientes en función de la edad.....	155
K. Tabla 11. Predictores de mala evolución de los pacientes en función de la edad.....	157
L. Tabla 12. Evolución de los pacientes mayores de 80 años tratados con fibrinolítico en función del centro donde son atendidos.....	160

## XII. Figuras.

A. Figura 1. Años de vida perdidos por mortalidad cada 100.000 habitantes y las 10 causas principales de pérdida de años, en poblaciones mayores de 60 años.....	27
B. Figura 2. Proyección de la población española 2016-2066.....	31

C. Figura 3. Padrón de España por sexo.....	32
D. Figura 4. Mortalidad de la población española 2000-2015.....	34
E. Figura 5. Pirámide poblacional de Lleida 2014.....	38
F. Figura 6. Factores que influyen en el envejecimiento .....	40
G. Figura 7. Incidencia estandarizada del Ictus 2010.....	45
H. Figura 8. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según su naturaleza.....	52
I. Figura 9. Hospitales de referencia de Código Ictus en Cataluña. 2008.....	73
J. Figura 10. Tabla comparativa de varios estudios epidemiológicos sobre la Incidencia del Ictus según la franja etaria.....	76
K. Figura 11. Evolución de la incidencia de ACV en Lleida (2010 a 2014). .....	141
L. Figura 12. Evaluación de la tendencia en la incidencia del Ictus en Lleida (2010- 2014) para grupos de edad. ....	142
M. Figura 13. Incidencia global ictus en Lleida.....	145
N. Figura 14. Distribución de los subtipos en función de la edad.....	147
O. Figura 15. Gravedad inicial del ictus medido mediante la escala de NHISS en función de la edad.....	149
P. Figura 16. Acceso a la unidad de ictus, tratamiento fibrinolítico y exploración complementaria según la edad.....	150

Q. Figura 17. Evolución intrahospitalaria de los pacientes en función de la edad.....	151
R. Figura 18. Distribución de las complicaciones medicas en función de la edad.....	152
S. Figura 19. Selección de los pacientes en el 3º estudio.....	153
T. Figura 20. Diseño del cuarto estudio.....	158

## **I. ACRÓNIMOS**



APC: porcentaje cambio anual.

ASCO: A: aterotrombótico, S: «small vessel» pequeño vaso, C: cardioembólico, O: otras causas.

ATPi: activador tisular plasminógeno intravenoso.

CRONOS: Informe de gestión enfermedades crónicas.

EC: etiología cardioembólica .

ECASS III: European Cooperative Acute Stroke Study .

ECV: enfermedad cerebrovascular.

EI: hospital con equipo de ictus.

ESUS: del inglés “Embolic Stroke of undetermined Source”.

FA: fibrilación auricular.

FEV: fibrinólisis endovenosa.

IDESCAT: departamento catalán de estadística.

IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina.

INV: intervencionismo neurovascular.

IVT : del inglés “intravenous thrombolysis” .

HDL : colesterol. High-Density-Lipoprotein .

HIC: hemorragia intracraneal.

HR: hospital de referencia.

HSA: hemorragia subaracnoidea.

HTA: hipertensión arterial.

INE: instituto nacional de estadística.

LDL: colesterol. Low-Density-Lipoprotein.

MONICA: Estudio monitorización de las tendencias y determinantes en las enfermedades cardiovasculares.

mRS: escala modificada de Ranking.

NINDS : National Institute of Neurological Disorders and Stroke  
OR: odds ratio.

OCSP : Oxfordshire Community Stroke Project.

OMS: organización mundial de la salud.

RENISEN :Registro nacional de ictus de la Sociedad Española de Neurología.

RM: resonancia magnética.

RR: riesgo relativo.

SEN: sociedad española de neurología.

SONIIA: Sistema Online d'Informacio del'Ictus Agut.

SIST-MOST: safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring-study .

SPAN : del inglés “Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale”.

TACI: del inglés “total anterior circulation infarct”.

TOAST: Trial of Org in Acute Stroke Treatment.

UI: Unidad De Ictus.

WHO: World Health Organization.

## **II. RESUMEN**





**Introducción:** El envejecimiento poblacional actual presenta un impacto significativo en la salud pública y en la atención sanitaria. La enfermedad cerebrovascular se relaciona con la edad, siendo una de las principales causas de muerte y la principal causa de discapacidad. Pese al incremento en la incidencia de ictus en >80 años, este grupo etario ha sido muchas veces marginado de los estudios de tratamientos en fase aguda y discriminado, en la práctica clínica, del acceso a las Unidades de Ictus (UI). Nos planteamos indagar exhaustivamente en la incidencia del ictus, las características y la respuesta al tratamiento fibrinolítico (TF) de las personas  $\geq 80$  años. **Metodología:** La tesis consta de 4 artículos. En el 1º se estudian las tasas de incidencia bruta y de incidencia ajustada por edad en la provincia de Lleida de 2010 a 2014. En el 2º se comparan las características y la evolución de los pacientes con ictus isquémico (Ici) en función de la edad de 13.933 sujetos procedentes del registro multicéntrico RENISEN. En el 3º se indaga la evolución de 740 pacientes con Ici del Hospital Arnau de Vilanova cuando no existe restricción al ingreso en la UI o al TF. Finalmente, se determina la respuesta al TF en las personas > 80 años en función de las características del centro donde se aplica analizando 3.231 sujetos del registro de reperusión y código ictus de Cataluña. **Resultados:** La tasa de incidencia cruda oscila entre los 192 (IC del 95%:179-205) en 2012 y los 211 (IC 197-224) en 2013 casos/100.000 hab. La tasa estandarizada por edad, utilizando la población de referencia mundial, varía entre los 93 (IC 86-100) en 2012 y los 104 (IC 96-11) en 2013 casos/100.000 hab. La incidencia es mayor entre los hombres y se incrementa de forma significativa con la edad. Las personas mayores con Ici tienen peor pronóstico durante el ingreso y suelen tener una etiología cardioembólica. En nuestra región en el que el acceso a UI y al TF es independiente de la edad, el pronóstico viene determinado por la gravedad inicial del Ici y no por la edad del paciente. Finalmente, no existen diferencias significativas en la respuesta a la administración de TF en sujetos  $\geq 80$  años en función de tipo de hospital. **Conclusión:** La incidencia ajustada de ictus en Lleida es similar a la de otras regiones europeas. La edad es un claro factor de incremento de incidencia. Los ictus en personas  $\geq 80$  años tienen características propias. El TF en la práctica clínica es efectivo y seguro en  $\geq 80$  años con independencia de la característica del hospital.

**Introducció:** L'envelliment poblacional actual presenta un impacte significatiu en la salut pública i en l'atenció sanitària. La malaltia cerebrovascular es relaciona amb l'edat. Representa una de les principals causes de mort i la principal causa de discapacitat. Malgrat l'increment en la incidència d'ictus en  $\geq 80$  anys, aquest grup d'edat ha estat marginat molts cops dels estudis de tractament en fase aguda i discriminat, en la pràctica clínica, de l'accés a les Unitats d'Ictus (UI). Ens plantejem estudiar exhaustivament la incidència d'ictus, les característiques i la resposta al tractament fibrinolític (TF) en els pacients  $\geq 80$  anys. **Metodologia:** La tesis consta de 4 articles. En el 1r s'estudien les tasses d'incidència brutes i les tasses d'incidència ajustades per edat en la província de Lleida entre 2010 i 2014. En el 2n, es comparen les característiques i l'evolució dels pacients amb ictus isquèmic (Ici) en funció de l'edat de 13.933 subjectes procedents del registre multicèntric RENISEN. En el 3r s'estableix l'evolució de 740 pacients amb Ici de l'Hospital Arnau de Vilanova quan no existeix restricció a l'ingrés a la UI o al TF. En el darrer article es determina la resposta al TF en les persones  $\geq 80$  anys en funció de les característiques del centre on s'aplica, analitzant 3.231 subjectes del registre de reperfusió i codi ictus de Catalunya. **Resultats:** La tasa d'incidència crua oscil·la entre els 192 (IC del 95%:179-205) en 2012 i els 211 (IC 197-224) en 2013 casos/ 100.000 hab. Les tasses estandarditzades per edat, utilitzant la població de referència mundial, varien entre els 93 (IC 86-100) en 2012 i els 104 (IC 96-111) en 2013 casos/ 100.000 habitants. La incidència es major entre els homes i incrementa de forma significativa amb l'edat. Les persones grans amb Ici tenen pitjor pronòstic durant l'ingrés i solen tenir una etiologia cardioembòlica. En la nostra regió, en la que l'accés a la UI i al TF es independent de l'edat, el pronòstic ve determinat per la gravetat inicial del Ici i no per l'edat del pacient. Finalment, no existeixen diferències significatives en la resposta a l'administració de TF en subjectes  $\geq 80$  anys en funció del tipus d'hospital. **Conclusió:** La incidència ajustada d'ictus a Lleida és similar a la d'altres regions europees. L'edat és un clar factor d'increment de la incidència. Els ictus en persones  $\geq 80$  anys tenen característiques pròpies. El TF en la pràctica clínica és efectiu i segur en  $\geq 80$  anys amb independència de les característiques de l'hospital.

**Introduction:** Current population aging has a significant impact on public health and in health care. One of the major diseases that is related to age is the cerebrovascular disease. It represents one of the main causes of death and the main cause of disability. In spite of the increase in the incidence of stroke in > 80 years, this age group has often been marginalized from studies of acute and discriminated treatment, in clinical practice, of access to the Stroke Units (SU). We intend to investigate exhaustively the incidence of stroke, characteristics and response to intravenous thrombolysis (IVT) In people > 80 years. **Methodology:** The thesis consists of 4 articles. In the first study the gross incidence rates and incidence rates adjusted for age in the province of Lleida from 2010 to 2014. In the second, we compare the characteristics and the evolution of patients with ischemic stroke (IS) according to the age of 13,933 subjects from the multicentric registry RENISEN. In the third, we investigate the evolution of 740 patients with ICI of the Hospital Universitario Arnau de Vilanova when there is no restriction on admission to the stroke unit or IVT. Finally, the response to IVT in individuals > 80 years is determined according to the characteristics of the center where it is applied by analyzing 3,231 subjects of the reperfusion register and the stroke code of Catalonia. **Results:** The crude incidence rate (Table 1) ranged from 192 (95% CI: 179-205 [CI]) in 2012 to 211 (CI 197-224) in 2013 cases per 100,000 inhabitants. The age-standardized rates, using the World's reference population, vary between 93 (CI 86-100) in 2012 and 104 (CI 96-11) in 2013 cases per 100,000 inhabitants. The incidence is higher among men and increases significantly with age. The elderly with IS have a worse prognosis during admission and usually have a cardioembolic etiology. In our region where access to SU and IVT is independent of age, the prognosis is determined by the initial severity of ICI and not by the age of the patient. Finally, there are no significant differences in the response to the administration of IVT in subjects  $\geq 80$  years according to type of hospital. **Conclusion:** The adjusted incidence of stroke in Lleida is similar to that of other European regions. Age is a clear factor of incidence increase. Strokes in people  $\geq 80$  years have their own characteristics. The IVT in clinical practice is effective and safe in  $\geq 80$  years regardless of the hospital's characteristics.



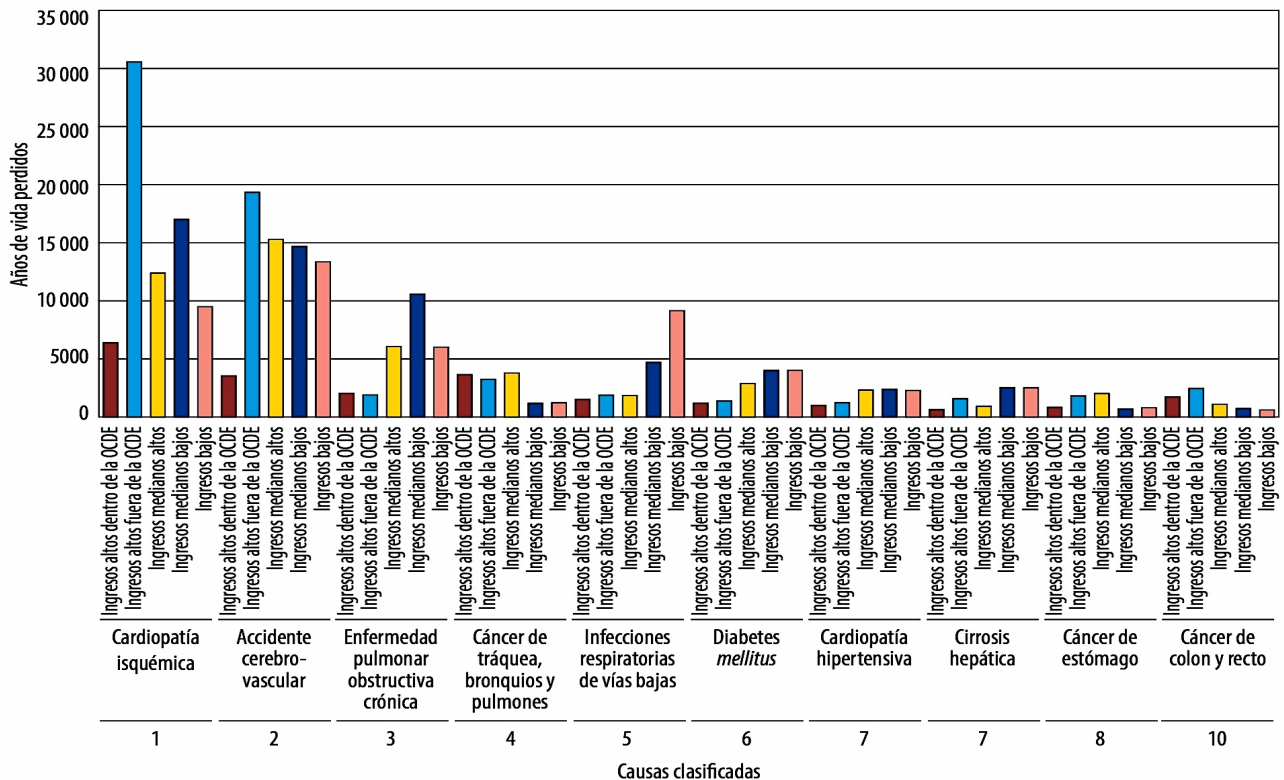
### **III. INTRODUCCIÓN**



## A. ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento poblacional actual presenta un impacto significativo en la salud pública y en la atención sanitaria. Estos hechos vienen acompañados de un cambio en las causas más frecuentes de mortalidad representadas por las enfermedades no transmisibles. En el año 2020 la enfermedad cerebrovascular (ECV) junto con la enfermedad de las arterias coronarias serán las dos causas más importantes de pérdida funcional y mortalidad (fig. 1).

Figura 1: Años de vida perdidos por mortalidad cada 100.000 habitantes y las 10 causas principales de pérdida de años, en poblaciones mayores de 60 años. Fuente: Informe mundial de Envejecimiento y salud.





## **1. Definición**

El envejecimiento (acción y efecto de envejecer o envejecerse) es la consecuencia de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, un aumento del riesgo de enfermedad, y finalmente a la muerte. Estos cambios no son lineales ni uniformes, y su vinculación con la edad de una persona en años es más bien relativa (OMS, 2015).

## **2. Envejecimiento Demográfico**

El envejecimiento demográfico está determinado por varios factores. Destaca por un lado, el marcado aumento de la esperanza de vida, incremento que se debe inicialmente a un descenso de la mortalidad perinatal e infantil, y desde mediados del siglo pasado, a un aumento de la duración de la vida; no sólo los ancianos viven más años, sino que son el grupo poblacional que presenta un mayor crecimiento (Raleigh, 1999). Por otro lado es capital el desarrollo socioeconómico sin precedentes que se ha registrado a nivel mundial durante los últimos 50 años teniendo dicho desarrollo una relación directa con los patrones de mortalidad en el curso de la vida (Jahan, 2015) .

El envejecimiento de la población es un concepto propio de la demografía. Se centra en el análisis del cambio que se desarrolla en la población atendiendo a sus diferentes tramos de edades, desde una presencia inicial de individuos jóvenes ponderante a una posterior situación de mayoría de individuos más longevos (Alvarado-García, 2014).

El fenómeno del envejecimiento de la población se relaciona con la denominada segunda transición demográfica en su ámbito de estudio. Por definición, este hecho supone el aumento en proporción de personas de edad avanzada (los mayores de 65 años ) que superan el 10% de la población total (Naciones Unidas, 2017). Aunque en la actualidad, sólo un país tiene una proporción superior al 30%: Japón, se piensa que muchos países tanto en Europa, América y algún otro país asiático tendrán una proporción similar a mediados de nuestro siglo debido a que el segmento de la población que crece más rápido es el de los mayores de 65 años, y particularmente los octogenarios y nonagenarios (fenómeno de envejecimiento del envejecimiento). Son este grupo, de mayores de 85 años, los que crecen más que cualquier otro grupo (Naciones Unidas, 2017). Dentro de la Unión Europea, Alemania, Francia, Reino Unido, Italia y España son los países con una cifra más alta de personas mayores, como corresponde también a los

países más poblados. Alemania, Italia, Grecia y Suecia son los países más envejecidos en cifras relativas.

El ritmo de envejecimiento de la población es en muchos países mucho mayor que en el pasado, lo que implica una adaptación mas rápida a la nueva realidad.

Estos hechos vienen acompañados de un cambio en las causas de muerte mas frecuentes, que en este momento están representadas por las enfermedades no transmisibles (Olshansky, 1986) como la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

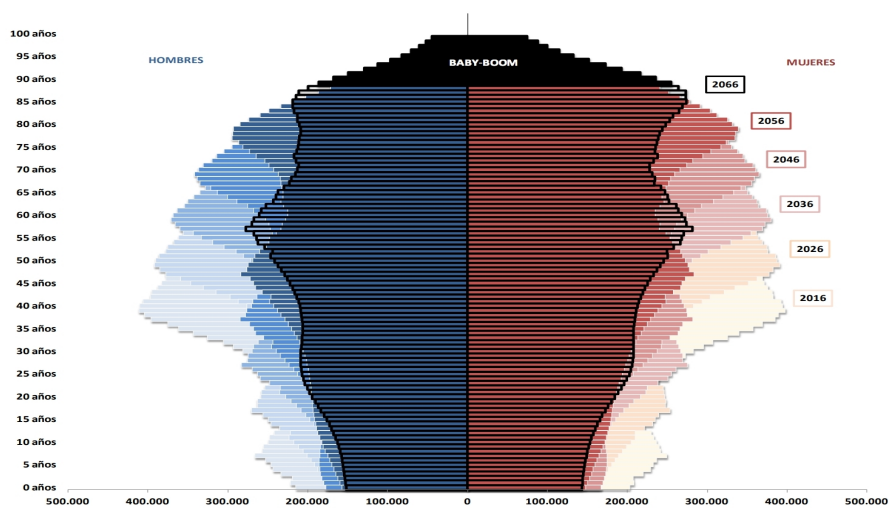
### **3. Envejecimiento en España**

En este momento España ocupa una posición intermedia en el proceso de envejecimiento. Según los datos del Padrón Continuo (Abellán, 2017) a 1 de enero de 2016 hay 8.657.705 personas mayores (65 y más años), un 18,4% sobre el total de la población (46.557.008). Sigue creciendo en mayor medida la proporción de octogenarios; ahora representan el 6,0% de toda la población, y este grupo seguirá ganando peso entre la población mayor en un proceso de envejecimiento de los ya viejos.

Tras el máximo registro poblacional en el censo de 2011 (46,8 millones de habitantes), se ha iniciado un declive de la población total de España. En 2066 habrá 5,5 millones menos que ahora (Padrón 2016). Se ha estimado que en ese año habrá más de 14 millones de personas mayores, 34,6% del total de la población que alcanzará los 41.068.643 habitantes. La década de los 30 y 40 registrará los mayores incrementos, con la llegada de las cohortes del “baby-boom”.

A pesar que nacen mas hombres que mujeres este exceso se mantiene hasta alcanzar un equilibrio en la franja etaria de los 50-65 años .

Figura 2:Proyeccion de la población española 2016-2066. Fuente:INE

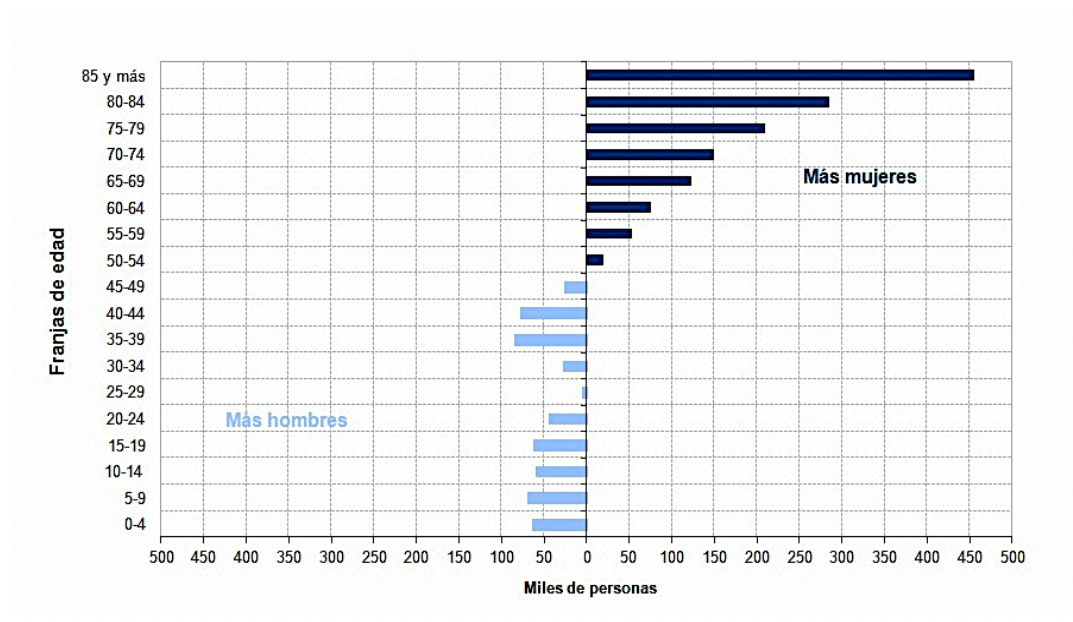


Posteriormente es a partir de los mayores de 65 años donde observamos la predominancia del sexo femenino, con un 32,9% más de mujeres (4.940.008)

que de hombres (3.717.697) 2016 (fig.2).

Esta cambiante relación entre sexos se debe a una mayor tasa de mortalidad masculina en todas las edades, estos hechos ocurrían de manera mas temprana en las primeras décadas del siglo XX donde la edad en la que las mujeres excedían en número a los hombres en cada cohorte de nacimiento era a los 14 años (fig.3).

**Figura 3:** Padrón de España por sexo. Fuente:INE



Dentro del Territorio español son Castilla y León, Asturias, Galicia, País Vasco, Aragón y Cantabria son las comunidades autónomas más envejecidas con proporciones de personas mayores que superan el 20%. Canarias, Murcia y Baleares son las comunidades con proporciones más bajas, por debajo del

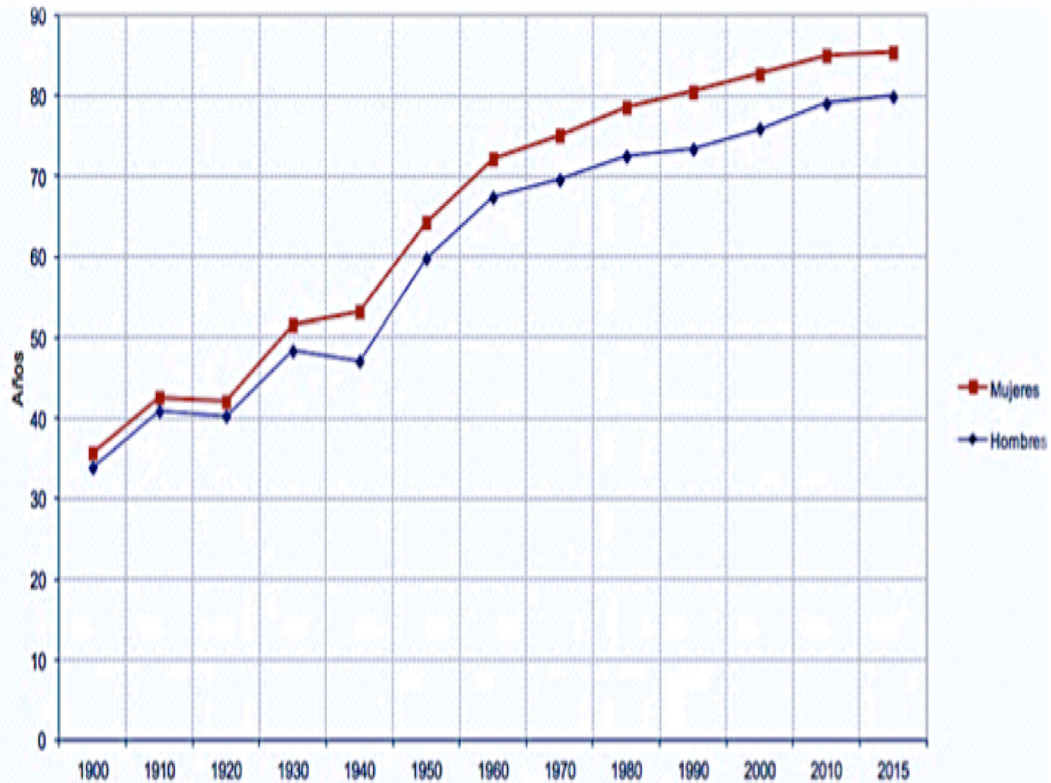
16%. Cataluña, Andalucía, y Madrid son las comunidades con más población de edad, y superan el millón de mayores cada una (tab.1).

Tabla 1: Porcentaje de personas ≥ 65 años por Comunidad Autónoma 2016. Fuente:INE

Comunidad Autónoma	Total			Hombres			Mujeres		
	Población total	Población 65 y más años	% 65 y más años	Población total	Población 65 y más años	% 65 y más años	Población total	Población 65 y más años	% 65 y más años
ESPAÑA	46.557.008	8.657.705	18,6	22.843.610	3.717.697	16,3	23.713.398	4.940.008	20,8
Andalucía	8.388.107	1.369.259	16,3	4.139.194	591.328	14,3	4.248.913	777.931	18,3
Aragón	1.308.563	278.361	21,3	647.206	120.901	18,7	661.357	157.460	23,8
Asturias (Principado de)	1.042.608	254.575	24,4	497.852	105.116	21,1	544.756	149.459	27,4
Baleares (Illes)	1.107.220	168.457	15,2	550.682	74.210	13,5	556.538	94.247	16,9
Canarias	2.101.924	316.808	15,1	1.042.838	141.357	13,6	1.059.086	175.451	16,6
Cantabria	582.206	120.355	20,7	282.988	50.901	18,0	299.218	69.454	23,2
Castilla y León	2.447.519	598.328	24,4	1.206.775	262.029	21,7	1.240.744	336.299	27,1
Castilla-La Mancha	2.041.631	378.271	18,5	1.022.722	167.358	16,4	1.018.909	210.913	20,7
Cataluña	7.522.596	1.379.277	18,3	3.697.368	588.855	15,9	3.825.228	790.422	20,7
Comunidad Valenciana	4.959.968	918.061	18,5	2.448.748	400.781	16,4	2.511.220	517.280	20,6
Extremadura	1.087.778	216.918	19,9	539.239	93.718	17,4	548.539	123.200	22,5
Galicia	2.718.525	661.310	24,3	1.309.809	280.073	21,4	1.408.716	381.237	27,1
Madrid (Comunidad de)	6.466.996	1.102.806	17,1	3.098.631	456.171	14,7	3.368.365	646.635	19,2
Murcia (Región de)	1.464.847	221.141	15,1	733.555	96.520	13,2	731.292	124.621	17,0
Navarra (C. Foral de)	640.647	122.926	19,2	317.840	53.927	17,0	322.807	68.999	21,4
País Vasco	2.189.534	469.466	21,4	1.065.580	198.738	18,7	1.123.954	270.728	24,1
Rioja (La)	315.794	63.603	20,1	155.969	28.042	18,0	159.825	35.561	22,2
Ceuta y Melilla	170.545	17.783	10,4	86.614	7.672	8,9	83.931	10.111	12,0

La esperanza de vida es uno de los indicadores principales que reflejan consecuencias de las políticas sanitarias, sociales y económicas de un país. En 2015, las mujeres españolas tenían una esperanza de vida al nacer de 85,4 años, y los hombres de 79,9 años (INE) (fig.4). Estos datos hacen que nos encontremos entre los países con la esperanza de vida más alta de Europa y del mundo. De forma global, la esperanza de vida se ha incrementado de forma espectacular durante todo el siglo XX. La clave del aumento de la esperanza de vida ha sido el descenso de la mortalidad, en especial la infantil, reflejo del progreso en las condiciones de vida (Abellán, 2017).

Figura 4 : Mortalidad de la población española 2000-2015 Fuente:INE



La esperanza de vida saludable pretende añadir una nueva dimensión de calidad a la cantidad de vida. Está basada en dos dimensiones, morbilidad crónica y salud autopercebida. Entre las personas de 65 y más años, las mujeres destacan por tener una esperanza de vida mayor que los hombres 23,4 sobre 19,2 años (Informe Health Expectancy in Spain), pero su esperanza de vida saludable es menor (9,0 y 9,7 años), por un aumento de la morbilidad y una mayor supervivencia. Si se mide en porcentaje de tiempo que se vive en buena salud a partir de los 65 años, el contraste entre

hombres y mujeres es más patente: 50,5% del tiempo por vivir en los hombres lo es en buenas condiciones, mientras que sólo el 38,5% en el caso de las mujeres. (Abellan, 2017).

#### **4. Envejecimiento En Cataluña**

En este momento en Cataluña la población mayor de 65 años es de 1,3 millones en 2013 y representa el 17,4% de la población total. En el horizonte 2031 la población mayor de 65 años será de 1,8 millones y representará el 23,9% de la población total. A largo plazo, en el horizonte 2051 la población mayor de 65 años será de 2,4 millones de personas y representará el 30,8% de la población( IDESCAT, 2014).

En paralelo y al igual que en el resto de la población mundial se producirá un proceso de envejecimiento del colectivo de personas mayores, es decir, que dentro de los mayores de 65 años ganarán peso los tramos de edad más avanzada. En el año 2013 la población mayor de 85 años representa el 14,9% de la población mayor de 65 años. En el año 2031 este porcentaje será del 17,1% y en el año 2051 ascenderá al 22,1%. En términos absolutos, el envejecimiento será especialmente visible ente los mayores de 85 años, que pasará de los 195.000 habitantes en 2013 a 541.000 en 2051, más de dos



veces y media el valor actual. En particular, en las próximas décadas se producirá una eclosión de la población nonagenaria y centenaria.

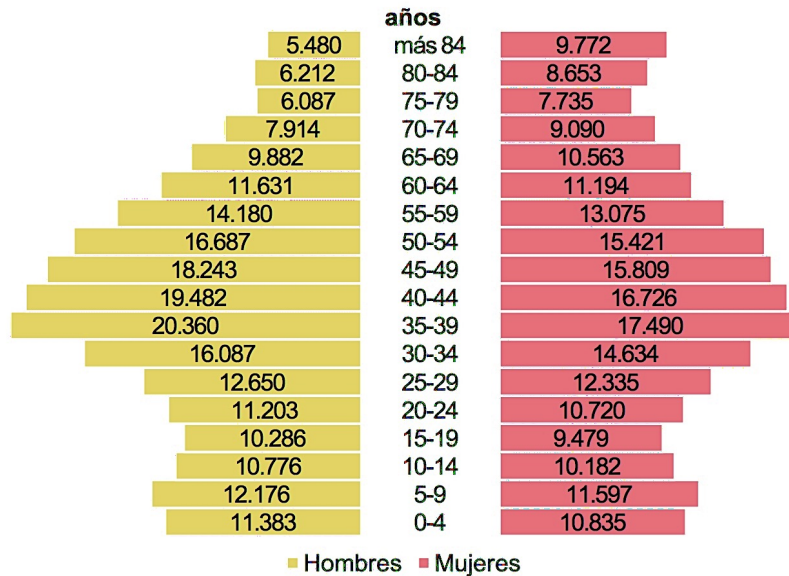
El colectivo de la población mayor de 65 años se caracteriza por su feminización, es decir, por la presencia de más mujeres que hombres en una misma edad. Esta característica seguirá existiendo, pero su intensidad se moderará, ya que como consecuencia de la mejora de la esperanza de vida también más hombres llegarán a edades avanzadas. En el año 2013, por cada 100 hombres mayores de 65 años vivían en Cataluña 135 mujeres de la misma edad. Esta proporción disminuirá hasta a 127 mujeres en el año 2031 y 123 mujeres al año 2051. La feminización es más notable entre los mayores de 85 años. El año 2013, por cada 100 hombres mayores de 85 años había en Cataluña 218 mujeres de la misma edad. Esta proporción disminuirá hasta 181 mujeres en el año 2031 y 166 mujeres al año 2051.

Si nos centramos en nuestra provincia, observamos según los datos del padrón, que en el año 2015 continúa el descenso de la población con respecto al 2014 que como vemos (fig.5) ya comenzó en el 2013, lo que también se ve reflejado en Cataluña (-0,14%) y España (- 0,31%). En nuestra provincia están empadronadas 436.029 personas, lo que en valores absolutos

suponen 1.972 personas menos que el año pasado y una variación interanual negativa del 0,45%. La población de Lleida representa el 5,81% de la población catalana y el 0,94% de la población española.

La pirámide de población muestra el proceso de envejecimiento que experimenta la provincia, con un estrechamiento en la base de la pirámide en edades inferiores a los 30 años (fig.5). Nuestro índice de envejecimiento, definido como el porcentaje que representa la población mayor de 64 años sobre la población menor de 16 años, es del 108,75%, que es superior a la de Cataluña (102,99%) y a la del resto de España (104,93%). La franja etaria de los mayores de 74 años representa el 18,67% de la población (IDESCAT, 2014).

Figura 5: Pirámide poblacional de la provincia de Lleida 2014. Fuente.Padrón municipal. Enero 2015.



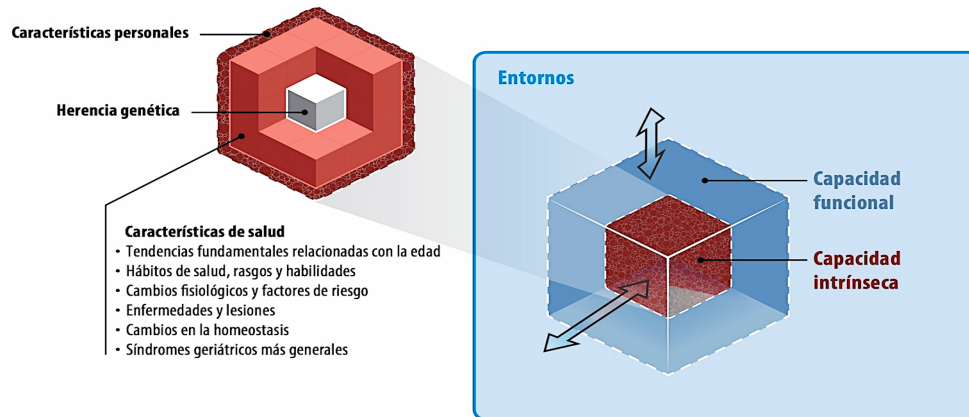
## 5. Envejecimiento y Salud

El envejecimiento es el resultado de cambios complejos (Kirkwood, 2008) que en el plano biológico, se asocian con la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares (Steves , 2012 y Vasto, 2010). Con el tiempo, estos daños reducen gradualmente las reservas fisiológicas, aumentan el riesgo de muchas enfermedades y disminuyen en general la capacidad del individuo. A la larga, sobreviene la muerte. Estos cambios no son iguales para las personas de la misma franja etaria probablemente porque los mecanismos de envejecimiento son aleatorios y están también influenciados por la aptitud de la persona y su entorno (fig.6).

Con el paso del tiempo, una persona tiene un aumento del riesgo de enfermedades crónicas. Después de los 60 años, las grandes cargas de la discapacidad y la muerte sobrevienen debido a la pérdida de audición, visión y movilidad relacionada con la edad y a las enfermedades no transmisibles, como las cardiopatías, las enfermedades cerebrovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas, el cáncer y la demencia (OMS, 2015).

En general, las personas según avanza su edad presentan más de una patología crónica al mismo tiempo, lo que se conoce como multimorbilidad que unido al envejecimiento fisiológico da como resultado, estados de salud que no se valoran habitualmente en las clasificaciones estándar. Estos estados de salud son dinámicos pudiendo tomar diferentes trayectorias que marcarán las necesidades del paciente y sus cuidadores como ocurre con los enfermedades cerebrovasculares (Kheirbek 2013). En España, las enfermedades crónicas afectan a más de 19 millones de personas, de las cuales casi 11 se concentran en la población mayor de 55 años (Cronos 2014). Se estima que el 24% de las personas de entre 70 y 85 años presentan cinco enfermedades o más a la vez .

Figura 6: Factores que influyen en el envejecimiento. Fuente :Informe de envejecimiento de la OMS



## 6. Envejecimiento y el uso de recursos sanitarios

El envejecimiento se relaciona en la mayoría de las veces con un mayor uso de los servicios sanitarios. Cuando analizamos diferentes estudios nos damos cuenta que la relación entre la utilización del sistema de salud por parte de los ancianos y el gasto en salud es variable (Fitzpatrick, 2004 y Terraneo, 2015), no siendo la variable edad la que marca las situaciones de mayores gastos de salud sino que los gastos son mayores en el último año o los dos últimos años de vida de quien padece una enfermedad crónica, independientemente de la edad biológica de la persona (Wong, 2011) . Esta situación remarca la importancia del desarrollo del concepto de envejecimiento saludable donde los gastos en salud son inversiones que fomentan la capacidad y, por lo tanto, el bienestar y la contribución de las

personas mayores

Se necesita con urgencia una acción de salud pública integral sobre el envejecimiento. Hay diferentes maneras posibles de iniciar las intervenciones para fomentar el *Envejecimiento Saludable*, pero todas tendrán un objetivo primordial: lograr la máxima capacidad funcional ( OMS , 2015)

## **7. Envejecimiento y Cerebro**

El envejecimiento provoca cambios fisiológicos en el ser humano. En el cerebro existe la pérdida de peso sobre todo en la corteza cerebral y en el hipocampo. Por otro lado hay (Esiri, 2007) una clara controversia en lo que respecta a la presencia y extensión de la pérdida neuronal. Algunos estudios encontraron que en los cerebros de personas sanas (West, 1993 y 1994) al contrario a los cerebros de personas con enfermedad de Alzheimer, el neocórtex no tenía grandes pérdidas neuronales mientras que en otros estudios se informaba de una marcada pérdida de neuronas en el cerebro de personas ancianas (Chen, 2010) (Tabla 2).

Por otra parte, también existen modificaciones en el del Sistema Vasculuar. La microcirculación cerebral que forma la barrera hematoencefálica cambia

durante el envejecimiento de tal manera que entre la franja etaria de los 50 a los 70 años de edad disminuye el área de la superficie capilar, mientras que el diámetro capilar, el volumen y la longitud total aumentan ( Farkas, 2006 y Bertsch, 2009) (tabla 2). Dichos cambios pueden provocar la degeneración relacionada con la edad tanto en la estructura como en la función de la vascularización cerebral pudiendo conducir a la interrupción de la perfusión local. La hipoperfusión cerebral no necesariamente puede causar una lesión isquémica tan grave como la que provoca un ictus, muchas veces provocan lesiones que pueden ser causa de deterioro cognitivo o alteración en la marcha (Ueno, 2002 y Stoquart-El Sankari, 2007).

Tabla 2: Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento vascular y cerebral.

<b>Envejecimiento vascular</b>	<b>Envejecimiento cerebral</b>
Estrés oxidativo y disfunción endotelial	Aumento permeabilidad de barrera hematoencefalica
Inflamación	Tortuosidad de las arteriolas de la sustancia blanca
Aumento de la rigidez arterial	Disminución del peso del cerebro, aumento ventrículos
Alteración en la regulación del sistema renina-angiotensina	Enfermedad vascular de pequeño vaso
Alteración funcional de células progenitoras endoteliales	Angiopatía cerebral amiloidea

## **B. ICTUS**

El ictus es un problema de salud mundial de primer orden a pesar de los avances que se han realizado en su fisiopatología , tratamiento y prevención así como es la primera causa de discapacidad permanente en la edad adulta.

### **1. Definición**

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) se definen como aquellas alteraciones encefálicas secundarias a un trastorno vascular. Si buscamos el significado etimológico del término ictus proveniente del latín veremos que su significado es “golpe” y su equivalente al inglés “stroke” , haciendo



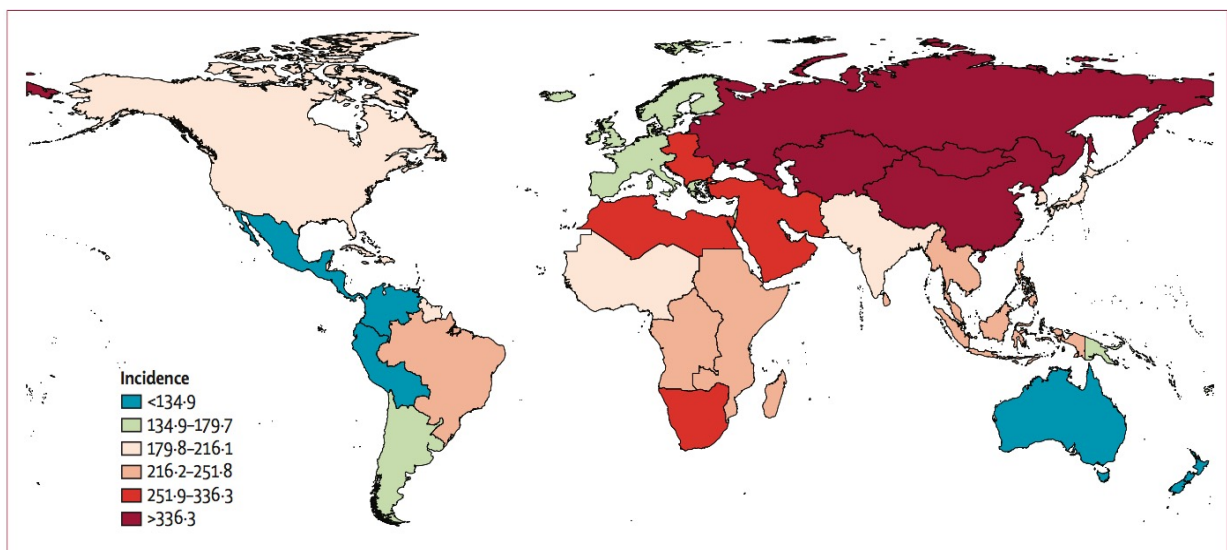
ambos referencia a su presentación súbita y violenta ( Díez Tejedor, 2006).

Según la definición de la OMS, la enfermedad cerebrovascular o ictus, es una *disfunción neurológica focal (o a veces global) de inicio súbito, que dura más de 24 horas (o acaba con la vida del paciente) de presumible origen vascular* (WHO, 1968). Dicho criterio se redefinió años más tarde en el proyecto MONICA de la OMS, que definió el ictus *como un rápido desarrollo de signos clínicos de trastorno de la función cerebral focal (o global), que dura más de 24 horas (excepto interrupción por cirugía o muerte), sin otra causa aparente distinta a su origen cerebrovascular* (Asplund, 1988). Desde 2009 gracias a la irrupción de las secuencias de difusión de la RM se aplica la definición tisular de ictus. Según ella, independientemente de la duración de los síntomas se define un déficit neurológico deficitario como infarto cerebral si hay evidencia de lesión tisular mediante la pruebas de neuroimagen (Easton, 2009). Según un reciente metanálisis uno de cada tres personas con clínica transitoria debida a isquemia cerebral tienen lesiones isquémicas agudas en las secuencias de difusión de RM (Brazzelli, 2014).

## 2. Epidemiología

Se calcula que el número absoluto de personas con un primer ictus se encuentra alrededor de 17 millones personas año. El ictus es la causa directa de 6,7 millones de defunciones en un año (WHO, 2017). En el momento actual la incidencia promedio mundial según la Organización Mundial de Salud (OMS) es de 200 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año. Aunque la revisión sistemática de diferentes trabajos epidemiológicos nos permite observar la existencia de diferencias significativas en las tasas de incidencia en función del área geográfica y los niveles de ingresos.(Feigin , 2014)(fig.7) .

Figura 7: Incidencia de accidente cerebrovascular estandarizada por edad por 100 000 personas-año



En los países industrializados, las tasas de ictus ajustadas por edad

disminuyeron en los últimos 30 años (Lloyd-Jones, 2010 y Redon, 2011). Sin embargo, el envejecimiento de la población implica que el número absoluto de ictus puede estabilizarse o aumentar durante las próximas dos décadas (Kunst, 2011). Estos cambios en la demografía de la población y el riesgo general de la enfermedad exigirán planes integrales de salud que engloben tanto la fase aguda del accidente cerebrovascular como la planificación de los cuidados a largo plazo (WHO, 2017) .

Si realizamos una valoración de la enfermedad a nivel mundial la perspectiva global es muy diferente. La continua industrialización de Asia y África está aumentando los estilos de vida poco saludables, que aumentan el riesgo del ictus y otras enfermedades cardiovasculares. Por este motivo, las tasas más altas de mortalidad por enfermedad cerebrovascular y años de vida ajustados por discapacidad se producen en Asia, Rusia y Europa del Este (Kim, 2011). Existe en este momento un aumento rápidamente progresivo de ictus en Europa oriental y Asia central respecto a Europa occidental y Estados Unidos. Por otro lado, se prevé aumento drástico de las tasas de enfermedades cerebrovasculares y otras enfermedades cardiovasculares en China a consecuencia del envejecimiento de la población y la alta prevalencia de tabaquismo y de hipertensión arterial (Kinlay, 2011).

En España, cada seis minutos se produce un ictus siendo la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en hombres ( INE, 2014). Además, se estima que un tercio de los pacientes con ictus fallecen por esta causa y que el 40 % sufre discapacidad. La enfermedad cerebrovascular afecta a más de 120.000 personas al año. Así, la incidencia global estimada oscila entre 120 y 350 casos por 100.000 habitantes/año (Díaz-Guzmán et al, 2008). Existen diferencias regionales en la incidencia de la ECV, siendo mayores en las regiones del Sur y Noroeste frente a zonas centrales y del Mediterráneo, probablemente por la combinación de causas socioeconómicas y factores de riesgo (Díaz Guzmán y Pérez Sempere, 2012) .

Hasta la fecha, existen pocos estudios que analicen rigurosamente la incidencia del ictus en diversas regiones españolas. Dichos estudios presentan datos heterogéneos además de a excepción del estudio NEDICES ( Martínez-Salio, 2010), ninguno cumple los criterios completos de estudio ideal (Malmgrem, 1987 y Matías- Guiu, 2000) (tabla. 3), solo acercándose a los mismos el estudio ISISCOG (Alzamora et al, 2008), el estudio IBERICTUS (Díaz-Guzmán et al, 2012) y el estudio del área de Tarragona (Vila- Córcoles, 2014) (tabla.4).

Tabla 3. Criterios “ideales” para la realización de los estudios de incidencia modificados de Malgrem

- a. Definición de ictus según los criterios diagnósticos de la OMS .
- b. Inclusión de los casos incidentes, incluyendo los primeros ictus (first-ever stroke)
- c. Valoración prospectiva de los posibles casos
- d. La duración del estudio debe ser de años enteros, al menos durante cinco años
- e. Deben incluirse tanto los ictus como los accidentes isquémicos transitorios
- f. Población bien definida, evitando poblaciones especializadas
- g. Especificación del porcentaje de pacientes a los que se realizaron pruebas de neuroimagen, TAC/RM
- h. Búsqueda activa de los posibles casos a múltiples niveles, incluyendo atención primaria, hospitales, registro de defunciones, etc.
- i. Monitorización de pérdida de casos
- j. Presentación de los resultados en varones y mujeres de manera separada, así como los subtipos de ictus
- k. Tasas de incidencia en diferentes grupos de edades (45-54, 55- 64, 65-74, 75-84, más de 85 años)
- l. Presentación de las tasas de incidencia con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, específicas por edad y sexo y ajustadas a una población estándar

De los estudios realizados en Cataluña podemos destacar tres basados en registros hospitalarios: Sabadell (Marco et al, 1996), Lleida (Jover-Saénz et al, 1999), Cataluña (Marrugat et al, 2007). Dos basados en registros en consultas de atención primaria Girona (López-Pousa et al, 1995) y Badalona

(Fernández de Bobadilla et al, 2008) . Dos estudios con búsqueda de múltiples fuentes de obtención de datos: Santa Coloma de Gramenet (Alzamora et al, 2008) y el estudio de Tarragona (Vila-Córcoles et al 2014) .

Tabla 4: Análisis del cumplimiento de los “criterios de ideales” en los estudios de Incidencia españoles

<b>Estudio</b>	<b>Autor</b>	<b>No cumplimiento Criterios ideales</b>
<b>ISISCOG</b>	Alzamora (2008)	<1año
<b>NEDICES</b>	Martínez Salo (2010)	
<b>IBERICTUS</b>	Díaz Guzmán (2012)	<1año
<b>AREA de TARRAGONA</b>	Vila-Coroles (2014)	No incluye AITs/ No incluye I.hemorragicos

Es por esto que uno de los objetivos de esta tesis es realizar un estudio de incidencia en la Región Sanitaria de Lleida que cumpla la mayoría de los criterios ideales de un estudio de incidencia.

### **3. Clasificación**

Podemos clasificar los ictus en función de su mecanismo de producción, de su etiología, de su topografía y de su fenotipo.

*a) Mecanismo de producción.*

En líneas generales, la ECV puede dividirse en dos grandes grupos según su mecanismo de producción: la isquemia cerebral y la hemorragia intracraneal (fig.8). El Grupo de Estudio de las Enfermedades Vasculares Cerebrales de la Sociedad Española de Neurología (SEN) recomienda la utilización de este término para referirse de forma genérica a la isquemia cerebral y a la hemorragia intracerebral o la subaracnoidea. Otros términos equivalentes se han venido utilizando de forma alternativa «ataque cerebral» o «accidente cerebrovascular (ACV)», pero cada vez son menos utilizados.

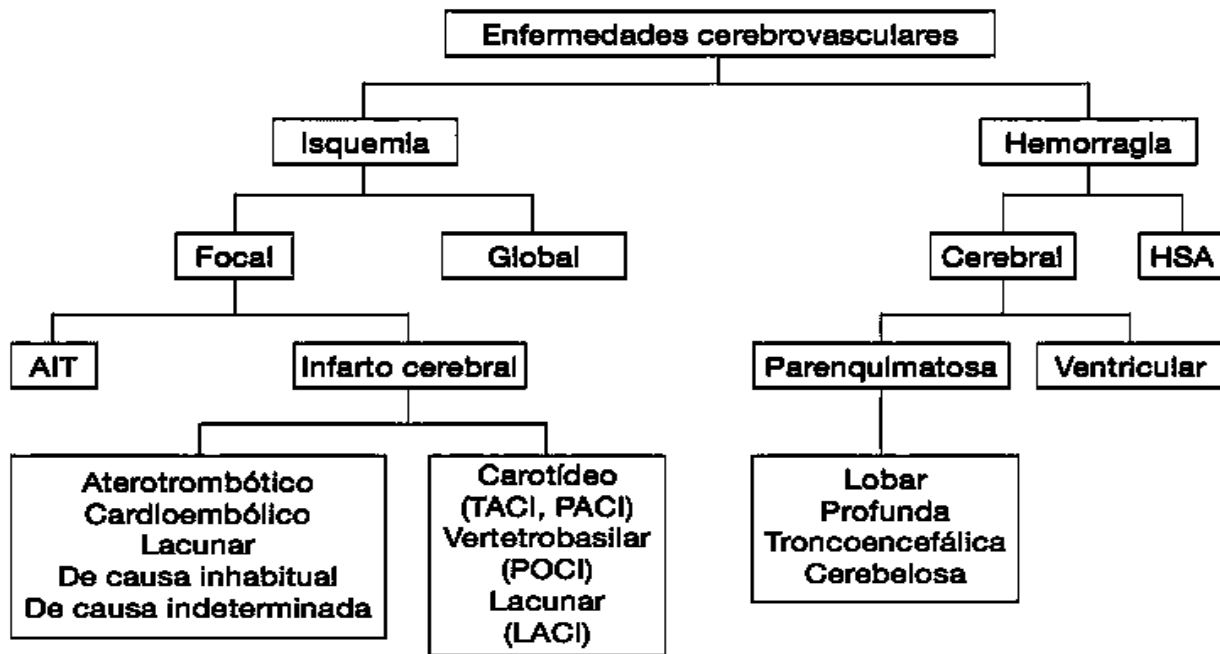
Los ictus isquémicos representan entre el 80 y el 85% de todos los ictus (Arboix et al, 2006) Están ocasionados por una alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio encefálico. Un ictus isquémico es el que se produce por una oclusión súbita de las arterias que irrigan el cerebro, debido a un trombo que se forma: directamente en el sitio de la oclusión (trombótico) o en otra parte del sistema cardiovascular y sigue el torrente sanguíneo hasta que obstruye las arterias del cerebro (embólico).

Por otra parte los ictus hemorrágicos suponen entre el 15 y el 20% de los casos incidentes de ictus (Bramford, 1990 y Albers, 2002) y condiciona un

peor pronóstico, con unas tasas más elevadas de morbi-mortalidad que los ictus isquémicos, de manera que el 40 % de los pacientes fallecen en el primer mes y solo un 20% son funcionalmente independientes al cabo de 6 meses (Rodríguez-Yáñez, 2011) . Dentro de éstos se diferencia la hemorragia intracerebral (HIC) de la hemorragia subaracnoidea (HSA). Se denomina hemorragia intracerebral a la hemorragia producida por la ruptura de una de las arterias cerebrales en el parénquima cerebral. Una hemorragia subaracnoidea es la hemorragia arterial en el espacio que hay entre dos de las membranas meníngeas, la piamadre y la aracnoides (Rodríguez –Yáñez, 2011). Su etiología más frecuente es la hipertensión arterial, siendo la angiopatía amiloide, propia de los ancianos ( Gilbert et al, 1983). Otras causas menos frecuentes son las malformaciones vasculares (aneurismas, malformaciones arteriovenosas), uso de fármacos (anticoagulantes, estimulantes adrenérgicos) o tóxicos (alcohol, cocaína, venenos), enfermedades hematológicas (discrasias sanguíneas, coagulopatías), vasculopatías cerebrales, tumores primarios o metastásicos y otras causas.



Figura 8. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según su naturaleza. Modificado según (Diez Tejedor,1999),(Arboix, 2006)



*b) Etiología*

Según la etiología, en la práctica clínica, podemos dividir los ictus isquémicos en 5 subtipos utilizando la clasificación TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (Adams et al., 1993), la cual ha facilitado en gran medida la estandarización del diagnóstico de ictus, especialmente para la realización de ensayos clínicos (tabla.5):

Tabla 5 .Clasificación TOAST de los infartos cerebrales en sus diferentes subtipos etiológicos

- a. **Ateromatosis de gran vaso**, cuando el paciente presenta enfermedad ateromatosa con estenosis >50% en la luz de un vaso grande que irriga el territorio donde se ha producido un infarto >1,5 cm. La isquemia puede ser consecuencia de la oclusión del flujo por un trombo formado sobre una placa de ateroma complicada o de un embolismo arterio-arterial.
- a. **Cardioembolismo**, cuando un infarto >1,5 cm se produce como consecuencia de la oclusión de una arteria por un émbolo, presumiblemente procedente de las cavidades cardiacas. Las fuentes embolígenas cardiacas se dividen en de alto riesgo y de riesgo medio.
- b. **Enfermedad de pequeño vaso o ictus lacunar**, que son lesiones de pequeño tamaño, <1,5 cm, que cursan con alguno de los síndromes lacunares clásicos, sin afectación cortical, producidas como consecuencia de microateromatosis y/o lipohialinosis de las arterias perforantes cerebrales. Los pacientes suelen tener HTA o diabetes mellitus.
- c. **Etiología inhabitual**, es el infarto que ocurre en pacientes sin factores de riesgo y tras haber descartado las etiologías anteriores. Comprende un grupo muy heterogéneo de enfermedades incluyendo arteriopatías no arterioescleróticas, como arteritis o arteriopatías hereditarias; enfermedades sistémicas o alteraciones de la coagulación o viscosidad de la sangre. La causa más frecuente dentro de este grupo, especialmente en gente joven, es la disección de una arteria extra o intracraneal.
- d. **Etiología indeterminada**, esta categoría incluye la imposibilidad de establecer una causa de forma fiable por no haber realizado el estudio etiológico de forma completa, por coexistir dos o más causas o por no encontrar una etiología a pesar de haber realizado el estudio de forma completa.

A pesar del avance que supuso esta clasificación su aplicación tenía limitaciones. La principal fue la categoría Etiología indeterminada sobrerrepresentada de manera evidente, llegando a suponer hasta un 25-

30% del total de causas según las diferentes series , siendo el grupo de pacientes menores de 55 años (Kolominsky-Rabas, 2001 y Bejot Y, 2008) el de mayor representación. Especialmente relevante fue la asignación a este grupo de aquellos pacientes en los que se identifican dos o más causas que pueden explicar el ictus.

Además, desde la creación de la escala TOAST en 1990, la incorporación de nuevas técnicas de evaluación del ictus y la mejoría en su accesibilidad, permitió cada vez mas la identificación de anomalías cardiacas o vasculares y, como consecuencia, un incremento del porcentaje de pacientes en los que coexistían dos posibles causas de ictus. Así, en un 50-70% de los pacientes se detecta una fuente potencial cardioembólica cuando se utiliza el ecocardiograma (Comess, 1994) y el 12% de los pacientes con una fuente cardiaca de émbolos y el 22% de los pacientes con infartos lacunares presentan además una estenosis carotídea mayor del 50% en el vaso correspondiente al territorio afectado (Tejada, 2003). Por este motivo, se realizaron esfuerzos encaminados a reducir esta creciente proporción de ictus de etiología indeterminada, como la creación de un algoritmo que incorporaba datos epidemiológicos y de neuroimagen, el Stop Stroke Study-TOAST (SSS-TOAST) (Ay H, 2007).

En la actualidad los avances en las técnicas de imagen y la mejor comprensión de la fisiopatología de la ECV isquémica han suscitado una nueva reevaluación del ictus de etiología indeterminada.

Hay pruebas convincentes de que la mayoría de los ictus de etiología indeterminada son tromboembólicos. Se cree que el trombo se origina en cualquiera de las varias fuentes embólicas potenciales bien establecidas, incluyendo las de origen cardiaco de riesgo menor o encubiertas, embolia paradójica en territorio venoso y placas ateroscleróticas no oclusivas en las arterias aórtica, cervical o cerebral. Estos hechos, han permitido redefinir dentro del grupo de ictus de etiología indeterminada un subgrupo diferencial, pacientes con ictus no lacunares sin una fuente cardioembólica identificada o debido a la aterosclerosis oclusiva (ESUS del inglés “Embolic Stroke of undetermined Source”). Son un subconjunto de pacientes con ictus indeterminados que tienen ictus embóligenos y cuya evaluación diagnóstica permite excluir las fuentes cardioembólicas de riesgo mayor, la aterosclerosis oclusiva y el accidente cerebrovascular lacunar (Hart, 2014) .

### c) Topografía

Los infartos cerebrales también se pueden clasificar según su topografía. Dependiendo del vaso afectado, la localización del infarto será distinta y los síntomas y signos serán asimismo diferentes. ( Bamford, 1991) (tabla 6).

Tabla 6. Clasificación topográfica de los infartos cerebrales (Oxfordshire Community Stroke Project, 1991)

**a. Infarto total de la circulación anterior (TACI).**

Características clínicas:

- Alteración de funciones corticales (afasia, discalculia, alteraciones visuoespaciales) +
- Hemianopsia homónima +
- Déficit motor y/o sensitivo, por lo menos en dos de las siguientes regiones: cara, miembro superior y miembro inferior

**b. Infarto parcial de la circulación anterior (PACI).**

Características clínicas:

- Dos de las tres características del TACI, o
- Déficit aislado de funciones corticales, o
- Déficit motor y/o sensitivo más restringido (p. ej. confinado a una extremidad)

**c. Infarto lacunar (LACI).**

Características clínicas

- Síndrome hemimotor puro o
- Síndrome hemisensitivo puro o
- Síndrome sensitivomotor o
- Ataxia-hemiparesia (o disartria mano torpe) o
- Movimientos anormales focales y agudos

**d. Infarto de circulación posterior (POCI)**

Características clínicas

- Alteración ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral o
- Déficit motor y/o sensitivo bilateral o
- Alteraciones oculomotoras o
- Alteraciones cerebelosas o
- Alteración aislada del campo visual

#### *d) Fenotipo*

Por otro lado, también existe una nueva clasificación fenotípica del ictus que incorpora más información sobre la etiología y se basa en los niveles de evidencia de las pruebas diagnósticas (Amarenco, 2009). A diferencia de las previas en esta clasificación no sólo consideran la etiología más probable, sino que cada paciente recibe un grado para cada uno de los 4 componentes de la escala ASCO (A=Atherosclerosis; S=Small Vessel Disease; C=Cardiac Source; O=other cause) que van del 1 (causa definitiva) al 3 (causa improbable, pero presente). Cuando alguno de estos fenotipos no está presente se le asigna un 0 y en caso de que no se haya estudiado un 9. De esta forma, toda la información sobre las causas etiológicas del ictus queda registrada y permite determinar de forma más precisa los fenotipos. La clasificación es dinámica y puede reflejar la existencia de solapamiento entre los diferentes componentes sin que ninguno quede excluido. Por otro lado, la información se complementa con el nivel de evidencia científica para las pruebas realizadas .

#### **4. Factores de Riesgo**

El manejo correcto de los factores de riesgo es extremadamente importante para la prevención primaria y secundaria de una enfermedad. Se define como factor de riesgo a aquel elemento cuya existencia se asocia a un incremento de aparición de la enfermedad y su ausencia o reducción disminuye la probabilidad de presentarla. Para medir la potencia de la asociación de un factor de riesgo a una enfermedad se utiliza la odds ratio (OR) y el riesgo relativo (RR) (Moreno Altamirano, 2000).

Los factores de riesgo se clasifican en dos grupos: modificables y no modificables, también llamados marcadores de riesgo. Igualmente se pueden dividir en bien documentados y menos documentados, según se detalla en la (tabla.7).

Entre los no modificables, la edad es el más importante. A partir de los 55 años, cada década dobla el riesgo de aparición de ictus y se triplica a partir de los 80 años (Sacco, 1997) . En cuanto al sexo, el riesgo de ictus es mayor en varones así la incidencia de isquemia cerebral estandarizada por edad de 45 hasta 84 años; es de 362 en hombres y 186 en mujeres por cada 100.000 habitantes (Redondo, 2008). También se incluye el factor genético ya que

antecedentes de historia familiar de ictus en un familiar de primer grado se asocia a un mayor riesgo del mismo (Myundura , 2009) .

Tabla 7. Factores de riesgo modificables y no modificables

FACTORES NO MODIFICABLES	FACTORES MODIFICABLES		PEOR DOCUMENTADOS
Edad	HTA	Cardiopatía	Estados protombínicos
Raza/etnia	Diabetes Mellitus	Dieta	Fármacos-drogas
Sexo	Tabaquismo	Dislipemia	Embarazo-puerperio
Herencia	Obesidad	Alcoholismo	Migraña Apnea sueño
	Ejercicio físico	Arteriopatía	Estrés Humor
			Anticoncepción Homocistinemia

Dentro de los factores modificables el más frecuente es la hipertensión arterial (HTA) (OR 3,1 en varones y 2,9 en mujeres). Así, las personas con niveles de presión arterial inferiores a 120/80 mmHg tienen la mitad de riesgo de sufrir un ictus que los hipertensos a lo largo de su vida (Lloyd-Jones D, 2009). La reducción de la presión arterial, tanto con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), diuréticos o calcio-antagonistas se ha mostrado eficaz en la reducción del riesgo de ictus (Klungel, 2000 y Mancia, 2013). Seguido de la HTA se encuentran las cardiopatías (trastornos del ritmo como la fibrilación auricular, valvulopatías como la estenosis mitral, miocardiopatías como el infarto agudo de miocardio o la miocardiopatía dilatada, y la presencia de foramen oval



permeable). Las cardiopatías se observan hasta en el 41% de los enfermos con ictus (Martí-Vilalta, 1999). La enfermedad coronaria incrementa el riesgo de enfermedad cerebrovascular y presentado una tasa del 0,7%-4,7% de ictus entre la 1ª a la 4ª semana después de haber sufrido un síndrome coronario agudo (Wolf, 1998) siendo más frecuente en los infartos de cara anterior. Dentro de las valvulopatías, la estenosis mitral, presenta una mayor relación con el infarto embólico y se calcula que la asociación de fibrilación auricular y estenosis mitral aumenta hasta 18 veces el riesgo de ictus isquémico (Bogousslavsky, 2000). En el caso de la fibrilación auricular, la arritmia más prevalente en la población, genera el 15-20% de los ictus isquémicos de origen cardioembólico. En un 70% de los pacientes la FA es de causa no valvular, en el 20% es de origen reumática y en un 10% se trata de una FA aislada sin una causa cardíaca aparente. El riesgo de ictus en los pacientes con FA no valvular es de un 5% al año, incrementándose con la edad, y la concurrencia de otros factores de riesgo como la HTA, diabetes o insuficiencia cardíaca (Martinez-Vila, 2000) Otras arritmias como la enfermedad del seno, también incrementan el riesgo de embolismo cerebral (Mattioli, 1997).

La diabetes mellitus es otro de los factores no modificables más importantes.

Se asocia de forma independiente con la enfermedad cerebrovascular, aumentando el riesgo de la misma discretamente más en mujeres que en hombres y siendo más importante en el tipo aterotrombótico (Barrett, 1988 y Shou, 2015) así como, teniendo un papel fundamental en la recurrencia de enfermedad cerebrovascular en pacientes que ya han presentado un primer episodio. Por otro lado, la relación de la hipercolesterolemia con la isquemia cerebral no está tan bien establecida como con la cardiopatía isquémica. Sin embargo, varios estudios han relacionado las cifras de LDL >130mg/dL y de HDL <35mg/dL (Gorelick, 1999) con el ictus isquémico y se conoce la importancia del tratamiento con fármacos hipolipemiantes para evitar la recurrencia vascular tras un primer evento coronario o cerebrovascular (Brott , 2000).

Dentro de los factores de estilo de vida ( ejercicio físico, consumo de alcohol, tabaquismo y obesidad) se ha demostrado que un estilo de vida de bajo riesgo se asocia con un riesgo reducido de múltiples enfermedades crónicas dentro de las que se encuentra la enfermedad cerebrovascular, especialmente el ictus isquémico. ( Chiuve SE, 2008).

El ejercicio físico se ha relacionado con un descenso del riesgo de ictus,

probablemente por el efecto beneficioso que tiene sobre los factores de riesgo (Evenson, 1999 y Brott, 2000).

El consumo de alcohol diario por encima de 60 gr se asocia a un incremento del riesgo relativo de isquemia cerebral según un meta-análisis publicado en 2003 (Reynolds, 2003). Al igual que en el caso del tabaquismo que multiplica por dos el riesgo de ictus (Brott T, 2000). Incluyéndose a los fumadores pasivos los cuales presentan también mayor riesgo de ictus isquémico (García Nuñez, 2007). El riesgo se incrementa de manera exponencial con el número de cigarrillos consumidos y, así, el riesgo se multiplica por cinco cuando el consumo pasa de menos de 10 cigarrillos diarios a un consumo superior de 40 cigarrillos día (Bhat, 2008).

En cuanto al sobrepeso, se estima que el 22% del total de muertes por enfermedad cardiovascular en España serían atribuibles a la obesidad (índice de masa corporal (IMC  $\geq$  25) (Banegas, 2005).

## **5. Diagnóstico**

Aunque resulta sorprendente, en el momento actual donde la tecnología es una de las herramientas más potentes en el mundo sanitario Occidental, según la OMS el diagnóstico del ictus es clínico y no requiere de pruebas

complementarias radiológicas. Se basa en una anamnesis y exploración, siendo lo más característico un inicio brusco, ausencia de progresión y sintomatología correspondiente a un territorio vascular, destacando la paresia facial, pérdida de fuerza en un hemicuerpo y trastorno del lenguaje. La definición, realizada para objetivos clínicos y epidemiológicos no ha cambiado en los últimos 40 años, y no exige el uso de la neuroimagen, porque dicha tecnología no es accesible en muchas partes del mundo donde el ictus es un problema creciente.

En el mundo occidental las pruebas de neuroimagen son imprescindibles para el diagnóstico y la selección de pacientes candidatos a terapias agudas de reperfusión. Se considera de elección la resonancia magnética (RM) cerebral con secuencias de difusión para el diagnóstico del infarto cerebral establecido. Para la diferenciación entre ictus isquémico, hemorragia intracerebral y subaracnoidea se requiere una prueba de imagen, y en ocasiones, para la última, una punción lumbar debido a que las características clínicas no son suficientes para distinguir entre los ictus isquémicos y los ictus hemorrágicos.

Las pruebas complementarias facilitan el diagnóstico diferencial de las

personas con trastornos neurológicos que cursan con déficits focales de inicio súbito. A destacar el estudio retrospectivo realizado por Richobz y colaboradores (Richobz et al, 2015) en el que describieron como 47 (2,1%) de 2.200 pacientes del Registro de Accidentes Cerebrovasculares de Lausana, fueron inicialmente diagnosticados erróneamente. De los pacientes diagnosticados erróneamente, se pensó que el 43% tenía una afección neurológica diferente, el 17% tenía sus síntomas atribuidos a causas no neurológicas y el 21% tenía una disminución inexplicada en el nivel de conciencia. En retrospectiva, el 23,4% de los pacientes diagnosticados erróneamente se consideraron candidatos potenciales a recibir trombólisis. Destacaron entre de los diagnósticos erróneos las crisis epilépticas y los estados postcríticos, los cuadros confusionales y síncope, las encefalopatías tóxico metabólicas como la hipoglucemia, las lesiones intracraneales expansivas, la migraña o los trastornos conversivos; incluso las lesiones del sistema nervioso periférico, el vértigo, la demencia e incluso la patología articular .

## **6.Tratamiento del ictus isquémico en fase aguda**

### *a)Tratamiento agudo*

Los enfoques fundamentales para el tratamiento del ictus isquémico agudo son la fibrinolisis endovenosa (FEV) y el intervencionismo neurovascular (INV) (Green, 2008 y Rabinstein, 2017).

Los primeros estudios que evaluaron el FEV en pacientes con ictus isquémico se hicieron con estreptoquinasa y fueron interrumpidos ante las tasas de hemorragias cerebrales y al aumento de la mortalidad en los pacientes tratados . Posteriormente, se valoró la eficacia del activador tisular del plasminógeno intravenoso (ATPi) ( NINDS study group, 1995 ) observándose un incremento en la mejoría funcional a los tres meses de seguimiento del 30% si se administra dentro de las primeras tres horas desde el inicio de los síntomas.

La eficacia de la FEV es tiempo-dependiente,de manera que la probabilidad de recuperación es significativamente superior si se inicia en los primeros 90 minutos desde el inicio de los síntomas (Masjuan, 2010) . Así, la odds-ratio de la independencia funcional a los tres meses es de 2,81 si se trata en el intervalo de 0 a 90 minutos, de 1,55 de 91 a 180 minutos y de 1,4 de 181 a

270 minutos desde el inicio del ictus (Graham, 2003 y Hahcke, 2004 ).

Posteriormente, dos estudios permitieron incrementar la ventana terapéutica a 4,5 horas. El registro observacional SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study), solicitado por la Agencia Europea del Medicamento, confirmó la seguridad y eficacia del tratamiento en la práctica clínica entre las tres y las cuatro horas y media (Wahlgren, 2008). Coetáneamente, el ensayo farmacológico doble ciego ECASS-III también demostró la seguridad y eficacia del fármaco en la citada franja temporal (Hacke , 2008).

El primer estudio con ATPI de 1995 fue diseñado para demostrar seguridad ante los fracasos iniciales de la estreptoquinasa. Por ello, a parte del límite temporal para administrar el fármaco se establecieron otros criterios de inclusión rigurosos, entre ellos la edad. La limitación en la administración del ATPI a menores de 80 años también se impuso en el estudio ECASS III. Este hecho que repercutido en que muchos pacientes  $\geq 80$  años hayan sido excluidos de la administración de FEV en la práctica clínica (Balami, 2013 y Mishra, 2010). Teniendo en cuenta que el 30% de todos los ictus acontecen en personas mayores de 80 años es realmente importante saber su respuesta

al FEV y las implicaciones asistenciales que se deriven (Saposnik, 2009 y Balami, 2013). No existen ensayos randomizados extensos que valoren el efecto del ATPi en personas  $\geq 80$  años y el porcentaje de personas de esta edad en los ensayos clínicos es bajo. Pese a ello, un metanálisis reciente en el que se incluyeron 6.756 pacientes procedentes de nueve ensayos (NINDS A, NONDS B, ECASS I, ECASS II, ATLANTIS A, ATLANTIS B, ECASS III, EPITHET y IST-3); 1.729 (25,6%) de ellos mayores de 80 años indicó el beneficio del ATPi frente a placebo en sujetos de este grupo etario con un riesgo de transformación hemorrágica sintomática comparable al de los pacientes  $<80$  años (Emberson, 2014). En 2015 la publicación de cinco ensayos (Berkhemer, 2015; Goyal, 2015; Campbell, 2015; Saber, 2015 y Jovin 2015) que demostraron la eficacia de la trombectomía endovascular frente al manejo estándar para reducir la discapacidad en pacientes con ictus isquémico con oclusión proximal de la arteria cerebral media representó un verdadero hito en el tratamiento de la ECV en su fase aguda. Sin embargo, la irrupción de la trombectomía también sembró dudas entre los pacientes  $\geq 80$  años sobretodo como motivo de los diferentes criterios de inclusión. En dos de los estudios, el Swift PRIME (SABER, 2015) y el estudio REVASCAT (Jovin, 2015) la edad se limitó a 80 y a 85 años respectivamente. La reciente publicación de la



iniciativa HERMES (The Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials) (Saber, 2016) que analiza de forma conjunta los datos de los 1287 sujetos incluidos, sólo 199 (15,5%) mayores de 80 años, en los cinco estudios aclara el papel de la trombectomía en los grupos etarios extremos. Como el ATPi el beneficio de la intervención es tiempo-dependiente. Los resultados funcionales a los tres meses son mejores en los pacientes <80 años que en aquellos pacientes mayores, pero incluso en estos últimos la trombectomía supera el beneficio del tratamiento habitual.

En España , se diseñó el Plan de Asistencia Sanitaria al ICTUS II en 2010 con el objetivo de organizar los recursos sanitarios de forma eficiente con el fin de asegurar la accesibilidad a los tratamientos y la correcta aplicación de los mismos. El sistema organizativo debe asegurar una atención equitativa, continuada y de calidad para todos los pacientes durante el proceso de su enfermedad. Por este motivo se realizó una clasificación de los recursos sanitarios para la atención al ICTUS según sus prestaciones (Masjuan, 2010) en:

*-Hospital con Equipo de Ictus (EI).* Representa el nivel básico de atención a los pacientes con ictus. Se definen como un equipo multidisciplinar de

especialistas que colaboran en el diagnóstico y tratamiento protocolizados del ictus, coordinado por un neurólogo. Este equipo está basado en su organización y no tiene una ubicación física fija, siendo su objetivo principal prestar una atención integrada y rápida al paciente con ictus agudo.

*-Hospital con Unidad de Ictus (UI).* Es el recurso más eficiente para el tratamiento de la fase aguda del ictus. Este dispositivo asistencial ha demostrado, con un nivel de evidencia I, que reduce la mortalidad, la dependencia y la necesidad de cuidados institucionales en los pacientes con ictus.

*-Hospital de Referencia de Ictus (HR).* La mayoría de los ictus se pueden resolver desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico en los centros que disponen de UI, tal y como han sido definidos antes, hay algunos pacientes que por su complejidad, por su gravedad, o por precisar técnicas avanzadas de monitorización, estudio o tratamiento, han de ser abordados en centros de máximo nivel .

*-Teleictus.* La aplicación de la telemedicina facilitando las consultas remotas de pacientes con ictus a expertos en patología vascular cerebral. Un metanálisis de 2016 en el que se analizan 1.863 pacientes de siete estudios

concluye que la administración del tratamiento con ATPI a través de teleictus es igual de efectivo que su administración en los centros de referencia dentro de las primeras tres horas de evolución de los síntomas (Audebert, 2016). Además las tasas de transformación hemorrágica también son equiparables. Hasta la fecha no hay suficientes estudios que valoren su administración entre las 3 y 4,5 horas o analicen la eficacia y seguridad del teleictus por grupos de edad, menores y mayores de 80 años.

Además de la organización de los recursos según las dotaciones que lo constituían también se estableció el llamado CODIGO ICTUS. En nuestra comunidad fue en 1998 en Barcelona (Álvarez-Sabín, 2004) donde se puso en marcha la primera fase. A partir de esta experiencia, en el año 2003 se elaboró el Plan Director de Enfermedades Cerebrovasculares (Dpt Salut, 2006) que constituye la columna vertebral de todas las actuaciones que se llevan a cabo sobre el ictus. En abril de 2006 se extendió el Código ICTUS a todo el territorio creando unidades de tratamiento adaptadas a las características de cada hospital de referencia (fig.9).

El *código ICTUS* puede activarse desde distintos puntos del sistema sanitario catalán: desde el 061 llamando al Servicio Emergencias Médicas (SEM), desde

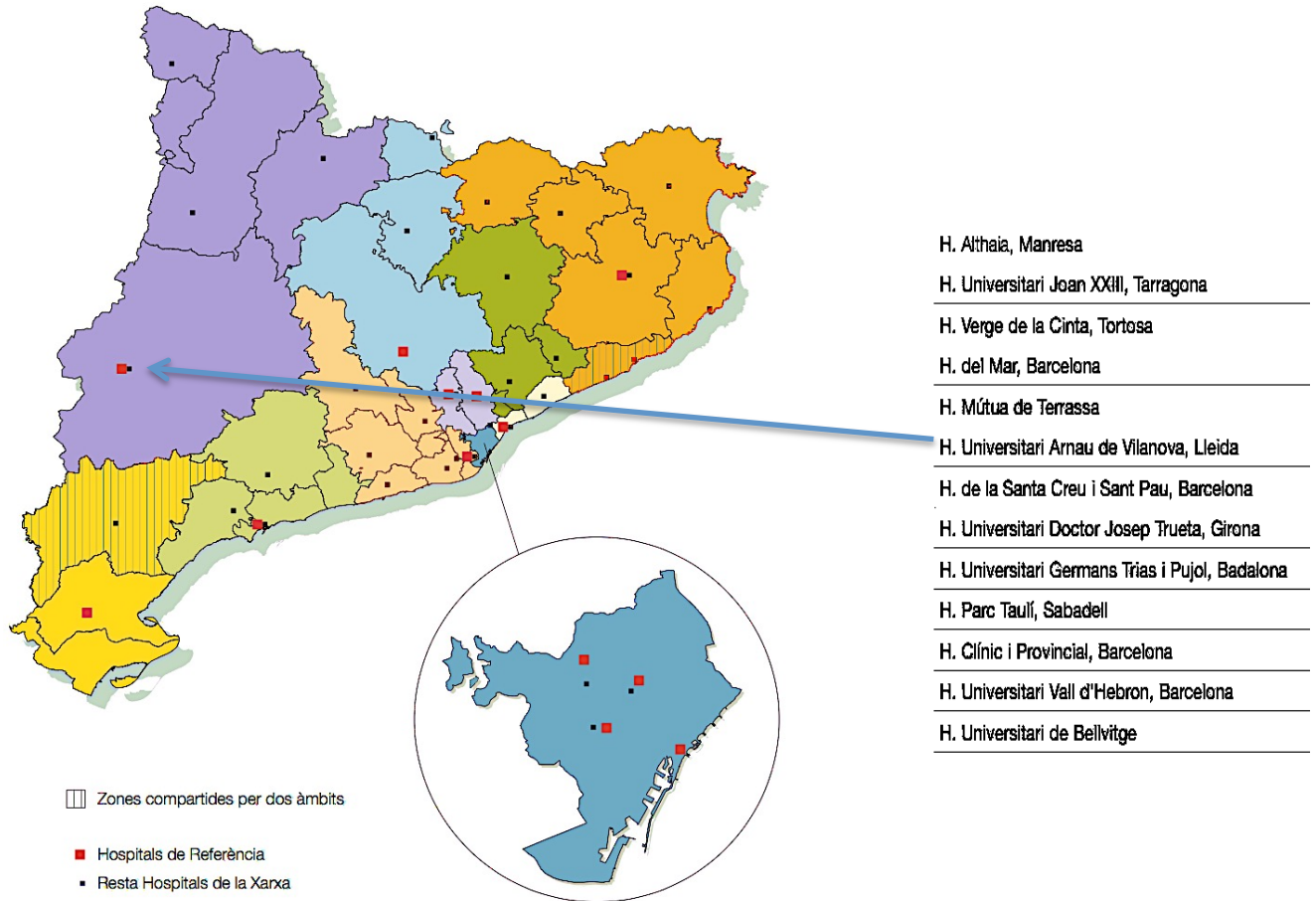
un hospital comarcal o desde atención primaria. El SEM coordina la activación del código ICTUS y traslada a los pacientes al hospital de referencia donde se evaluará la administración de tratamiento fibrinolítico registrándose los tiempos de traslado desde el inicio de los síntomas, la recepción del aviso y la llegada al hospital de referencia donde ya estarán esperando al paciente. Existe la posibilidad de programar una derivación secundaria a hospitales de alta especialización. Existe una última etapa, la Guardia de Ictus, realizada por un neurólogo especializado en patología cerebrovascular que es la que ha demostrado ser más eficaz en la reducción de la estancia hospitalaria, mortalidad y necesidad de institucionalización (Pfizer, 2008), pero no disponible en toda la red hospitalaria. Hay evidencia acerca de que dos situaciones están frenando conseguir mejores resultados en el tratamiento del ictus: el desconocimiento de la población sobre qué es el ictus (Palomeras, 2004), y la ausencia del número suficiente de unidades de Ictus que permitan garantizar la atención adecuada a los pacientes (Alvarez-Sabin, 2004). En referencia a este hecho, el desarrollo de la telemedicina permite establecer una red de consulta interhospitalaria que permite el acceso a la asistencia especializada precoz y al tratamiento fibrinolítico a enfermos con ictus cualquiera que sea el hospital de referencia

territorial (Audebert, 2005; Teleictus Balear, 2006; Teleictus Cataluña. 2007; Feigin, 2009) como ya hemos descrito previamente.

Así pues, las posibilidades terapéuticas del ictus y las exigencias de calidad en sus resultados han cambiado radicalmente en todos los niveles del proceso asistencial: 1/ el uso generalizado de escalas de riesgo para identificar aquellos individuos que pueden beneficiarse de una prevención primaria; 2/ la importancia del reconocimiento de la población del hecho que el ictus es una emergencia neurológica; 3/ la importancia del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la atención especializada; 4/ la disponibilidad terapéutica del r-TPA antes de cuatro horas y media desde el inicio del ictus isquémico como un tratamiento altamente efectivo basado en la evidencia de ensayos clínicos (Hacke, 2008); 5/ el ingreso en unidades de ictus disminuye la mortalidad, la necesidad de institucionalización y el grado de dependencia residual; 6/ el estado funcional 6 meses después del episodio de ictus se asocia con la supervivencia a largo término (Slot, 2008) . Pero todo ello requiere la coordinación de todo el proceso asistencial del ictus, desde la prevención primaria, mucho antes de la aparición de los síntomas y la percepción de urgencia por parte del paciente, a una adecuada detección, selección, traslado y tratamiento con la activación del código ICTUS, que

permitan cumplir las ventanas de tiempo disponibles .

Figura. 9: Hospitales de referencia de Código Ictus en Cataluña. 2008



### C. ICTUS Y ENVEJECIMIENTO

El principal eslogan relacionada con el tratamiento del ictus en fase aguda es el siguiente: “El cerebro es tiempo”. En él se enfatiza que el tejido nervioso humano se pierde rápidamente a medida que avanza el ictus y reflexiona

sobre la necesidad de una evaluación y terapia emergentes. De tal manera, que un paciente típico pierde 1,9 millones de neuronas cada minuto cuando el ictus no se trata (Saber, 2006) (tabla.8). Este hecho adquiere una mayor relevancia en el caso de los pacientes ancianos donde a la pérdida de neuronas por el ictus se asocia la pérdida de neuronas por el envejecimiento.

Tabla 8 Muerte neuronal secundaria a Ictus Isquémico. Adaptado de Saver, 2004.

	Neuronas perdidas	Sinapsis perdidas	Fibras de mielina perdidas	Aceleración de la edad
Por ictus	1,2 billones	8,3 trillones	7.140 km	36 años
Por hora de isquemia	120 millones	830 billones	714 km	3,6 años
Por minuto de isquemia	1,9 millones	14 billones	12 km	3,1 semanas
Por segundo de isquemia	32.000	230 millones	200 metros	8,7 horas

## 1. Características Especiales

Los pacientes ancianos presentan un aumento de la incidencia, la morbilidad y mortalidad de la enfermedad cerebrovascular directamente relacionada con el aumento de la edad.

En el momento actual de la pirámide demográfica es esta población la de

mayor crecimiento siendo por lo contrario el menos analizado en cuanto a factores de riesgo, frecuencia y subtipos de ictus, respuestas al tratamiento, o el pronóstico funcional (Arboix, 2013). Es este uno de los objetivos de esta tesis ante la ausencia de estudios multicéntricos en nuestro país, que comparen de manera estricta las diferencias entre la población anciana o muy anciana con los adultos jóvenes.

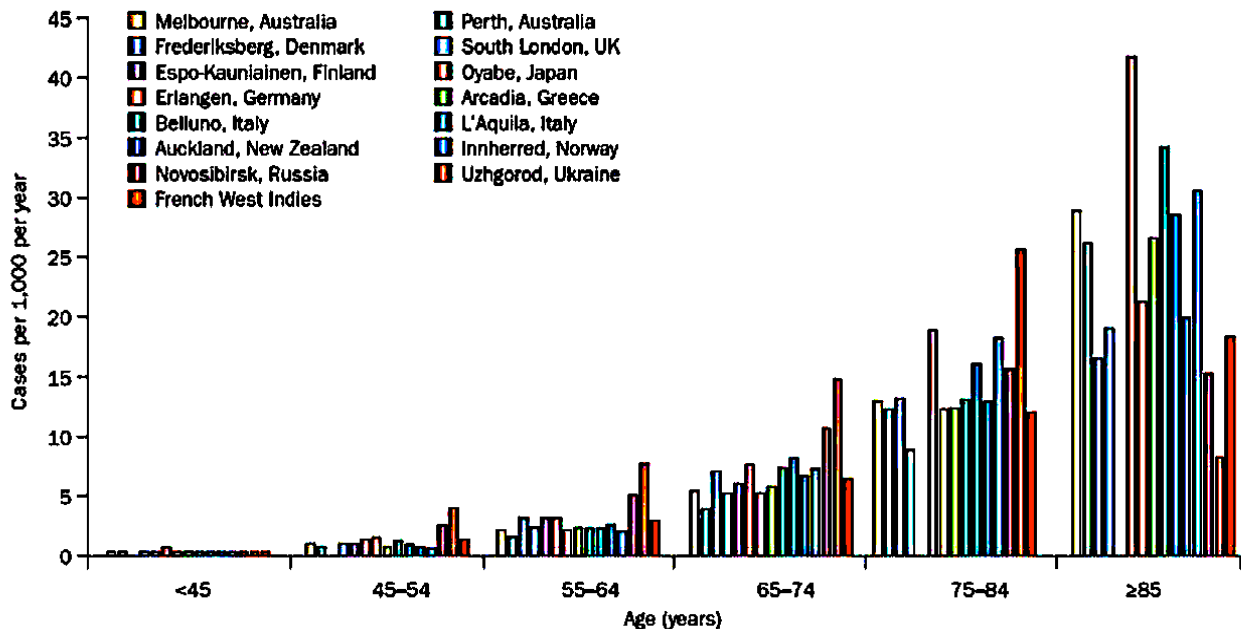
El ictus en el anciano presenta varias peculiaridades que lo diferencian del ictus en otras edades. Sufren cuadros más graves y se recuperan más lentamente. Es más frecuente que los ancianos que sobreviven al ictus queden en una situación de dependencia o sean institucionalizados (Di Carlo et al, 1999). Por último, los pacientes ancianos suele recibir una peor asistencia que los sujetos jóvenes y en ellos se incumplen con mayor frecuencia las guías clínicas. Este hecho contrasta con la demostración en la literatura del beneficio de la antiagregación, anticoagulación, terapia trombolítica, tratamiento antihipertensivo o estatinas como prevención secundaria (Chen, 2010).



## 2. Epidemiologia

Los diferentes estudios tanto de prevalencia como de incidencia sobre el ictus reflejan el aumento de ambos con la edad. De hecho, es el factor de riesgo más importante no modificable para cualquier tipo de ictus (Goldstein 2006). A partir de los 55 años, cada diez años, se dobla la tasa de ictus, tanto en varones como en mujeres. El 75-89 % de los ictus ocurren en personas mayores de 65 años, de ellos la mitad suceden en mayores de 70 años y casi un 25 % en mayores de 85 años, tal y como se observa en la figura 10 .(Feijin, 2003).

Figura 10 . Comparativa de varios estudios epidemiológicos sobre la Incidencia del Ictus según la franja etaria



### 3. Factores de Riesgo

Dentro de los factores no modificables en los ancianos diferentes a la edad la prevalencia es mayor en los varones en la franja (65-79 años) aunque la incidencia es mayor en las mujeres en relación a su mayor expectativa de vida (Chen, 2010). Cuando analizamos los factores modificables en los ancianos podemos afirmar que la HTA es un factor de riesgo importante, pero parece perder peso en los muy ancianos (> 80 años), aunque no hay una evidencia absoluta. De igual manera las cifras de colesterol elevadas, siguen siendo un factor de riesgo cerebrovascular, pero su importancia va disminuyendo con la edad y probablemente no lo es en los muy ancianos (tabla 9) modificada de Chen. La valoración correcta de los factores de riesgo con las características diferenciadoras en la población anciana nos hace reflexionar sobre las actitudes conservadoras a la hora de tratar los ictus en este segmento de población. Las medidas de prevención y tratamiento como la antiagregación, anticoagulación, endarterectomía o angioplastia son muy eficaces en los ancianos (Arboix, 2006 y Chen, 2010), lo que nos hace reflexionar sobre el abordaje terapéutico en nuestra práctica diaria que no estarán limitadas por la edad sino que una visión multidisciplinar del problema nos determinara nuestra práctica clínica.

Tabla 9: Factores de riesgo para el primer episodio de enfermedad cerebrovascular en ancianos.

<b>Sexo</b> : el ictus isquémico es más frecuente en los hombres de edad avanzada (individuos de 65 a 79 años) (nivel 1A) , aunque las mujeres constituyen la proporción más grande de pacientes de edad muy avanzada (> 80 años)
<b>Fibrilacion auricular</b> : El riesgo de ictus isquémico por fibrilación auricular aumenta con el avance de la edad, incluso en personas mayores de 80 años (evidencia de nivel 1B)
Otras <b>enfermedades cardiovasculares</b> , como la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca: siguen siendo un factor de riesgo de ictus isquémico en los ancianos, incluso en personas muy ancianas (evidencia de nivel 2A)
<b>Estenosis carotídea</b> : es un factor de riesgo de ictus isquémico en ancianos, incluso en octogenarios (evidencia de nivel 1A)
HTA : La hipertensión es un factor de riesgo importante para el ictus isquémico en pacientes <80 años, pero es menos importante para los pacientes > 80 años (evidencia del nivel 1B)
<b>Hipercolesterolemia</b> : un factor de riesgo para el ictus isquémico en los ancianos (nivel 2A evidencia)
El <b>síndrome metabólico</b> : factor de riesgo independiente para el ictus isquémico no cardioembólico en ancianos. (evidencia de nivel 3B)

#### 4. Diagnóstico

Los cambios fisiológicos, la multimorbilidad, la presencia o no de deterioro cognitivo junto con la presentación atípica de las enfermedades así como la habitual polifarmacia de dicho segmento de población, implica dificultad en la anamnesis, en la exploración física junto con resultados menos específicos en la pruebas diagnosticas .Estos hechos presentan como resultado un riesgo

de error diagnóstico que aumenta todavía más cuando se trata de ataques isquémicos transitorios (Rancurel, 2005).

La evaluación del paciente anciano con posible focalidad neurológica puede determinar a veces dos posibles situaciones erróneas, por un lado la inespecificidad de la presentación clínica, que cursa con deterioro del nivel de conciencia, delirio, afasia no detectada, déficits visuales o trastorno del comportamiento (Yew y Cheng, 2009) puede implicar un infradiagnóstico y por otro lado, el riesgo al sobrediagnóstico en situaciones donde la clínica viene expresada como mareo, vértigo, inestabilidad, trastornos de la marcha, caídas y delirio (Moeller, 2008). La mayor parte de los falsos diagnósticos que ocurren en pacientes ancianos son los que presentan alguna enfermedad sistémica que interfiere en la realización de la anamnesis y la exploración física (Torre-Laviana, 2010).

## **6. Tratamiento del ictus isquémico en fase aguda**

En los pacientes ancianos y en los muy ancianos, en particular, la visión de inclusión en los tratamientos agudos ha sido muy diferente como ya hemos referido. Por un lado, no han sido suficientemente representados en la población elegida o incluso directamente excluidos de algunos de los

estudios de mayor participación de personas que se les administra el ATPi (Wahlgren, 2007) , siendo en muchos casos la justificación de la exclusión de estos pacientes el mayor riesgo de hemorragia intracerebral.

Los factores que predisponen a los individuos a la transformación hemorrágica del ictus (ICH) incluyen una capacidad limitada para eliminar el ATPi, la microangiopatía asociada a la edad (angiopatía amiloide cerebral o microangiopatía hipertensiva) y la leucoaraiosis (Tanne, 2000). Una revisión sistemática de pacientes con ictus mayores de 80 años que fueron tratados con rtPA intravenosa demostraron que estos individuos tenían un riesgo de mortalidad tres veces mayor y resultados menos favorables a los 3 meses que los pacientes más jóvenes que recibían dicha terapia (Chen, 2009) .Sin embargo, el riesgo de ICH sintomática era similar en ambos grupos de edad. Del mismo modo, otros estudios han sugerido que el riesgo de ICH de los trombolíticos no aumenta con la edad y que los pacientes mayores tienden a beneficiarse de estos tratamientos, a pesar de la baja tasa de administración de la terapia trombolítica a los ancianos (Zeevi, 2007). En la revisión de la guía de la AHA/ASA DEL 2016 se retira la restricción para la aplicación del tratamiento fibrinolítico en los pacientes mayores de 80 años explicitada en la edición del 2013; donde la edad era criterio de exclusión para la aplicación

de la trombolisis en el tiempo de puerta-aguja ampliado .En el momento actual la administración de ATPs se recomienda en sujetos > 80 años de edad cuando son atendidos dentro las primeras tres horas tras el inicio de los síntomas .Es seguro y puede ser tan efectivo como en pacientes más jóvenes (Demaerschalk , 2016).Sin embargo, determina que no hay suficiente evidencia científica para recomendar el tratamiento en dicho grupo etario con un tiempo de evolución de los síntomas entre 3h a 4,5 horas.

Dado que el uso de terapias en ictus isquémico, durante la etapa aguda intervencionistas en los ancianos es limitado y el pronóstico después del accidente cerebrovascular es a menudo pobre, el establecimiento de medidas estándar que incluyan el tratamiento de otros factores como la hidratación, el control de la hiperglicemia, las complicaciones como infecciones, úlceras de presión, delirium así como la rehabilitación temprana no sólo mejoran el cuidado del ictus, reducen la discapacidad, las complicaciones y mejoran la supervivencia a largo plazo, sino que también reducen el riesgo de un nuevo evento (Chen, 2009). Los pacientes ancianos que sobreviven a un ictus, a menudo necesitan rehabilitación a largo plazo, modificaciones en su plan de cuidados, institucionalización temporal y sin lugar a duda formación a su cuidador principal.



## **IV. OBJETIVOS e HIPÓTESIS**





El objetivo principal de esta tesis es mejorar el conocimiento de la enfermedad cerebrovascular en la población de 80 años o más, para poder determinar una atención sociosanitaria en el futuro más adecuada en nuestra Región Sanitaria . Para alcanzarlo:

- I. Determinaremos la incidencia de la enfermedad cerebrovascular en el área sanitaria de Lleida.
- II. Determinaremos si los pacientes con ictus  $\geq 80$  años tienen características clínicas diferentes a los de los pacientes jóvenes adultos, su pronóstico y sus predictores selectivos de evolución.
- III. Determinaremos si el acceso al sistema de código ictus, al ingreso en Unidad de ictus y al tratamiento fibrinolítico sin límite de edad beneficia a las personas con ictus isquémico  $\geq 80$  años.
- IV. Determinaremos si el beneficio del tratamiento fibrinolítico endovenoso administrado en personas  $\geq 80$  años tratados se mantiene con independencia del tipo de hospital en el que son atendidos.

A continuación se enumeran las principales hipótesis de la presente tesis en función de los objetivos planteados:

- I. La incidencia de ictus en Lleida es mayor que la de otras regiones como consecuencia del envejecimiento de la población.
- II. Las personas  $\geq 80$  años que sufren un ictus isquémico tienen características clínicas propias diferentes de las de los pacientes más jóvenes. Su evolución clínica es peor identificándose predictores propios también diferentes de los de los pacientes más jóvenes.
- III. El acceso a la unidad de ictus, la activación del código ictus y el tratamiento fibrinolítico endovenoso de los pacientes con ictus isquémico  $\geq 80$  años mejora su evolución neurológica.
- IV. El beneficio de la administración del tratamiento fibrinolítico en personas  $\geq 80$  años con un ictus isquémico es independiente del tipo de hospital en el que se administre.

## **V. MATERIAL Y MÉTODO**



Describiremos de manera individual el material y método de cada uno de nuestros cuatro estudios:

**1ºESTUDIO: Determinación de la incidencia de la enfermedad cerebrovascular en la Región Sanitaria Lleida.**

Desarrollamos un estudio de cohortes de base poblacional que incluyó a toda la población del área sanitaria de Lleida (España), con una población total de 440.000 personas (Idescat). Se seleccionaron todos los episodios de ictus que cumplían los criterios diagnósticos del proyecto MONICA de la OMS (Asplund, 1988). Se definió así el ictus como el desarrollo rápido de signos clínicos de trastorno e la función cerebral focal o global que dura más de 24 horas a excepción de interrupción por cirugía o muerte sin otra aparente causas más que su origen cerebrovascular una disfunción neurológica focal o global de inicio súbito y de duración mayor a 24 horas. Como fuente primaria de datos se utilizaron los listados del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de Urgencias y de las altas hospitalarias en el periodo comprendido entre los años 2010 y 2014. Se incluyeron los pacientes con los siguientes códigos CIE-9 de accidente cerebrovascular isquémico: 43300, 43301, 43310, 43311, 43321, 43330, 43331, 43380, 43381, 43400, 43401, 43411, 43490, 43491. Accidente cerebrovascular hemorrágico: 430, 431, 4329. Accidente cerebral

mal definido: 436, 4370, 4371, 4372, 4373, 4377, 4378, 4379. Todos los posibles casos fueron posteriormente revisados por un médico investigador que verificó y validó el diagnóstico tras examinar el informe de alta y la historia clínica. Se excluyeron explícitamente todos aquellos pacientes con diagnóstico de isquemia transitoria (códigos CIE-9: Accidente cerebrovascular isquémico transitorio: 4350, 4353, 4358, 4359) con diagnóstico de hemorragia extracraneal (códigos CIE-9:432,433.x0, 434.x0, 437 y 438) y aquellas personas que no pertenecían al área sanitaria de Lleida, los casos sin confirmación diagnóstica por neuroimagen así como las personas que no eran residentes en dicha área sanitaria. Se consideró residente todo aquel sujeto empadronado en un municipio de la provincia de Lleida que vive un mínimo de seis meses al año en dicha área según describe el Instituto Nacional de Estadística.

El diseño del mismo siguió “los criterios ideales” de los estudios de incidencia de Malgrem.

Se analizaron las siguientes variables:

-Tasa bruta o tasa estandarizada por edad (utilizando la población estándar de la Organización Mundial de la Salud de 2001) por cada 100.000 habitantes

utilizada para evaluar la incidencia.

-Porcentaje anual de cambio (APC) utilizado para evaluar la tendencia a lo largo del tiempo.

-La tasa global y APC se presentan con un intervalo de confianza del 95%.

Poisson modelos lineales generalizados (log link) utilizados para evaluar la significación estadística para el tiempo de tendencia. La significación estadística se establece por consenso a un nivel del 5%.

## **2ºESTUDIO: Análisis de las características clínicas y del pronóstico de las personas que sufren un ictus isquémico en función de la edad**

Desarrollamos un estudio multicéntrico en el que se analizaron los datos de los pacientes con diagnóstico de ictus isquémico incluidos en el registro RENISEN (Registro nacional de ictus de la Sociedad Española de Neurología)(Bustamante, 2017) promovido por el Proyecto Ictus de la Sociedad Española de Neurología. Se estudiaron los sujetos incluidos entre enero de 2011 y diciembre de 2015. Todos los pacientes fueron evaluados por una prueba de neuroimagen. En los sujetos con duración de los síntomas menor a 24 horas se siguió la definición tisular de ictus isquémico (Easton 2009). Así los pacientes con criterios clínicos de AIT (duración de los síntomas



menor a 24 horas) sin evidencia de lesión aguda en las pruebas de neuroimagen fueron excluidos. Sólo se incluyeron personas mayores de 18 años.

De esta forma de los 19.429 sujetos con ictus documentados en el registro RENISEN se excluyeron 1.087 por no tener suficiente información sobre las características clínicas el diagnóstico o la evolución durante el ingreso; 1.938 sujetos por diagnóstico de AIT; 2.316 por diagnóstico final de ictus hemorrágico y 65 sujetos por diagnóstico de trombosis venosa cerebral. 90 personas menores de 18 años fueron también excluidas.

Se definieron los siguientes grupos de edad : de 18 a 39 años, de 40 a 49 años, de 50 a 59 años, de 60 a 69 años, de 70 a 79 años, de 80 a 89 años y  $\geq$  90 años. Se registraron las siguientes variables: ingreso en la Unidad de Ictus, activación del código ictus, factores de riesgo vascular, gravedad del ictus medido por la escala NIHSS, puntuación premórbida en la escala mRS, subtipo etiológico según la clasificación TOAST, clasificación topográfica según el Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) y los días de ingreso. Para valorar la evolución de los pacientes se tuvo en cuenta la puntuación en la escala mRS y se registraron las complicaciones médicas como el desarrollo de

síndrome febril y de insuficiencia cardiaca según criterios de la American College of Cardiology Foundation (Yancy, 2013). El objetivo clínico principal fue el de muerte al alta para evitar posibles diferencias en la valoración de la evolución neurológica de los pacientes en función de los hospitales.

**3ºESTUDIO: Valoración de si el acceso al sistema de código ictus, al ingreso en Unidad de ictus y al tratamiento fibrinolítico sin límite de edad beneficia a las personas con ictus isquémico  $\geq$  80 años.**

Consistió en un estudio de cohortes observacional en el que se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes con diagnóstico de ictus isquémico en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida) entre Abril de 2011 a Octubre de 2014. Los participantes se dicotomizaron en dos grupos: pacientes de menos de 80 años y pacientes de 80 años o más. Se evaluó la gravedad del ictus, las características clínicas, etiología y evolución de los pacientes al alta . Todos los pacientes fueron sometidos a neuroimagen. Se utilizó la misma definición tisular de ictus que el estudio anterior (Easton 2009). Desde enero de 2010, en la región sanitaria de Lleida no se excluyen por edad las personas a las que se activa el código ictus, reciben tratamiento fibrinolítico o ingresan en la Unidad de Ictus.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, factores de riesgo vascular y tratamientos previos y al alta, mRS previa al ingreso, examen neurológico utilizando el National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) . La etiología del ictus isquémico también se determinó mediante los criterios del estudio TOAST (Trial of Org 10172 en Tratamiento de Accidente Agudo) como aterotrombótica, cardioembólica (EC), enfermedad de vaso pequeño, causa infrecuente o causa indeterminada. Se clasificó la sintomatología de los pacientes según los criterios de la clasificación topográfica del OCSF en el infarto circulatorio anterior total (TACI), el infarto circulatorio anterior parcial (PACI), el infarto circulatorio anterior lacunar (LACI) y el infarto circulatorio posterior (POCI) . A todos los pacientes se les realizó un estudio vascular y una prueba de neuroimagen. También se analizó los días de estancia hospitalaria, mortalidad, puntuación de mRs y destino al alta así como la aparición de síndrome febril (temperatura corporal superior a 37,5°C durante al menos 24 horas ) y el desarrollo de la insuficiencia cardíaca.

El análisis estadístico de los datos se realizó con SPSS 22.0. El estudio univariante identificó las variables más comunes en pacientes de edad avanzada y los factores de riesgo más relacionados con la mala evolución entre la cohorte completa de pacientes y entre los pacientes 80 años o más.

Para comparar las variables categóricas se utilizaron la prueba exacta de  $\chi^2$  de Pearson y la prueba exacta de Fisher. Las variables numéricas fueron analizadas mediante la prueba U de Mann-Whitney y la prueba t de Student para muestras independientes. Las variables correlacionadas en el estudio bivariado con evolución positiva fueron incluidas en el estudio multivariado, utilizando la regresión logística para establecer posibles factores que fueran potenciales predictores independientes de la buena evolución de los pacientes durante el ingreso.

**4ºESTUDIO: Determinación de si el beneficio del tratamiento fibrinolítico endovenoso administrado en personas  $\geq 80$  años tratados se mantiene con independencia del tipo de hospital en el que son atendidos.**

Realizamos un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico basado en los datos recogidos prospectivamente en el registro de reperfusión catalán SONIA (Sistema Online d'Informació del'Ictus Agut) de Enero 2011 a Diciembre 2014. Se incluyeron un total de 3231 pacientes consecutivos que recibieron tratamiento fibrinolítico endovenoso. Se excluyeron los pacientes a quienes se les realizó trombectomía. Los participantes fueron dicotomizados en dos grupos según la edad: menores de 80 años y de mayores o iguales a 80 años. Primero se compararon sus características

clínicas y su evolución determinada por la puntuación en la escala mRS <3 a los 90 días. Posteriormente, se analizó la evolución de los pacientes  $\geq 80$  años en función del tipo de centro en el que fueron atendidos. Se definieron tres tipos de centros según criterios del *Pla Director de les Malalties Cerebrovasculars* teniendo en cuenta su complejidad: centro teleictus, centro de referencia de ictus y centro terciario de ictus.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, tratamiento médico previo, estado funcional, factores de riesgo vascular, etiología del ictus y datos clínicos de atención del ictus en fase aguda como el tiempo de inicio del episodio, el tiempo puerta-aguja y la puntuación obtenida en la escala NIHSS. También se registró el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la administración del tratamiento y la aparición de hemorragia intracerebral sintomática según criterios SIST-MOST (del inglés “Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study protocol”). A los 3 meses se valoró la supervivencia y el estado funcional según la escala mRS. Se realizó un control integral de la calidad sistemáticamente cada 12 meses para evaluar la exhaustividad, el reclutamiento consecutivo y la calidad de los datos.

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 20.0. La significación

estadística de las diferencias intergrupales se evaluó utilizando la prueba de chi-cuadrado para las variables categóricas y la prueba t de Student o el análisis de varianza y las pruebas U de Mann-Whitney para variables continuas. Se realizó un análisis de regresión logística simple para identificar variables asociadas con resultados diferentes en los participantes de 80 años o más. Finalmente, se realizó un análisis de regresión logística multivariante, ajustado por características hospitalarias, que incluyó variables con  $P < 0,10$  en las pruebas univariadas. Un p-valor  $< 0,05$  fue considerado significativo.



## **VI. PUBLICACIONES**





**EVALUACIÓN DE LA INCIDENCIA Y  
TENDENCIA DE LA ENFERMEDAD  
CEREBROVASCULAR EN LA REGIÓN  
SANITARIA DE LLEIDA (ESPAÑA) 2010-2014**



# EVALUACIÓN DE LA INCIDENCIA Y TENDENCIA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN LA REGIÓN SANITARIA DE LLEIDA EN EL PERIODO 2010-2014

A. B. Vena<sup>1,2</sup>, X. Cabré<sup>3</sup>, R Piñol<sup>4</sup>, J. Molina<sup>2,5</sup>, F. Purroy<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Santa María. Lleida. <sup>2</sup>Grupo de Neurociencias Clínicas. Universitat de Lleida. IRBLleida. <sup>3</sup>Área de calidad. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. <sup>4</sup>Gerencia territorial área de Lleida. <sup>5</sup>Unidad de Ictus. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. Correspondencia: Francisco Purroy, MD, PhD Stroke Unit, Department of Neurology, Universitat de Lleida, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de, Lleida, Clinical Neurosciences Group IRBLleida, Avda Rovira Roure, 80, Lleida 25198, Spain: fpurroygarcia@gmail.com

**OBJETIVO:** Determinar la incidencia de la enfermedad cerebrovascular (ECV) y su tendencia en el área sanitaria de Lleida. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio de cohortes de base poblacional que incluyó a toda la población del área sanitaria de Lleida (440.000 personas). Se utilizaron los listados del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de urgencias y de las altas hospitalarias en el periodo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2014. Se seleccionaron todos los episodios de ictus. Se evaluaron las tasas brutas y las tasas estandarizadas por edad utilizando la población mundial como referencia. Se excluyeron aquellos casos sin confirmación diagnóstica por neuroimagen. **RESULTADOS:** Se incluyeron 4.397 casos, de los cuales 1.617 (36,8%) fueron  $\geq 80$  años. 3.969 (90,3%) sujetos sufrieron una hemorragia intracranial mientras que 1.741 (39,6%) casos correspondieron a mujeres. La tasa de incidencia cruda osciló entre los 192 (intervalo de confianza del 95%:179-205 [IC]) en 2012 y los 211 (IC 197-224) en 2013 casos cada 100.000 habitantes. Las tasa estandarizadas por edad oscilaron entre los 93 (IC 86-100) en 2012 y los 104 (IC 96-11) en 2013 casos cada 100.000 habitantes. En todos los años, las tasas de incidencia fueron significativamente mayores entre los hombres en comparación con las mujeres; y se incrementaron con la edad. **CONCLUSIONES:** El impacto de la ECV en Lleida es equiparable a otras regiones europeas pero que el envejecimiento de la población se traduce en una incidencia bruta elevada que se mantiene estable en los cinco años analizados.

**PALABRAS CLAVE.** Enfermedad cerebrovascular. Anciano. Incidencia. Prevención. Ictus.

## INTRODUCCION

La enfermedad cerebrovascular (ECV) tiene un gran impacto social(1, 2). A nivel mundial, se calcula que en un año 15 millones de personas sufren un ictus, de las cuales 4,5 millones acaban muriendo(1, 2). Además, de los que sobreviven, más de la mitad presentan algún tipo de discapacidad(1, 2). En el momento actual la incidencia promedio mundial según la Organización Mundial de Salud (OMS) es de 200 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año(3-7). Sin embargo, la revisión sistemática de diferentes trabajos epidemiológicos nos permite conocer la existencia de diferencias significativas en las tasas de incidencia en función del área geográfica y los niveles de ingresos(3-8)

En España, las enfermedades cerebrovasculares representan la tercera causa de mortalidad. Hasta la fecha existen pocos estudios que analicen la incidencia de ictus en diversas regiones españolas que además tienen metodología y datos heterogéneos(9, 10). Así, la incidencia global estimada oscila entre 120 y 350 casos por 100.000 habitantes/año(11-18)

Nuestro estudio tiene como objetivo principal analizar la incidencia del ictus de forma global así como de sus diferentes subtipos, hemorrágico e isquémico, en la población del área sanitaria de Lleida y estimar su tendencia durante cinco años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Desarrollamos un estudio prospectivo y observacional que incluyó a toda la población del Área sanitaria de Lleida que sufrió un ictus en el periodo comprendido desde el 1 enero de 2010 al 31 diciembre de 2014. Para su diseño se tuvieron en cuenta los criterios de estudio de incidencia 'ideal' propuestos por Malgrem(19), Sudlow y Warlow(20) como el estudio IBERICTUS(10). En todos los casos se requirió la realización de una prueba de neuroimagen (tomografía axial computarizada o resonancia magnética) para inclusión de los pacientes.

Como fuentes primarias de datos se utilizaron los listados del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de urgencias y de las altas hospitalarias-codificadas según la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9)- del hospital de referencia del área de estudio, el Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida, Cataluña) en el periodo indicado. Se definió el ictus, según criterios diagnósticos del proyecto MONICA de la OMS, como el desarrollo rápido de signos clínicos de trastorno de la función cerebral focal o global que dura más de 24 horas a excepción de interrupción por cirugía o muerte sin otra aparente causas más

que su origen cerebrovascular una disfunción neurológica focal o global de inicio súbito y de duración mayor a 24 horas. Para identificar un ictus isquémico se tuvieron en cuenta los códigos 43310, 43311, 43321, 43330, 43331, 43380, 43381, 43411, 43490, 43491, 436, 4370, 4371, 4372, 4373, 4377, 4378 y 4379. Para identificar a un ictus hemorrágico los códigos 430, 431, y 4329. Todos los posibles casos fueron posteriormente revisados por un médico investigador que verificó y validó el diagnóstico tras examinar el informe de alta y la historia clínica. Se excluyeron explícitamente todos aquellos pacientes con diagnóstico de isquemia transitoria (códigos CIE-9: Accidente cerebrovascular isquémico transitorio: 4350, 4353, 4358, 4359) con diagnóstico de otras hemorragias cerebrales, otra enfermedad cerebral o cerebrovascular mal definida y los efectos tardíos de las enfermedades cerebrovasculares (códigos CIE-9: 432, 433.x0, 434.x0, 437 y 438) La población de referencia la compusieron el total de residentes en el Área sanitaria de Lleida. Se consideró residente todo aquel sujeto empadronado en un municipio de la provincia de Lleida que vive un mínimo de seis meses al año en dicha área según describe el Instituto Nacional de Estadística. El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro centro.

## Análisis estadístico

Se estratificó la muestra tanto por grupos de edad (0-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84,  $>85$ ), como por sexo y subtipo de ictus (isquémico o hemorrágico). Se determinó la tasa cruda y la tasa estandarizada por edad utilizando la población estándar de la OMS de 2001 por 100.000 habitantes(21). Además, se determinó la tendencia de las tasas calculadas en el periodo de tiempo analizado mediante el cálculo del cambio porcentual anual (CPA), que permitirá evaluar la tendencia en el tiempo del ictus. Tanto la Tasa global como la CPA se calcularon mediante la distribución de Poisson y fueron presentados con intervalo de confianza del 95%. Se consideró como estadísticamente significativos p-valores $<0,05$ .

## RESULTADOS

Se identificaron 4.420 casos con diagnóstico de ictus según los criterios establecidos entre el 1 Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2014. Se eliminaron 23 casos correspondientes a sujetos cuya residencia estaba establecida fuera del área sanitaria de Lleida. Finalmente se incluyeron 4.397 casos, de los cuales 1.617 (36,8%) fueron  $\geq 80$  años. 3.969 (90,3) sujetos

sufrieron una hemorragia intracraneal mientras que 1.741 (39,6%) casos correspondieron a mujeres. La tasa de incidencia cruda (tabla 1) osciló entre los 192 (intervalo de confianza del 95%:179-205 [IC]) en 2012 y los 211 (IC 197-224) en 2013 casos cada 100.000 habitantes. Las tasa estandarizadas por edad, utilizando la población de referencia mundial, oscilaron entre los 93 (IC 86-100) en 2012 y los 104 (IC 96-11) en 2013 casos cada 100.000 habitantes. En todos los años, las tasas de incidencia fueron significativamente mayores entre los hombres en comparación con las mujeres. Igualmente, la tasa de incidencia incrementó de forma significativa con la edad, ascendiendo a más de 1000 casos cada 100.000 habitantes en mayores de 79 años. La tasa de incidencia cruda se mantuvo estable durante los cinco años estudiados: CPA=0,7 (IC 95%: -1,4-2,8; p=0,54). Al analizar las tendencias por grupos de edad se observó una tendencia decreciente en el grupo de 70 a 74 años (CPA -5,2 [IC 95%: -10,8-0,7; p=0,08]). Al tener en cuenta además el sexo, se observó un incremento estadísticamente significativo en las mujeres pertenecientes a los grupos de edad de 45 a 49 años (CPA 31,0 [IC 95% 2,2-8,1;p=0,03]) y un decremento en el grupo de edad de 70 a 74 años (CPA -18,9 [IC 95% -26,8-10,2; p<0,01]). En los hombres se detectó un incremento significativo en el grupo de 65 a 69 años (CPA 9,2 [IC 95% 0,5-18,7; p=0,04]). Las tablas 2 y 3 muestran los resultados referentes a los ictus isquémicos y los ictus hemorrágicos respectivamente. La incidencia de ictus isquémico se mantuvo estable (CPA 0,62 [IC 95% -1,6-2,9; p=0,58]. En cambio, se identificó un incremento leve en el CPA en el ictus hemorrágico (CPA 0,94 [IC 95% -5,62-7,95; p=0,02]). En los hombres se detectó una tendencia al incremento de la incidencia del ictus isquémico en los grupos etarios de 40 a 44 años (CPA 23,4 [IC 95% -0,1-52,2; p=0,05]) y de 65 a 69 años (CPA 7,8 [IC 95% -1,1-17,5; p=0,009]). En las mujeres, se evidenció un incremento en los grupos de 45 a 49 (CPA 41,6 [IC 95% 6,1-88,9; p=0,02]) y de 55 a 59 años (CPA 18,7 [IC 95% -2,5-44,6; p=0,09]). Tanto la incidencia del ictus isquémico como la del hemorrágico incrementaron con la edad y con el sexo varón. Así, el 60,1% de los ictus isquémicos acontecieron en hombres mientras que 57,7% de los ictus hemorrágicos fueron hombres.

#### DISCUSIÓN

Desarrollamos un estudio de incidencia en nuestra provincia de Lleida siguiendo la metodología idónea para este menester(10). En él obtuvimos una tasa de incidencia cruda elevada de entre 192 y 211 casos cada 100.000 habitantes y año. Nuestra incidencia cruda es mayor de la observada en otras regiones europeas como Irlanda(22), Francia(23), Inglaterra(24, 25) o el sur de Italia(26, 27), similar a la de ciertas regiones de Alemania(28) e inferior a regiones del Norte de Italia(29), Este de Europa(30) y Escocia(31). En comparación con estudios de referencia realizados en España como el IBERICTUS, o el ISISCOG(11), nuestra incidencia también fue mayor(12). Esta incidencia elevada de ictus se puede explicar por la distribución de la pirámide de población de nuestra región que muestra una población envejecida. En este sentido es significativo que un poco más de uno de cada tres personas identificadas fueran mayor de 80 años. Estudios poblacionales en regiones próximas a la nuestra como el área de Tarragona donde se incluyeron sólo sujetos > 60 años detectaron incidencias crudas claramente elevadas(17). En cambio, las tasas de incidencia ajustada son similares a las de la mayoría de países europeos y claramente inferiores a las de países en desarrollo(4). En nuestra población, durante los cuatro años estudiados, observamos una esperada relación con la edad. Este hecho está claramente respaldado por la literatura ya que es observado en la gran mayoría de estudios(4-7, 16, 32). La incidencia incrementa de forma significativa a partir de los 65 años y este incremento

es exponencial a partir de los 85 años tanto para los ictus isquémico como para los hemorrágicos. En personas del grupo etario de 80 a 84 años la incidencia cruda llega a ser de 1.316 casos cada 100.000 habitantes. Igualmente, se observó una clara relación con el sexo. Así, la incidencia entre los hombres osciló entre 226 y 251 casos cada 100.000 habitantes y en cambio entre mujeres entre 153 y 169 casos cada 100.000 habitantes. La relación con el sexo fue clara para los ictus isquémicos y a partir de los 45 años pero no para los ictus hemorrágicos. La relación entre el sexo masculino y la incidencia de ECV está bien documentada(3, 33, 34) y demostrado en estudios españoles como el IBERICTUS(12), ISISCOG(11) y el realizado en Tarragona(13). Los factores de riesgo para desarrollar la ECV difieren entre los sexos. En mujeres es más prevalente el ictus isquémico de origen cardioembólico y tienen una edad mayor que los hombres.(33, 35). En estudios que analizan la evolución de la incidencia en función del sexo parece existir una tendencia a la disminución de la misma en mujeres(3). En nuestro trabajo no hubo diferencias significativas en la incidencia global ni la incidencia por sexos de los cinco años analizados. Sí se observó una tendencia al incremento leve de la incidencia del ictus hemorrágico.

Entre las principales limitaciones del estudio destaca el hecho que la base de información fue los listados del CMBD de urgencias y de las altas hospitalarias por lo que todos aquellos pacientes que no acudieron al Servicio de Urgencias y tuvieron un Ictus no fueron incluidos. No se identificaron los casos de primer ictus de aquellos con antecedentes de ECV. De esta forma puede ser que se confundan casos incidentes con casos prevalentes. Igualmente, no se han analizado los factores de riesgo vascular de cada caso. Esta información hubiese sido valiosa para explicar las diferencias en la incidencia por edad y sexo.

El ictus sigue siendo una causa principal de muerte y una de las mayores causas de la carga global de la enfermedad a nivel mundial. La realización de un estudio de incidencia en nuestra zona nos proporciona una información valiosa de su impacto en la salud pública. El análisis de las tasas brutas y ajustadas obtenidas nos permite concluir que el impacto de la ECV en Lleida es equiparable a otras regiones europeas pero que el envejecimiento de la población se traduce en una incidencia bruta elevada que se mantiene estable en los cinco años analizados. Estos datos deben de tenerse en cuenta a la hora de oranzar políticas de salud pública en nuestra región.

AGRADECIMIENTOS: J Valls y R. Boix por su soporte estadístico.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360.
2. WHO publishes definitive atlas on global heart disease and stroke epidemic. *Indian J Med Sci*. 2004;58(9):405-6.
3. Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV, Parmar P, Feigin VL, Naghavi M, et al. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):203-14.
4. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2014;9(1):6-18.
5. Oybiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319-29.

6. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World neurosurgery*. 2011;76(6 Suppl):S85-90.
7. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-69.
8. Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age and ageing*. 2009;38(1):4-5.
9. Matias-Guiu J. [Epidemiology of cerebrovascular disease]. *Revista espanola de cardiologia*. 2000;53(1):13-4.
10. Diaz-Guzman J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sanchez R, Barbera G, Fuentes B, Fernandez-Perez C, et al. [Incidence of strokes in Spain. Methodological foundations of the Iberictus study]. *Rev Neurol*. 2008;47(12):617-23.
11. Alzamora MT, Sorribes M, Heras A, Vila N, Vicheto M, Fores R, et al. Ischemic stroke incidence in Santa Coloma de Gramenet (ISISCOG), Spain. A community-based study. *BMC neurology*. 2008;8:5.
12. Diaz-Guzman J, Egido JA, Gabriel-Sanchez R, Barbera-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernandez-Perez C. Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):272-81.
13. Satue E, Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Forcadell MJ, Rodriguez-Blanco T, et al. Incidence and risk conditions of ischemic stroke in older adults. *Acta Neurol Scand*. 2015.
14. Vila-Corcoles A, Satue-Gracia E, Ochoa-Gondar O, de Diego-Cabanes C, Vila-Rovira A, Blade J, et al. [Incidence and lethality of ischaemic stroke among people 60 years or older in the region of Tarragona (Spain), 2008-2011]. *Rev Neurol*. 2014;59(11):490-6.
15. Abadal LT, Puig T, Balaguer Vintro I. [Incidence, mortality and risk factors for stroke in the Manresa Study: 28 years of follow-up]. *Revista espanola de cardiologia*. 2000;53(1):15-20.
16. Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:436125.
17. Vega T, Zurriaga O, Ramos JM, Gil M, Alamo R, Lozano JE, et al. Stroke in Spain: epidemiologic incidence and patterns; a health sentinel network study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(1):11-6.
18. Álvaro LC, López-Arbeloa P, Cozar R. Hospitalizaciones por accidentes cerebrovasculares agudos y ataques isquémicos transitorios en España: estabilidad temporal y heterogeneidad espacial en el período 1998-2003. *Revista de Calidad Asistencial*. 2009;24(1):16-23.
19. Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet*. 1987;2(8569):1196-200.
20. Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke*. 1996;27(3):550-8.
21. AhmadOB, Boschi-PintoC, LopezAD, MurrayCJL, LozanoR, Inoue M. Age Standardization of Rates: A New WHO World Standard. Geneva, World Health Organization, 2001. GPE discussion paper series: No. 31. Available at <http://www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/Imst/en/> (accessed 6 January 2010).
22. Kelly PJ, Crispino G, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, et al. Incidence, Event Rates, and Early Outcome of Stroke in Dublin, Ireland: The North Dublin Population Stroke Study. *Stroke*. 2012;43(8):2042-7.
23. Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Bejot Y, et al. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke*. 2006;37(7):1674-9.
24. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004;363(9425):1925-33.
25. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366(9499):1773-83.
26. Intiso D, Stampatore P, Zarrelli MM, Guerra GL, Arpaia G, Simone P, et al. Incidence of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a well-defined community of southern Italy, 1993-1995. *Eur J Neurol*. 2003;10(5):559-65.
27. Manobianca G, Zoccollella S, Petruzzellis A, Miccoli A, Logroscino G. Low incidence of stroke in southern Italy: a population-based study. *Stroke*. 2008;39(11):2923-8.
28. Palm F, Urbanek C, Rose S, Bugge F, Bode B, Hennerici MG, et al. Stroke Incidence and Survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Stroke*. 2010;41(9):1865-70.
29. Janes F, Gigli GL, D'Anna L, Cancelli I, Perelli A, Canal G, et al. Stroke incidence and 30-day and six-month case fatality rates in Udine, Italy: a population-based prospective study. *Int J Stroke*. 2013;8 Suppl A100:100-5.
30. Kulesh SD, Filina NA, Frantava NM, Zhytko NL, Kastsinevich TM, Kliatskova LA, et al. Incidence and case-fatality of stroke on the East border of the European union: The Grodno Stroke Study. *Stroke*. 2010;41(12):2726-30.
31. Syme PD, Byrne AW, Chen R, Devenny R, Forbes JF. Community-based stroke incidence in a Scottish population: the Scottish Borders Stroke Study. *Stroke*. 2005;36(9):1837-43.
32. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):345-54.
33. Palm F, Urbanek C, Wolf J, Bugge F, Kleemann T, Hennerici MG, et al. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):69-75.
34. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CD, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke*. 2003;34(5):1114-9.
35. Appelros P, Jonsson F, Asplund K, Eriksson M, Glader EL, Asberg KH, et al. Trends in baseline patient characteristics during the years 1995-2008: observations from Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(2):114-9.

## Incidencia de ictus

Año	Grupos de edad										85+	casos	Incidencia Cruda (95% IC)	Incidencia ajustada (95% IC)	
	0-34a	35-39a	40-44a	45-49a	50-54a	55-59a	60-64a	65-69a	70-74a	75-79a					80-84a
2010	Todos	15 (8,5)	4 (10,6)	13 (37,0)	18 (54,3)	34 (120,1)	54 (226,7)	61 (285,3)	73 (402,1)	118 (761,6)	188 (1316,3)	133 (1066,1)	888	202 (189-215)	100 (93-108)
	Varón	8 (4,2)	1 (4,9)	7 (36,6)	15 (85,7)	20 (134,4)	44 (357,9)	43 (409,1)	42 (409,1)	68 (950,0)	110 (1389,5)	70 (1574,8)	525	234 (214-254)	131 (119-143)
	Mujer	7 (8,1)	3 (17,5)	6 (37,5)	3 (19,2)	14 (104,3)	10 (86,7)	18 (165,6)	31 (338,4)	50 (599,8)	71 (710,5)	63 (784,6)	363	169 (151-186)	74 (65-83)
2011	Todos	14 (7,8)	11 (28,9)	15 (42,1)	26 (77,2)	33 (112,2)	40 (164,2)	62 (285,5)	80 (435,0)	113 (737,1)	168 (956,5)	146 (1112,0)	854	193 (180-206)	98 (91-105)
	Varón	8 (8,5)	10 (48,1)	10 (51,7)	21 (117,8)	21 (136,6)	32 (253,8)	42 (391,4)	55 (619,7)	59 (836,5)	98 (1261,9)	81 (1312,8)	510	226 (207-246)	130 (118-142)
	Mujer	6 (7,0)	1 (5,8)	5 (30,8)	5 (31,5)	12 (85,5)	8 (68,1)	20 (182,1)	25 (262,8)	54 (652,3)	70 (714,4)	65 (776,2)	344	159 (142-175)	68 (60-77)
2012	Todos	9 (5,1)	8 (20,5)	12 (33,5)	19 (56,2)	29 (94,8)	55 (218,4)	63 (286,0)	69 (362,2)	94 (645,0)	164 (932,9)	174 (1197,4)	852	192 (179-205)	93 (86-100)
	Varón	4 (4,4)	5 (23,6)	9 (46,4)	11 (61,1)	23 (144,2)	42 (321,0)	50 (456,7)	48 (519,2)	55 (819,8)	99 (1281,2)	100 (1617,3)	519	230 (211-250)	127 (116-139)
	Mujer	5 (5,9)	3 (16,8)	3 (18,3)	8 (50,5)	6 (41,0)	13 (107,5)	13 (117,3)	21 (214,2)	39 (495,9)	65 (659,7)	74 (886,4)	333	153 (137-170)	62 (54-70)
2013	Todos	14 (8,1)	6 (15,3)	24 (67,1)	14 (41,1)	35 (112,4)	52 (202,1)	73 (325,1)	98 (500,2)	107 (736,3)	153 (905,9)	181 (1274,9)	929	211 (197-224)	104 (96-111)
	Varón	5 (5,6)	5 (23,5)	12 (62,2)	7 (38,5)	25 (153,2)	39 (292,3)	56 (497,6)	71 (749,7)	75 (1116,2)	98 (1320,4)	92 (1482,4)	561	251 (230-271)	141 (129-154)
	Mujer	9 (10,8)	1 (5,6)	12 (72,8)	7 (44,0)	10 (67,5)	13 (104,9)	17 (151,8)	27 (266,8)	32 (409,6)	55 (580,9)	80 (939,2)	368	169 (152-187)	70 (61-79)
2014	Todos	13 (7,8)	5 (12,9)	17 (47,4)	25 (73,1)	38 (120,2)	57 (216,1)	67 (297,1)	88 (436,3)	89 (579,4)	154 (980,0)	165 (1114,0)	874	200 (186-213)	98 (90-105)
	Varón	9 (10,4)	5 (23,8)	14 (72,7)	14 (76,6)	25 (151,5)	39 (284,3)	46 (408,4)	67 (886,1)	70 (983,3)	94 (1363,7)	78 (1247,4)	541	244 (223-264)	137 (125-149)
	Mujer	4 (4,9)	0 (0)	3 (18,1)	11 (69,2)	13 (85,9)	18 (142,2)	21 (188,4)	21 (201,8)	19 (230,5)	60 (600,2)	78 (912,2)	333	154 (138-171)	62 (54-70)
APC IC		0,55 (-11,2-6,1)	0,66 (-25,3-20,4)	0,2 (-5,3-29,3)	0,97 (-12,5,0)	0,97 (-10,1,5)	0,84 (-7,1,0)	0,59 (-5,4,0,3)	0,37 (-3,7,10,5)	0,08 (-1,08,0,7)	0,62 (-5,9,5,7)	0,2 (-28,7,4)			
p		15,4 (-10,7-49,0)	5,2 (-20,0-38,2)	16,7 (-4,0-41,9)	-12,1 (-25,9-4,1)	3,6 (-9,0-18,0)	-3,5 (-12,6-5,6)	2,1 (-6,7-11,8)	9,2 (0,5-18,7)	9,2 (-3,9-11,8)	0,0 (-6,1-6,47)	-1,2 (-8,1-6,2)	852	192 (179-205)	93 (86-100)
		0,27 (-3,2)	0,72 (-33,8)	0,12 (-2,0-30,6)	0,14 (21,6-81)	0,6 (-22,4-13,0)	0,49 (-3,13-38,7)	0,65 (-12,8-17,0)	0,04 (-19,8-2,7)	0,36 (-2,68-10,2)	0,16 (-10,3-4,9)	0,18 (-1,7-12,9)			
		-3,2 (-24,6-24,3)	-33,8 (-61,5-13,8)	0,92 (-22,0-30,6)	3,10 (21,6-81)	-6,38 (-22,4-13,0)	15,9 (-3,13-38,7)	1 (-12,8-17,0)	-9,3 (-19,8-2,7)	-18,9 (-2,68-10,2)	-3,0 (-10,3-4,9)	5,3 (-1,7-12,9)			
		0,8 (-24,6-24,3)	0,14 (-61,5-13,8)	0,94 (-22,0-30,6)	0,03 (21,6-81)	0,49 (-22,4-13,0)	0,11 (-3,13-38,7)	0,89 (-12,8-17,0)	0,12 (-19,8-2,7)	0,45 (-10,3-4,9)	0,73 (-1,7-12,9)				

ICR: incidencia cruda, IC: intervalo de confianza



## Incidencia de ictus isquémico

Año	Grupos de edad													Global Cruda (95% IC)	Incidencia ajustada (95% IC)
	0-34a	35-39a	40-44a	45-49a	50-54a	55-59a	60-64a	65-69a	70-74a	75-79a	80-84a	>85a			
	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos	
2010	Todos 9 (5.0) 4 (4.2) 5 (5.8)	4(10.6) 1(4.9) 3(17.5)	12(34.2) 6(31.4) 6(37.5)	15(45.3) 14(80.0) 1(6.4)	29(102.4) 19(127.7) 10(74.5)	49(205.7) 40(325.4) 9(78.1)	55(257.3) 38(361.5) 17(156.4)	66(363.5) 38(436.0) 28(296.6)	107(590.6) 63(880.1) 44(527.8)	167(931.4) 103(1297.7) 64(640.5)	179(1253.2) 97(1609.4) 82(993.2)	121(970.0) 64(1439.8) 57(709.8)	813 487 326	185 (172-198) 217 (198-237) 151 (135-169)	90 (83-98) 120 (108-132) 64 (56-74)
2011	Todos 12(6.7) 7 (7.4) 5 (5.8)	10(26.2) 9(43.3) 1(5.8)	11(30.9) 8(41.3) 3(18.5)	18(53.4) 14(78.5) 4(25.2)	27(91.8) 16(104.0) 11(78.4)	31(127.3) 26(206.2) 5(42.6)	37(362.5) 37(344.8) 20(182.1)	76(413.3) 52(585.9) 24(252.3)	105(884.9) 56(794.0) 49(591.9)	147(836.9) 88(1132.1) 59(602.2)	132(907.6) 74(1199.4) 58(692.6)	132(1005.3) 64(1362.0) 68(806.6)	758 451 307	171 (159-184) 200 (182-220) 142 (126-158)	86 (79-93) 114 (103-127) 60 (52.4-69.0)
2012	Todos 8(4.5) 4(4.4) 4(4.7)	6(15.4) 3(14.2) 3(16.8)	9(25.1) 7(36.1) 2(12.2)	14(41.4) 7(38.9) 7(44.2)	26(85.0) 22(137.9) 4(27.4)	48(190.6) 37(282.8) 11(91.0)	54(245.1) 44(401.1) 10(90.3)	67(351.7) 47(508.4) 20(204.0)	90(617.6) 52(775.1) 38(483.2)	149(847.6) 89(1151.8) 60(609.0)	154(1059.8) 91(1474.8) 63(754.7)	140(1019.7) 66(1337.7) 74(841.4)	765 469 296	173(161-185) 208(190-228) 136(121-152)	83 (76-90) 114 (104-127) 55 (47-63)
2013	Todos 8(4.6) 2(2.2) 6(7.2)	6(15.3) 5(23.5) 1(5.6)	22(61.5) 11(57.1) 11(66.7)	12(35.2) 6(33.0) 6(37.7)	31(99.6) 24(147.1) 7(47.2)	47(182.6) 36(269.8) 11(88.8)	66(293.9) 51(453.1) 15(133.9)	88(449.1) 64(675.8) 24(237.1)	99(681.3) 69(1026.9) 30(384.0)	141(834.8) 89(1199.1) 52(549.2)	154(1045.9) 84(1353.5) 70(821.8)	168(1183.4) 71(1384.6) 97(1069.6)	842 512 330	191(178-204) 229(209-250) 152(136-169)	92(85-100) 278(116-140) 60(53-70)
2014	Todos 11(6.6) 7(8.1) 4(4.9)	4(10.3) 4(19.1) 0(0)	16(44.6) 14(72.7) 2(12.1)	20(58.5) 11(60.2) 9(56.6)	33(104.4) 23(139.4) 10(66.1)	53(201.0) 37(269.7) 16(126.4)	57(252.8) 39(342.0) 18(161.5)	78(386.7) 59(604.1) 19(182.6)	81(527.3) 65(913.1) 16(194.1)	137(871.8) 83(1183.4) 54(612.18)	147(993.4) 74(1183.4) 73(854.4)	154(1039.7) 74(1399.1) 80(840.1)	791 490 301	181(168-194) 221(202-241) 139(124-156)	86 (80-94) 122 (111-135) 54 (47-63)
APC	-16.4-24.7	-28.2-19.5	-3.5-35.1	-12.9-19.0	-9.1-33.7	-6.3-17.6	-7.1-9.4	-5.9-7.7	-10.3-1.1	-1.4-9.7	-8.3-1.5	-2.2-8.5	3.0	-16.2-9	
IC	0.6	0.6	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	
P	4.72	3.9	23.4	131.6	5.2	1.7	7.8	3.4	3.4	1.1	5.0	-0.34	1.7		
	-21.1-39.0	-22.8-39.7	-0.1-52.2	-28.9-4.9	-8.2-20.6	-11.4-9.2	-7.6-11.9	-1.1-17.5	-4.4-11.8	-7.4-5.6	-11.2-1.7	-7.6-7.5	-1.4-6		
	0.75	0.8	0.05	0.14	0.46	0.72	0.99	0.41	0.41	0.74	0.14	0.93	0.24		
Mujer	-0.5	-33.8	-0.8	41.6	-7.4	18.7	-2.5	-9.9	-18.5	-1.9	-1.71	6.1	-0.9		
	25.0-32.1	61.5-13.8	-25.2-31.6	61.8-8.9	-25.3-14.7	-16.6-13.8	-20.8-2.6	26.7-9.3	-9.6-6.5	-8.8-5.9	-1.3-14.0	-4.4-2.6	0.6		
	0.97	0.14	0.96	0.02	0.48	0.74	0.12	<0.01	<0.01	0.65	0.65	0.11	0.6		

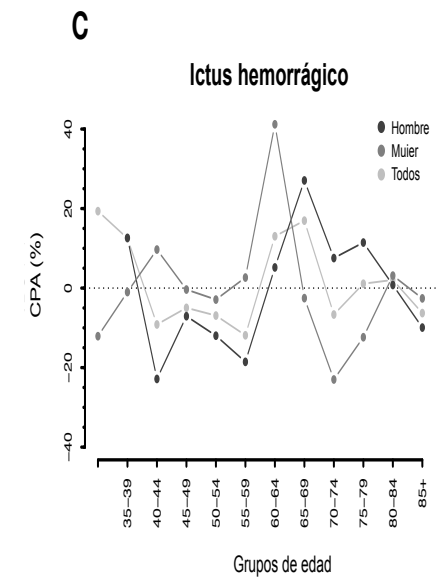
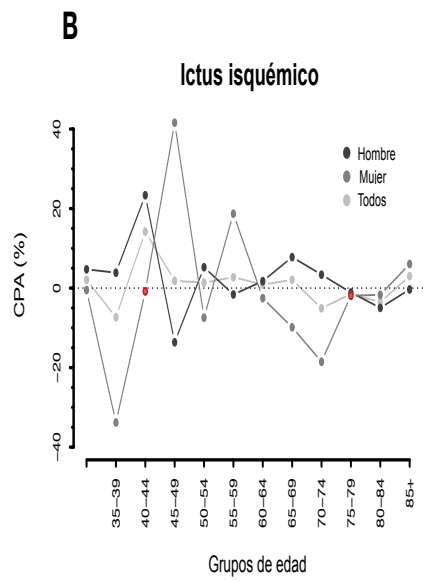
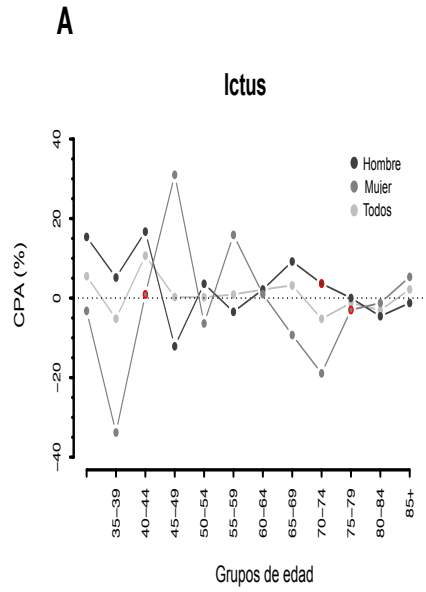
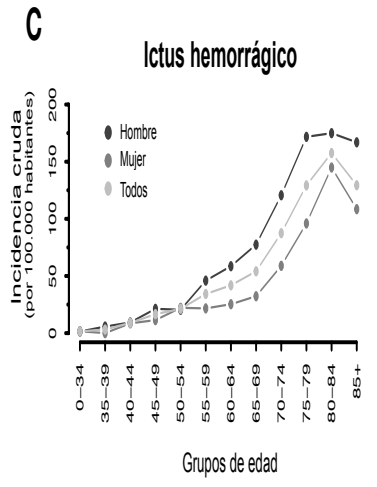
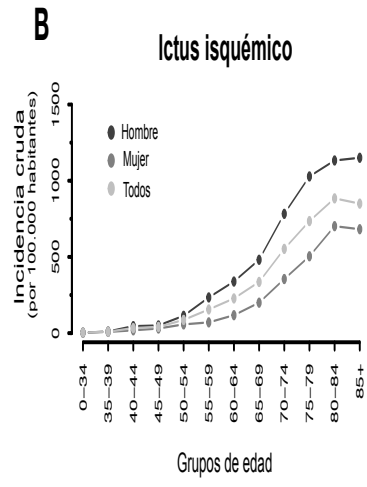
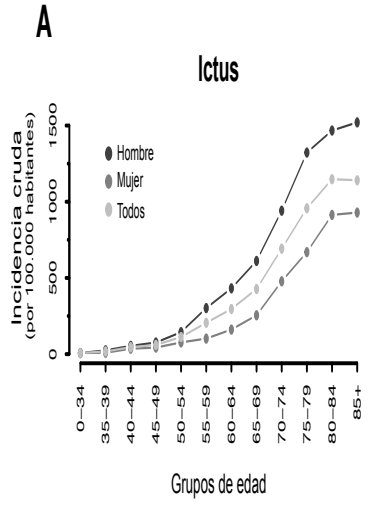
ICR: incidencia cruda, IC: intervalo de confianza



### Incidencia de ictus hemorrágico

Año	Grupos de edad												Global Incidencia Cruda (95% IC)	Incidencia ajustada (95% IC)		
	0-34a	35-39a	40-44a	45-49a	50-54a	55-59a	60-64a	65-69a	70-74a	75-79a	80-84a	>85a				
	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos (ICR)	casos		
2010	Todos	2 (1,1)	0 (0)	1 (2,85)	3 (9,05)	5 (17,66)	5 (20,99)	6 (28,06)	7 (38,55)	11 (7,1)	14 (78,08)	9 (63,01)	12 (96,19)	75	17 (13-21)	9 (7-12)
	Varón	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	1 (5,7)	1 (6,7)	4 (32,5)	5 (47,6)	4 (45,9)	5 (69,9)	5 (69,9)	4 (66,4)	6 (135,0)	38	17 (12-23)	10 (7-15)
	Mujer	2 (2,3)	0 (0)	0 (0)	2 (12,8)	4 (29,8)	1 (8,7)	1 (9,2)	3 (31,8)	6 (72,0)	7 (70,1)	5 (60,6)	6 (74,7)	37	17 (12-24)	8,8 (6-4)
2011	Todos	2 (1,1)	1 (2,6)	4 (11,3)	8 (23,7)	6 (20,4)	9 (37,0)	5 (23,0)	4 (21,8)	8 (52,2)	21 (119,6)	14 (96,3)	14 (106,6)	96	22 (18-27)	12 (9-15)
	Varón	1 (1,1)	1 (4,8)	2 (10,3)	7 (39,3)	5 (32,5)	6 (47,6)	5 (46,6)	3 (33,8)	3 (42,5)	10 (128,8)	7 (113,5)	9 (191,5)	59	26 (20-34)	16 (12-22)
	Mujer	1 (1,2)	0 (0)	2 (12,3)	1 (6,3)	1 (7,1)	3 (25,5)	0 (0)	1 (10,5)	5 (60,4)	11 (112,3)	7 (83,6)	5 (59,3)	37	17 (12-24)	8 (5-12)
2012	Todos	1 (0,6)	2 (5,1)	3 (8,4)	5 (14,8)	3 (9,8)	7 (27,8)	9 (40,9)	2 (10,5)	4 (27,5)	15 (85,3)	20 (137,6)	16 (116,5)	87	20 (16-24)	10 (8-13)
	Varón	0 (0)	2 (9,5)	2 (10,3)	4 (22,3)	1 (6,3)	5 (38,2)	6 (54,8)	1 (10,8)	3 (44,7)	10 (129,4)	9 (145,6)	7 (141,9)	50	22 (17-30)	12 (9-17)
	Mujer	1 (1,2)	0 (0)	1 (6,1)	1 (6,3)	2 (13,7)	2 (16,5)	3 (27,1)	1 (10,2)	1 (12,7)	5 (50,8)	11 (131,8)	9 (102,3)	37	17 (12-23)	7 (5-12)
2013	Todos	6 (3,5)	0 (0)	2 (5,6)	2 (5,9)	4 (12,9)	5 (19,4)	7 (31,2)	10 (51,0)	8 (55,1)	12 (71,1)	18 (122,3)	13 (91,6)	87	20 (16-24)	11 (8-14)
	Varón	3 (3,4)	0 (0)	1 (5,2)	1 (5,5)	1 (6,1)	3 (22,5)	5 (44,4)	7 (73,9)	6 (89,3)	9 (121,3)	8 (128,9)	5 (97,5)	49	22 (16-29)	13 (10-19)
	Mujer	3 (3,6)	0 (0)	1 (6,1)	1 (6,3)	3 (20,2)	2 (16,1)	2 (17,9)	3 (29,6)	2 (25,6)	3 (31,7)	10 (117,4)	8 (86,2)	38	18 (12-24)	8 (6-13)
2014	Todos	12 (1,2)	1 (2,6)	1 (2,8)	5 (14,6)	5 (15,8)	4 (15,2)	10 (44,4)	10 (49,6)	8 (52,1)	17 (108,2)	9 (60,8)	11 (74,3)	83	19 (15-24)	10 (8-13)
	Varón	2 (2,3)	1 (4,8)	0 (0)	3 (16,4)	2 (12,1)	2 (14,6)	7 (61,4)	8 (81,9)	5 (70,2)	11 (159,6)	4 (64,0)	6 (113,4)	51	23 (17-30)	14 (10-19)
	Mujer	0 (0)	0 (0)	1 (6,0)	2 (12,6)	3 (19,8)	2 (15,8)	3 (26,9)	2 (19,2)	3 (36,4)	6 (68,0)	5 (58,5)	5 (52,5)	32	15 (10-21)	7 (5-11)
APC	19,4	12,5	-9,2	-5,0	-6,9	-11,9	13,03	17,0	17,0	1,1	1,1	2,1	-6,3	0,9		
IC	(-19,3-76,5)	(+42,127,1)	(-40,3-38,3)	(-28,8-26,9)	(-30,3-24,4)	(-31,6-13,7)	(-10,3-42,4)	(-8,6-49,6)	(-25,2-16,4)	(-13,6-18,3)	(-13,5-20,5)	(-13,5-20,5)	(-21,0-11,2)	(-56,8-0)		
p	0,38	0,74	0,65	0,73	0,63	0,33	0,3	0,21	0,54	0,89	0,81	0,81	0,46	0,02		
	81,1	12,6	222,9	-7,1	-12,0	-18,6	5,2	27,1	7,6	11,5	0,8	0,8	-9,93	5,61		
	(-6,38-8)	(+44,7-9)	(-57,8-3)	(-34,6-5)	(-44,5-7,0)	(-46,1-1,8)	(-11,1-6,8)	(6,0-1,95)	(-19,7-4,2)	(-6,0-1,7)	(-21,28-8)	(-21,28-8)	(-29,1-4,8)	(-5,6-3,2)		
	0,06	0,74	0,89	0,68	0,57	0,31	0,12	0,12	0,63	0,3	0,3	0,3	0,43	0,63		
	-12,1	-	9,7	-0,4	-2,9	2,7	41,2	-2,5	-23,0	-12,4	3,1	2,6	-2,5	-2,54		
	(-48,3-49,7)	(-11,2-104,8)	(-11,2-104,8)	(-41,0-68,3)	(-34,0-42,8)	(-33,8-59,2)	(-14,3-132,7)	(-37,0-50,9)	(-45,7-9,2)	(-31,7-14,6)	(-17,6-29,2)	(-23,5-24,0)	(-12,1-8,1)	(-12,1-8,1)		
	0,63	0,77	0,77	0,99	0,88	0,91	0,18	0,91	0,14	0,3	0,79	0,83	0,63	0,63		

ICR: incidencia cruda, IC: intervalo de confianza





# **AGE-RELATED DIFFERENCES IN THE CHARACTERISTICS AND PROGNOSIS IN HOSPITALISED STROKE PATIENTS**

(en revisión: **Cerebrovascular Diseases Journal**)



## Age-related differences in the characteristics and prognosis in hospitalised stroke patients

F. Purroy<sup>1</sup>, A. Vena<sup>1</sup>, C. Forné,<sup>2</sup> A. M. de Arce<sup>3</sup>, A. Dávalos<sup>4</sup>, B. Fuentes<sup>5</sup>, J. F. Arenillas<sup>6</sup>, J. Krupinski<sup>7</sup>, M. Gómez-Choco<sup>8</sup>, E. Palomer<sup>9</sup>, J. Martí-Fàbregas<sup>10</sup>, J. Castillo<sup>11</sup>, X. Ustrell<sup>12</sup>, J. Tejada<sup>13</sup>, J. Masjuan<sup>14</sup>, M. Garcés<sup>15</sup>, I. Benabdelhak<sup>1</sup>, J. Serena<sup>16</sup>, on behalf of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group

<sup>1</sup>Stroke Unit, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Grup Neurociències Clíiques Biomedical Research Institute of Lleida (IRBLleida), Universitat de Lleida, Lleida, Spain. <sup>2</sup>Biostatistics Unit, Biomedical Research Institute of Lleida (IRBLleida), Universitat de Lleida, Lleida, Spain. <sup>3</sup>Hospital Donostia-Donostia Ospitalea, San Sebastián, Spain. <sup>4</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain. <sup>5</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. <sup>6</sup>Hospital Universitario de Valladolid, Spain. <sup>7</sup>Hospital Mútua de Terrassa, Spain. <sup>8</sup>Hospital Moisès Brogi, Spain. <sup>9</sup>Hospital de Mataró, Mataró, Spain. <sup>10</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. <sup>11</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago, Universidade de Santiago de Compostela, Health Research Institute of Santiago, Santiago de Compostela, Spain. <sup>12</sup>Hospital Joan XXIII, Tarragona, Spain. <sup>13</sup>Hospital de León, Leon, Spain. <sup>14</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. <sup>15</sup>Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Spain. <sup>16</sup>Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, Spain.

### ABSTRACT

**Background:** Stroke is more frequent in the elderly. Most strokes occur in subjects over 65 years old. It is expected that by 2050, the global number of old people will exceed the number of young. Despite the large contribution and relevance of very old subjects to the global burden of stroke treatment, few studies have analysed the differential characteristics and clinical evolutions of stroke patients according to age groups. We aimed to determine the age-related patterns and predictors of the clinical course in a large multi-centre registry of admitted ischaemic stroke patients.

**Methods:** We prospectively studied 13,932 ischaemic strokes from 19 Spanish university hospitals. Patients under 18 years old and transient ischemic attack patients were excluded. The data were analysed by age groups: 18 to 39, 40 to 49, 50 to 59, 60 to 69, 70 to 79, 80 to 89 and  $\geq 90$  years). The clinical characteristics, aetiology, management, and mortality at discharge were assessed for each age group. Logistic regression was used to identify predictors of in-hospital mortality by age group.

**Results:** The mean (SD) age was 71.8 (13.1) years. Four thousand five hundred and fifty eight (32.7) patients were  $\geq 80$  years old. Only 799 (5.7%) patients died. The risk factor profiles, previous treatments, management, basal stroke severity and clinical courses differed among the age groups. Older patients were more likely to be female and exhibit cardio embolic aetiologies and were less likely to be admitted to a stroke unit or have a stroke code activated. Both modified Rankin Scale (mRS) and National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at admission increased significantly with age. In-hospital mortality was higher among elderly patients. Certain predictors of death were common to all the groups studied: initial stroke severity determined by a NIHSS score of  $\geq 13$ , total anterior circulation infarction and posterior circulation infarction. HT was a predictor in patients under 60 years old. In contrast, diabetes and IHD were predictors in patients aged 80 to 89. Lifestyle variables, such as alcohol consumption and smoking, were good predictors of in-hospital mortality in middle-aged patients.

**Conclusion:** Clinical characteristics, aetiology and management differed with respect to age group. The highest in-hospital mortality was in elderly patients. Strategies need to be implemented to ensure equal care was given to all age groups.

### INTRODUCTION

Stroke is more frequent in the elderly. Between 75 and 89% of strokes occur in subjects over 65 years old.(1) It is expected that by 2050, the global number of old people will exceed the number of young.(2) It is therefore important to prepare health care providers and institutions to be able to appropriately address the specific needs of the elderly. Despite this, to date, few studies have analysed the differential characteristics and clinical evolutions of stroke patients according to age groups.(3) Moreover, studies of the elderly remain sparse,(4) despite the large contribution and relevance of very old subjects to the global burden of stroke treatment.

The goal of our study was to compare clinical characteristics, management and predictors of death in consecutive patients hospitalised with acute ischaemic stroke (IS). We did this based on age groups and using a nationwide hospital-based stroke registry.

### METHODS

#### Design and Study Population

We included IS patients from Spain's nationwide hospital-based stroke registry, RENISEN. This registry, which is sponsored by the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group, was launched in

January 2011 and, at the time of our study, included data on patients up to December 2015. All the patients studied were subjected to neuroimaging. Patients with symptoms that persisted for less than 24 hours without clear evidence of acute ischemic lesion in the neuroimaging were excluded from the study.(5)

Initially, 19,429 consecutive stroke patients were documented. We excluded 1,087 patients with no enough information of clinical features or final diagnosis, 1,938 subjects with a diagnosis of transient ischemic attack, 2,316 subjects with a final diagnosis of haemorrhagic stroke and 65 subjects with cerebral venous thrombosis. Ninety-one patients under 18 years old were also excluded.

#### Study Variables

The following variables were collected for analysis: age at admission, gender, vascular risk factors, and prior treatments. We defined the following age groups: 18 to 39, 40 to 49, 50 to 59, 60 to 69, 70 to 79, 80 to 89 and  $\geq 90$  years. Admission to the stroke unit, the activation of a stroke code and the global functional capacity of the patient measured on the modified Rankin Scale (mRS) were also taken into account.(6) The extent of the impact of the stroke was also established in the neurological

examination, which was carried out using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).(7) Stroke aetiology was determined using the TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)(8) study criteria. The symptomology of each patient was classified according to the criteria of the Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP).(9) The days of stay, mRS score and cases of death were also registered at discharge. The mRS results were dichotomised; the two groups were  $\leq 2$  and  $>2$ . The appearance of febrile syndrome (body temperature above 37.5°C for at least 24 hours(10)) and heart failure (HF), as defined by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, were also recorded.(11) The endpoint was death at the time of hospital discharge.

#### Statistical analysis

We performed a bivariate analysis of the variables studied, which were organised by age group. The Kruskal-Wallis test was used to compare quantitative variables and either the Pearson's chi-squared was used for qualitative variables. The NIHSS was dichotomised by selecting the cut-off point maximizing the Youden index. A bivariate analysis of potential risk factors and in-hospital mortality was performed by means of either the Pearson's chi-squared. Basal variables associated with in-hospital mortality at a p-value of  $< 0.2$  were eligible for inclusion in a multivariable logistic regression model. Variables were eliminated from the model one at a time based on likelihood ratio tests (p-value  $> 0.05$ ). We only included factors exhibiting associations clinically plausible. The models finally selected using the contributing or confounding variables were then assessed for first order interactions. Calibration was assessed using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. Discrimination was assessed using the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve to evaluate how well the model distinguished patients who lived from those who died.

All the tests were two-tailed and run at a statistical significance level of 0.05. The statistical analysis of the data was carried out with R version 3.3.1.

#### RESULTS

We included 13,932 patients with IS aged 18 and older (Table 1 and supplemental table 1). The median (interquartile range, IQR) age was 75 (64 – 82) years old. The mRS score at discharge was greater than 2 in 2,196 (15.8) patients. The most common aetiology was cardioembolic (CE), which was present in 4,985 (35.8) patients. During hospitalization, 1,903 (13.7) patients suffered febrile syndrome and 1,276 (9.2) developed respiratory infections. The number of patients who died during their hospital stay was 799 (5.7%). At discharge, 7,009 (52.5) patients were completely independent (mRS  $\leq 2$ ).

#### Variables associated with age

As shown in Table 1 and supplemental table 1, there were significantly more women than men in the older age groups. Hypertension (HT), prior stroke, atrial fibrillation (AF), transient ischemic attack and ischemic heart disease (IHD) were also significantly more frequent in the older group of patients. Conversely, the frequencies of patients with diabetes mellitus and

hyperlipidaemia declined in the oldest and youngest age groups. Alcohol consumption and smoking were highest in the younger ages and decreased from middle age onwards (Figure 1).

Both mRS and NIHSS scores at admission increased significantly with age. CE aetiology was more frequent in older patients, while large artery atherosclerosis (LAA) was more frequent in middle-aged patients. Partial anterior circulatory infarct (PACI) was the most common location of the stroke in all age groups except the oldest one. As expected, all the different complications registered during hospital stays became more frequent as the patients got older. Older patients therefore had poorer prognoses than younger ones, exhibiting increasing in-hospital mortality and higher mRS scale scores at discharge.

Management differed among age groups, with stroke activation being lowest in the youngest and oldest groups and reaching its maximum level in the 70-79 group. Despite high stroke unit admission rates, patients aged over 80 had significantly less access to this type of specific care. Furthermore, ECG monitoring, vascular imaging and MRI or echocardiogram performance all decreased significantly with age.

#### Associations with in-hospital mortality

As well as age, other variables associated with a higher risk of in-hospital mortality were: female sex, hypertension, diabetes, AF, IHD, stroke code activation, CE, total anterior circulation infarction (TACI), febrile syndrome, heart failure, respiratory infection, and mRS and NIHSS at admission (Supplemental Table 2). The results of multivariate analysis are shown in Table 2. In the model for all patients, age, NIHSS score  $\geq 13$ , excessive alcohol consumption, diabetes mellitus and IHD were all independent predictors of a higher risk of in-hospital mortality. CE, uncommon and indeterminate aetiologies were found to be associated with in-hospital mortality. TACI and posterior circulation infarction (POCI) showed higher risk rates of in-hospital mortality than PACI. In contrast, lacunar anterior circulatory infarct (LACI) was associated with a lower risk of death during hospitalization. Female patients had a significantly lower risk of death.

A NIHSS score of  $\geq 13$  and topographic classification were risk predictors in all of the age groups. HT was a predictor in patients under 60 years old. In contrast, diabetes and IHD were predictors in patients aged 80 to 89. Lifestyle variables, such as alcohol consumption and smoking, were good predictors of in-hospital mortality in middle-aged patients.

All the models showed good levels of performance, good calibration and a high discrimination ability (Table 2, Supplemental Table 3).

#### DISCUSSION

The main aim of our study was to determine general and specific predictors of in-hospital death by age groups. We compared the characteristics and the evolution of IS patients from a multicentre registry according to different age groups. As in other recent studies, we observed an important number of older patients(12-14) reflecting an international trend towards increasing rates of hospitalisation among elderly stroke patients.(12, 15) In developed countries, the ageing

population has been accompanied by a parallel increase in stroke incidence.(1, 2, 12) Up to almost one in three patients in our cohort were over 80 years old. This rate was between two and three times higher than that reported at the end of the 20<sup>th</sup> century.(16, 17) Interestingly, we found that the traditional vascular risk factors and aetiology were distributed differently in different age groups. As in previous reports, the older patients showed a differential clinical profile(12, 16, 18, 19) with higher rates of AF, HT and IHD. The female sex was overrepresented in the older groups, probably due to its longer life expectancy.(20) On the other hand, and as previously reported,(14, 19, 21) both smoking and alcohol consumption were less prevalent in the older patients. This was probably a consequence of selective survival according to the different year groups and to differences in lifestyle between generations. In relation to stroke subtypes, we also observed differences between older and younger patients. CE aetiology was higher in the older groups than in the younger ones. Moreover, indeterminate aetiology was highest in the youngest group. This finding highlights the need to diagnose and prevent cardioembolic illnesses in the elderly and to increase our diagnostic efforts with respect to the younger age groups. In addition, the well-documented association between CE and severe strokes may explain the higher proportion of TACI observed in older rather than in younger patients.(22-24)

As in our study, a higher frequency of medical complications in the form of infections(24) and cardiac complications(16) has previously been reported in older patients. This could partially be explained by the fact that patients aged over 80 have more severe strokes than younger patients.

Few previous studies have sought to determine predictors of poor in-hospital outcome(16) among patients over 80 years old, despite the fact that this segment of patients is increasing in both number and relevance in our hospitals. Similarly, little information is currently available about which predictors are common and/or specific to each age group. We observed that initial stroke severity, TACI and POCI remained reliable predictors for all of the groups studied. Age also played a predictive role for poor prognosis during hospital admission. This could mainly be explained by the fact that not only did older patients suffer more severe strokes and develop more medical complications but – as highlighted in most of the previous studies(12, 18, 21, 25) – their access to the stroke unit and to fibrinolytic therapy was also more restricted. In contrast, recent experiences have demonstrated the benefits of open access to this specific type of management in older IS patients.(26)

Some predictors were also specific in determined age groups. HT was specific in the youngest group and alcohol consumption in the middle groups. In recent years, the role of unusual risk factors has diminished in the pathophysiology of young stroke victims in light of a growing prevalence of traditional vascular risk factors.(27) Although there have been few studies of short-term mortality in young patients(27) the relationship between a history of HT and early death has been previously reported.(28)

As in other works,(18) the number of complex complementary tests (cerebral MRI, carotid duplex and

echocardiogram) was lowest in the over 80 group. This contrasted with the greater severity of the symptoms observed in this group.

We believe that our findings are valid, but our study did have several shortcomings. We included patients from 19 stroke centres in Spain. Although all the centres accepted the invitation to participate in the proposed study, there may have been some variations in the patient study and management methods. In order to minimise the importance of this variability, we decided to use in-hospital death, rather than mRS measures, to determine the prognostic endpoint. In addition, it is necessary to underline that only a limited number of risk factors and prognostic variables were available for our study due to the multi-centre nature of our cohort. Some acute-phase variables that were not included in our study could also have been associated with the prognoses of some of our patients. Nevertheless, the number of patients included in the study was larger than in previous studies.(12, 14)

In conclusion, the clinical characteristics, aetiology and management differed with respect to the age groups. In-hospital mortality was highest in the most elderly patients, with patients aged over 90 being the most vulnerable. Special strategies need to be implemented to ensure that all the different age groups receive equal levels of care.

#### BIBLIOGRAPHY

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8(4):355-69.
2. Chen RL, Balami JS, Esiri MM, Chen LK, Buchan AM. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nat Rev Neurol* 2010;6(5):256-65.
3. Arboix A. [Stroke in the very old: myths and realities]. *Med Clin (Barc)* 2013;140(2):68-9.
4. Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *Journal of aging research* 2011;2011:108785.
5. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40(6):2276-93.
6. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 2007;38(3):1091-6.
7. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-70.
8. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337(8756):1521-6.
9. Pittcock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community



population has been accompanied by a parallel increase in stroke incidence.(1, 2, 12) Up to almost one in three patients in our cohort were over 80 years old. This rate was between two and three times higher than that reported at the end of the 20<sup>th</sup> century.(16, 17) Interestingly, we found that the traditional vascular risk factors and aetiology were distributed differently in different age groups. As in previous reports, the older patients showed a differential clinical profile(12, 16, 18, 19) with higher rates of AF, HT and IHD. The female sex was overrepresented in the older groups, probably due to its longer life expectancy.(20) On the other hand, and as previously reported,(14, 19, 21) both smoking and alcohol consumption were less prevalent in the older patients. This was probably a consequence of selective survival according to the different year groups and to differences in lifestyle between generations. In relation to stroke subtypes, we also observed differences between older and younger patients. CE aetiology was higher in the older groups than in the younger ones. Moreover, indeterminate aetiology was highest in the youngest group. This finding highlights the need to diagnose and prevent cardioembolic illnesses in the elderly and to increase our diagnostic efforts with respect to the younger age groups. In addition, the well-documented association between CE and severe strokes may explain the higher proportion of TACI observed in older rather than in younger patients.(22-24)

As in our study, a higher frequency of medical complications in the form of infections(24) and cardiac complications(16) has previously been reported in older patients. This could partially be explained by the fact that patients aged over 80 have more severe strokes than younger patients.

Few previous studies have sought to determine predictors of poor in-hospital outcome(16) among patients over 80 years old, despite the fact that this segment of patients is increasing in both number and relevance in our hospitals. Similarly, little information is currently available about which predictors are common and/or specific to each age group. We observed that initial stroke severity, TACI and POCI remained reliable predictors for all of the groups studied. Age also played a predictive role for poor prognosis during hospital admission. This could mainly be explained by the fact that not only did older patients suffer more severe strokes and develop more medical complications but – as highlighted in most of the previous studies(12, 18, 21, 25) – their access to the stroke unit and to fibrinolytic therapy was also more restricted. In contrast, recent experiences have demonstrated the benefits of open access to this specific type of management in older IS patients.(26)

Some predictors were also specific in determined age groups. HT was specific in the youngest group and alcohol consumption in the middle groups. In recent years, the role of unusual risk factors has diminished in the pathophysiology of young stroke victims in light of a growing prevalence of traditional vascular risk factors.(27) Although there have been few studies of short-term mortality in young patients(27) the relationship between a history of HT and early death has been previously reported.(28)

As in other works,(18) the number of complex complementary tests (cerebral MRI, carotid duplex and

echocardiogram) was lowest in the over 80 group. This contrasted with the greater severity of the symptoms observed in this group.

We believe that our findings are valid, but our study did have several shortcomings. We included patients from 19 stroke centres in Spain. Although all the centres accepted the invitation to participate in the proposed study, there may have been some variations in the patient study and management methods. In order to minimise the importance of this variability, we decided to use in-hospital death, rather than mRS measures, to determine the prognostic endpoint. In addition, it is necessary to underline that only a limited number of risk factors and prognostic variables were available for our study due to the multi-centre nature of our cohort. Some acute-phase variables that were not included in our study could also have been associated with the prognoses of some of our patients. Nevertheless, the number of patients included in the study was larger than in previous studies.(12, 14)

In conclusion, the clinical characteristics, aetiology and management differed with respect to the age groups. In-hospital mortality was highest in the most elderly patients, with patients aged over 90 being the most vulnerable. Special strategies need to be implemented to ensure that all the different age groups receive equal levels of care.

#### BIBLIOGRAPHY

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8(4):355-69.
2. Chen RL, Balami JS, Esiri MM, Chen LK, Buchan AM. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nat Rev Neurol* 2010;6(5):256-65.
3. Arboix A. [Stroke in the very old: myths and realities]. *Med Clin (Barc)* 2013;140(2):68-9.
4. Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *Journal of aging research* 2011;2011:108785.
5. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40(6):2276-93.
6. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 2007;38(3):1091-6.
7. Brott T, Adams HP, Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-70.
8. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337(8756):1521-6.
9. Pittcock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community

- Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12(1):1-7.
10. Vargas M, Horcajada JP, Obach V, et al. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials? *Stroke* 2006;37(2):461-5.
  11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.
  12. Saposnik G, Cote R, Phillips S, et al. Stroke outcome in those over 80: a multicenter cohort study across Canada. *Stroke* 2008;39(8):2310-7.
  13. Park TH, Ko Y, Lee SJ, et al. Gender differences in the age-stratified prevalence of risk factors in Korean ischemic stroke patients: a nationwide stroke registry-based cross-sectional study. *Int J Stroke* 2014;9(6):759-65.
  14. Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, et al. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke. *Circulation* 2010;121(7):879-91.
  15. Tabereaux PB, Brass LM, Concato J, Bravata DM. Hospital admissions for stroke among the very old in the USA. *Neuroepidemiology* 2008;31(2):93-9.
  16. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Acute stroke in very old people: clinical features and predictors of in-hospital mortality. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000;48(1):36-41.
  17. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Comparison of stroke features and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years. *Stroke* 1997;28(4):729-35.
  18. Marini C, Baldassarre M, Russo T, et al. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: evidence from a population-based study. *Neurology* 2004;62(1):77-81.
  19. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Age- and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40,102 patients with first-ever ischemic stroke: a Nationwide Danish Study. *Stroke* 2010;41(12):2768-74.
  20. Roberts DC, McKay MP, Shaffer A. Increasing rates of emergency department visits for elderly patients in the United States, 1993 to 2003. *Ann Emerg Med* 2008;51(6):769-74.
  21. Saposnik G, Black SE, Hakim A, et al. Age disparities in stroke quality of care and delivery of health services. *Stroke* 2009;40(10):3328-35.
  22. de Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality. a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol* 2003;56(3):262-8.
  23. Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, Yamaguchi T. Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc Dis* 2004;18(2):111-6.
  24. Lee M, Huang WY, Weng HH, Lee JD, Lee TH. First-ever ischemic stroke in very old Asians: clinical features, stroke subtypes, risk factors and outcome. *Eur Neurol* 2007;58(1):44-8.
  25. Zeevi N, Chhabra J, Silverman IE, Lee NS, McCullough LD. Acute stroke management in the elderly. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(4):304-8.
  26. Vena AB, Cambrey S, Molina-Seguín J, et al. Clinical Evolution of Elderly Adults with Ischemic Stroke. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016;64(10):2167-70.
  27. Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol* 2014;10(6):315-25.
  28. Nedeltchev K, Renz N, Karameshev A, et al. Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. *Swiss medical weekly* 2010;140(17-18):254-9.

Table 1. Clinical characteristics by age groups among stroke admissions

	All	Age groups							p-value <sup>a</sup>
		18-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90	
Total, n (%)	13,932 (100)	283 (2.0)	679 (4.9)	1479 (10.6)	2693 (19.3)	4240 (30.4)	4039 (29.0)	519 (3.7)	
Age, years	75.0 (64.0 - 82.0)	35.0 (31.0 - 37.5)	46.0 (43.0 - 48.0)	55.0 (53.0 - 57.0)	65.0 (63.0 - 67.0)	75.0 (72.0 - 77.0)	83.0 (81.0 - 86.0)	92.0 (90.0 - 94.0)	
<b>Baseline characteristics</b>									
Female sex	5894 (42.3)	122 (43.1)	214 (31.5)	372 (25.2)	810 (30.1)	1782 (42.0)	2224 (55.1)	370 (71.3)	<0.001
Alcoholism	610 (4.6)	11 (4.1)	73 (11.3)	185 (13.0)	183 (7.1)	131 (3.2)	26 (0.7)	1 (0.2)	<0.001
Smoker (>10c/day)	2463 (18.4)	98 (35.6)	344 (52.5)	748 (51.9)	695 (26.7)	426 (10.5)	149 (3.9)	3 (0.6)	<0.001
Hypertension	9561 (68.6)	46 (16.3)	242 (35.6)	786 (53.1)	1760 (65.4)	3175 (74.9)	3140 (77.7)	412 (79.4)	<0.001
Diabetes mellitus	3931 (28.2)	9 (3.2)	78 (11.5)	331 (22.4)	858 (31.9)	1418 (33.4)	1144 (28.3)	93 (17.9)	<0.001
Hyperlipidemia	6065 (43.5)	19 (6.7)	197 (29.0)	575 (38.9)	1294 (48.1)	2084 (49.2)	1751 (43.4)	145 (27.9)	<0.001
Atrial fibrillation	2646 (19.0)	7 (2.5)	24 (3.5)	99 (6.7)	320 (11.9)	859 (20.3)	1138 (28.2)	199 (38.3)	<0.001
Ischemic heart disease	4924 (35.3)	31 (11.0)	97 (14.3)	278 (18.8)	791 (29.4)	1601 (37.8)	1851 (45.8)	275 (53.0)	<0.001
<b>Previous treatment</b>									
Anticoagulants	1755 (12.6)	7 (2.5)	18 (2.7)	101 (6.8)	255 (9.5)	623 (14.7)	677 (16.8)	74 (14.3)	<0.001
Antiplatelets	4678 (33.6)	14 (4.9)	104 (15.3)	305 (20.6)	842 (31.3)	1514 (35.7)	1651 (40.9)	248 (47.8)	<0.001
Statins	4965 (35.6)	8 (2.8)	111 (16.3)	393 (26.6)	1025 (38.1)	1793 (42.3)	1511 (37.4)	124 (23.9)	<0.001
Antihypertensives	8283 (59.5)	32 (11.3)	176 (25.9)	593 (40.1)	1494 (55.5)	2782 (65.6)	2844 (70.4)	362 (69.7)	<0.001
Antidiabetics	3166 (22.7)	7 (2.5)	60 (8.8)	265 (17.9)	722 (26.8)	1134 (26.7)	914 (22.6)	64 (12.3)	<0.001
<b>Management</b>									
Stroke code activation	7599 (55.6)	141 (51.1)	347 (52.4)	797 (54.8)	1447 (54.8)	2439 (58.4)	2184 (55.2)	244 (47.7)	<0.001
rtPA administration	3183 (22.8)	55 (19.4)	141 (20.8)	325 (22.0)	591 (21.9)	1041 (24.6)	942 (23.3)	88 (17.0)	0.001
Stroke unit admission	8934 (64.1)	204 (72.1)	474 (69.8)	1029 (69.6)	1812 (67.3)	2786 (65.7)	2413 (59.7)	216 (41.6)	<0.001
<b>Stroke severity</b>									
NIHSS at admission	6.0 (2.0 - 16.0)	3.0 (1.0 - 9.00)	4.0 (2.0 - 11.0)	4.0 (2.0 - 9.0)	4.0 (2.0 - 12.0)	6.0 (2.0 - 15.0)	8.0 (3.0 - 18.0)	15.0 (6.0 - 22.0)	<0.001
<b>Etiology</b>									
Large artery atherosclerosis	2825 (20.3)	11 (3.9)	95 (14.0)	369 (24.9)	703 (26.1)	955 (22.5)	641 (15.9)	51 (9.8)	<0.001
Cardioembolism	4985 (35.8)	52 (18.4)	116 (17.1)	290 (19.6)	709 (26.3)	1622 (38.3)	1913 (47.4)	283 (54.5)	
Lacunar	1976 (14.2)	27 (9.5)	113 (16.6)	325 (22.0)	508 (18.9)	557 (13.1)	413 (10.2)	33 (6.4)	
<b>Diagnostic procedures</b>									
Electrocardiography monitoring	7619 (54.7)	191 (67.5)	457 (67.3)	895 (60.5)	1578 (58.6)	2431 (57.3)	1923 (47.6)	144 (27.7)	<0.001
Echocardiogram	6324 (45.4)	212 (74.9)	432 (63.6)	848 (57.3)	1371 (50.9)	1958 (46.2)	1429 (35.4)	74 (14.3)	<0.001
Cranial magnetic resonance imaging	6285 (45.1)	192 (67.8)	404 (59.5)	848 (57.3)	1406 (52.2)	1989 (46.9)	1367 (33.8)	79 (15.2)	<0.001
Vascular imaging	12523 (89.9)	259 (91.5)	634 (93.4)	1382 (93.4)	2495 (92.6)	3904 (92.1)	3548 (87.8)	301 (58.0)	<0.001
<b>Clinical evolution</b>									
Febrile syndrome	1903 (13.7)	19 (6.7)	51 (7.5)	80 (5.4)	266 (9.9)	577 (13.6)	762 (18.9)	148 (28.5)	<0.001
mRS at discharge	2.0 (1.0 - 4.0)	1.0 (0.0 - 2.0)	1.0 (0.0 - 3.0)	1.0 (0.0 - 3.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	2.0 (1.0 - 4.0)	3.0 (2.0 - 5.0)	4.0 (3.0 - 5.0)	<0.001
Death	799 (5.7)	6 (0.8)	12 (1.5)	24 (3.0)	92 (11.5)	227 (28.4)	342 (42.8)	96 (12.0)	<0.001
Hospital length of stay, days	7.0 (4.0 - 10.0)	7.0 (5.0 - 10.5)	7.0 (4.0 - 10.0)	6.0 (4.0 - 9.0)	7.0 (4.0 - 10.0)	7.0 (4.0 - 10.0)	7.0 (4.0 - 11.0)	6.0 (3.0 - 10.0)	<0.001

a. p-values have been obtained excluding the unknown values.  
 Quantitative variables (Age, mRS and NIHSS) are present as median and interquartile range; qualitative variables are presented as number and percentage.  
 rtPA, recombinant tissue plasminogen activator; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mRS, modified Rankin Scale.

Table 2. Multivariable regression analysis for in-hospital mortality by age groups

Variable	All OR (95 CI)	18-59 OR (95 CI)	60-69 OR (95 CI)	70-79 OR (95 CI)	80-89 OR (95 CI)	≥90 OR (95 CI)
Age groups						
18-59	Ref.					
60-69	2.06 (1.36-3.16)*					
70-79	3.00 (2.06-4.50)*					
80-89	4.16 (2.85-6.23)*					
≥90	8.16 (5.23-13.0)*					
Gender (female vs male)	0.72 (0.61-0.86)*				0.65 (0.51 - 0.84)*	
Alcohol consumption						
No	Ref.			Ref.		
Moderate (<40g/day)	0.80 (0.56 - 1.11)			0.39 (0.16-0.79) <sup>†</sup>		
Excessive (>40g/day)	2.03 (1.30-3.08)*			2.71 (1.32-5.20) <sup>†</sup>		
Smoking habits						
Non smoker			Ref.			Ref.
Smoker (>10c/day)			1.15 (0.60-2.13)			ne
Former smoker			2.06 (1.16-3.63) <sup>†</sup>			3.13 (1.30-7.35) <sup>†</sup>
Hypertension		2.51 (1.31 -4.91) <sup>†</sup>				
Diabetes mellitus	1.59 (1.33 - 1.89)*		1.90 (1.15-3.12) <sup>†</sup>	1.37 (1.00-1.87) <sup>†</sup>	1.63 (1.26-2.10)*	
Ischemic heart disease	1.48 (1.23-1.78)*				1.87 (1.42 - 2.47)*	
NIHSS (≥13 vs <13)	4.09 (3.29-5.10)*	6.17 (2.46-15.9)*	5.73 (2.94-11.7)*	4.44 (3.01-6.61)*	3.55 (2.58-4.93)*	3.51 (1.73-7.49)*
Stroke etiologies						
Large artery atherosclerosis	Ref.		Ref.	Ref.	Ref.	
Cardioembolism	1.34 (1.03-1.75) <sup>†</sup>		2.65 (1.40-5.27) <sup>†</sup>	1.19 (0.79-1.83)	1.31 (0.87-2.04)	
Lacunar	ne		ne	ne	ne	
Uncommon causes	3.37 (1.86-5.84)*		1.93 (0.28-7.89)	3.28 (0.90-9.35) <sup>†</sup>	7.33 (1.83-24.5) <sup>†</sup>	
Indeterminate	1.92 (1.48-2.51)*		2.02 (1.00-4.19)	1.76 (1.14-2.77) <sup>†</sup>	1.95 (1.27-3.05) <sup>†</sup>	
Topographic classification <sup>a</sup>						
PACI	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
TACI	4.08 (3.25-5.16)*	8.05 (2.53-36.4) <sup>†</sup>	6.46 (3.05-15.1)*	3.76 (2.52-5.72)*	4.03 (2.90-5.69)*	2.61 (1.32-5.45) <sup>†</sup>
POCI	2.31 (1.72-3.07)*	8.79 (2.74-39.1)*	2.44 (0.96-6.25)	2.33 (1.40-3.83)*	1.95 (1.22-3.07) <sup>†</sup>	1.83 (0.67-4.74)
LACI	0.21 (0.04-0.68) <sup>†</sup>	ne	ne	ne	0.47 (0.08 - 1.57)	ne
Hosmer-Lemeshow test, p-value	0.980	0.621	0.598	0.301	0.821	0.182
AUC ROC (95% CI)	0.860 (0.848 - 0.872)	0.877 (0.838 - 0.917)	0.891 (0.860 - 0.922)	0.834 (0.809 - 0.860)	0.823 (0.801 - 0.844)	0.742 (0.695 - 0.790)

a. Based on the criteria of the Oxfordshire Community Stroke Project.

OR, odds-ratio; CI, confidence interval; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PACI, partial anterior circulation infarct; TACI, total anterior circulation infarct; POCI, posterior circulation infarct; LACI, lacunar anterior circulatory infarct; Ref., reference level; ne, not estimable; AUC, area under the curve.

\*. P-value <0.001. <sup>†</sup> p-value <0.005

Supplementary Table S1. Clinical characteristics by age groups among stroke admissions

	All	Age groups						p-value <sup>a</sup>	
		18-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89		≥90
Total, n (%)	13,932 (100%)	283 (2.0%)	679 (4.9%)	1479 (10.6%)	2693 (19.3%)	4240 (30.4%)	4039 (29.0%)	519 (3.7%)	
Age, years	75.0 (64.0 - 82.0)	35.0 (31.0 - 37.5)	46.0 (43.0 - 48.0)	55.0 (53.0 - 57.0)	65.0 (63.0 - 67.0)	75.0 (72.0 - 77.0)	83.0 (81.0 - 86.0)	92.0 (90.0 - 94.0)	
<b>Baseline characteristics</b>									
Female sex	5894 (42.3%)	122 (43.1%)	214 (31.5%)	372 (25.2%)	810 (30.1%)	1782 (42.0%)	2224 (55.1%)	370 (71.3%)	<0.001
Alcohol consumption									
No	11,122 (83.9%)	218 (80.4%)	470 (72.8%)	901 (63.4%)	1928 (75.2%)	3507 (86.9%)	3612 (94.2%)	486 (98.8%)	
Moderate (<40g/day)	1531 (11.5%)	42 (15.5%)	103 (15.9%)	335 (23.6%)	453 (17.7%)	398 (9.9%)	195 (5.1%)	5 (1.02%)	<0.001
Excessive (≥40g/day)	610 (4.6%)	11 (4.1%)	73 (11.3%)	185 (13.0%)	183 (7.1%)	131 (3.2%)	26 (0.7%)	1 (0.2%)	
Unknown	669	12	33	58	129	204	206	27	
Smoking habits									
Non smoker	8641 (64.6%)	156 (56.7%)	245 (37.4%)	474 (32.9%)	1322 (50.8%)	2831 (70.0%)	3164 (81.8%)	449 (91.8%)	
Smoker (>10c/day)	2463 (18.4%)	98 (35.6%)	344 (52.5%)	748 (51.9%)	695 (26.7%)	426 (10.5%)	149 (3.9%)	3 (0.6%)	<0.001
Former smoker	2271 (17.0%)	21 (7.64%)	66 (10.1%)	218 (15.1%)	586 (22.5%)	790 (19.5%)	553 (14.3%)	37 (7.6%)	
Unknown	557	8	24	39	90	193	173	30	
Hypertension	9561 (68.6%)	46 (16.3%)	242 (35.6%)	786 (53.1%)	1760 (65.4%)	3175 (74.9%)	3140 (77.7%)	412 (79.4%)	<0.001
Diabetes mellitus	3931 (28.2%)	9 (3.2%)	78 (11.5%)	331 (22.4%)	858 (31.9%)	1418 (33.4%)	1444 (28.3%)	93 (17.9%)	<0.001
Hyperlipidemia	6065 (43.5%)	19 (6.7%)	197 (29.0%)	575 (38.9%)	1294 (48.1%)	2084 (49.2%)	1751 (43.4%)	145 (27.9%)	<0.001
Prior stroke	2670 (19.9%)	20 (7.3%)	96 (14.8%)	198 (14.0%)	490 (18.8%)	868 (21.2%)	884 (22.7%)	114 (22.8%)	<0.001
Unknown	488	10	29	61	82	147	140	19	
Prior transient ischemic attack	695 (4.99%)	5 (1.8%)	23 (3.4%)	42 (2.8%)	131 (4.9%)	207 (4.9%)	256 (6.3%)	31 (6.0%)	<0.001
Atrial fibrillation	2646 (19.0%)	7 (2.5%)	24 (3.5%)	99 (6.7%)	320 (11.9%)	859 (20.3%)	1138 (28.2%)	199 (38.3%)	<0.001
Ischemic heart disease	4924 (35.3%)	31 (11.0%)	97 (14.3%)	278 (18.8%)	791 (29.4%)	1601 (37.8%)	1851 (45.8%)	275 (53.0%)	<0.001
<b>Previous treatment</b>									
Anticoagulants	1755 (12.6%)	7 (2.5%)	18 (2.7%)	101 (6.8%)	255 (9.6%)	623 (14.7%)	677 (16.8%)	74 (14.3%)	<0.001
Antiplatelets	4678 (33.6%)	14 (4.9%)	104 (15.3%)	305 (20.6%)	842 (31.3%)	1514 (35.7%)	1651 (40.9%)	248 (47.8%)	<0.001
Statins	4965 (35.6%)	8 (2.8%)	111 (16.3%)	393 (26.6%)	1025 (38.1%)	1793 (42.3%)	1511 (37.4%)	124 (23.9%)	<0.001
Antihypertensives	8283 (59.5%)	32 (11.3%)	176 (25.9%)	593 (40.1%)	1494 (55.5%)	2782 (65.6%)	2844 (70.4%)	362 (69.7%)	<0.001
Antidiabetics	3166 (22.7%)	7 (2.5%)	60 (8.8%)	265 (17.9%)	722 (26.8%)	1134 (26.7%)	914 (22.6%)	64 (12.3%)	<0.001
<b>Management</b>									
Stroke on awakening	3041 (21.8%)	55 (19.4%)	143 (21.1%)	299 (20.2%)	534 (19.8%)	966 (22.8%)	928 (23.0%)	116 (22.4%)	0.019
Stroke code activation	7599 (54.6%)	141 (51.1%)	347 (51.4%)	797 (53.8%)	1449 (54.8%)	2439 (58.2%)	2184 (55.2%)	244 (47.7%)	<0.001
Unknown	253	7	17	24	51	67	79	8	
rTPA administration	3183 (22.8%)	55 (19.4%)	141 (20.8%)	325 (22.0%)	591 (21.9%)	1041 (24.6%)	942 (23.3%)	88 (17.0%)	0.001
Admission site									
Stroke unit	8934 (64.1%)	204 (72.1%)	474 (69.8%)	1029 (69.6%)	1812 (67.3%)	2786 (65.7%)	2413 (59.7%)	216 (41.6%)	
Intensive care unit	660 (4.74%)	13 (4.6%)	45 (6.6%)	77 (5.2%)	167 (6.2%)	217 (5.1%)	134 (3.3%)	7 (1.3%)	
Neurology ward	3677 (26.4%)	58 (20.5%)	134 (19.7%)	320 (21.6%)	592 (22.0%)	1043 (24.6%)	1273 (31.5%)	257 (49.5%)	<0.001
Others	661 (4.7%)	8 (2.8%)	26 (3.8%)	53 (3.6%)	122 (4.5%)	194 (4.6%)	219 (5.4%)	39 (7.5%)	

	All	Age groups						p-value <sup>a</sup>	
		18-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89		≥90
<b>Stroke severity</b>									
mRS at admission	0.0 (0.0 - 1.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 1.0)	1.0 (0.0 - 3.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	<0.001
mRS at admission >2	2196 (15.8%)	18 (6.36%)	39 (5.74%)	91 (6.15%)	212 (7.87%)	548 (12.9%)	1040 (25.7%)	248 (47.7%)	<0.001
NHSS at admission	6.0 (2.0 - 16.0)	3.0 (1.0 - 9.0)	4.0 (2.0 - 11.0)	4.0 (2.0 - 9.0)	4.0 (2.0 - 12.0)	6.0 (2.0 - 15.0)	8.0 (3.0 - 18.0)	15.0 (6.0 - 22.0)	<0.001
NHSS at admission ≥13	4268 (30.6%)	58 (20.5%)	150 (22.1%)	288 (19.5%)	644 (23.9%)	1253 (29.6%)	1584 (39.2%)	291 (56.1%)	<0.001
<b>Etiology and topographic classification</b>									
<b>Stroke etiologies</b>									
Large artery atherosclerosis	2825 (20.3%)	11 (3.9%)	95 (14.0%)	369 (24.9%)	703 (26.1%)	955 (22.5%)	641 (15.9%)	51 (9.8%)	
Cardioembolism	4985 (35.8%)	52 (18.4%)	116 (17.1%)	290 (19.6%)	709 (26.3%)	1622 (38.3%)	1913 (47.4%)	283 (54.5%)	
Lacunar	1976 (14.2%)	7 (2.5%)	113 (16.6%)	325 (22.0%)	508 (18.9%)	557 (13.1%)	413 (10.2%)	33 (6.4%)	<0.001
Other uncommon causes	391 (2.8%)	55 (19.4%)	112 (16.5%)	89 (6.0%)	64 (2.4%)	51 (1.2%)	20 (0.5%)	0 (0.0%)	
Indeterminate	3755 (27.0%)	138 (48.8%)	243 (35.8%)	406 (27.5%)	709 (26.3%)	1055 (24.9%)	1052 (26.0%)	152 (29.3%)	
<b>Topographic classification<sup>b</sup></b>									
PACI	5577 (42.5%)	122 (47.3%)	260 (41.5%)	530 (37.7%)	1015 (39.8%)	1839 (46.0%)	1642 (43.2%)	169 (34.6%)	
TACI	3173 (24.2%)	34 (13.2%)	118 (18.8%)	215 (15.3%)	476 (18.7%)	921 (23.1%)	1179 (31.0%)	230 (47.1%)	
POCI	2209 (16.8%)	70 (27.1%)	118 (18.8%)	291 (20.7%)	510 (20.0%)	643 (16.1%)	523 (13.8%)	54 (11.1%)	<0.001
LACI	2166 (16.5%)	32 (12.4%)	130 (20.8%)	371 (26.4%)	548 (21.5%)	592 (14.8%)	458 (12.0%)	35 (7.2%)	
Unknown	807	25	53	72	144	245	237	31	
<b>Diagnostic procedures</b>									
Electrocardiography	12,718 (91.3%)	258 (91.2%)	630 (92.8%)	1357 (91.8%)	2467 (91.6%)	3888 (91.7%)	3670 (90.9%)	448 (86.3%)	0.002
Electrocardiography monitoring	7619 (54.7%)	191 (67.5%)	457 (67.3%)	895 (60.5%)	1578 (58.6%)	2431 (57.3%)	1923 (47.6%)	144 (27.7%)	<0.001
Echocardiogram	6324 (45.4%)	212 (74.9%)	432 (63.6%)	848 (57.3%)	1371 (50.9%)	1958 (46.2%)	1429 (35.4%)	74 (14.3%)	<0.001
Cranial magnetic resonance imaging	6285 (45.1%)	192 (67.8%)	404 (59.5%)	848 (57.3%)	1408 (52.2%)	1989 (46.9%)	1367 (33.8%)	79 (15.2%)	<0.001
Vascular imaging	12523 (89.5%)	259 (91.5%)	634 (93.4%)	1382 (93.4%)	2495 (92.6%)	3904 (92.1%)	3548 (87.8%)	301 (58.0%)	<0.001
<b>Clinical evolution</b>									
Febrile syndrome	1903 (13.7%)	19 (6.7%)	51 (7.5%)	80 (5.4%)	266 (9.9%)	577 (13.6%)	762 (18.9%)	148 (28.5%)	<0.001
Heart failure	234 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)	29 (1.1%)	74 (1.7%)	107 (2.6%)	18 (3.5%)	<0.001
Respiratory infection	1276 (9.2%)	10 (3.5%)	25 (3.7%)	45 (3.0%)	171 (6.3%)	378 (8.9%)	536 (13.3%)	111 (21.4%)	<0.001
Urinary infection	559 (4.0%)	10 (3.5%)	20 (2.9%)	32 (2.2%)	77 (2.9%)	178 (4.2%)	204 (5.1%)	38 (7.3%)	<0.001
mRS at discharge	2.0 (1.0 - 4.0)	1.0 (0.0 - 2.0)	1.0 (0.0 - 3.0)	1.0 (0.0 - 3.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	2.0 (1.0 - 4.0)	3.0 (2.0 - 5.0)	4.0 (3.0 - 5.0)	<0.001
Unknown	591	10	25	61	121	170	177	27	
mRS at discharge >2	6332 (47.5%)	48 (17.6%)	201 (30.7%)	426 (30.0%)	937 (36.4%)	1874 (46.0%)	2443 (63.3%)	403 (81.9%)	<0.001
Unknown	591	10	25	61	121	170	177	27	
Death	799 (5.7%)	6 (0.8%)	12 (1.5%)	24 (0.3%)	92 (11.5%)	227 (28.4%)	342 (42.8%)	96 (12.0%)	<0.001
Hospital length of stay, days	7.0 (4.0 - 10.0)	7.0 (5.0 - 10.5)	7.0 (4.0 - 10.0)	6.0 (4.0 - 9.0)	7.0 (4.0 - 10.0)	7.0 (4.0 - 10.0)	7.0 (4.0 - 11.0)	6.0 (3.0 - 10.0)	<0.001

a. p-values have been obtained excluding the unknown values. b. Based on the criteria of the Oxfordshire Community Stroke Project. Quantitative variables (Age, mRS and NHSS) are present as median and interquartile range; qualitative variables are presented as number and percentage. rTPA, recombinant tissue plasminogen activator; mRS, modified Rankin Scale; NHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PACI, partial anterior circulatory infarct; TACI, total anterior circulatory infarct; POCI, posterior circulatory infarct; LACI, lacunar anterior circulatory infarct.

Supplementary Table S2. Unadjusted associations between patients' characteristics and in-hospital mortality for all study population

	Alive 13,133 (94.3%)	Dead 799 (5.7%)	p-value	Unadjusted OR (95% CI) <sup>a</sup>
<b>Baseline characteristics</b>				
<b>Age groups</b>				
18-39	277 (2.1%)	6 (0.8%)		Ref.
40-49	667 (5.1%)	12 (1.5%)		0.82 (0.31 - 2.42)
50-59	1455 (11.1%)	24 (3.0%)		0.75 (0.32 - 2.06)
60-69	2601 (19.8%)	92 (11.5%)	<0.001	1.59 (0.75 - 4.16)
70-79	4013 (30.6%)	227 (28.4%)		2.55 (1.22 - 6.56)
80-89	3697 (28.2%)	342 (42.8%)		4.16 (2.01 - 10.7)
≥90	423 (3.2%)	96 (12.0%)		10.2 (4.79 - 26.7)
Female sex	5500 (41.9%)	394 (49.3%)	<0.001	1.35 (1.17 - 1.56)
<b>Alcohol consumption</b>				
No	10,434 (83.5%)	688 (90.4%)		Ref.
Moderate (<40g/day)	1488 (11.9%)	43 (5.7%)	<0.001	0.44 (0.32 - 0.59)
Excessive (>40g/day)	580 (4.6%)	30 (3.9%)		0.79 (0.53 - 1.13)
<b>Smoking habits</b>				
Non smoker	8075 (64.0%)	566 (75.4%)		Ref.
Smoker (>10c/day)	2401 (19.0%)	62 (8.3%)	<0.001	0.37 (0.28 - 0.48)
Former smoker	2148 (17.0%)	123 (16.4%)		0.82 (0.67 - 1.00)
Hypertension	8952 (68.2%)	609 (76.2%)	<0.001	1.50 (1.27 - 1.77)
Diabetes mellitus	3658 (27.9%)	273 (34.2%)	<0.001	1.34 (1.15 - 1.56)
Hyperlipidemia	5744 (43.7%)	321 (40.2%)	0.053	0.86 (0.75 - 1.00)
Prior stroke	2513 (19.8%)	157 (20.3%)	0.768	1.03 (0.86 - 1.23)
Transient ischemic attack	665 (5.1%)	30 (3.8%)	0.117	0.74 (0.50 - 1.05)
Atrial fibrillation	2361 (18.0%)	285 (35.7%)	<0.001	2.53 (2.17 - 2.94)
Ischemic heart disease	4484 (34.1%)	440 (55.1%)	<0.001	2.36 (2.05 - 2.73)
Anticoagulants	1594 (12.1%)	161 (20.2%)	<0.001	1.83 (1.52 - 2.18)
<b>Previous treatment</b>				
Antiplatelets	4351 (33.1%)	327 (40.9%)	<0.001	1.40 (1.21 - 1.62)
Statins	4681 (35.6%)	284 (35.5%)	0.985	1.00 (0.86 - 1.16)
Antihypertensives	7724 (58.8%)	559 (70.0%)	<0.001	1.63 (1.40 - 1.91)
Antidiabetics	2964 (22.6%)	202 (25.3%)	0.083	1.16 (0.98 - 1.37)
<b>Management</b>				
Stroke on awakening	2860 (21.8%)	181 (22.7%)	0.591	1.05 (0.89 - 1.25)
Stroke code activation	7063 (54.8%)	536 (68.5%)	<0.001	1.79 (1.54 - 2.09)
rtPA activator	2913 (22.2%)	270 (33.8%)	<0.001	1.79 (1.54 - 2.08)
<b>Admission site</b>				
Stroke unit	8395 (63.9%)	539 (67.5%)		Ref.
Intensive care unit	617 (4.7%)	43 (5.4%)	0.003	1.09 (0.78 - 1.48)
Neurology ward	3478 (26.5%)	199 (24.9%)		0.89 (0.75 - 1.05)
Others	643 (4.9%)	18 (2.3%)		0.44 (0.26 - 0.69)
<b>Diagnostic procedures</b>				
Electrocardiography	11,956 (91.0%)	762 (95.4%)	<0.001	2.02 (1.47 - 2.87)
Electrocardiography monitoring	7281 (55.4%)	338 (42.3%)	<0.001	0.59 (0.51 - 0.68)
Echocardiogram	6204 (47.2%)	120 (15.0%)	<0.001	0.20 (0.16 - 0.24)
Cranial magnetic resonance imaging	6179 (47.0%)	106 (13.3%)	<0.001	0.17 (0.14 - 0.21)
Vascular imaging	12,082 (92.0%)	631 (79.0%)	<0.001	0.32 (0.27 - 0.38)
<b>Stroke severity</b>				
mRS at admission (>2 vs ≤2)	1990 (15.2%)	206 (25.8%)	<0.001	1.95 (1.65 - 2.29)
NIHSS at admission (≥13 vs <13)	3635 (27.7%)	633 (79.2%)	<0.001	9.95 (8.38 - 11.9)
<b>Etiology and topographic classification</b>				
<b>Stroke etiologies</b>				
Large artery atherosclerosis	2723 (20.7%)	102 (12.8%)		Ref.
Cardioembolism	4551 (34.7%)	434 (54.3%)	<0.001	2.55 (2.05 - 3.19)
Lacunar	1976 (15.0%)	0 (0.0%)		ne
Other uncommon causes	373 (2.8%)	18 (2.3%)		1.29 (0.75 - 2.10)
Indeterminate	3510 (26.7%)	245 (30.7%)		1.86 (1.48 - 2.37)
<b>Topographic classification<sup>b</sup></b>				
PACI	5450 (44.1%)	127 (16.3%)	<0.001	Ref.

	<b>Alive</b>	<b>Dead</b>		
	<b>13,133 (94.3%)</b>	<b>799 (5.7%)</b>	<b>p-value</b>	<b>Unadjusted OR (95% CI)<sup>a</sup></b>
TACI	2615 (21.2%)	558 (71.6%)		9.15 (7.53 - 11.2)
POCI	2117 (17.1%)	92 (11.8%)		1.87 (1.42 - 2.45)
LACI	2164 (17.5%)	2 (0.3%)		0.04 (0.01 - 0.13)
<b>Medical complications</b>				
Febrile syndrome	1541 (11.7%)	362 (45.3%)	<0.001	6.23 (5.37 - 7.23)
Heart failure	163 (1.2%)	71 (8.9%)	<0.001	7.77 (5.79 - 10.3)
Respiratory infection	944 (7.2%)	332 (41.6%)	<0.001	9.18 (7.85 - 10.7)
Urinary infection	532 (4.0%)	27 (3.4%)	0.397	0.83 (0.55 - 1.21)

a. Exact CIs.

b. Based on the criteria of the Oxfordshire Community Stroke Project.

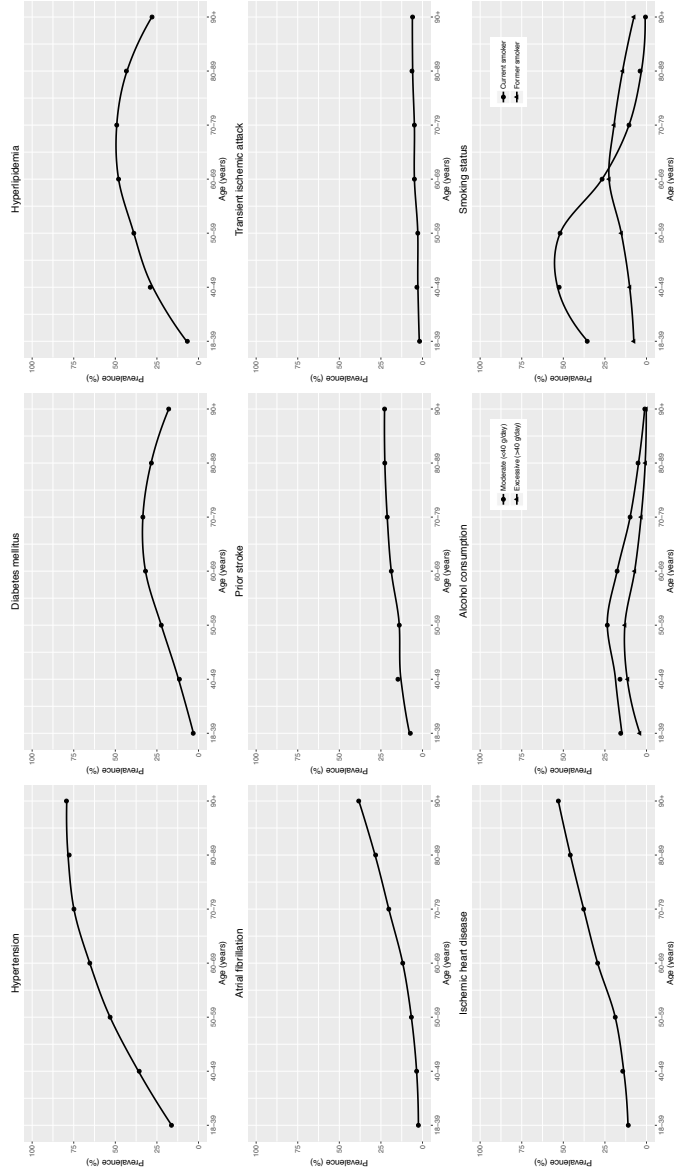
OR, odds-ratio; CI, confidence interval; rtPA, recombinant tissue plasminogen activator; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PACI, partial anterior circulation infarct; TACI, total anterior circulation infarct; POCI, posterior circulation infarct; LACI, lacunar infarct; ne, not estimable.

Supplementary Table S3. Parameters of the multivariable regression models for in-hospital mortality by age groups

Variable	All		18-59		60-69		70-79		80-89		≥90	
	Beta	SE	Beta	p-value	Beta	p-value	Beta	p-value	Beta	p-value	Beta	p-value
Constant	-5.878	0.238	-5.674	<0.001	-6.218	0.494	-4.578	0.259	-4.425	0.247	-2.984	0.355
Age groups												
18-59	Ref.											
60-69	0.721	0.214	<0.001									
70-79	1.099	0.199	<0.001									
80-89	1.424	0.199	<0.001									
≥90	1.758	0.183	<0.001									
Gender (female vs male)	-0.323	0.089	<0.001									
Alcohol consumption												
No	Ref.											
Moderate (<40g/day)	-0.229	0.176	0.195									
Excessive (>40g/day)	0.710	0.219	0.001									
Smoking habits												
Never smoker	Ref.											
Smoker (>10c/day)	0.140	0.323	0.665									
Former smoker	0.724	0.290	0.013									
Hypertension	0.462	0.089	<0.001									
Diabetes mellitus	0.391	0.094	<0.001									
Ischemic heart disease	1.488	0.112	<0.001									
NHS2 (≥3 vs <3)	1.820	0.475	<0.001									
Stroke aetiology												
LAA	Ref.											
CE	0.292	0.135	0.031									
Lacunar	1.216	0.290	<0.001									
Other uncommon causes	0.653	0.135	<0.001									
Indeterminate	Ref.											
Topographic classification <sup>a</sup>												
Anterior	Ref.											
Middle	1.406	0.118	<0.001									
Posterior	0.835	0.147	<0.001									
POCI	1.547	0.717	0.031									
LACI	Ref.											
Hosmer-Lemeshow test, p-value	0.980											
AUC, ROC (95% CI)	0.860 (0.84E-0.872)		0.877 (0.838-0.917)		0.891 (0.860-0.922)		0.834 (0.809-0.860)		0.823 (0.801-0.844)		0.742 (0.695-0.790)	

<sup>a</sup> Based on the criteria of the Oxfordshire Community Stroke Project. <sup>b</sup> Stroke severity was assessed using the modified Rankin Scale (mRS) and the Oxfordshire Community Stroke Scale (OCSS). <sup>c</sup> Stroke severity was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). <sup>d</sup> Stroke severity was assessed using the modified Rankin Scale (mRS) and the Oxfordshire Community Stroke Scale (OCSS). CE, cardioembolism; LAA, large artery atherosclerosis; PACI, partial anterior circulation infarct; TAO, total anterior circulation infarct; POCI, posterior circulation infarct; LACI, lacunar infarct; Ref., reference level; ne, not estimable; AUC, area under the curve.





# **CLINICAL EVOLUTION OF ELDERLY ADULTS WITH ISCHEMIC STROKE**

J Am Geriatr Soc. 2016 Oct;64(10):2167-2170. doi: 10.1111/jgs.14426. Epub 2016 Aug 26.



## LETTERS TO THE EDITOR

### CLINICAL EVOLUTION OF ELDERLY ADULTS WITH ISCHEMIC STROKE

*To the Editor:* The aging of the population has a significant effect on public health and health care.<sup>1</sup> The world population aged 60 and older has doubled since 1980, and forecasts indicate that it will reach 2 billion by 2050.<sup>2</sup> This situation poses special health challenges for the 21st century. Given that the risk of cerebrovascular illness is directly correlated with age, a progressive increase in the incidence of stroke is expected in the near future.<sup>1</sup> Despite this, individuals aged 80 and older are at risk of receiving suboptimal medical care and having less access to stroke care<sup>3,4</sup> because doubts about the benefit and security of intravenous fibrinolytic therapy (FT)<sup>5</sup> or the use of endovascular treatment<sup>6</sup> in this age group have been raised. A study was developed to compare clinical characteristics, management, and evolution of individuals with stroke admitted to a university hospital with access to a stroke unit (SU) and FT, irrespective of age. Of the 1,205 subjects evaluated between April 2011 and October 2014, 740 with ischemic stroke were included (Table 1), and 224 of these (30.3%) were aged 80 and older; FT was administered to 10.8% of these, and 40% were admitted to the SU. At discharge, 420 (56.8%) of those aged 80 and older were completely independent (modified Rankin Scale (mRS) score <3).

As found previously,<sup>3,7-9</sup> individuals aged 80 and older adults had a clinical profile different from that of those younger than 80. They were significantly more likely to be female; to have hypertension, prior atrial fibrillation, and ischemic heart disease (IHD); to use anticoagulant, antiplatelet, and antihypertensive medications; to have a stroke code activated; and to be classified with total anterior circulation infarction (TACI) and less likely to be classified with lacunar anterior circulatory infarction (LACI). They were more likely to be treated with FT (16.5% vs 8.3%). No differences were observed between groups in terms of access to the SU, although more complementary tests were performed in individuals younger than 80. Individuals aged 80 and older were significantly more likely to have a cardioembolism. In contrast with previous studies,<sup>3,10</sup> no difference was seen in median length of hospital stay between groups, probably because of the existence of a good network of recovery centers in the Lleida Health Region and a good level of care during admission to neurology. Overall mortality (3.9%) was lower than described previously.<sup>3,7,8</sup>

Mortality and mRS score greater than 2 at discharge were associated with female sex, previous atrial fibrillation, IHD, previous mRS score, stroke severity measured on the National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale

(NIHSS), cardioembolism, symptomatology compatible with TACI, and development of febrile syndrome. The development of heart failure (HF) and age of 80 and older were associated with poor prognosis. The ability of the NIHSS to predict a mRS score greater than 2 (area under the receiver operating characteristic curve (AUC) = 0.82, 95% confidence interval (CI) = 0.79–0.85) and death during admission (AUC = 0.87, 95% CI = 0.81–0.92) was good. The predictive capacity of the stroke prognostication using age and NIHSS (SPAN index) (AUC = 0.68, 95% CI 0.64–0.72) and age (AUC = 0.59, 95% CI 0.55–0.63) was less significant.

Despite greater initial stroke severity and the development of more medical complications in those aged 80 and older, age was not predictive of prognosis measured by the mRS scale and mortality during admission. In the multivariate analysis using logistic regression, history of IHD (odds ratio (OR) = 1.59, 95% CI 1.01–2.30,  $P = .01$ ), NIHSS score (OR = 1.24, 95% CI = 1.19–1.29,  $P < .001$ ), development of febrile syndrome (OR = 3.03, 95% CI = 1.34–6.86,  $P = .008$ ), and cardiac failure (OR = 8.52, 95% CI = 0.96–75.66,  $P = .05$ ) were independent predictors of a mRS score greater than 2. Finally, independent of age, NIHSS score (OR = 1.11, 95% CI = 1.06–1.17,  $P < .001$ ), TACI (OR = 2.39, 95% CI = 1.43–3.98,  $P = .001$ ), and development of HF (OR = 6.24, 95% CI = 1.01–38.40,  $P = .048$ ) were predictors of death during admission. The predictive capacity of the NIHSS in individuals aged 80 and older was similar to that observed in the whole cohort (mRS > 2: AUC = 0.81, 95% CI = 0.75–0.86; death: AUC = 0.83, 95% CI = 0.74–0.93).

In conclusion, although older adults have more risk factors and the etiology of stroke is related to age, in an academic hospital with access to stroke code and FT regardless of age, initial clinical severity and development of medical complications were more important predictive factors for ischemic stroke evolution than age.

Ana Belen Vena, MD  
Serafi Cambray, PhD  
Jessica Molina-Seguín, MD  
Laura Colàs-Campàs, MSC  
Jordi Sanahuja, MD  
Alejandro Quilez, MD  
Cristina González-Mingot, MD, PhD  
María Pilar Gil-Villar, MD  
Ikram Benabdelhak, NR  
Gerard Mauri-Capdevila, MD  
Francisco Purroy, MD, PhD

Stroke Unit, Hospital Universitari Arnau de Vilanova,  
Grup Neurociències Clíniques Biomedical Research  
Institute of Lleida, Universitat de Lleida, Lleida, Spain

**Table 1. Factors Predictive of Poor Evolution During Admission**

Variable	Aged ≥80			Total, N = 740	Modified Rankin Scale Score >2			Mortality	
	No, n = 516	Yes, n = 224	P-Value		No, n = 420	Yes, n = 320	P-Value	No, n = 711	Yes, n = 29
<i>Vascular risk factors</i>									
Age, mean±SD	66.9 ± 11.3	85.1 ± 3.4	72.4 ± 12.7	72.4 ± 12.7	70.9 ± 13.0	74.4 ± 12.1	72.2 ± 12.8	77.6 ± 9.4	.02
Aged >80	175 (33.9)	110 (49.1)	224 (30.3)	224 (30.3)	101 (24.0)	123 (38.4)	209 (29.4)	15 (51.7)	<.001
Female	175 (33.9)	110 (49.1)	285 (38.5)	285 (38.5)	141 (33.6)	144 (45.0)	269 (37.8)	16 (55.2)	.06
<i>Alcohol consumption</i>									
Moderate	50 (9.7)	5 (2.2)	55 (7.4)	55 (7.4)	31 (7.4)	24 (7.5)	54 (7.6)	1 (3.4)	.73
Excessive	31 (6.0)	2 (0.9)	33 (4.5)	33 (4.5)	16 (3.9)	17 (5.3)	31 (4.4)	2 (6.9)	.53
Smoker	111 (21.5)	6 (2.7)	117 (15.8)	117 (15.8)	73 (17.4)	44 (13.8)	115 (16.2)	2 (6.9)	.35
Hypertension	344 (66.7)	175 (78.1)	519 (70.1)	519 (70.1)	289 (68.8)	230 (71.9)	496 (69.6)	23 (79.3)	.36
Diabetes mellitus	154 (29.8)	67 (29.9)	221 (29.9)	221 (29.9)	120 (28.6)	101 (31.6)	216 (30.4)	5 (17.2)	.39
Dyslipidemia	209 (40.5)	82 (36.6)	291 (39.3)	291 (39.3)	171 (40.7)	120 (37.5)	282 (39.7)	9 (31.0)	.56
Previous stroke	97 (18.8)	50 (22.3)	147 (19.9)	147 (19.9)	77 (18.3)	70 (21.9)	140 (19.7)	7 (24.1)	.82
Previous transient ischemic attack	27 (5.2)	10 (4.5)	37 (5.0)	37 (5.0)	23 (5.5)	14 (4.4)	37 (5.2)	0 (0)	.39
Previous auricular fibrillation	66 (12.8)	55 (24.6)	121 (16.4)	121 (16.4)	47 (11.2)	74 (23.1)	110 (15.5)	11 (37.9)	.001
Ischemic heart disease	153 (29.7)	92 (41.1)	245 (33.1)	245 (33.1)	110 (26.2)	135 (42.2)	229 (32.2)	16 (55.2)	.01
<i>Previous treatment</i>									
Anticoagulants	37 (7.2)	27 (12.1)	64 (8.6)	64 (8.6)	28 (6.7)	36 (11.3)	56 (7.9)	8 (27.6)	<.001
Antiplatelet medications	158 (30.6)	97 (43.3)	255 (34.5)	255 (34.5)	138 (32.9)	117 (36.6)	248 (34.9)	7 (24.1)	.23
Statins	172 (33.3)	62 (27.7)	234 (31.6)	234 (31.6)	137 (32.6)	97 (30.3)	226 (31.8)	8 (27.6)	.63
Antihypertensive medication	304 (58.9)	154 (68.8)	458 (61.9)	458 (61.9)	261 (62.1)	197 (61.6)	437 (61.5)	21 (72.4)	.23
Oral antidiabetic medication	129 (25.0)	55 (24.6)	184 (24.9)	184 (24.9)	99 (23.6)	85 (26.6)	180 (25.3)	4 (13.8)	.16
<i>Stroke severity</i>									
Previous Rankin score									
0	391 (77.1)	120 (54.1)	511 (70.1)	511 (70.1)	334 (80.7)	177 (56.2)	493 (70.2)	18 (66.7)	.51
1	48 (9.5)	34 (15.3)	82 (11.2)	82 (11.2)	51 (12.3)	31 (9.8)	81 (11.5)	1 (3.7)	
2	36 (7.1)	29 (13.1)	65 (8.9)	65 (8.9)	26 (6.3)	39 (12.4)	61 (8.7)	4 (14.8)	
3	27 (5.3)	27 (12.2)	54 (7.4)	54 (7.4)	3 (0.7)	51 (16.2)	51 (7.3)	3 (11.1)	
4	5 (1.0)	12 (5.4)	17 (2.3)	17 (2.3)	0 (0)	17 (5.4)	16 (2.3)	1 (3.7)	
NIH Stroke Scale at admission, median (95% CI)	3.0 (2.0–6.0)	5.0 (3.0–12.0)	4.0 (2.0–7.0)	4.0 (2.0–7.0)	2.0 (1.0–4.0)	7.0 (4.0–16.0)	3.0 (2.0–7.0)	16.0 (9.0–21.5)	<.001
Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale score, mean±SD	6.0 (5.0–9.0)	7.0 (5.0–10.0)	7.0 (5.0–9.0)	7.0 (5.0–9.0)	74.3 ± 20.8	84.7 ± 19.8	78.2 ± 19.5	93.4 ± 12.4	<.001
Days hospitalized, median (95% CI)	6.0 (5.0–9.0)	7.0 (5.0–10.0)	7.0 (5.0–9.0)	7.0 (5.0–9.0)	6.0 (5.0–7.0)	8.0 (5.0–13.0)	7.0 (5.0–9.0)	5.0 (2.0–15.5)	.32

(continued)

Table 1 (continued)

Variable	Aged ≥80		Total, N = 740	Modified Rankin Scale Score >2		Mortality	
	No, n = 516	Yes, n = 224		No, n = 420	Yes, n = 320	No, n = 711	Yes, n = 29
<i>Etiology and topographic classification</i>							
<i>Etiology</i>							
Atheromatous	119 (23.1)	57 (25.4)	176 (23.8)	91 (21.7)	85 (26.6)	167 (23.5)	9 (31.0)
Cardioembolic	138 (26.7)	80 (35.7)	218 (29.5)	103 (24.5)	115 (35.9)	205 (28.8)	13 (44.8)
Lacunar	130 (25.2)	26 (11.6)	156 (21.1)	111 (26.4)	45 (14.1)	156 (21.9)	0 (0)
Uncommon causes	16 (3.1)	0 (0)	16 (2.2)	9 (2.1)	7 (2.2)	16 (2.3)	0 (0)
Indeterminate	111 (21.5)	61 (27.2)	172 (23.5)	106 (25.2)	68 (21.3)	167 (23.5)	7 (24.1)
<i>Oxfordshire Community Stroke Project classification</i>							
Partial anterior circulation infarction	180 (34.9)	89 (39.7)	269 (36.4)	182 (43.3)	87 (27.2)	266 (37.4)	3 (10.3)
Total anterior circulation infarction	93 (18.0)	62 (27.7)	155 (20.9)	35 (8.3)	120 (37.5)	134 (18.8)	21 (72.4)
Posterior circulation infarction	67 (13.0)	30 (13.4)	97 (13.1)	53 (12.6)	44 (13.8)	93 (13.1)	4 (13.8)
Lacunar anterior circulatory infarction	176 (34.1)	43 (19.2)	219 (29.6)	150 (35.7)	69 (21.6)	218 (30.1)	1 (3.4)
<i>Medical complications</i>							
Febrile illness	35 (6.8)	34 (15.2)	69 (9.3)	9 (2.1)	60 (18.8)	60 (18.8)	9 (2.1)
Heart failure	4 (0.8)	6 (2.7)	10 (1.4)	1 (0.2)	9 (2.8)	8 (1.1)	2 (6.9)

SD = standard deviation; CI = confidence interval; NIH = National Institutes of Health.

**ACKNOWLEDGMENTS**

**Conflict of Interest:** The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper.

**Author Contributions:** All authors contributed to this paper.

**Sponsor's Role:** None.

**REFERENCES**

1. Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: A systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *J Aging Res* 2011;2011:108785.
2. World Population Ageing 2013 (ST/ESA/SER.A/348). New York: United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2013.
3. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons J et al. Acute stroke in very old people: Clinical features and predictors of in-hospital mortality. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:36–41.
4. Saposnik G, Black SE, Hakim A et al. Age disparities in stroke quality of care and delivery of health services. *Stroke* 2009;40:3328–3335.
5. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke* 2013;44:727–733.
6. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Oh DC et al. Elderly patients are at higher risk for poor outcomes after intra-arterial therapy. *Stroke* 2012;43:2356–2361.
7. Saposnik G, Cote R, Phillips S et al. Stroke outcome in those over 80: A multicenter cohort study across Canada. *Stroke* 2008;39:2310–2317.
8. Serrano-Villar S, Fresco G, Ruiz-Artacho P et al. [Stroke in the very old: Myths and realities]. *Med Clin* 2013;140:53–58.
9. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Age- and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40,102 patients with first-ever ischemic stroke: A nationwide Danish study. *Stroke* 2010;41:2768–2774.
10. Marini C, Baldassarre M, Russo T et al. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: Evidence from a population-based study. *Neurology* 2004;62:77–81.

**INFLUENCE OF HOSPITAL TYPE ON  
OUTCOMES OF INDIVIDUALS AGED 80 AND  
OLDER WITH STROKE TREATED USING  
INTRAVENOUS THROMBOLYSIS**

[J Am Geriatr Soc.](#) 2017 Sep;65(9):E117-E122. doi: 10.1111/jgs.14935. Epub 2017 Jun 2.





## Influence of Hospital Type on Outcomes of Individuals Aged 80 and Older with Stroke Treated Using Intravenous Thrombolysis

Francisco Purroy, MD, PhD,<sup>a</sup> Ana Vena, MD,<sup>a</sup> David Cánovas, MD, PhD,<sup>b</sup> Pere Cardona, MD,<sup>c</sup> Dolores Cocho, MD, PhD,<sup>d</sup> Elisa Cuadrado-Godia, MD,<sup>e</sup> Angel Chamorro, MD, PhD,<sup>f</sup> Antonio Dávalos, MD, PhD,<sup>g</sup> Moisés Garcés, MD,<sup>b</sup> Meritxell Gomis, MD,<sup>g</sup> Jerzy Krupinski, MD, PhD,<sup>i</sup> Ernest Palomeras, MD, PhD,<sup>j</sup> Marc Ribó, MD, PhD,<sup>k</sup> Jaume Roquer, MD, PhD,<sup>e</sup> Marta Rubiera, MD, PhD,<sup>k</sup> Jordi Sanahuja, MD,<sup>a</sup> Júlia Saura, MD,<sup>l</sup> Joaquín Serena, MD, PhD,<sup>m</sup> Xavier Ustrell, MD,<sup>n</sup> Martha Vargas, MD,<sup>f</sup> Ikram Benabdelhak, NR,<sup>a</sup> Sonia Abilleira, MD, PhD,<sup>o</sup> Miquel Gallofré, MD, PhD,<sup>o</sup> and for the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium

**OBJECTIVES:** The aim of the study was to confirm the safety and effectiveness of using intravenous thrombolysis (IVT) with individuals aged 80 and older in routine practice in different hospital settings.

**DESIGN:** Observational registry.

**SETTING:** Prospective multicenter population-based registry of acute stroke patients treated with reperfusion therapies in Catalonia, Spain (Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut).

**PARTICIPANTS:** Individuals treated only with IVT (N = 3,231; 1,189 (36.8%) aged ≥80).

**MEASUREMENTS:** Symptomatic intracranial hemorrhage, mortality, and favorable outcome (modified Rankin Scale (mRS) score = 0–2) at 3 months were evaluated according to hospital characteristics. Treating hospitals were classified in three categories: comprehensive stroke centers (CSCs), primary stroke centers (PSCs), and community hospitals operating a telestroke system (TS). First individuals aged 80 and older were compared with those younger than 80, and then participants aged 80 and older were focused on.

**RESULTS:** Participants aged 80 and older had significantly higher baseline National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, longer onset to treatment times, and worse outcomes than younger participants. For participants aged 80 and older, 90-day mortality was 23.2%, with 38.7% having favorable outcomes at 3 months. Symptomatic intracranial hemorrhage (SICH; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STUDY definition) was observed in 4.7% of subjects. None of the risk factors differed significantly between participants treated in different types of hospitals. Basal stroke severity measured according to NIHSS score was not significantly different either. The three different types of hospitals achieved similar outcomes, although the TS and PSC hospitals had significantly higher proportions of SICH (6.3% and 6.3%, respectively) than the CSC (3.2%).

**CONCLUSION:** Older adults with acute stroke treated with IVT had similar outcomes regardless of hospital characteristics. *J Am Geriatr Soc* 2017.

**Key words:** stroke; fibrinolysis; hospital characteristics; elderly

From the <sup>a</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida; <sup>b</sup>Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell; <sup>c</sup>Hospital de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat; <sup>d</sup>Hospital de Granollers, Granollers; <sup>e</sup>Hospital del Mar, Barcelona; <sup>f</sup>Hospital Clinic, Barcelona; <sup>g</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; <sup>h</sup>Hospital Verge de la Cinca, Tortosa; <sup>i</sup>Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa; <sup>j</sup>Hospital de Mataró, Mataró; <sup>k</sup>Vall d'Hebrón Hospital, Barcelona; <sup>l</sup>Hospital Althaia, Manresa; <sup>m</sup>Hospital Josep Trueta, Girona; <sup>n</sup>Hospital Joan XXIII, Tarragona; and <sup>o</sup>Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia, Barcelona, Spain.

Address correspondence to Professor Francisco Purroy, Stroke Unit, Department of Neurology, Universitat de Lleida, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, Clinical Neurosciences Group IRB Lleida, Avda Rovira Roure, 80, Lleida 25198, Spain. E-mail: fpurroygarcia@gmail.com

DOI: 10.1111/jgs.14935

A recent metaanalysis of nine randomized trials that assessed the safety and efficacy of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) for individuals aged 80 and older showed a lower probability of favorable outcomes and higher mortality than for younger adults, although the rate of symptomatic intracranial hemorrhage was not in the older individuals.<sup>1</sup> The results from the previous randomized Third International Stroke Trial did not provide sufficient evidence to exclude individuals based on age, although individuals aged 90 and older seemed to have

lower rates of good outcomes than younger participants.<sup>2</sup> There was no evidence that the previous experience of hospitals or their complexity contributed to the outcomes of participants aged 80 and older treated with rtPA. The objective of the current study was to confirm the safety and effectiveness of intravenous thrombolysis (IVT) in participants aged 80 and older in what could be regarded as routine practice conducted in different hospital settings.

## METHODS

This observational, multicenter study was based on prospectively collected data from the SONIA registry in Catalonia, Spain (Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut). These data were obtained for individuals with acute ischemic stroke treated consecutively with IVT between January 2011 and December 2014. The methodology used has been described in detail.<sup>3,4</sup> The SONIA registry is government mandated, population based, and externally audited. All individuals with acute ischemic stroke treated with reperfusion therapies in Catalonia were included. During the study period, acute stroke care in Catalonia

was based on a network of three types of treating hospitals: comprehensive stroke centers (CSCs), primary stroke centers (PSCs), and community hospitals operating a telestroke system (TSs). According to the Stroke Program in Catalonia, all individuals initially treated in TSs are transferred to CSCs and PSs. All individuals with acute ischemic stroke without contraindications to IVT who arrived within the first 4.5 hours of their stroke received the standard dose of rtPA (0.9 mg/kg). Individuals who had undergone thrombectomy were excluded.

Baseline age, sex, prestroke medical treatment and functional status, and clinical data (time of stroke onset, door to needle time, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score obtained by a certified neurologist) were recorded.<sup>3</sup> Hospital setting was determined as where the participants was initially treated. Stroke etiology was determined using Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment<sup>5</sup> study criteria. It was then characterized as atherothrombotic, cardioembolic, small-vessel disease, of uncommon cause, or of indeterminate cause. Any previous history of atrial fibrillation (AF) was recorded.<sup>6</sup> Occurrence of symptomatic intracerebral hemorrhage (SICH), as

**Table 1. Baseline Characteristics and Clinical Outcomes**

Variable	<80, n = 2,042	≥80, n = 1,189	Total, N = 3,231	P-Value
<b>Baseline characteristics</b>				
Age, mean ± standard deviation	65.9 (11.9)	85.0 (3.6)	73.0 (13.4)	<.001
Female, n (%)	777 (38.1)	714 (60.1)	1,491 (46.1)	<.001
Baseline National Institute of Health Stroke Scale score, median (IQR)	8.0 (5.0–15.0)	13.0 (8.0–19.0)	10.0 (6.0–17.0)	.003
Onset to treatment time, minutes, median (IQR)	138.5 (100.0–190.0)	136.0 (100.5–185.0)	138.0 (100.0–190.0)	.65
Door to needle time, minutes, median (IQR)	50.0 (38.0–66.3)	55.0 (40.0–72.0)	52.0 (40.0–69.0)	<.001
Unclear-onset stroke, n (%)	99 (4.4)	45 (3.8)	135 (4.2)	.39
Hypertension, n (%)	1,291 (63.2)	951 (80.0)	2,242 (69.4)	<.001
Diabetes mellitus, n (%)	503 (24.6)	296 (24.9)	799 (24.7)	.87
Dyslipidemia, n (%)	950 (46.5)	525 (44.2)	1,475 (45.7)	.19
Previous stroke, n (%)	272 (13.3)	188 (15.8)	460 (14.2)	.05
Previous atrial fibrillation, n (%)	290 (14.2)	338 (28.4)	628 (19.4)	<.001
Coronary heart disease, n (%)	274 (13.4)	204 (17.2)	478 (14.8)	.004
Congestive heart failure, n (%)	80 (3.9)	90 (7.6)	170 (5.3)	<.001
<b>Stroke subtype, n (%)</b>				
Atherothrombotic	409 (20.0)	160 (13.5)	569 (17.6)	<.001
Cardioembolic	708 (34.7)	618 (52.1)	1,326 (41.1)	
Small vessel disease	187 (9.2)	30 (2.5)	217 (6.7)	
Unusual	64 (3.1)	6 (0.5)	70 (2.2)	
Undetermined	673 (33.0)	372 (31.4)	1,045 (32.4)	
<b>Previous treatment, n (%)</b>				
Anticoagulant	94 (4.6)	98 (8.2)	192 (5.9)	<.001
Antiplatelet medication	683 (33.4)	552 (46.4)	1,235 (38.2)	<.001
Statin	765 (37.5)	432 (36.3)	1,197 (37.0)	.52
Renin-angiotensin system blocker	814 (39.9)	587 (49.4)	1,401 (43.4)	<.001
Symptomatic intracerebral hemorrhage (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study), n (%)	61 (3.0)	56 (4.7)	117 (3.6)	.01
<b>Outcome at 90 days, n (%)</b>				
Modified Rankin Scale score <3	1,374 (67.3)	460 (38.7)	1,834 (56.8)	<.001
Death	160 (7.8)	276 (23.2)	436 (13.5)	<.001
<b>Hospital type, n (%)</b>				
Telestroke system center	175 (8.6)	111 (9.3)	286 (8.9)	.11
Primary stroke centers	865 (42.4)	459 (38.6)	1,324 (41.0)	
Comprehensive stroke center	1,002 (49.1)	619 (52.1)	1,621 (50.2)	

IQR = interquartile range.

Table 2. Baseline Participant Characteristics According to Hospital Type

Variable	Telestroke System Center, n = 111	Primary Stroke Center, n = 459	Comprehensive Stroke Center, n = 619	Total N = 1,189	P-Value
Baseline characteristics					
Age, mean ± standard deviation	84.7 (3.6)	84.8 (3.4)	85.2 (3.8)	85.0 (3.6)	.10
Female, n (%)	63 (56.8)	275 (59.9)	376 (60.2)	714 (60.1)	.73
Baseline NIHSS score, median (IQR)	12.0 (7.0–18.0)	14.0 (8.0–20.0)	13.0 (8.0–19.0)	13.0 (8.0–19.0)	.15
Baseline NIHSS score >10, n (%)	63 (56.8)	292 (63.6)	372 (60.1)	727 (61.1)	.31
Onset to treatment time, minutes, median (IQR)	145.5 (105.0–193.8)	143.0 (105.0–194.0)	135.0 (100.0–180.0)	136.0 (100.5–185.0)	.18
Door to needle time, minutes, median (IQR)	59.0 (51.0–84.0)	54.0 (40.0–73.0)	54.0 (40.0–70.0)	55.0 (40.0–72.0)	.001
Unclear-onset stroke, n (%)	3 (2.7)	21 (4.6)	21 (3.4)	45 (3.8)	.49
Hypertension, n (%)	81 (73.0)	366 (79.7)	504 (81.4)	951 (80.0)	.12
Diabetes mellitus, n (%)	28 (25.2)	114 (24.8)	154 (24.9)	296 (24.9)	>.99
Dyslipidemia, n (%)	49 (44.1)	195 (42.5)	281 (45.4)	525 (44.2)	.64
Previous stroke, n (%)	19 (17.1)	92 (20.0)	77 (12.4)	188 (15.8)	.003
Previous atrial fibrillation, n (%)	32 (28.8)	120 (26.1)	186 (30.0)	338 (28.4)	.37
Coronary heart disease, n (%)	17 (15.3)	68 (14.8)	119 (19.2)	204 (17.2)	.14
Congestive heart failure, n (%)	9 (8.1)	41 (8.9)	40 (6.5)	90 (7.6)	.31
Stroke subtype, n (%)					.15
Atherothrombotic	12 (10.8)	71 (15.5)	77 (12.4)	160 (13.5)	
Cardioembolic	56 (50.5)	224 (48.8)	338 (54.6)	618 (52.1)	
Small vessel disease	2 (1.8)	13 (2.8)	15 (2.4)	30 (2.5)	
Unusual	0 (0)	0 (0)	6 (1.0)	6 (0.5)	
Undetermined	41 (36.9)	151 (32.9)	183 (29.6)	372 (31.4)	
Previous treatment, n (%)					
Anticoagulant	6 (5.4)	32 (7.0)	60 (9.7)	98 (8.2)	.14
Antiplatelet medication	52 (46.8)	208 (45.3)	292 (47.2)	552 (46.4)	.83
Statin	41 (36.9)	172 (37.5)	219 (35.4)	432 (36.3)	.77
Renin-angiotensin system blocker	54 (48.6)	221 (48.1)	312 (50.4)	587 (49.4)	.75
Symptomatic intracerebral hemorrhage (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy), n (%)	7 (6.3)	29 (6.3)	20 (3.2)	56 (4.7)	.001
Outcome at 90 days, n (%)					
Modified Rankin Scale score <3	34 (30.6)	176 (38.3)	248 (40.1)	458 (38.5)	.65
Death	19 (17.1)	107 (23.3)	150 (24.2)	276 (23.2)	.26

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; IQR = interquartile range.

defined by the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study protocol.<sup>7</sup> At 3 months, survival and functional status (modified Rankin Scale (mRS)) were determined in face-to-face or telephone-based interviews performed by local, unblinded, certified investigators. Comprehensive quality control was performed systematically every 12 months to assess exhaustiveness, consecutive recruitment, and quality of data.

Participants were dichotomized into two groups according to age (<80, ≥80), and their characteristics were compared. Then the results of participants aged 80 and older were examined. Clinical characteristics and endpoints were stratified according to hospital characteristics.

#### Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using SPSS version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY). The statistical significance of intergroup differences was assessed using the chi-square test for categorical variables and the Student's *t*-test or analysis of variance and Mann-Whitney *U*-tests for continuous variables. Simple logistic regression analysis was performed to identify variables associated with

different outcomes in participants aged 80 and older. Finally, multivariate logistic regression analysis was performed, adjusted for hospital characteristics, which included variables with  $P < .10$  in univariate testing.  $P < .05$  was considered significant.

#### RESULTS

There were 3,231 participants, of whom 1,189 (36.8%) were aged 80 and older (Table 1). The mean age of participants younger than 80 was  $65.9 \pm 11.9$  and of those aged 80 and older was  $85.0 \pm 3.6$ . Hypertension was the most common vascular risk factor ( $n = 2,242$ , 69.4%). Older participants had significantly higher baseline National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scores and onset to treatment time than younger participants. Older participants were more likely to be male and have hypertension, AF, congestive heart failure, and cardioembolic stroke subtype. The outcomes also differed significantly according to age. Older participants were more likely to have died, have SICH and have poor outcomes after 90 days of follow-up.

Participants aged 80 and older were more likely to attend PSCs and CSCs than TSs (Table 2). None of the

Table 3. Participant Characteristics According to Favorable Outcome

Variable	mRS ≥ 3, n = 731	mRS < 3, n = 458	P-Value	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P-Value
<b>Baseline characteristics</b>					
Age, mean ± standard deviation	85.6 (3.7)	84.1 (3.2)	<.001	0.89 (0.85–0.91)	<.001
Female, n (%)	442 (60.6)	272 (59.1)	.61	0.94 (0.74–1.19)	.61
Baseline NIHSS score, median (IQR)	16.0 (10.0–20.0)	9.0 (6.0–13.0)	<.001	0.84 (0.82–0.86)	<.001
Baseline NIHSS score >10, n (%)	558 (76.5)	169 (36.7)	<.001	0.18 (0.14–0.23)	<.001
Onset to treatment time, minutes, median (IQR)	135.0 (100.0–184.8)	140.0 (100.3–185.0)	.57	1.00 (0.99–1.00)	.75
Door to needle time, minutes, median (IQR)	54.0 (40.0–70.0)	54.0 (40.0–71.0)	.26	1.00 (0.99–1.00)	.79
Unclear-onset stroke, n (%)	24 (3.3)	21 (4.6)	.26	0.71 (39–1.29)	.27
Hypertension, n (%)	596 (81.8)	355 (77.2)	.05	1.33 (0.99–1.77)	.05
Diabetes mellitus, n (%)	193 (26.5)	103 (22.4)	.11	0.75 (0.57–1.01)	.11
Dyslipidemia, n (%)	319 (43.8)	206 (44.8)	.73	0.80 (0.61–1.05)	.11
Previous stroke, n (%)	124 (17.0)	64 (13.9)	.15	1.27 (0.91–1.76)	.15
Previous atrial fibrillation, n (%)	238 (32.6)	100 (21.7)	<.001	0.57 (0.44–0.75)	<.001
Coronary heart disease, n (%)	137 (18.8)	67 (14.6)	.06	0.74 (0.54–1.01)	.06
Congestive heart failure, n (%)	67 (9.2)	23 (5.0)	.008	0.52 (0.32–0.85)	.009
<b>Stroke subtype, n (%)</b>					
Atherothrombotic	95 (13.1)	65 (14.2)		1.10 (0.78–1.54)	.59
Cardioembolic	396 (54.5)	222 (48.4)		0.89 (0.79–0.99)	.04
Small vessel disease	10 (1.4)	20 (4.4)		3.27 (1.52–7.05)	.003
Unusual	6 (0.8)	0 (0)		–	–
Undetermined	220 (30.3)	152 (33.1)		1.14 (0.89–1.47)	.30
<b>Previous treatment, n (%)</b>					
Anticoagulant	65 (8.9)	33 (7.2)	.20	1.27 (0.82–1.95)	.29
Antiplatelet medication	351 (48.1)	201 (43.7)	.13	1.20 (0.95–1.51)	.13
Statin	266 (36.5)	166 (36.1)	.89	1.02 (0.80–1.29)	.89
Renin-angiotensin system blocker	363 (49.8)	224 (48.7)	.71	0.96 (0.761–1.23)	.71
Symptomatic intracerebral hemorrhage (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring Study), n (%)	46 (6.3)	10 (2.2)	.003	0.33 (0.17–0.66)	.33
<b>Hospital type, n (%)</b>					
Telestroke system center	64 (8.8)	47 (10.2)	.65	1.18 (0.80–1.76)	.41
Primary stroke centers	280 (38.4)	179 (38.9)		1.02 (0.80–1.30)	.86
Comprehensive stroke center	385 (52.8)	234 (50.9)		0.93 (0.73–1.17)	.51

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; IQR = interquartile range.

risk factors differed significantly between the three cohorts. Similarly, basal stroke severity measured according to NIHSS score did not differ significantly. The three types of hospitals registered similar outcomes, although door to needle time was significantly longer in TSs. A significantly higher proportion of persons with SICH attended TSs (6.3%) and PSCs (6.3%) than CSCs (3.2%) ( $P = .001$ ).

In participants aged 80 and older, a mRS score greater than 2 at 90 days of follow-up was significantly associated with age, NIHSS score, previous AF, and cardioembolic stroke subtype (Table 3). In multivariate analysis, age (odds ratio (OR) = 0.90, 95% confidence interval (CI) = 0.86–0.93,  $P < .001$ ), SICH (OR = 0.34, 95% CI = 0.16–0.74,  $P = .007$ ), NIHSS score greater than 10 (sensitivity 0.71, specificity 0.68, OR = 0.19, 95% CI = 0.15–0.26,  $P < .001$ ), and previous AF (OR = 0.69, 95% CI = 0.47–1.00,  $P = .05$ ) remained predictors of poor outcome.

## DISCUSSION

IVT in older adults was beneficial regardless of the type of hospital at which they were treated, although the rate of SICH and door to needle time differed significantly

according to type of hospital. Age is one of the most important factors that influences risk of stroke<sup>8</sup> and its outcome.<sup>9</sup> Even so, most randomized controlled trials that have studied the efficacy of thrombolytic agents have excluded older adults.<sup>10</sup> That said, the American Stroke Association recently published a statement that included references to stroke in old age in relation to thrombolytic therapy decisions based on the results of three randomized controlled trials that included 1,711 participants aged 80 and older<sup>11</sup>: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke alteplase trial,<sup>12</sup> the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial,<sup>13</sup> and the Third International Stroke Trial,<sup>2</sup> the last of which included more elderly subjects ( $n = 1,515$  in the rTPA group, 1,520 in the control group). Two independent metaanalyses that included randomized controlled trials also concluded that alteplase significantly improved the overall odds of a good outcome after stroke, irrespective of age, when it was administered within 3 hours<sup>14</sup> and 4.5 hours<sup>1</sup> of stroke onset.

Although the elderly adults in the current study exhibited more-severe symptoms than younger subjects and had a specific risk factor profile, they had similar outcomes in

all three types of hospitals. These data provide evidence about the reproducibility in clinical practice of outcomes achieved with IVT in individuals aged 80 and older. Similar findings have been published from larger databases such as the Virtual International Stroke Trials and the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registries,<sup>15</sup> although in the opinion of the authors of the current study, the most-significant contribution of this study was the discovery that older adults treated with IVT had similar outcomes regardless of hospital characteristics. A recent metaanalysis concluded that it is safe and efficacious to provide IVT to individuals in a telestroke network within a 3-hour time window,<sup>16</sup> but to the best of the knowledge of the authors of the current study, this is the first time that the safety and effectiveness of IVT in participants aged 80 and older has been evaluated in routine practice in different hospital settings.

In addition, the severities initially measured according to NIHSS score, SICH, and previous AF were related to poor outcomes in older adults. These findings were consistent with those of previous studies.<sup>17,18</sup> AF is the most-common cardioembolic source of stroke, and the risk of stroke attributable to AF increases substantially with age.<sup>19</sup> The well-documented association between AF and severe stroke may explain the high proportion of nonresponding participants aged 80 and older.<sup>20</sup> Furthermore, SICH was overrepresented in non-CSCs, possibly because there was a longer onset to treatment time in non-CSCs than in CSCs. The risk of SICH increases with delay in IVT administration.<sup>21</sup>

The main shortcoming of the current study was that, although data from more than 1,000 older adults were analyzed, telestroke-treated subjects were underrepresented. The inclusion of untreated individuals would also have helped to measure the true effect of IVT in individuals aged 80 and older.

This study demonstrated that fibrinolytic treatment should not be avoided in older adults regardless of the type of hospital they attend because similar outcomes were achieved in different types of hospitals. Care must be taken regarding the risk of SICH related to longer onset to treatment time, which is more common at TSs.

#### ACKNOWLEDGMENTS

**Conflict of Interest:** A. Dávalos received an unrestricted grant to conduct the RandomizEd Trial of reVascularizAtion with Solitaire FR Device Versus Best mediCal Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to anTerior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within 8 Hours of Symptom Onset.

**Author Contributions:** Purroy, Vena: Design and conceptualization of study, analysis and interpretation of data, drafting and revision of academic content of manuscript. Cánovas, Cardona, Cocho, Cuadrado-Godia, Chamorro, Dávalos, Garcés, Gomis, Krupinski, Palomeras, Ribó, Roquer, Rubiera, Sanahuja, Saura, Serena, Ustrell, Vargas, Abilleira, Gallofré: Analysis and interpretation of data, revising academic content of manuscript.

**Sponsor's Role:** The study was conducted independently, without involvement of a sponsor or a contract.

#### REFERENCES

- Emberson J, Lees KR, Lyden P et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;384:1929–1935.
- Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): A randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352–2363.
- Abilleira S, Cardona P, Ribo M et al. Outcomes of a contemporary cohort of 536 consecutive patients with acute ischemic stroke treated with endovascular therapy. *Stroke* 2014;45:1046–1152.
- Abilleira S, Davalos A, Chamorro A et al. Outcomes of intravenous thrombolysis after dissemination of the stroke code and designation of new referral hospitals in Catalonia: The Catalan Stroke Code and Thrombolysis (Cat-SCT) Monitored Study. *Stroke* 2011;42:2001–2006.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521–1526.
- January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199–e267.
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): An observational study. *Lancet* 2007;369:275–282.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355–369.
- Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X et al. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke. *Circulation* 2010;121:879–891.
- Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN et al. Alteplase for acute ischemic stroke: Outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. *Stroke* 2015;46:746–756.
- Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM et al. 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.
- 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.
- Davis SM, Donnan GA, Parsons MW et al. 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.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364–2372.
- Mishra NK, Ahmed N, Andersen G et al. Thrombolysis in very elderly people: Controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 2010;341:c6046.
- Kepplinger J, Barlind K, Deckert S et al. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016;87:1344–1351.
- Srbian D, Sairanen T, Meretoja A et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology* 2011;77:341–348.
- Balami JS, Hadley G, Sutherland BA et al. The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection. *Brain* 2013;136:3528–3553.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
- Lee M, Huang WY, Weng HH et al. First-ever ischemic stroke in very old Asians: Clinical features, stroke subtypes, risk factors and outcome. *Eur Neurol* 2007;58:44–48.
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695–1703.

**SUPPORTING INFORMATION**

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Appendix S1.** Collaborators from the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium.

Please note: Wiley-Blackwell is not responsible for the content, accuracy, errors, or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

## **VII.DISCUSIÓN**

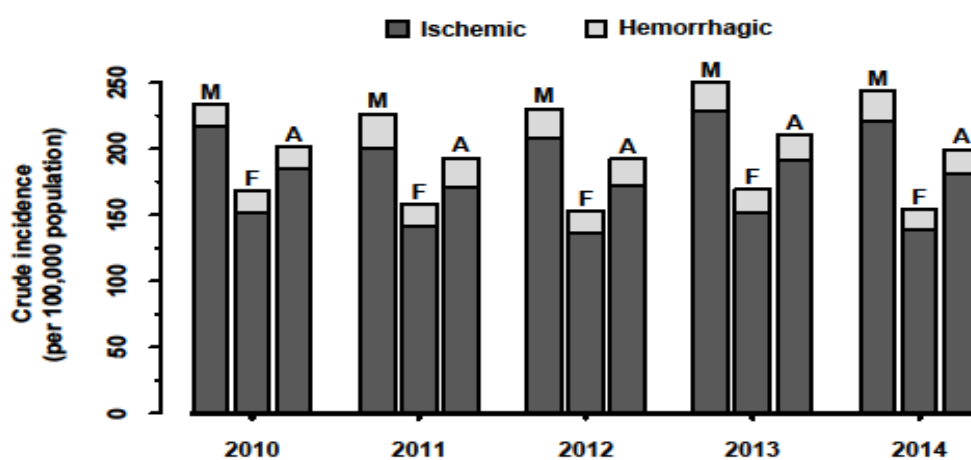




## OBJETIVO 1: INVESTIGAR LA INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN LA REGION SANITARIA DE LLEIDA.

Para obtener nuestro primer objetivo desarrollamos un estudio de incidencia en nuestra provincia de Lleida siguiendo la metodología idónea para este menester (Diaz Guzman, 2008). En él obtuvimos una tasa de incidencia cruda (fig.11), elevada de entre 192 y 211 casos cada 100.000 habitantes y año.

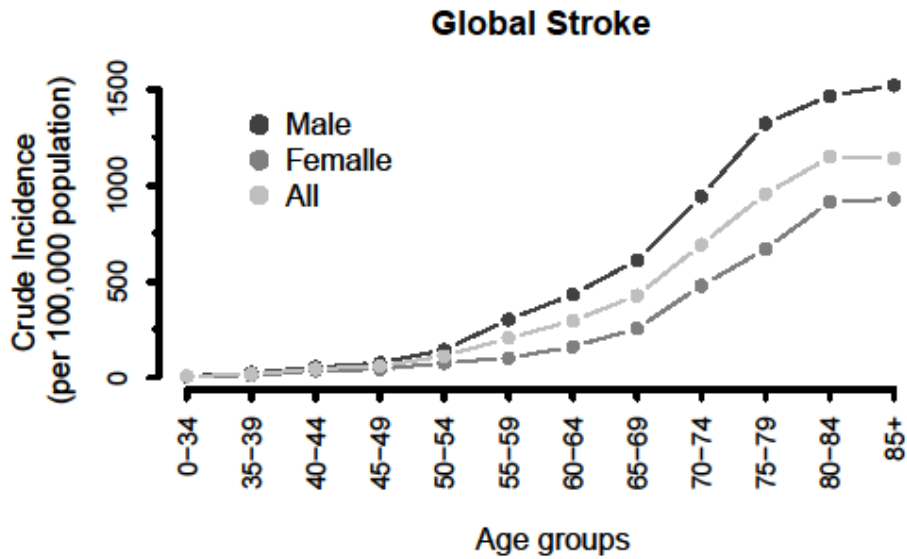
Figura 11: Evolución de la incidencia de ACV en Lleida (2010 a 2014). Tendencia en la incidencia del Ictus, utilizando la tasa bruta (por 100.000) para hombres, mujeres y la población global. También se muestra la descomposición de la tasa bruta correspondiente a los subtipos de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.



Nuestra incidencia cruda es mayor de la observada en otras regiones europeas como Irlanda (Kelly PJ, 2012), Francia (Benatrou, 2006), Inglaterra (Rothwell PM, 2004, 2005) o el sur de Italia (Intiso, 2003 y Manobianca 2008), similar a la de ciertas regiones de Alemania (Palm, 2008) e inferior a regiones del Norte de Italia (Janes, 2013), Este de Europa (Kulesh, 2014) y Escocia (Syme, 2005). En comparación con estudios de referencia realizados en

España como el IBERICTUS, o el ISISCOG (Alzamora, 2005) nuestra incidencia también fue mayor (Diaz Guzman, 2012). Esta incidencia elevada de ictus se puede explicar por la distribución de la pirámide de población de nuestra región que muestra una población envejecida (Fig. 12). En este sentido es significativo que un poco más de uno de cada tres personas identificadas fueran mayor de 80 años. Estudios poblacionales en regiones próximas a la nuestra como el área de Tarragona donde se incluyeron sólo sujetos > 60 años detectaron incidencias crudas claramente elevadas (Vega, 2009).

Figura 12: Evaluación de la tendencia en la incidencia del Ictus en Lleida (2010-2014) para grupos de edad. Tendencia de la incidencia de ictus, por medio de la tasa bruta en hombre, mujeres y de forma global



En cambio, las tasas de incidencia ajustada son similares a las de la mayoría de países europeos y claramente inferiores a las de países en desarrollo( Thrift, 2014) (fig.13).

En nuestra población, durante los cuatro años estudiados, observamos una esperada relación con la edad. Este hecho está claramente respaldado por la literatura ya que es observado en la gran mayoría de estudios( Appelros, 2010 Zhang, 2012 y Thrift, 2014). La incidencia incrementa de forma significativa a partir de los 65 años y este incremento es exponencial a partir de los 85 años tanto para los ictus isquémico como para los hemorrágicos. En personas del grupo etario de 80 a 84 años la incidencia cruda llegó a ser de 1.316 casos cada 100.000 habitantes. Igualmente, se observó una clara relación con el sexo. Así, la incidencia entre los hombres osciló entre 226 y 251 casos cada 100.000 habitantes y en cambio entre mujeres entre 153 y 169 casos cada 100.000 habitantes. La relación con el sexo fue clara para los ictus isquémicos y a partir de los 45 años pero no para los ictus hemorrágicos. La relación entre el sexo masculino y la incidencia de ECV está bien documentada( Di Carlo, 2003, Palm, 2012 y Barker-Collo, 2015) y demostrado en estudios españoles como el IBERICTUS (Diaz Guzman , 2012), ISISCOG (Alzamora, 2008) y el realizado en Tarragona (Satue, 2015). Los

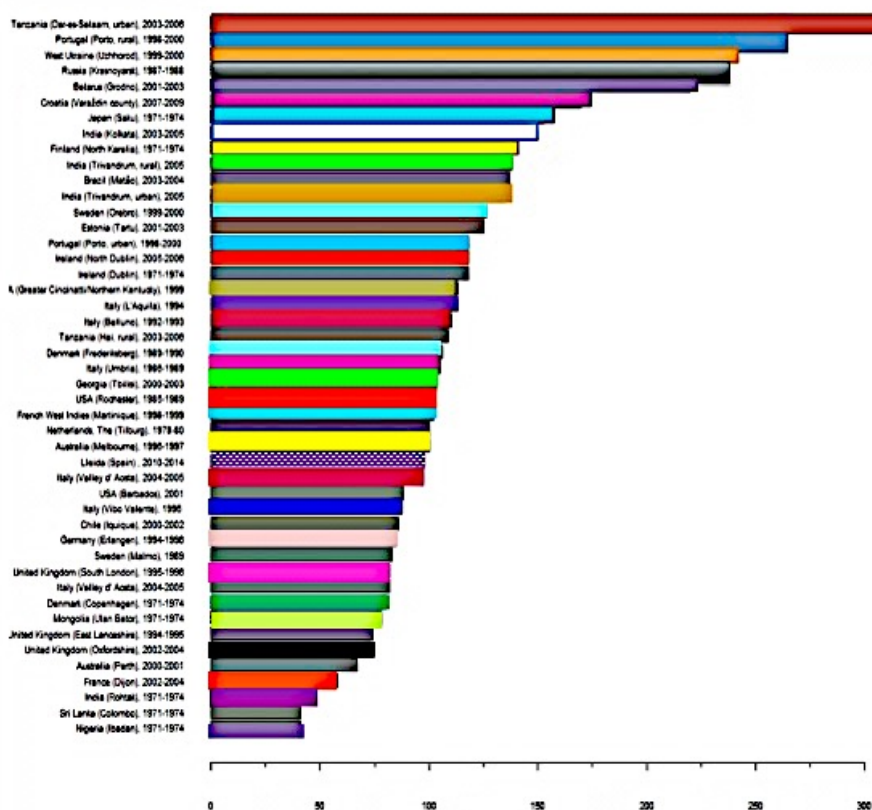
factores de riesgo para desarrollar la ECV difieren entre los sexos. En mujeres es más prevalente el ictus isquémico de origen cardioembólico y tienen una edad mayor que los hombres (Palm, 2012 y Appelros, 2010). En estudios que analizan la evolución de la incidencia en función del sexo parece existir una tendencia a la disminución de la misma en mujeres (Barker-Collo, 2015). En nuestro trabajo no hubo diferencias significativas en la incidencia global ni la incidencia por sexos de los cinco años analizados. Sí se observó una tendencia al incremento leve de la incidencia del ictus hemorrágico.

Entre las principales limitaciones del estudio destaca el hecho que la base de información fue los listados del CMBD de urgencias y de las altas hospitalarias por lo que todos aquellos pacientes que no acudieron al Servicio de Urgencias y tuvieron un ictus no fueron incluidos. No se identificaron los casos de primer ictus de aquellos con antecedentes de ECV. De esta forma puede ser que se confundan casos incidentes con casos prevalentes. Igualmente, no se han analizado los factores de riesgo vascular de cada caso. Esta información hubiese sido valiosa para explicar las diferencias en la incidencia por edad y sexo.

El ictus sigue siendo una causa principal de muerte y una de las mayores causas de la carga global de la enfermedad a nivel mundial. La realización de

un estudio de incidencia en nuestra zona nos proporciona una información valiosa de su impacto en la salud pública. El análisis de las tasas brutas y ajustadas obtenidas nos permite concluir que el impacto de la ECV en Lleida es equiparable a otras regiones europeas pero que el envejecimiento de la población se traduce en una incidencia bruta elevada que se mantiene estable en los cinco años analizados. Estos datos deben de tenerse en cuenta a la hora de organizar políticas de salud pública en nuestra región.

Figura 13: Incidencia global del ictus. Tasa estandarizada (población estándar de la Organización Mundial de la Salud 2001) para diferentes regiones y períodos mundiales

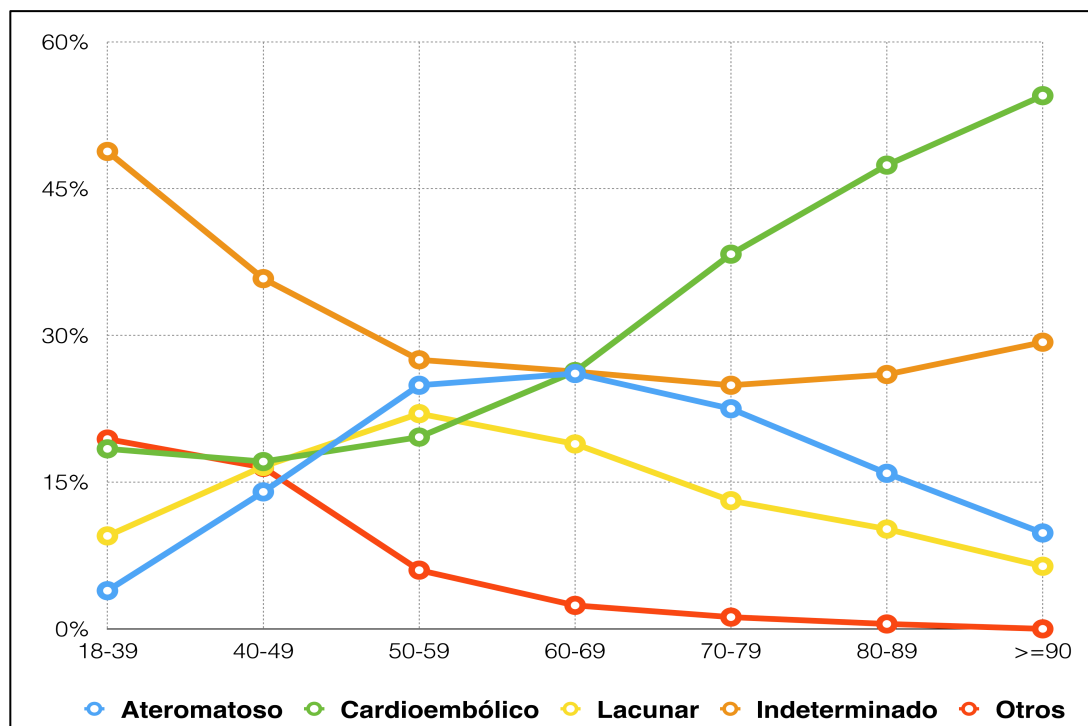


**OBJETIVO 2: Determinar si los pacientes con ictus  $\geq$  80 años tienen características clínicas diferentes a los de los pacientes jóvenes adultos, su pronóstico y sus predictores selectivos de evolución.**

Para desarrollar el objetivo 2 hicimos dos estudios similares uno (artículo 2) analizando los datos de 13.932 pacientes incluidos en el registro multicéntrico RENISEN y otro (artículo 3) con 740 pacientes procedentes únicamente de nuestro centro. En el artículo 2 se estudiaron 7 grupos de edad: de 18 a 39 años, de 40 a 49 años, de 50 a 59 años, de 60 a 69 años, de 70 a 79 años, de 80 a 89 años y  $\geq$  90 años. En el artículo 3, dos grupos de edad:  $<80$  años y  $\geq$  80 años. En ambos artículos se observó una importante proporción de pacientes ancianos con ictus isquémico acorde con la tendencia internacional en el aumento de su tasa de hospitalización (Roberts, 1993, Saponoski y Tabereaux, 2008, Ahmed, 2009, Chen, 2010]. En los países desarrollados, la población de mayor edad está creciendo en número en paralelo con un aumento de la incidencia de ECV (Saposnik, 2008; Feigin, 2009; Chen ,2010,). En nuestros estudios constatamos que casi uno de cada tres sujetos con ictus isquémico 80 o más años de edad. Esta proporción es entre dos o tres veces mayor que la observada a finales del siglo pasado (Pohjasvaara, 1997 y Arboix, 2000). Por otra parte, los pacientes mayores

mostraron un perfil clínico diferencial [Arboix, 2000; Marini, 2004; Zeevi, 2007; Saposnik y Lee 2008; y Serrano-Villar, 2013) con mayores tasas de fibrilación auricular, hipertensión arterial y cardiopatía isquémica . El sexo femenino también fue más frecuente en el grupo de 80 años o más, probablemente debido a la menor longevidad de los varones a partir de esta franja etaria (Robert, 1993). Así como (Saposnik, 2007; Gonzalez-H, 2008, Andersen y Fonarow, 2010) la prevalencia del tabaquismo y el consumo de alcohol fueron más bajos en los pacientes mayores, en relación a la supervivencia selectiva del grupo B y las diferencias de estilo de vida entre generaciones.

Figura 14: Distribución de los subtipos etiológicos en función de la edad



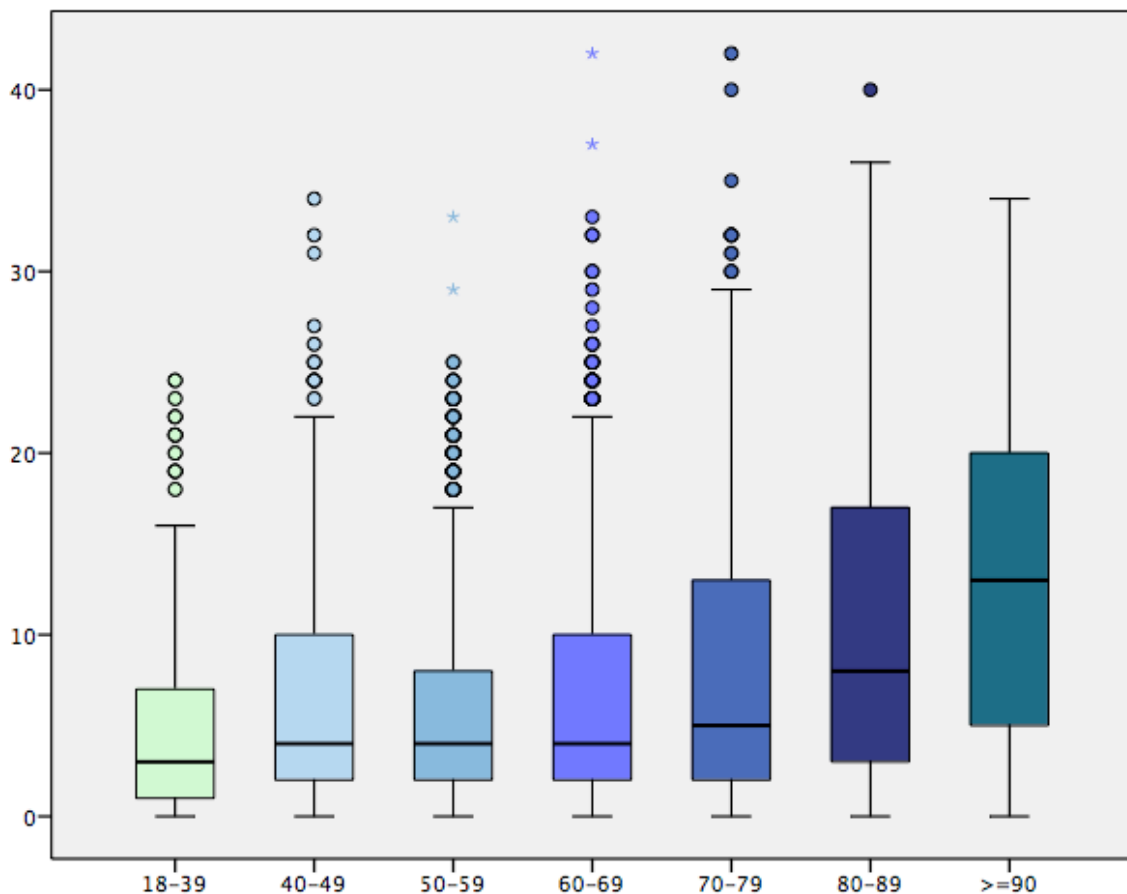


En relación con el subtipo etiológico, la etiología cardioembólica (EC) fue mayor y la enfermedad de pequeño vaso fue menor entre las personas  $\geq 90$  años (fig.14). Esta situación pone de relieve la necesidad de diagnosticar y prevenir las fuentes cardioembólicas en los ancianos. La fibrilación auricular es la fuente más común de cardioembolismo en el ictus isquémico y el riesgo de ictus isquémico atribuible a la fibrilación auricular aumenta sustancialmente con la edad (Wolf, 1991 y Krahn, 1999). Dato relevante y que debería tenerse en cuenta, dado que muchas veces, el temor de una complicación hemorrágica conlleva a una infrautilización de la terapia de anticoagulación en pacientes de edad avanzada (Fernandez, 2015).

Dentro de la clasificación topográfica OCSP fue más común el TACI en el grupo de  $\geq 80$  años. La asociación entre EC y el ictus en territorio carotideo extenso puede explicar la mayor proporción de TACI en los ancianos que en los pacientes más jóvenes (Hornig, 1993; De Jong, 2003; Lee, 2007). El número de pruebas complejas complementarias (RM cerebral, dúplex carotideo y ecocardiograma), como en otras publicaciones (Marini, 2004 y Serrano-Villar, 2013) fue menor entre los sujetos  $\geq 80$  años. Este hecho contrastaba con la mayor gravedad en este grupo.

En el artículo 2 hay que destacar la información adicional merced de la estratificación en un mayor subgrupos etarios. Las personas  $\geq 90$  años respecto a las personas del grupo de  $\geq 80$  años a 89 años tuvieron menos antecedentes de factores de riesgo vascular modificables pero mayor proporción de FA persistente. La gravedad el ictus medido mediante la escala NIHSS fue significativamente mayor (fig. 15).

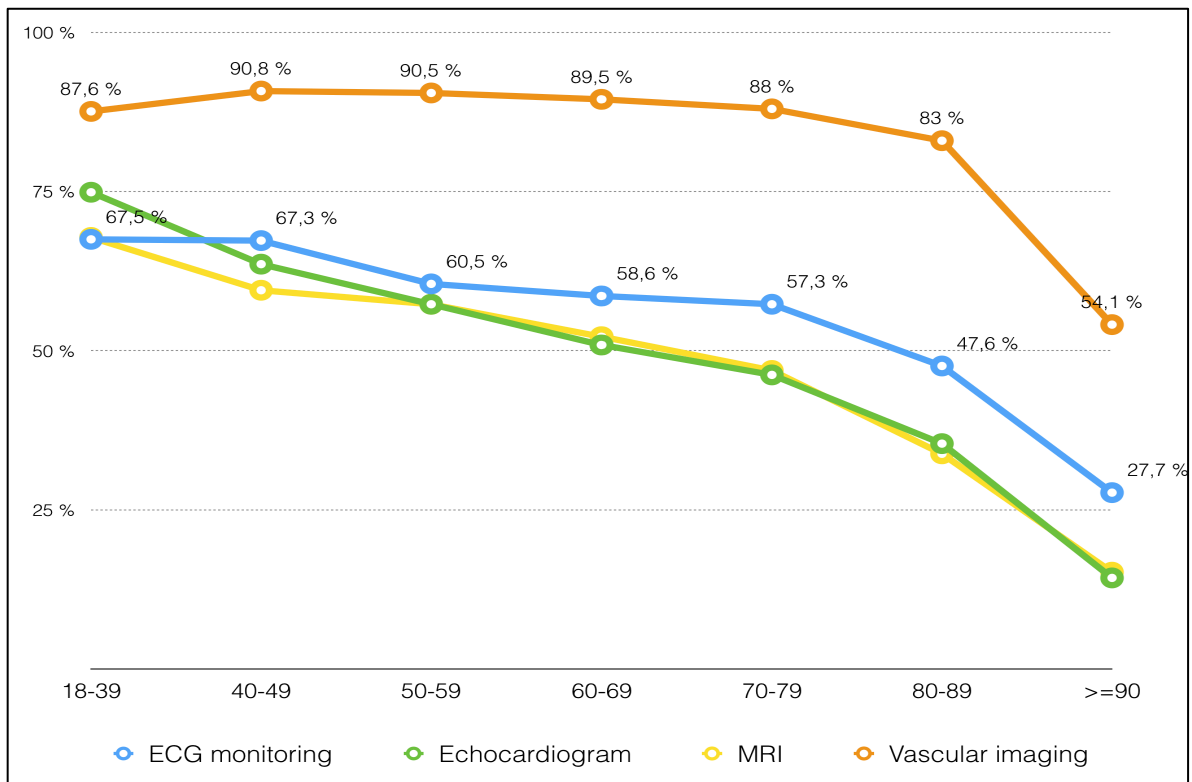
Figura 15: Gravedad inicial del ictus medida mediante la escala NIHSS en función de la edad



En cambio el acceso a la Unidad de ictus y el tratamiento fibrinolítico fue

menor (fig 16). De forma global, tanto la edad como la gravedad inicial según la escala NIHSS fueron los principales predictores de mortalidad durante el ingreso (fig 17). Este resultado es totalmente acorde con la literatura previa. De hecho, se han formulado escala pronósticas como la escala SPAN que son fruto de la suma de ambas variables.

Figura 16: Acceso a la Unidad de ictus, tratamiento fibrinolítico y exproaciones complementarias en función de la edad



Los pacientes mayores y especialmente los sujetos  $\geq 90$  años presentaron una mayor frecuencia de complicaciones médicas como infecciones (artículo 2 y 3) (fig.18) y complicaciones cardíacas en forma insuficiencia cardiaca

(artículo 3). Estos hallazgos ponen de relieve la importancia de iniciar medidas preventivas para evitar las infecciones en pacientes con accidente cerebrovascular agudo como son realización del test de disfagia antes de la alimentación y la reducción de cateterismo urinario (Poisson, 2010) . Además, de la necesidad del control de la multimorbilidad habitual en estos pacientes y la conciliación terapéutica.

Figura 17: Evolución intrahospitalaria de los pacientes en función de la edad

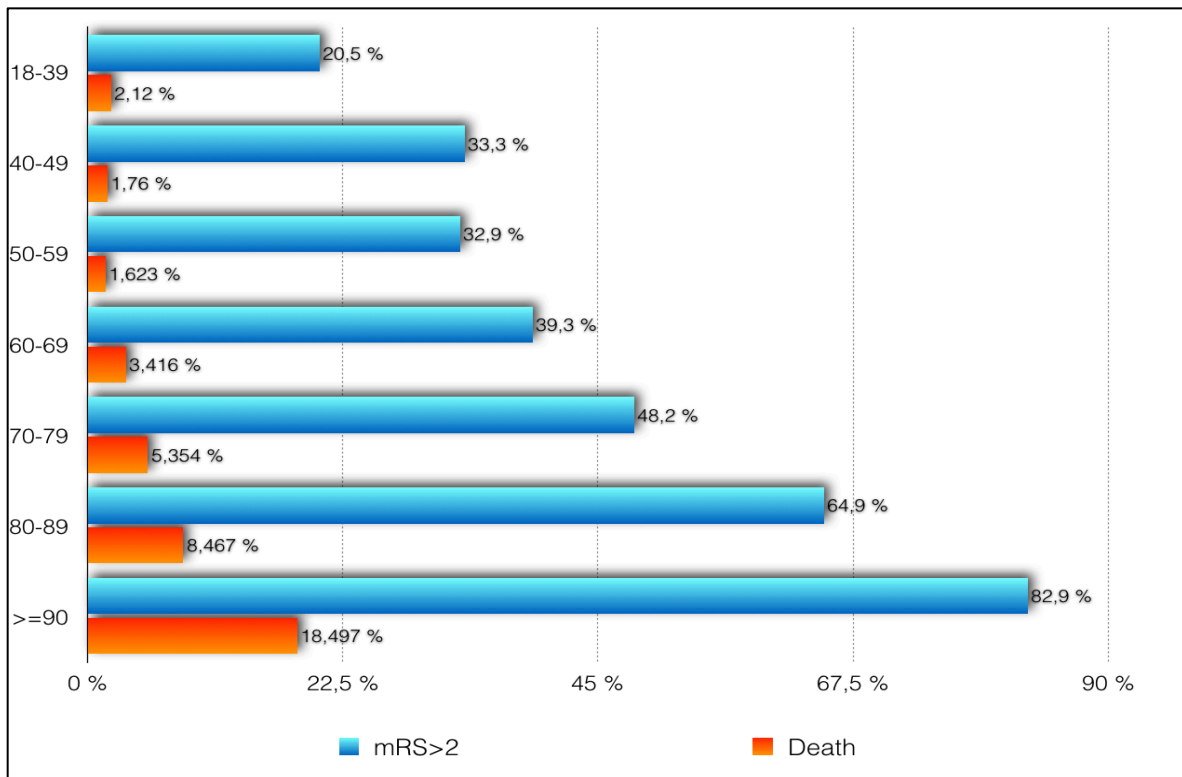
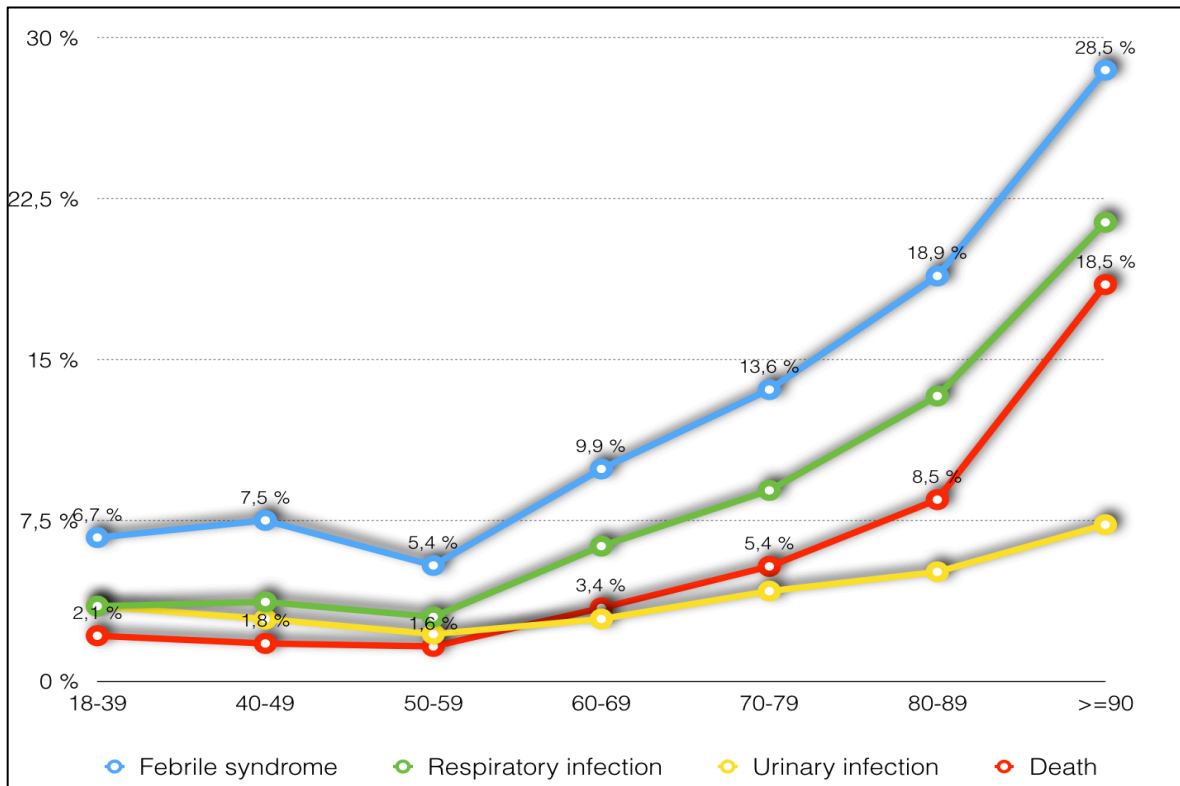


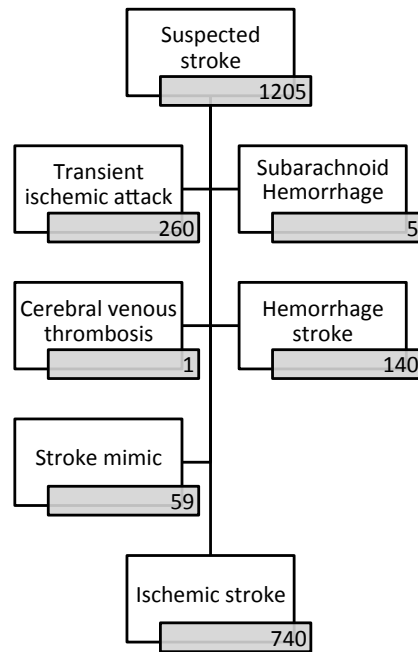
Figura 18: Distribución de complicaciones médicas en función de la edad



**OBJETIVO 3: Determinar si el acceso al sistema de código ictus, al ingreso en Unidad de ictus y al tratamiento fibrinolítico sin límite de edad beneficia a las personas con ictus isquémico  $\geq 80$  años.**

Analizamos 740 pacientes con ictus isquémico atendidos en el Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, 224 (30,3%)  $\geq 80$  años.

Figura 19: Proceso de selección de los pacientes



Pese a observar un perfil clínico y etiológico diferente entre los dos grupos de edad (<80 años y  $\geq$  80 años) (tabla 10) no hubo diferencias en el acceso a la Unidad de ictus, ni la estancia media hospitalaria, a diferencia del estudio 2 y otros estudios previos. Como resultado más interesante, a pesar de la mayor gravedad del ictus y del desarrollo de complicaciones médicas como fiebre e insuficiencia cardiaca entre los sujetos  $\geq$ 80 años, la edad no se erigió como un predictor independiente de mala evolución durante el ingreso (tabla.11). Este hecho podría explicarse principalmente porque, a diferencia de la mayoría de los estudios previos (Marini, 2004; Zeevi, 2007; Sponoski y Tabereaux, 2008) no sólo el acceso a la Unidad de Ictus no estaba restringido

a los pacientes mayores sino que también la proporción de sujetos tratados con fibrinólisis y la activación del código ictus fue mayor entre los pacientes de 80 años o más que los pacientes más jóvenes. Así, la gravedad inicial del ictus y el desarrollo de complicaciones médicas, con independencia de la edad del sujeto, fueron los principales predictores independientes de peor evolución. En este sentido, la puntuación de la escala SPAN que tiene en cuenta la edad junto a la NIHSS no aumentó la precisión para identificar a los sujetos con mal pronóstico frente a utilizar sólo la escala NIHSS.

La existencia de una buena red de centros de convalecencia en la Región Sanitaria de Lleida y el nivel de atención durante su ingreso Neurología podrían explicar la ausencia de incremento en la estancia media de los pacientes mayores y la baja mortalidad global (3,9%), inferior a la descrita en estudios previos [Sporonoski, 2008; Gonzalez-H, 2007; Fonarow, 2010 y Serrano-V, 2013).

Tabla 10: Comparativa de las características y evolución de los pacientes en función de la edad

Variable	Age >= 80 years		Total N=740	P	
	No (n=516)	Yes (n=224)			
Age	66.9 (11.3)	85.1 (3.4)	72.4 (12.7)	-	
Female sex	175 (33.9)	110 (49.1)	285 (38.5)	<0.001	
Vascular Risk Factors	Alcohol consumption				
	- moderate	50 (9.7)	5 (2.2)	55 (7.4)	<0.001
	- excessive	31 (6.0)	2 (0.9)	33 (4.5)	
	Smoker	111 (21.5)	6 (2.7)	117 (15.8)	<0.001
	Hypertension	344 (66.7)	175 (78.1)	519 (70.1)	0.007
	Diabetes mellitus	154 (29.8)	67 (29.9)	221 (29.9)	0.806
	Dyslipidemia	209 (40.5)	82 (36.6)	291 (39.3)	0.439
	Previous stroke	97 (18.8)	50 (22.3)	147 (19.9)	0.274
	Previous TIA	27 (5.2)	10 (4.5)	37 (5.0)	0.660
	Previous auricular fibrillation	66 (12.8)	55 (24.6)	121 (16.4)	<0.001
	Previous ischemic heart disease	153 (29.7)	92 (41.1)	245 (33.1)	0.002
	Previous Treatment	Anticoagulants	37 (7.2)	27 (12.1)	64 (8.6)
Antiplatelet medication		158 (30.6)	97 (43.3)	255 (34.5)	0.001
Statins		172 (33.3)	62 (27.7)	234 (31.6)	0.129
Antihypertensive medication		304 (58.9)	154 (68.8)	458 (61.9)	0.011
Oral antidiabetics		129 (25.0)	55 (24.6)	184 (24.9)	0.897
Management	Wake-up stroke	74 (14.3)	36 (16.1)	110 (14.9)	0.543
	Stroke code activated	154 (29.8)	92 (41.1)	246 (33.2)	0.012
	Fibrinolytic therapy	43 (8.3)	37 (16.5)	80 (10.8)	<0.001
	Admission site				
	- Stroke unit				0.208
	- ICU	202 (39.1)	97 (43.3)	299 (40.4)	
	- Neurology	6 (1.2)	1 (0.4)	7 (0.9)	
	- Department other than Neurology	226 (43.8)	102 (45.5)	328 (44.3)	
	Days hospitalized, median (CI)	6.0 (5.0-9.0)	7.0 (5.0-10.0)	7.0 (5.0-9.0)	0.589
	ECG done	472 (91.5)	203 (90.6)	675 (91.2)	0.857
	ECG monitoring	286 (55.4)	105 (46.9)	391 (52.8)	0.032
	Echocardiogram	201 (39.0)	57 (25.4)	258 (34.9)	<0.001
Cranial MRI	335 (64.9)	100 (44.6)	435 (58.8)	<0.001	
Carotid duplex	445 (86.2)	166 (74.1)	611 (82.6)	<0.001	



Stroke Severity	Previous Rankin score				
	- 0				
	- 1	391 (77.1)	120 (54.1)	511 (70.1)	<0.001
	- 2	48 (9.5)	34 (15.3)	82 (11.2)	
	- 3	36 (7.1)	29 (13.1)	65 (8.9)	
	- 4	27 (5.3)	27 (12.2)	54 (7.4)	
		5 (1.0)	12 (5.4)	17 (2.3)	
	NIHSS at admission, median (CI)	3.0 (2.0-6.0)	5.0 (3.0-12.0)	4.0 (2.0-7.0)	<0.001
Treatment at discharge	Antiplatelet medication	369 (71.5)	147 (65.6)	516 (69.7)	0.109
	Anticoagulants	109 (21.1)	47 (21.0)	156 (21.1)	0.965
	Statins	261 (50.6)	74 (33.0)	335 (45.3)	<0.001
	Antihypertensive medication	305 (59.1)	126 (56.2)	431 (58.2)	0.469
	Antidiabetic medication	121 (23.4)	45 (20.1)	166 (22.4)	0.314
Etiology and topographic classification	Etiology				
	- atheromatous				
	- cardioembolic	119 (23.1)	57 (25.4)	176 (23.8)	<0.001
	- lacunar	138 (26.7)	80 (35.7)	218 (29.5)	
	- uncommon causes	130 (25.2)	26 (11.6)	156 (21.1)	
	- indeterminate	16 (3.1)	0 (0)	16 (2.2)	
		111 (21.5)	61 (27.2)	172 (23.5)	
	Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) topographic classification				
	- PACI				
	- TACI	180 (34.9)	89 (39.7)	269 (36.4)	<0.001
- POCI	93 (18.0)	62 (27.7)	155 (20.9)		
- LACI	67 (13.0)	30 (13.4)	97 (13.1)		
	176 (34.1)	43 (19.2)	219 (29.6)		
Clinical Evolution	Febrile illness	35 (6.8)	34 (15.2)	69 (9.3)	<0.001
	Heart failure	4 (0.8)	6 (2.7)	10 (1.4)	0.039
	Death during admission	14 (2.7)	15 (6.7)	29 (3.9)	0.010
	Modified Rankin score < 2	319 (61.8)	101 (45.1)	420 (56.8)	<0.001

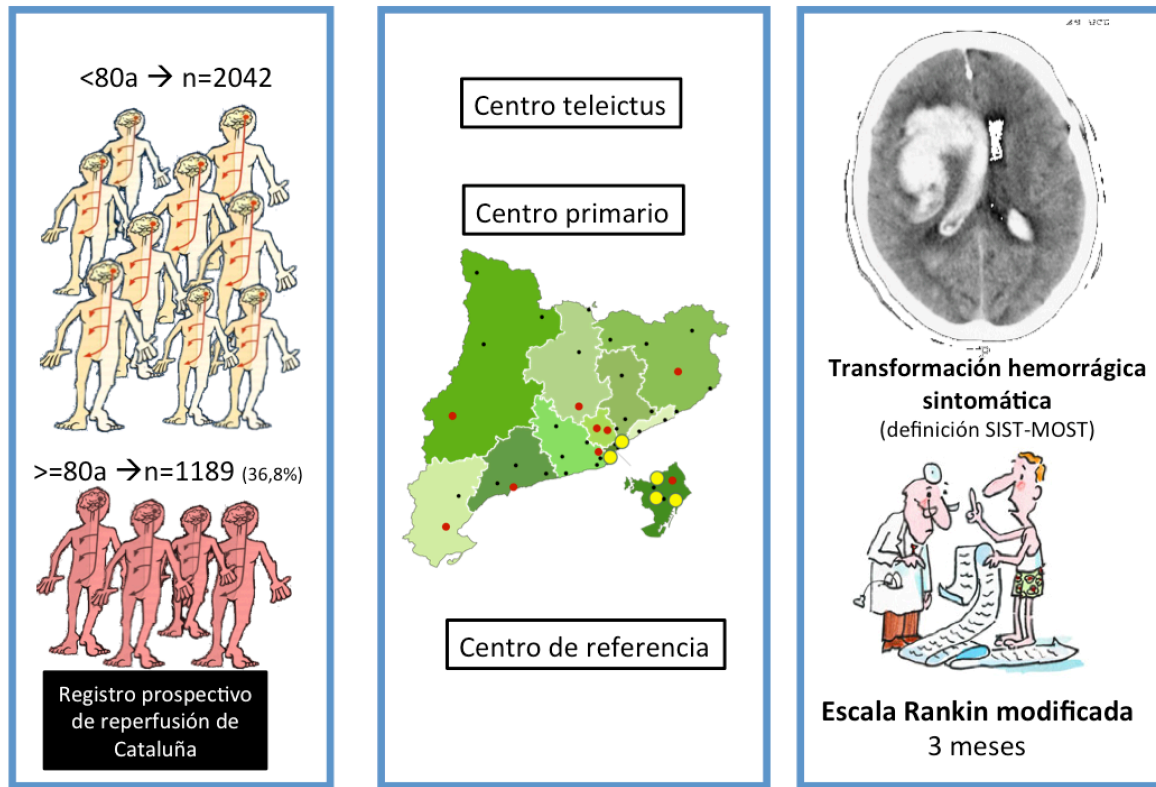
Tabla 11: Predictores de mala evolución de los pacientes en función de la edad

Variable	Modified Rankin scale at discharge > 2		Mortality	
	Entire Cohort OR (CI 95%)	Patients > 80 years old OR (CI 95%)	Entire Cohort OR (CI 95%)	Patients > 80 years old OR (CI 95%)
Previous ischemic heart disease	1.59 (1.01-2.30) p=0.014	-	-	-
NIHSS at admission	1.24 (1.19-1.29) p<0.001	1.21 (1.13-1.30) p<0.001	1.11 (1.06-1.17) p<0.001	1.13 (1.05-1.22) p=0.002
Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) topographic classification: TACI	-	-	2.39 (1.43-3.98) p=0.001	2.03 (0.99-4.18) p=0.055
Febrile illness	3.03 (1.34-6.86) p=0.008	6.73 (1.46-31.05) p=0.015	-	-
Heart failure	8.52 (0.96-75.66) p=0.054	-	6.24 (1.01-38.40) p=0.048	29.17 (3.34-255.17) p=0.002

**OBJETIVO 4: Determinar de si el beneficio del tratamiento fibrinolítico endovenoso administrado en personas  $\geq 80$  años tratados se mantiene con independencia del tipo de hospital en el que son atendidos.**

Esta es la primera vez que se evalúa la seguridad y eficacia de la IVT en individuos de 80 años o más en la práctica clínica rutinaria en diferentes contextos hospitalarios. El interés de esta premisa venía marcado por el objetivo fundamental de esta tesis y las características particulares de dispersión geográfica de nuestra Región Sanitaria.

Figura 20: Esquema del diseño utilizado en el estudio



La edad es uno de los factores más importantes que influyen en el riesgo de ictus isquémico (Lindley, 2015) y su resultado (Demaerschalk, 2016) Aun así, la mayoría de los ensayos controlados aleatorios que han estudiado la eficacia de los agentes trombolíticos han excluido a los adultos mayores.<sup>10</sup> Dicho esto, la American Stroke Association publicó recientemente una declaración que incluyó axiomas sobre las decisiones terapéuticas trombolíticas en el ictus en población anciana. Por una parte, los resultados obtenidos en tres ensayos controlados aleatorios que incluyeron a 1.711

participantes mayores de 80 años. Así como en dos metaanálisis independientes, que incluyeron ensayos controlados aleatorios donde se objetivo que la rtPA mejoró significativamente las probabilidades generales de un buen resultado después del ictus isquémico, independientemente de la edad, cuando se administró dentro de las 3 primeras horas y 4,5 horas (Emberson, 2015) del inicio del episodio.

Incluimos a 3.231 sujetos del registro de reperfusión catalán (fig 20) SONIIA. 1.189 (36,8%) fueron  $\geq 80$  años. Aunque los pacientes  $\geq 80$  años, en nuestro estudio, presentaron síntomas más graves que los sujetos  $< 80$  años además de tener un perfil específico de factores de riesgo, tuvieron resultados similares tras la administración del IVT. Con interés observamos como los sujetos de la franja etaria de  $\geq 80$  años obtuvieron resultados beneficiosos, independientemente del tipo de hospital en el que fueron tratados (tabla 12), aunque la tasa de SICH diferió significativamente entre los tres tipos de hospitales siendo mayor en la de los hospitales teleictus y los hospitales de referencia de ictus. Este hecho se explicó, no tanto por las diferencias en el manejo entre los diferentes tipos de hospitales, como por los peores tiempos puerta-aguja observados tanto en los hospitales teleictus como en los hospitales referencia de ictus frente a los hospitales terciarios.

Tabla 12: Evolución de las personas  $\geq 80$  años tratados con tratamiento fibrinolítico en función del centro donde son atendidos.

Variable	Telestroke system center (n=111)	Primary stroke centers (n=459)	Comprehensive stroke center (n=619)	Total (n=1189)	p
Baseline NIHSS	12.0 (7.0-18.0)	14.0 (8.0-20.0)	13.0 (8.0-19.0)	13.0 (8.0-19.0)	0.150
Baseline NIHSS>20	18 (16.2)	89 (19.4)	106 (17.1)	213 (17.9)	0.560
OTT, min	145.5 (105.0-193.8)	143.0 (105.0-194.0)	135.0 (100.0-180.0)	136.0 (100.5-185.0)	0.182
Door-needle time, min	59.0 (51.0-84.0)	54.0 (40.0-73.0)	54.0 (40.0-70.0)	55.0 (40.0-72.0)	0.001
Unclear-onset stroke	3 (2.7)	21 (4.6)	21 (3.4)	45 (3.8)	0.495
SICH (SITS-MOST)	7 (6.3)	29 (6.3)	20 (3.2)	56 (4.7)	0.001
<i>Outcome at 90 days</i>					
mRS <3	34 (30.6)	176 (38.3)	248 (40.1)	458 (38.5)	0.654
Death	19 (17.1)	107 (23.3)	150 (24.2)	276 (23.2)	0.262

Estos datos nos proporcionan evidencia clara sobre la reproducibilidad en la práctica clínica de los resultados logrados con IVT en ensayos en individuos de 80 años o más como el Virtual International Stroke trial con independencia del tipo de hospital en el que se administre. Dado el envejecimiento de nuestra Región junto con su dispersión geográfica, los resultados descritos abren una ventana de seguridad en la administración del tratamiento en fase aguda de dicha franja etaria.

Por otro lado, La gravedad inicial, dato ya analizado como factor de peor pronóstico en nuestra tesis, medida de acuerdo a la puntuación NIHSS, la SICH, y la AF persistente se relacionaron con peor evolución en los pacientes de 80 años o más.

## **VIII. LIMITACIONES**



Los objetivos de la presente tesis son amplios aunque se centren en el colectivo de personas con ictus isquémico  $\geq 80$  años. Por dicho motivo se han desarrollado estudios que han incluido poblaciones a estudio diferentes con metodología dispar. Este hecho puede comprometer la reproductibilidad de nuestros resultados a pesar de incluir un número importante de sujetos.

En el artículo 1, el hecho que la base de información fue los listados del CMBD de urgencias y de las altas hospitalarias fue una limitación en nuestro estudio debido a que todos aquellos pacientes que no acudieron al Servicio de Urgencias y tuvieron un ictus no fueron incluidos. Por otro lado no se identificaron los casos de primer ictus de aquellos con antecedentes de ECV. De esta forma puede ser que se confundan casos incidentes con casos prevalentes. Igualmente, no se han analizado los factores de riesgo vascular de cada caso. Esta información hubiese sido valiosa para explicar las diferencias en la incidencia por edad y sexo.

En el artículo 2, el registro RENISEN tiene como principal limitación tratarse de un registro multicéntrico donde puede existir variabilidad en el rigor o criterios con los que se han incluidos los datos además de poder existir diferencias en la rigurosidad de la puntuación en la escala de seguimiento mRs. Por dicho motivo se ha utilizado como objetivo clínico principal la



mortalidad hospitalaria.

En el artículo 3, se hace una inferencia de cómo en una región en la que la edad no es limitación para el acceso al mejor tratamiento posible en la fase aguda del ictus isquémico la evolución de los pacientes  $\geq 80$  años es mejor. La principal limitación es que pese a diseñar un estudio observacional con inclusión consecutiva de pacientes con ictus isquémico puede ser que no se hayan registrado pacientes mayores a quienes se les haya negado la asistencia especializada por diversos motivos.

Finalmente, aunque el artículo 4 muestra como la respuesta a la administración de IVT en pacientes  $\geq 80$  años es equiparable entre los diferentes tipos de hospitales de la red asistencial Catalana sería interesante saber la evolución de los pacientes mayores que no reciben tratamiento fibrinolítico en función del tipo de hospital. Asimismo, en la actualidad en el que la trombectomía se erige como el tratamiento más vanguardista del ictus isquémico sería interesante tener información sobre la evolución de los pacientes mayores que son tratados e identificar o no, las diferencias en la evolución de las regiones sanitarias en función de la posibilidad de realizarlo o no dicho tratamiento.

## **IX. CONCLUSIONES**



- I. La Tasa de incidencia bruta de ictus en la población de Lleida es elevada como consecuencia de su envejecimiento.
- II. Las personas con ictus isquémico  $\geq 80$  años tienen características clínicas propias y predictores selectivos de su evolución que es peor que la de las personas más jóvenes .
- III. El acceso al sistema de Código Ictus, al ingreso en Unidad de ictus y al tratamiento fibrinolítico sin límite de edad beneficia a las personas con ictus isquémico  $\geq 80$  años.
- IV. La evolución de las personas con ictus isquémico  $\geq 80$  años que reciben tratamiento fibrinolítico endovenoso no depende del tipo de hospital en el que son atendidos.



## **X.BIBLIOGRAFIA**



## A

- Abellán García, A; Ayala García, A; Pujol Rodríguez, R. “Un perfil de las personas mayores en España, 2017. Indicadores estadísticos básicos”. Madrid, Informes Envejecimiento en red. 2017; nº 15, 48 p.
- Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. N Engl J Med, 347 (2002), pp. 1713-6 .
- Appelros P, Jonsson F, Asplund K, Eriksson M, Glader EL, Asberg KH, et al. Trends in baseline patient characteristics during the years 1995-2008: observations from Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. Cerebrovasc Dis. 2010;30(2):114-9.
- Alvarado García AM et al. Análisis del concepto de envejecimiento. Gerokomos vol.25 no.2 Barcelona jun. 2014.
- Álvarez-Sabin J; Molina C; Montaner J; Arenillas J; Pujadas F; Huertas R; et al. Beneficios clínicos de la implantación de un sistema de atención especializada y urgente del ictus. Med Clin 2004; 122:528-31.



- Alzamora MT, Sorribes M, Heras A, Vila N, Vicheto M, Fores R, et al. Ischemic stroke incidence in Santa Coloma de Gramenet (ISISCOG), Spain. A community-based study. *BMC neurology*. 2008;8:5.
- Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Age- and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40,102 patients with first-ever ischemic stroke: a Nationwide Danish Study. *Stroke*. 2010 **41**: 2768-2774.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:502-8.
- Arboix A DJ, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E, ed. *Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología*. Barcelona: Prous Science; 2006.
- Arboix A, Álvarez-Sabín J, Soler L. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. *Neurología* 1998; 13 (supl 3): 3-10.
- Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Acute stroke in very old people: clinical features and predictors of in-hospital mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2000 **48**: 36-41.

- Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez-Sabín J. Ictus. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología* 2002; 17 (supl 3): 3-12.
- Arboix A. El ictus en pacientes muy ancianos: mitos y realidades. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 68-9.
- Asplund K, Tuomilehto J, Stegmayr B, Wester PO, Tunstall-Pedoe H. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA project. *Acta Med Scand* 1988; 728: 26-39.
- Asplund K. What MONICA told us about stroke. *Lancet Neurol* 2005; 4: 64-8.
- Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007 Nov;38:2979-84 .
- Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL. Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *The Lancet Neurology* 2006;5:742-8.

## B

- Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV, Parmar P, Feigin VL, Naghavi M, et al. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):203-14.
- Balami JS, Hadley G, Sutherland BA, Karbalai H, Buchan AM. The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection. *Brain* 2013;136:3528-53.
- Balestat G, Lafortune G. Trends in severe disability among elderly people: assessing the evidence in 12 OECD countries and the future implications. Paris: OECD Publishing; 2007 (OECD Health Working Papers No. 26).
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-6.
- Banegas JR, Villar F, Rodríguez-Artalejo F. Riesgo atribuible a los principales factores de riesgo en la población española. En: Marrugat J, Fernández E, editors. *Monitorización epidemiológica de las*

enfermedades cardiovasculares en España y estrategias preventivas.

Madrid: Graficas Enar, SA; 2005. p. 86.

- Barrett Connor E, Khaw, KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988;128:116-123.
- Bejot Y, Caillier M, Ben Salem D, Couvreur G, Rouaud O, Osseby GV, Durier J, Marie C, Moreau T, Giroud M. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1344-8. doi: 10.1136/jnnp.2008.150318. Epub 2008 Jun 27.
- Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Bejot Y, et al. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke*. 2006;37(7):1674-9.
- Bertsch, K. *et al.* Resting cerebral blood flow, attention, and aging. *Brain Res*. 1267, 77–88 (2009).
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083-92.
- Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-4 .

- Brazzelli M, Chappell F, Miranda H, et al. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischaemic attack. *Ann Neurol* 2014;75:67-76.
- Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2000 Sep 7;343(10):710-22.
- Bustamante A, Giralt D. The impact of post-stroke complications on in-hospital mortality depends on stroke severity . *European Stroke Journal* 2017, Vol. 2(1) 54-63.

## C

- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015; 372(11):1009-1018.
- Clark et al rtpa( 73 de predictores clínicos y hemodinámicos
- Comess KA, DeRook FA, Beach KW, Lytle NJ, Golby AJ, Albers GW. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1598 –1603.

## CH

- Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults—present status and future implications. *Lancet*. 2015 Feb 7;385(9967):563–75.
- Chen, R.-L. et al. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence . *Nat. Rev. Neuro* 2010; 6: 256–265 .
- Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation*. 2008; 118: 947–954.

## D

- Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, *et al*. 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.
- De Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality. a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol*. 2003 56: 262-268 .

- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Pla Director de Malalties de l'Àparell Circulatori. Generalitat de Catalunya. Barcelona, 2006.
- Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CD, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke*. 2003;34(5):1114-9.
- Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá G, Fuentes B, Fernández-Pérez C, et al. Incidencia de ictus en España. Bases metodológicas del estudio Iberictus. *Rev Neurol* 2008;47:617-23.
- Diaz-Guzman J, Egido JA, Gabriel-Sanchez R, Barbera-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernandez-Perez C. Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):272-81.
- Diez Tejedor E. Acuerdo para el uso del término ICTUS. En: Diez Tejedor E, ed. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science; 2006.
- Durán Ferreras E, J. Viguera Romero, C. Martínez Parra . Accidente isquémico transitorio .*Rev Clin Esp*. Vol. 207 Núm.10 ; 207:505-7 (2007).

## E

- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;.40:2276-93.
- Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;384:1929-35.
- \_ Esiri, M. M. Ageing and the brain. *J. Pathol.* 211, 181–187 (2007).
- Evenson KR. Physical activity and ischemic stroke risk. The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 1999 Jul;30(7):133-39.



## F

- Farkas, E. *et al.* Age-related microvascular degeneration in the human cerebral periventricular white matter. *Acta Neuropathol.* 111, 150–157 (2006) .
- Fernandez S, Formiga F, Camafort M, *et al.* Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015 15: 143.
- Fitzpatrick AL, Powe NR, Cooper LS, Ives DG, Robbins JA. Barriers to health care access among the elderly and who perceives them. *Am J Public Health.* 2004 Oct;94(10):1788–94.
- Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, *et al.* Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke. *Circulation.* 2010 121: 879-891.

## G

- Gorelick, P., Sacco, R.L., Alberts, M., Mustone-Alexander, L., Arder, D., *et al.* (1999). Consensus statement. Prevention of a first stroke. A review of Guidelines and Multidisciplinary Consensus Statement From

the Nacional Stroke Association. JAMA, 281,1112-1119.

- García-Nunez C, Saez J, García-Nunez JM, Grau J, Molto-Jorda JM, Matias-Guiu J. Passive smoking as a cerebrovascular risk factor. Rev Neurol. 2007;45:577—81.
- Gilbert JJ, Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. I. Cerebral haemorrhage. Stroke 1983; 14: 915-923.
- Gonzalez Hernandez A, Fabre Pi O, Lopez Fernandez JC, Platero Roman M, Cabrera Hidalgo A, Mendoza Grimon MD. [Risk factors, etiology and prognosis in patients older than 80 years old with ischemic stroke]. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2008 43: 366-369.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med. 2015; 372(11):1019-1030.
- Goyal M, Menon BK, van ZwamWH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke. Lancet. 2016;387(10029):1723-1731.
- Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. Stroke 2003; 34:2847-

2850.

- Green, A. R. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. *Br. J. Pharmacol* (2008). 153 (Suppl. 1), S325–S338 .

## H

- Hacke W, Donan G, Fieschi C, *et al.* Association of outcome with early Stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768-774 .
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D *et al.*; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-29.
- Health Expectancy In Spain .European Health Expectancy Monitoring Unit – EHEMU – website: <http://www.ehemu.eu>
- Hommel M, Cornu C, Boutitie F, Boissel JP. G Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-50.
- Hornig CR, Dorndorf W. Early outcome and recurrences after cardiogenic brain embolism. *Acta Neurol Scand.* 1993 **88**: 26-31.

## I

- INE. Estadística INd. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Nota de prensa. [Online].; 2011 [cited 2014 Mayo 3. Available from: <http://www.ine.es/prensa/np816.pdf>.
- Informe Cronos: Hacia el cambio de paradigma en la atención a enfermos crónicos . The Boston Consulting Group . 2014 Abril.
- Institut d'Estadística de Catalunya. Projeccions de població 2013-2051 Generalitat de Catalunya. <http://www.idescat.cat>. 1a edició: Barcelona, 2014.
- Intiso D, Stampatore P, Zarrelli MM, Guerra GL, Arpaia G, Simone P, et al. Incidence of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a well-defined community of southern Italy, 1993-1995. Eur J Neurol. 2003;10(5):559-65.

## J

- Jahan S et al. Informe Sobre Desarrollo Humano 2015. Oficina del informe sobre desarrollo humano (OIDH) del programa de las naciones unidas para el desarrollo (PNUD). 2015.

- Janes F, Gigli GL, D'Anna L, Cancelli I, Perelli A, Canal G, et al. Stroke incidence and 30-day and six-month case fatality rates in Udine, Italy: a population-based prospective study. *Int J Stroke*. 2013;8 Suppl A100:100-5.
- Jover-Sáez A , J.M. Porcel-Pérez, M. Vives-Soto, M. Rubio-Caballero . Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular aguda en la provincia de Lleida durante el período 1996-1997. Factores predictivos de mortalidad a corto y medio plazo. *Rev. Neurol* 1999;28:941-948.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372 (24):2296-2306.

## K

- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995 98: 476-484.
- Kheirbek RE, Alemi F, Citron BA, Afaq MA, Wu H, Fletcher RD. Trajectory of illness for patients. *J Palliat Med*. 2013 May;16(5):478–84.
- Kelly PJ, Crispino G, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, et al.

- Incidence, Event Rates, and Early Outcome of Stroke in Dublin, Ireland: The North Dublin Population Stroke Study. *Stroke*. 2012;43(8):2042-7.
- Kim, D. *et al.* Intra-arterial thrombolysis for acute stroke in patients 80 and older: a comparison of results in patients younger than 80 years. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 28, 159–163 (2007).
  - Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation*. 2011;124(3):314 –323.
  - Kinlay S. Changes in Stroke Epidemiology, Prevention, and Treatment *Circulation*. 2011;124:e494-e496.
  - Kirkwood TB. A systematic look at an old problem. *Nature*. 2008 Feb 7;451.(7179):644–7.
  - Klungel OH, Kaplan RC, Heckbert SR, Smith NL, Lemaitre RN, Longstreth WT Jr et al. Control of blood pressure and risk of stroke among pharmacologically treated hypertensive patients. *Stroke*.2000;31:420-4.
  - Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001 Dec

1;32(12):2735-40.

- Kulesh SD, Filina NA, Frantava NM, Zhytko NL, Kastsinevich TM, Kliatskova LA, et al. Incidence and case-fatality of stroke on the East border of the European union: The Grodno Stroke Study. *Stroke*. 2010;41(12):2726-30.
- Kunst AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke*. 42(8): 2126–2130. 2011.

## L

- La Torre-Laviana J, Moniche-Álvarez F, Palomino-García A, Cayuela-Domínguez A, Vigil E, Jiménez MD. Falsos diagnósticos de ictus en los Servicios de Urgencias . *Rev Neurol* 2010; 50 (8): 463-469 463 .
- Lee M, Huang WY, Weng HH, Lee JD, Lee TH. First-ever ischemic stroke in very old Asians: clinical features, stroke subtypes, risk factors and outcome. *Eur Neurol*. 2007 58: 44-48.
- Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, et al. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. *Stroke*. 2015; 46: 746-756.

- López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Incidencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. Rev Neurol 1995; 23: 1.074-1.080.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2009;119:480-6.

## **M**

- Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence . The Lancet . 1987;21:1196-1200.
- Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357.



- Manobianca G, Zoccolella S, Petruzzellis A, Miccoli A, Logroscino G. Low incidence of stroke in southern Italy: a population-based study. *Stroke*. 2008;39(11):2923-8.
- Marini C, Baldassarre M, Russo T, *et al*. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: evidence from a population-based study. *Neurology*. 2004 62: 77- 81.
- Martí-Vilalta J.L, Arboix A. The Barcelona stroke registry. *Cerebrovas Dis* 1999;41:135-142.
- Martínez-Vila E, Irimia P . Factores de riesgo del ictus . *Anales Sis San Navarra* 2000; 23 (Supl. 3): 25-31.
- Marrugat J, Arboix A; Garcia-Eroles L; Salas T; Vila J; Castell C; et al. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (6):573-80.
- Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas J, *et al*. Plan de atención sanitaria al ICTUS II.2010. *Neurología* 2011;26:383-396.
- Matias-Guiu. La epidemiología cerebrovascular . *Rev Esp Cardiol* Vol. 53, Núm. 1, Enero 2000; 13-14 .

- Mattioli AV, Sansoni S, Ricci G, Mattioli G. Serial evaluation of left atrial dimension after cardioversion for atrial fibrillation .Circulation 1997; 96:4298- 4306.
- Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people:controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. BMJ 2010;341:c6046.
- Moeller JJ, Kurniawan J, Gubitz GJ, Ross JA, Bhan V. Diagnostic accuracy of neurological problems in the emergency department. Can J Neurol Sci. 2008 Jul;35(3):335-41.
- Moreno-Altamirano A, López-Moreno, S , Corcho-Berdugo, A . Principales medidas en epidemiología. Salud pública. Méx vol.42 n.4 Cuernavaca Jul./Aug. 2000.
- Mvundura M, McGruder H, Khoury MJ, Valdez R, Yoon PW. Family History as a Risk Factor for Early- Onset Stroke/Transient Ischemic Attack among Adults in the United States. Public Health Genomics. 2009 Mar 23.

## N

- United Nations Department of Economic and Social Affairs. Population Division 5 World Population Prospects: The 2017 Revision.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-76.
- 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 .

## LL

- 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. 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(4):586–613.

## O

- Olshansky SJ. The fourth stage of the epidemiological transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Q* 1986; 64: 355-91.

- OMS. Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud.2015.
- OMS. Envejecimiento y salud. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/es/>.Nota descriptiva N° 404. Septiembre de 2015.

## P

- Palm F, Urbanek C, Rose S, Buggle F, Bode B, Hennerici MG, et al. Stroke Incidence and Survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Stroke*. 2010;41(9):1865-70.
- Palomeras Soler, E. Variables associades al temps d'arribada a l'hospital en els pacients amb un ictus a la comarca del Maresme. Tesi doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 2004.
- Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. Urinary Tract Infections Complicating Stroke: Mechanisms, Consequences, and Possible Solutions. *Stroke*. 2010 **41**: e180-e184.

## R

- Raleigh VS. World population and healt in transition. *BR Med J* 1999; 319: 981-4.
- Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, Cifkova R, Coca A, Mancia G. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia:

- implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J.* 2011;32(11): 1424–1431.
- Redondo, Elosúa, Marrugat, Epidemiología del ictus y sus factores de riesgo en España. Prevención del ictus isquémico. Joan Montaner. MARGE medica books. Barcelona. 1a edición. 2008.
  - Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2003; 289: 579–588.
  - Richoz B et al. Frequency and Outcomes of Patients with Misdiagnosed Acute Stroke. *Neurology* 2015 Aug 11; vol. 85 nº. 6: 505-511.
  - Roberts DC, McKay MP, Shaffer A. Increasing rates of emergency department visits for elderly patients in the United States, 1993 to 2003. *Ann Emerg Med.* 2008; 51: 769-774.
  - Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, *et al*, en representación del comité ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurología* 2011.doi:10.1016/j.nbrl.2011.03.010.

- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004;363(9425):1925-33.
- Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366(9499):1773-83

## S

- Sacco RL. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology* 1997; 49 Supl 4: 39-44.
- Saposnik G, Cote R, Phillips S, et al. Stroke outcome in those over 80: a multicenter cohort study across Canada. *Stroke*. 2008 39: 2310-2317.
- Saposnik G, Black SE, Hakim A, et al. Age disparities in stroke quality of care and delivery of health services. *Stroke*. 2009 40: 3328-3335.
- Saposnik G, Kapral MK, Coutts SB, et al. Do all age groups benefit from organized inpatient stroke care? *Stroke* 2009;40:3321-7.

- Satue E, Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Forcadell MJ, Rodriguez-Blanco T, et al. Incidence and risk conditions of ischemic stroke in older adults. *Acta Neurol Scand*. 2015.
- Saver, JL. Time Is Brain—Quantified . *Stroke*. January 2006 . 37:263-266.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-2295.
- Serrano-Villar S, Fresco G, Ruiz-Artacho P, *et al*. Stroke in the very old: myths and realities. *Med Clin (Barc)*. 2013 140: 53-58.
- Shou J MM, Zhou Li MM, Zhu S BS, and Zhang X BS. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis . *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 24, No. 9 (September), 2015: pp 1961-1968 .
- Slot KB; Berge E; Dorman P; Lewis S; Dennis M, Sandercock P; et al. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ* 2008; 336: 376-79.
- Steves CJ, Spector TD, Jackson SH. Ageing, genes, environment and

epigenetics: what twin studies tell us now, and in the future. *Age Ageing*. 2012 Sep;41(5):581–6.

- Stoquart-ElSankari, S. *et al.* Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27, 1563–1572 (2007).
- Syme PD, Byrne AW, Chen R, Devenny R, Forbes JF. Community-based stroke incidence in a Scottish population: the Scottish Borders Stroke Study. *Stroke*. 2005;36(9):1837-43.

## T

- Tabereaux PB, Brass LM, Concato J, Bravata DM. Hospital admissions for stroke among the very old in the USA. *Neuroepidemiology*. 2008 31: 93-99.
- Tanne, D. *et al.* Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke in patients aged 80 years and older: the tPA stroke survey experience. *Stroke* 31, 370–375 (2000).
- Tejada J, Diez-Tejedor E, Hernandez-Echebarria L, Balboa O. Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? *Stroke* 2003;34:1404 –1411.
- Terraneo M. Inequities in health care utilization by people aged 50+:



evidence from 12 European countries. *Soc Sci Med.* 2015 Feb;126:154–63.

- Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke.* 2014;9(1):6-18.

## V

- Valery L Feigin, Mohammad H Forouzanfar, Rita Krishnamurthi, et al, on behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group\*. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 . *The Lancet.* Vol 383 January 18, 2014 .
- Vasto S, Scapagnini G, Bulati M, Candore G, Castiglia L, Colonna-Romano G, et al. Biomarkers of aging. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010;2(1):392–402.
- Vega T, Zurriaga O, Ramos JM, Gil M, Alamo R, Lozano JE, et al. Stroke in Spain: epidemiologic incidence and patterns; a health sentinel network study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18(1):11-6.
- Vila-Córcoles A, Forcadell MJ, de Diego C, Ochoa-Gondar O, Satué E, Rull B, Barnes L, Jarrod M. Incidence and mortality of ischaemic stroke

among people 60 years or older in the region of Tarragona, Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2015 Nov-Dec;89(6):597-605.

## U

- Ueno, M., Tomimoto, H., Akiguchi, I., Wakita, H. & Sakamoto, H. Blood–brain barrier disruption in white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 22, 97–104 (2002).

## W

- Wahlgren, N. *et al.* Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369, 275–282 (2007).
- West, M. J., Coleman, P. D., Flood, D. G. & Troncoso, J. C. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer’s disease. *Lancet* 344, 769–772 (1994).
- West, M. J. New stereological methods for counting neurons. *Neurobiol. Aging* 14, 275–285 (1993). WHO. The World Health Report

2011. Disponible en URL: <http://apps.who.int/infobase/Mortality> (consulta 10 de Junio de 2017).
- WHO Steps Stroke Manual. Manual de la OMS para la vigilancia paso a paso de accidentes cerebrovasculares de la OMS: estrategia paso a paso de la OMS para la vigilancia de accidentes cerebrovasculares (STEPS-Stroke)". Enfermedades no Transmisibles y Salud Mental, Organización Mundial de la Salud, 2005
  - WHO: Report of the Technical Discussions at the Twenty-First World Health assembly on "National and Global Surveillance of communicable Disease" technical Discussions/5. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
  - WHO Cardiovascular Diseases Fact Sheet No. 317. Updated January 2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (Accessed June 17, 2017 – 7:00 am).
  - Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 22: 983-988.
  - Wong A, van Baal PHM, Boshuizen HC, Polder JJ. Exploring the influence of proximity to death on disease-specific hospital expenditures: a

carpaccio of red herrings. *Health Econ.* 2011 Apr;20(4):379–400.

## Y

- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.

## Z

- Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. *Stroke Res Treat.* 2012;2012:436125.
- Zeevi, N., Chabra, J., Silverman, I. E., Lee, N. S. & McCullough, L. D. Acute Stroke management in the elderly. *Cerebrovasc. Dis.* 23, 304–308 (2007).



