

## REVISIÓN

## Análisis de los factores relacionados con el tiempo prehospitalario en la atención al ictus

Raúl Soto-Cámara<sup>1,2</sup>, Jerónimo González-Bernal<sup>2</sup>, José M. Aguilar-Parra<sup>3</sup>, Rubén Trigueros<sup>3</sup>, Remedios López-Liria<sup>4</sup>, Josefa González-Santos<sup>2</sup>

**Objetivo.** Identificar factores que influyen en el tiempo prehospitalario (TPH) en pacientes que presentan un ictus.

**Método.** Se realizó una revisión sistemática de la literatura en 6 bases de datos. Se seleccionaron estudios descriptivos, publicados entre 1995 y 2019, en inglés, portugués o castellano, que identificasen factores que influyen en el TPH en pacientes que han padecido un ictus.

**Resultados.** Se analizaron 101 artículos. Se identificaron factores relacionados con el marco temporal en la atención prehospitalaria del ictus, que se clasificaron en sociodemográficos, clínicos, contextuales, cognitivos y conductuales. El aviso inmediato al sistema de emergencias médicas (SEM) fue el principal factor que redujo el TPH; ser derivado desde otro centro sanitario se relacionó con un mayor TPH.

**Conclusión.** El TPH depende de factores inherentes al paciente y a su entorno. Es necesario el desarrollo de estrategias educativas que incidan sobre dichos factores, especialmente sobre la importancia de reconocer los síntomas iniciales del ictus y del aviso inmediato al SEM.

**Palabras clave:** Ictus. Factores de tiempo. Tiempo de respuesta. Tiempo de retraso. Búsqueda de atención médica. Cuidados de emergencia prehospitalarios.

### *Factors related to prehospital time in caring for patients with stroke*

**Objective.** To identify factors that affect prehospital time (PHT) for patients with stroke.

**Methods.** Systematic review. We searched 6 databases to select descriptive studies of factors influencing PHT in stroke. The studies selected were published in English, Portuguese, or Spanish between 1995 and 2019.

**Results.** One hundred one articles were analyzed. Sociodemographic, clinical, contextual, cognitive, and behavioral data related to PHT in patients with stroke were identified. Calling the emergency medical services (EMS) immediately after onset of stroke symptoms was the main factor associated with a shorter PHT. Referral from another hospital was associated with a longer PHT.

**Conclusions.** PHT is affected by factors inherent to patients and the setting for the event. Educational strategies should be developed to address relevant factors, especially regarding the importance of recognizing the onset of a stroke and calling the EMS immediately.

**Keywords:** Stroke. Time factors. Response time. Delay. Call for medical attention. Prehospital emergency care.

### Introducción

En los últimos años, el ictus se ha convertido en un problema sociosanitario de primer orden, situación que se agravará las próximas décadas como consecuencia del progresivo envejecimiento de la población. Es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad a largo plazo en adultos, lo que se traduce en un importante coste socioeconómico y emocional para el paciente, su familia y los servicios de salud<sup>1,2</sup>.

El progresivo conocimiento de su fisiopatología y los avances en el campo diagnóstico-terapéutico han permitido detectarlo de forma más precoz, y se ha convertido en una enfermedad potencialmente tratable, en la que el tiempo es el factor que mayor influencia va a ejercer sobre la evolución y pronóstico final del paciente a corto, medio y largo plazo<sup>3,4</sup>.

Sin embargo, a pesar de los importantes esfuerzos realizados en la atención al ictus, como la formación del

personal sanitario y parasanitario, la mejor organización de las vías de atención con la implantación de sistemas tipo "Código Ictus", la puesta en marcha de unidades de ictus (UI), el avance en el ámbito de la telemedicina o la realización de campañas de divulgación dirigidas a la población general<sup>5</sup>, solo un reducido porcentaje de pacientes se beneficia de los tratamientos de reperusión disponibles en la fase aguda, impidiendo un beneficio relevante a nivel poblacional<sup>6</sup>. En Europa, únicamente el 7,3% de los pacientes con ictus isquémico reciben terapia fibrinolítica intravenosa, dato ligeramente inferior al observado en España (7,6%). Al analizar los casos en los que el tratamiento endovascular es aplicado, estas cifras se reducen hasta el 1,9% y el 3,6% en el territorio europeo y español, respectivamente<sup>7</sup>.

Una de las posibles razones de estas cifras tan bajas se relaciona con que el hecho de que el paciente o el testigo no soliciten asistencia sanitaria especializada de manera inmediata, hecho que aumenta el tiempo pre-

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio de Emergencias Sanitarias de Castilla y León - Sacyl, España.

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Burgos, España.

<sup>3</sup>Departamento de Psicología, Universidad de Almería, España.

<sup>4</sup>Departamento de Enfermería, Fisioterapia y Medicina, Universidad de Almería, España.

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autor para correspondencia:

Jerónimo González Bernal  
Departamento de Ciencias de la Salud  
Universidad de Burgos  
Paseo de los Comendadores, s/n  
09001 Burgos, España

#### Correo electrónico:

jejavier@ubu.es

#### Información del artículo:

Recibido: 5-4-2020  
Aceptado: 20-6-2020  
Online: 28-4-2021

#### Editor responsable:

Juan González del Castillo

hospitalario (TPH)<sup>8</sup>. Este intervalo de tiempo, que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al centro sanitario, depende fundamentalmente de factores intrínsecos al propio paciente o a su entorno<sup>9-13</sup>.

El objetivo del presente trabajo es identificar los factores que influyen positiva o negativamente en el tiempo empleado por el paciente o los testigos en buscar asistencia sanitaria especializada en el ámbito prehospitalario tras un ictus agudo.

## Método

Siguiendo un protocolo de investigación previamente establecido, y de acuerdo con las disposiciones recogidas en la Declaración PRISMA, se realizó una revisión sistemática de la literatura científica disponible entre noviembre de 2019 y febrero de 2020, consultando la versión electrónica de las bases de datos CINAHL, EMBASE, MEDLINE, SCIENCE DIRECT, SCOPUS y WEB OF SCIENCE.

La búsqueda se inició con la formulación de una pregunta de investigación clínicamente contestable en formato PIO (Paciente/Problema/Población, Intervención/Indicación, Resultado/Desenlace), de acuerdo con los criterios establecidos por Sackett: "En pacientes adultos que han padecido un ictus (P), ¿cuáles son los factores (I) que influyen positiva o negativamente en el tiempo empleado en buscar asistencia sanitaria especializada a nivel prehospitalario (O)?". A partir

de ella, se diseñaron diferentes estrategias de búsqueda, adaptadas a las particularidades de cada base de datos (Tabla 1). Se utilizaron como palabras clave los *medical subjects headings* (MeSH: *adult, stroke, time to treatment, time factors, critical care, emergency medical services*) adecuados al objetivo del estudio, combinados mediante operadores booleanos (AND-NOT-OR), junto con términos de texto libre (*cerebrovascular event, cerebrovascular accident, brain vascular accident, treatment delay, prehospital delay, hospital delay, prehospital care*), alguno de ellos truncados con la finalidad de incluir todas las posibles terminaciones.

Se seleccionaron todos los trabajos de investigación cuyo diseño metodológico fuese de tipo observacional descriptivo, publicados en inglés, portugués o castellano, realizados desde el año de 1995, momento de aprobación del uso de la terapia trombolítica intravenosa en el ictus, hasta octubre de 2019, con al menos el resumen disponible, que en sus resultados identificasen y analizaran, mediante técnicas estadísticas multivariantes, factores que pudiesen influir positiva o negativamente en el tiempo utilizado por el paciente o los testigos en buscar asistencia sanitaria especializada prehospitalaria, inmediatamente después de haber padecido un ictus. Por otro lado, se excluyeron los reportes de casos clínicos, las cartas científicas o los registros de baja evidencia científica, aquellos estudios que se centrasen únicamente en accidentes isquémicos transitorios (AIT) o los que informasen de los TPH en la atención al ictus sin analizar los factores asociados con la

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda inicial en cada una de las bases de datos

Base de datos	Estrategia de búsqueda
CINAHL	(MH stroke OR stroke OR "cerebrovascular event" OR "cerebrovascular accident" OR "vascular brain accident") AND (MH treatment delay OR "treatment delay" OR MH "time factors" OR "time factors" OR "time to treatment" OR "prehospital delay" OR "hospital arrival") AND (MH "critical care" OR "critical care" OR MH "emergency medical services" OR "emergency medical services" OR MH "prehospital care" OR "prehospital care") Limits: Publication date from 1995/01/01 to 2019/10/31; Languages: English, Spanish, Portuguese; Age groups: All adults; Abstract available.
EMBASE	("cerebrovascular accident"/exp OR "cerebrovascular accident" OR "cerebrovascular event" OR "stroke" OR "vascular brain accident") AND ("treatment time"/exp OR treatment time OR "time factors"/exp OR "time factors" OR "treatment delay" OR "prehospital delay" OR "hospital arrival") AND ("critical care"/exp OR "critical care" OR "emergency medical service" OR "prehospital care") Limits: Publication years: 1995-2019; Languages: English, Spanish, Portuguese; Document type: Article
MEDLINE	("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields] OR "cerebrovascular event"[All Fields] OR "cerebrovascular accident"[All Fields] OR "brain vascular accident"[All Fields]) AND ("time to treatment"[MeSH Terms] OR "time to treatment"[All Fields] OR "time factors"[MeSH] OR "time factors"[All Fields] OR "treatment delay"[All Fields] OR "prehospital delay"[All Fields] OR "hospital arrival"[All Fields]) AND ("critical care"[MeSH Terms] OR "critical care"[All Fields] OR "emergency medical services"[MeSH Terms] OR "emergency medical services"[All Fields] OR "prehospital care"[All Fields]) Filters: Publication date from 1995/01/01 to 2019/10/31; Languages: English, Spanish, Portuguese; Article type: Observational study; Age: Adults; Text availability: Abstract.
SCIENCE DIRECT	("stroke" OR "cerebrovascular accident") AND ("time to treatment" OR "treatment delay" OR "prehospital delay" OR "hospital arrival") AND ("critical care" OR "emergency medical service" OR "prehospital care") Publication date: from 1995 to 2019. Article type: Research article
SCOPUS	(ALL("stroke" OR "cerebrovascular event" OR "cerebrovascular accident" OR "vascular brain accident")) AND (ALL("time to treatment" OR "time factors" OR "treatment delay" OR "prehospital delay" OR "hospital arrival")) AND (ALL("critical care" OR "emergency medical services" OR "prehospital care")) Limits: Publication year: from 1995 to 2019; Language: Spanish, English, Portuguese; Document type: Article; Source type: Journal.
WEB OF SCIENCE	(TS=(stroke OR "cerebrovascular event" OR "cerebrovascular accident" OR "brain vascular accident")) AND (TS=("time to treatment" OR "time factors" OR "treatment delay" OR "prehospital delay" OR "hospital arrival")) AND (TS=("critical care" OR "emergency medical services" OR "prehospital care")) Filters: Timespan: 1995-2019; Language: Spanish, English, Portuguese; Document type: Article. Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI.

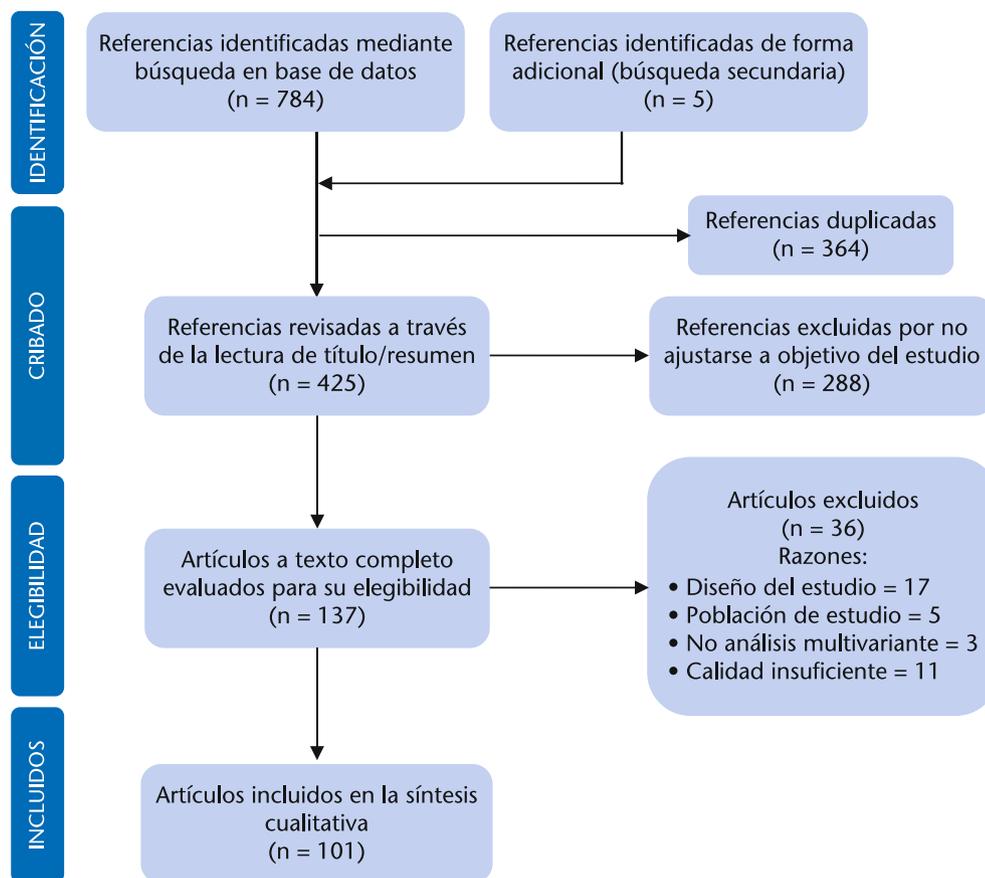


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

llegada temprana o tardía al hospital. Como estrategia secundaria se realizó una búsqueda inversa manual o en bola de nieve, con la finalidad de identificar posibles trabajos relevantes no recuperados previamente, para lo cual se revisó fuentes de literatura gris y las referencias bibliográficas citadas en los estudios seleccionados.

Con el objeto de facilitar el contraste y análisis de la información, se diseñó un formulario de extracción de datos estandarizado, en el que se incluyó la siguiente información para cada artículo seleccionado: título, autor principal, país y fecha de publicación, tipo de estudio, objetivo, lugar y periodo de realización, tamaño de la muestra, calidad metodológica, definición de variables estudiadas, breve resumen de los resultados y las conclusiones obtenidas.

La selección de los estudios y la evaluación de su calidad metodológica fueron realizadas por pares, de forma independiente y ciega, resolviendo las posibles discrepancias mediante consenso y, en caso de no lograrlo, mediante la participación de un tercer evaluador. Para garantizar la homogeneidad de todos los investigadores en la recogida de datos, en la evaluación de la calidad metodológica y en el análisis de la validez interna y externa de los resultados se utilizó la versión adaptada para los estudios de tipo transversal de la herramienta validada Newcastle-Ottawa. Para valorar el riesgo de sesgo se utilizó la lista de verificación de revisiones sistemáticas de estudios de prevalencia

del Joanna Briggs Institute. Se realizó una prueba piloto en la que cada revisor debía evaluar 3 artículos, analizando posteriormente la concordancia entre sus valoraciones.

## Resultados

La búsqueda inicial dio como resultado la identificación de 779 trabajos, de los cuales, tras la lectura del título y resumen, se descartaron 647 por no ajustarse a los criterios de inclusión previamente establecidos o estar duplicados. Al realizar la búsqueda inversa manual se localizaron 5 nuevas referencias. Tras la lectura crítica del texto completo, 101 de los 137 estudios descriptivos fueron seleccionados para la revisión, al alcanzar la puntuación mínima exigida en la evaluación de calidad metodológica (Figura 1).

### Características de los estudios

Los estudios incluidos fueron publicados entre 1997 y 2019, informando de datos recogidos entre 1995 y 2018. Se observa un incremento gradual en su número a lo largo del tiempo. En cuanto a su distribución geográfica, 36 fueron realizados en Europa (35,6%), 32 en Asia (31,7%), 28 en América (27,7%), 4 en Australia (4,0%) y 1 en África (1,0%); de los 32 por países anali-

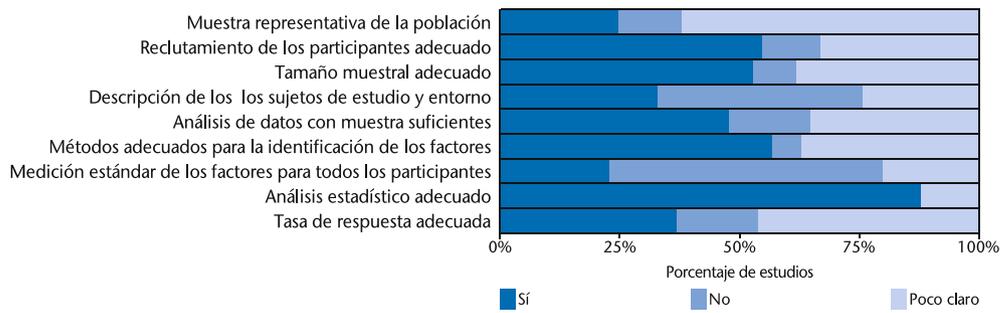


Figura 2. Análisis del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

zados, Estados Unidos destacó sobre el resto con 23 referencias (22,8%).

Se objetivó un elevado grado de variabilidad en cuanto al número de pacientes incluidos y analizados, oscilando entre los 64 y los 541.140<sup>14,15</sup>. Se obtuvieron mayores tamaños de la muestra en aquellos estudios que fueron multicéntricos (4)<sup>16-19</sup> o en los que el periodo de recogida de datos fue más prolongado en el tiempo (hasta 15 años)<sup>20-22</sup>.

También se apreció heterogeneidad en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión considerados, con ciertas discrepancias entre los diferentes trabajos. Casi todos los artículos incluidos en la revisión analizaron el TPH en los ictus de tipo isquémico, reduciéndose hasta los 58 el número de estudios que también tuvieron en cuenta los ictus de tipo hemorrágico. En 7 trabajos si el paciente padecía más de un evento ictal durante su desarrollo, únicamente fue considerado el primero de ellos para el análisis<sup>11,13,23,24</sup>. En caso de no conocer la hora de inicio de los síntomas, la actitud a seguir fue muy diferente: bien se calculó de manera retrospectiva, utilizando diferentes criterios previamente establecidos, o bien se excluía al paciente directamente del estudio. De igual manera, si, como consecuencia de su situación clínica, el paciente no era capaz de responder a las preguntas planteadas durante la entrevista clínica estructurada, estas podían ser respondidas por un familiar directo o dicho paciente era excluido del análisis.

El procedimiento utilizado para la identificación de los posibles factores que pudiesen influir en el TPH difirió de unos trabajos a otros, en función del tamaño de la cohorte analizada. Aquellos en los que la muestra era más elevada, se consultaban retrospectivamente registros hospitalarios específicos, sin la participación directa del afectado<sup>15,22,23</sup>. En cambio, en los de menor tamaño, se llevó a cabo una entrevista estructurada al paciente o familiares, especificándose en algunos casos que debía realizarse antes de las 48-72 horas tras el ingreso del paciente en el hospital<sup>9-11,25</sup>. En ambas situaciones, no fue habitual la utilización de cuestionarios validados para la recogida de los datos.

No hubo consenso en la forma de establecer la hora de inicio de los síntomas, especialmente en el ictus del despertar, dato de vital importancia para determinar la elegibilidad del paciente ante las diferentes opciones terapéuticas. Esta variabilidad quedó patente al analizar las diferentes definiciones dadas: momento en el que el pa-

ciente fue visto asintomático por última vez, momento en el que el paciente o el testigo notaban los síntomas por primera vez, momento en el que el paciente era encontrado por un testigo, momento en el que el paciente o el testigo solicitaban ayuda por primera vez, momento en el que el paciente se despertaba, punto intermedio entre el momento en el que el paciente se acostaba y se despertaba, si bien, estas 2 últimas eran específicas para los ictus del despertar<sup>13,16,24,26-29</sup>. En algunos estudios, los casos en los que no se pudo determinar la hora de inicio de los síntomas, incluidos los ictus del despertar, fueron excluidos alegando que la demora considerada podía ser mayor a la real<sup>36,38,82,94,97,104</sup>.

En la evaluación de la calidad metodológica de los estudios la mayoría de ellos obtuvo puntuaciones medias-bajas, y se alcanzaron niveles más elevados en 11 trabajos. En el análisis del riesgo de sesgo, la calidad de los resultados obtenidos también fue media-baja debido al propio diseño de los estudios incluidos (observacionales) y a la elevada heterogeneidad (Figura 2).

### Resultados de los estudios

En todos los trabajos, el TPH fue definido como el intervalo de tiempo que transcurría entre el inicio de los síntomas y la llegada del paciente al hospital. En los 48 trabajos que informaron del TPH obtenido, la mediana osciló entre los 71 [rango intercuartil (RIC): 35-126] minutos<sup>30</sup> y las 15 [RIC: 3-51] horas<sup>26</sup>. No se observó la existencia de un criterio unánime a la hora de dicotomizar y analizar el TPH, y los límites máximos considerados oscilaron entre los 60 minutos y las 6 horas<sup>10,19,25-27,31-37</sup>. Además, algunos estudios únicamente incluyeron en su análisis los casos atendidos en las primeras 36-48 horas tras el inicio de los síntomas, de forma que evitaban de esta manera retrasos prolongados<sup>10,21,23,38</sup>.

Los factores relacionados con un mayor o menor TPH variaron en función de los estudios, y se agruparon en 5 dominios o categorías principales: sociodemográficos (sexo, edad, estado civil, nivel educativo, raza, situación laboral, nivel de ingresos, convivencia), clínicos (antecedentes personales de factores de riesgo cardiovasculares, síntomas iniciales del ictus, modo de inicio y evolución de los síntomas, tipo y gravedad del ictus, estado funcional previo, ictus del despertar), contextuales (ámbito y lugar del inicio de los síntomas, día y hora del inicio de los síntomas, presencia de testigos, modo

**Tabla 2.** Factores asociados con un mayor o menor tiempo prehospitalario en el ictus

Menor tiempo prehospitalario*	Mayor tiempo prehospitalario*
<b>Factores sociodemográficos</b>	
– Mayor edad [5] <sup>20,21,41,45,52-54</sup>	– Sexo femenino [6] <sup>9,10,22,25,48,49</sup>
– Menor edad [3] <sup>12,43,44</sup>	– Mayor edad [4] <sup>22,49-51</sup>
– Estudios medios/superiores [6] <sup>19-21,44-46</sup>	– Menor edad [7] <sup>30,39-42</sup>
– Vivir acompañado [5] <sup>13,16,19,44,47</sup>	– Raza afro-americana [7] <sup>16,22,55-59</sup>
	– Vivir solo [5] <sup>45,51,60-62</sup>
<b>Factores clínicos</b>	
– AP: fibrilación auricular [11] <sup>22,23,26,38,44,45,49,63-66</sup>	– AP: diabetes mellitus [10] <sup>21-23,26,34,49,63,74,88,89</sup>
– AP: enfermedad cardiovascular [8] <sup>21,22,25,26,43,46,49,56</sup>	– AP: Ictus/accidente isquémico transitorio [3] <sup>12,22,27</sup>
– AP: Ictus/accidente isquémico transitorio [6] <sup>25,40,43,49,67,68</sup>	– AP: Consumo de alcohol [4] <sup>25,26,43,80</sup>
– Síntomas motores-debilidad [5] <sup>21,46,61,68,69</sup>	– Evolución de los síntomas: empeoramiento [3] <sup>65,73,79</sup>
– Síntomas sensitivos [3] <sup>45,61,70</sup>	– Ictus del despertar [5] <sup>30,55,61,89,90</sup>
– Alteración del habla/lenguaje [10] <sup>11,14,17,25,34,61,68,70-72</sup>	– Gravedad del ictus: baja/moderada [5] <sup>23,59,61,91,92</sup>
– Disminución del nivel de conciencia [10] <sup>21,23,24,26,27,39,44,68,73,74</sup>	
– Estado funcional previo: independiente [3] <sup>17,44,61</sup>	
– Gravedad del ictus: elevada [22] <sup>13,16,20,22,25,27,29,45,54,56,62,66,67,75-84</sup>	
– Ictus hemorrágico [6] <sup>17,26,37,44,54,85</sup>	
– Accidente isquémico transitorio [4] <sup>17,25,86,57</sup>	
<b>Factores contextuales</b>	
– Medio de transporte al hospital: ambulancia/SEM [44] <sup>10,13-15,17,19,21-23,25,26,29,34,37,45, 47-49,51,52,55,56,59,61-63,66,68,73,75,77,79,82-84,93-102</sup>	– Medio de transporte al hospital: privado [8] <sup>10,13,19,28,42,50,65,104,105</sup>
– Inicio diurno de los síntomas [4] <sup>11,49,66,80</sup>	– Inicio de los síntomas en domicilio [4] <sup>12,26,65,89</sup>
– Inicio nocturno de los síntomas [3] <sup>21,53,73</sup>	– Derivación desde otros centros sanitarios [11] <sup>26,35,37,50,65,73, 74,79,106-108</sup>
– Activación del código ictus extrahospitalario [4] <sup>11,25,82,103</sup>	– Inicio nocturno de los síntomas [8] <sup>16,24,37,70,74,80,100,104</sup>
– Menor distancia al centro hospitalario [4] <sup>12,14,46,71</sup>	– Día de la semana no laborable [3] <sup>11,25,34</sup>
	– Mayor distancia al centro hospitalario [4] <sup>25,28,89,109</sup>
	– Ámbito rural [5] <sup>21,25,90,110,111</sup>
<b>Factores conductuales</b>	
– Paciente asume la respuesta propuesta por testigo [3] <sup>9,10,94</sup>	– Paciente asume el control de la situación [3] <sup>9,72,114</sup>
– Primer contacto médico: acudir directamente al hospital [8] <sup>12,46,71,76,101,109,112,113</sup>	– Primer contacto médico: llamar o visitar al médico de atención primaria [8] <sup>26,28,35,48,51,62,90,116</sup>
– Primer contacto médico: llamar al SEM [11] <sup>9,11,12,25,72,86,94, 99,100,114,115</sup>	
<b>Factores cognitivos</b>	
– Reconocimiento de los síntomas como ictus [12] <sup>9,11,12,38,45, 51,74,79,86,87,95,114</sup>	– No reconocimiento de los síntomas iniciales como ictus [4] <sup>24,62,89,109</sup>
– Percepción de la situación como urgente [7] <sup>10,12,34,45,69,87,94</sup>	– Percepción de la situación como no preocupante [3] <sup>45,89,90</sup>
– Conocer el tratamiento del ictus [3] <sup>11,51,79</sup>	

\*En la tabla se muestran los factores asociados significativamente ( $p < 0,05$ ) con un mayor o menor tiempo prehospitalario en 3 o más estudios. El primer número entre [ ] indica el número de estudios que analizan cada factor, seguido de las referencias bibliográficas. AP: antecedentes personales; SEM: servicio de emergencias médicas.

de transporte al hospital, activación de código ictus prehospitalario, derivación desde otros centros sanitarios, distancia al hospital de referencia), conductuales (persona que asume control de la situación, primer contacto médico) y cognitivos (reconocimiento de los síntomas iniciales del ictus, percepción de la situación como urgente o preocupante, conocimiento previo de los síntomas del ictus y de la existencia de tratamiento) (Tabla 2).

## Discusión

Los resultados de esta revisión señalan que sobre el TPH ejercen su influencia factores de tipo sociodemográfico, clínico, contextual, conductual y cognitivo. La mayoría de ellos están interrelacionados entre sí. Activar el SEM como primer contacto médico o como medio de transporte para acudir al hospital, una mayor gravedad del ictus o el reconocimiento inicial de los síntomas se asocia con una menor TPH en un elevado número de estudios. Por otro lado, tener antecedentes de diabetes mellitus o ser derivado desde otro centro sanitario se relaciona con un mayor retraso en recibir asistencia sanitaria especializada.

La heterogeneidad observada en los resultados obtenidos puede achacarse a la gran variabilidad existente en las metodologías aplicadas en los diferentes estudios, lo que dificulta su comparabilidad y limita su validez externa.

La mayoría de estudios realizados sobre el TPH en el ictus se han centrado en la identificación y análisis de factores sociodemográficos, clínicos y contextuales, obteniéndose en algunos casos resultados contradictorios e inconclusos. Pero el TPH también puede verse influenciado por factores de tipo cognitivo o conductual, que dependen del paciente y que apenas han sido estudiados. Para valorar la magnitud de asociación entre el TPH y los distintos factores analizados, en todos los estudios se calculó la *odds ratio* (OR).

### Factores sociodemográficos

Ser joven se asocia con la llegada temprana (OR entre 1,14 y 1,48)<sup>12,43,44</sup> y tardía al hospital (OR entre 1,26 y 4,31)<sup>30,39-42</sup>, situación similar a la observada en personas de mayor edad (OR entre 1,01 y 2,43 y OR entre 1,06 y 1,75 respectivamente)<sup>20-22,41,45,49-54</sup>. Esta variabilidad en la direccionalidad de la significación estadística puede atribuirse a la heterogeneidad de los criterios

utilizados en el análisis del efecto de la edad en los diferentes estudios. Curiosamente, los resultados obtenidos por Teuschl *et al.*<sup>117</sup> en una revisión sistemática establecen que el conocimiento del ictus varía en forma de U invertida con la edad, siendo más bajo en las personas jóvenes (18-25 años) y en las más ancianas ( $\geq 80$  años).

Las mujeres tienden a esperar más tiempo que los varones en dar respuesta a los síntomas iniciales (OR entre 1,03 y 5,78)<sup>9,10,22,25,49</sup>. Las posibles explicaciones de este hecho son la presentación atípica de algún síntoma o su mayor edad y peor estado funcional en el momento de padecer el ictus, lo que se relaciona con un mayor porcentaje de mujeres que viven solas, con mayores dificultades en el acceso a los servicios sanitarios.

Al analizar el nivel educativo, los resultados obtenidos son más homogéneos, observándose mayor probabilidad de ser atendido en las primeras horas si se tiene estudios medios/superiores (OR entre 1,08 y 5,14)<sup>19-21,44-46</sup>. La mayoría de trabajos que han valorado este aspecto se han realizado en áreas urbanas, donde la accesibilidad a los servicios sanitarios es mayor y los pacientes tienen un nivel de estudios más elevado y uniforme, lo que les permite identificar los síntomas del ictus y reconocer su gravedad.

Los pacientes afroamericanos responden con mayor demora a los síntomas iniciales, lo cual puede relacionarse con el hecho de que un número importante de estudios se han realizado en EE.UU., donde el acceso a los servicios de salud para determinadas clases sociales se encuentra más limitado (OR entre 1,10 y 2,76)<sup>16,22,55-59</sup>.

El hecho de no vivir acompañado (OR entre 1,36 y 2,50)<sup>45,51,60-62</sup>, que se asocia con una mayor probabilidad de encontrarse solo en el momento de inicio de los síntomas<sup>72-111</sup>, se relaciona con un mayor TPH, lo que, *a priori*, supone una mayor dificultad en el acceso a los servicios sanitarios, ya que el propio ictus puede producir déficits neurológicos que reducen la capacidad del paciente para reconocer los síntomas o para solicitar ayuda, independientemente de su nivel de conocimientos previos<sup>8</sup>. En este sentido, destaca el estudio realizado por Hagiwara *et al.*<sup>37</sup> en el que se observa que las personas que viven solas o las que conviven con 2 o más personas mayores de 65 años son más propensas a ser evaluadas de manera tardía en el hospital.

### Factores clínicos

La fibrilación auricular (OR entre 1,21 y 4,30)<sup>22,23,26,38,44,49</sup> y las enfermedades cardiovasculares (OR entre 1,08 y 3,84)<sup>21,22,25,26,43,46</sup> son los factores de riesgo que, con mayor frecuencia, se relacionan con una atención sanitaria precoz. Ello puede deberse a que el paciente tiene mayor conciencia de los riesgos asociados a su patología, a una atribución de los síntomas a un problema cardíaco o a una mayor gravedad o extensión del ictus<sup>13,38,45,50</sup>. Padecer diabetes mellitus se asocia con una mayor demora en la llegada al hospital (OR entre 1,25 y

4,35)<sup>23,26,34,74,88,89</sup>, lo cual puede relacionarse con que el paciente o testigo realicen una interpretación errónea de los síntomas iniciales, confundiendo los de una hipoglucemia<sup>74</sup>. Tener antecedentes personales de ictus/AIT se relaciona con una llegada temprana (OR entre 1,16 y 1,39)<sup>12,22,27</sup> y tardía (OR entre 1,03 y 5,10)<sup>25,40,43,49,67,68</sup> al hospital. Una mayor familiaridad con los síntomas iniciales de la enfermedad, el contacto previo con los servicios sanitarios o un mayor temor a que se repita de nuevo el episodio pueden sensibilizar al paciente respecto a la toma de decisiones inmediata ante situaciones similares. Sin embargo, en otras ocasiones, el paciente puede malinterpretar los síntomas iniciales y confundirlos con los de otra enfermedad o no darles la suficiente importancia por ausencia de secuelas graves derivadas del episodio ictal previo, lo cual incrementa el TPH. Por ello, la estancia en el hospital debe constituir una oportunidad para el aprendizaje no teórico de la actitud a seguir por el paciente o familia en caso de una eventual recurrencia<sup>34,66</sup>.

Favorecen la llegada precoz al hospital la presencia súbita de afectación motora (OR entre 1,30 y 5,55)<sup>21,46,61,68,69</sup>, afasia (OR entre 1,10 y 4,87)<sup>11,14,25,34,61,68</sup> o alteración del nivel de conciencia (OR entre 1,20 y 5,56)<sup>24,26,27,39,44,68</sup>. Ante estos síntomas, indicativos de un déficit neurológico mayor, el paciente o el testigo pueden tener una sensación subjetiva de mayor gravedad y solicitan asistencia sanitaria de manera inmediata. En este sentido, puede ser necesario el desarrollo de campañas de sensibilización, mantenidas en el tiempo o repetidas de manera periódica, dirigidas especialmente a población en riesgo, en las que se incida en el reconocimiento de los síntomas y su asociación con la enfermedad, su potencial gravedad y la necesidad de pedir ayuda de manera inmediata, debiendo evaluar su efectividad a medio-largo plazo<sup>118,119</sup>.

Los pacientes con ictus más graves, objetivados mediante el empleo de escalas validadas, suelen presentar sintomatología más debilitante, que aumenta la percepción de urgencia del cuadro<sup>10,12,34,69</sup>, lo que favorece la petición de ayuda inmediata y la activación del SEM<sup>11,12,25,121</sup>, y reduce el TPH (OR entre 1,04 y 9,17)<sup>16,20,25,27,62,67,83</sup>. En esta línea, los ictus hemorrágicos acuden con mayor celeridad al hospital, debido a las características de presentación del cuadro y a su mayor compromiso clínico, lo que se relaciona con un aumento de su gravedad y una percepción subjetiva de mayor gravedad (OR entre 1,25 y 2,56)<sup>17,26,37,44,54</sup>.

El ictus cuya sintomatología se advierte cuando el paciente despierta se encuentra fuertemente asociado con una mayor demora en acudir al hospital (OR entre 3,22 y 36,58)<sup>30,55,61,89,90</sup>. Esta asociación resulta evidente al no poderse precisar con exactitud la hora de inicio de los síntomas, y se considera en la mayoría de los estudios como el momento en el que el paciente fue visto asintomático por última vez.

### Factores contextuales

El impacto del inicio nocturno de los síntomas sobre el TPH ha sido ampliamente estudiado, y se han obteni-

do resultados contradictorios. En algunos casos, se le atribuye un papel favorecedor de la asistencia sanitaria precoz, debido a una mayor percepción de urgencia o a una mayor probabilidad de avisar al SEM (OR entre 2,22 y 2,70)<sup>21,61,73</sup>. En otros, puede retrasar la llegada al hospital por la no presencia de testigos o por la mayor dificultad para reconocer los síntomas iniciales (OR entre 1,22 y 10,50)<sup>16,24,70,100,104,122</sup>.

La ocurrencia del ictus en el medio rural se ha establecido como una de las posibles razones de acudir con retraso al hospital (OR entre 1,14 y 5,00)<sup>21,25,90,110,123</sup>, lo cual se relaciona con la mayor edad del paciente, el vivir solo, un menor nivel de estudios o ingresos y la peor accesibilidad y mayor distancia a los servicios sanitarios<sup>25,69,109</sup>. La adecuada distribución geográfica de los centros destinados a la atención urgente al ictus debería ser una medida a implementar si se quiere mejorar su asistencia<sup>119</sup>.

La derivación del paciente desde un centro sanitario no especializado en la atención al ictus aumenta la demora en ser atendido en un hospital de referencia (OR entre 1,43 y 16,79)<sup>26,65,73,79,106</sup>. Esta situación pone de manifiesto la incapacidad del paciente de reconocer los síntomas iniciales del ictus y acudir a un centro sanitario útil para su situación clínica<sup>24,62,89,109</sup>, así como la distribución geográfica no homogénea de dichos centros<sup>25,28,89,119</sup>.

El TPH puede verse influido por el medio de transporte a través del cual el paciente acude al hospital, y aumenta en el caso de que se utilicen medios privados (OR entre 1,09 y 5,00)<sup>13,19,65,104</sup> o disminuye si se utiliza el SEM (OR entre 1,66 y 47,02)<sup>14,15,25,26,97,121</sup>. En este sentido, varios estudios afirman que este factor actúa como confusor, ya que lo que verdaderamente influye en el TPH no es el medio de transporte utilizado, sino el contacto previo inicial con el SEM, que permite el posterior traslado del paciente en una ambulancia medicalizada<sup>45,87,94</sup>.

La activación prehospitalaria de sistemas de prenotificación como el código ictus es más frecuente en los casos en los que se contacta con el SEM. No solo permite dotar de mayor urgencia al transporte y reducir el TPH (OR entre 1,94 y 8,18), sino que evita el traslado a centros sanitarios no capacitados para realizar terapias de reperfusión, y permite iniciar una serie de mecanismos que optimizan los tiempos de tratamiento en el destino<sup>11,25,82,103,126</sup>.

### Factores conductuales

Uno de los factores que se relaciona con un mayor retraso prehospitalario es contactar con el médico de atención primaria (MAP) (OR entre 1,15 y 7,58)<sup>26,51,62,90,116</sup>. Esta situación refleja que el paciente puede malinterpretar los síntomas iniciales del ictus, no ser consciente de la gravedad del cuadro o no saber cómo actuar correctamente ante un posible caso. Sin embargo, reduce el TPH acudir directamente a un hospital de referencia (OR entre 2,56 y 13,31)<sup>12,46,76,109,112</sup> o llamar al SEM (OR entre 2,20 y

15,90)<sup>11,12,25,100,114,121</sup>. Ambas acciones son consideradas como respuestas adaptativas del paciente a la gravedad objetiva o subjetiva del cuadro clínico que presenta<sup>21</sup>. Además, el contactar directamente con el SEM puede disminuir el tiempo intrahospitalario al ir adelantando las posibles actuaciones posteriores<sup>124</sup>. Sin embargo, en la práctica, a pesar de que la mayoría de pacientes afirman que llamarían al SEM, hasta en el 80% de los casos el primer contacto es con el MAP<sup>125</sup>. Por ello, es esencial que los programas educativos enfatizen aún más la necesidad de contactar inmediatamente con el SEM tras el inicio de los síntomas<sup>117</sup>.

### Factores cognitivos

Identificar los síntomas iniciales como característicos de un ictus reduce el TPH (OR entre 1,13 y 4,57)<sup>9,11,12,38,74,86</sup>, y favorece la puesta en funcionamiento del resto de eslabones de la cadena de supervivencia, situación que se produce únicamente entre el 21 y 40% de los casos<sup>9,38,79,95,114</sup>. Este bajo porcentaje puede deberse a que los síntomas iniciales no se corresponden con la información previa recibida por el paciente al respecto<sup>127</sup>. Además, en muchas ocasiones, la decisión de pedir ayuda va a depender de que el paciente sepa que el ictus es una enfermedad grave y potencialmente tratable, y no solamente del reconocimiento de los síntomas iniciales<sup>128</sup>.

Teniendo en cuenta el amplio margen de mejora en la atención inicial al ictus, se deberían impulsar nuevas estrategias de concienciación y sensibilización pública que permitan maximizar las tasas de fibrinólisis y trombolitoma. Estas estrategias deberían repetirse de manera periódica o mantenerse en el tiempo para consolidar su efecto. Debe elegir a los destinatarios más idóneos en cada caso e incidir sobre los factores que mayor influencia ejercen sobre el TPH, especialmente sobre los de tipo conductual y cognitivo.

### Limitaciones y conclusiones

Como limitaciones más evidentes de este estudio derivadas de la metodología propia de las revisiones sistemáticas, se encuentran el sesgo de publicación y el sesgo de selección en la elección de las bases de datos y de la estrategia de búsqueda utilizada, así como en la exclusión de trabajos publicados en lenguas diferentes a las indicadas. Estos sesgos se intentaron minimizar mediante la participación de al menos 2 investigadores en el proceso de búsqueda y selección en las 6 bases de datos más importantes en Ciencias de la Salud y el empleo de una estrategia de búsqueda poco restrictiva. No fue posible la realización de metanálisis, debido a la no homogeneidad de las metodologías empleadas en los diferentes trabajos y a la escasez de publicaciones con un nivel de calidad elevado.

Por todo lo anterior, se puede concluir que el TPH depende de factores inherentes al propio paciente y del entorno en el que se encuentra, por lo que en este contexto es donde se hace necesario el desarrollo de

nuevas estrategias educativas y de concienciación que incidan específicamente sobre dichos factores, en especial sobre la importancia de reconocer los síntomas iniciales del ictus y del aviso inmediato al SEM, con una reevaluación periódica que permita determinar su efectividad e impacto.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

**Financiación:** Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**

## Bibliografía

- Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017;12:13-32.
- Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:439-58.
- Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4,5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010;9:866-74.
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutiérrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with shortening by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-18.
- Ragoschke-Schumm A, Walter S, Haass A, Balucani C, Lesmeister M, Nasreldein A, et al. Translation of the "time is brain" concept into clinical practice: focus on prehospital stroke management. *Int J Stroke*. 2014;9:333-40.
- Hoffmeister L, Lavados PM, Mar J, Comas M, Arrospe A, Castells X. Minimum intravenous thrombolysis utilization rates in acute ischemic stroke to achieve population effects on disability: A discrete-event simulation model. *J Neurosci*. 2016;36:59-64.
- Aguilar-de-Sousa D, Von-Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofré M, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J*. 2019;4:13-8.
- Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing*. 2004;33:116-21.
- Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D. Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke*. 2006;37:1248-53.
- Barr J, McKinley S, O'Brien E, Herkes G. Patient recognition of and response to symptoms of TIA or stroke. *Neuroepidemiology*. 2006;26:168-75.
- Soto-Cámara R, González-Santos J, González-Bernal J, Martín-Santidrián A, Cubo E, Trejo-Gabriel-Galán JM. Factors associated with shortening of prehospital delay among patients with acute ischemic stroke. *J Clin Med*. 2019;8:1712.
- Zhou Y, Yang T, Gong Y, Li W, Chen Y, Li J, et al. Pre-hospital delay after acute ischemic stroke in central urban China: prevalence and risk factors. *Mol Neurobiol*. 2017;54:3007-16.
- Faiz KW, Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Prehospital delay in acute stroke and TIA. *Emerg Med J*. 2013;30:669-74.
- Molly J, Palmer P, Faile E, Broce M. Factors causing patients to delay seeking treatment after suffering a stroke. *WV Med J*. 2005;101:12-5.
- Gu HQ, Rao ZZ, Yang X, Wang CJ, Zhao XQ, Wang YL, et al. Use of Emergency Medical Services and timely treatment among ischemic stroke: Findings from the China Stroke Center Alliance. *Stroke*. 2019;50:1013-6.
- Addo J, Ayis S, Leon J, Rudd AG, McKeivitt C, Wolfe CDA. Delay in presentation after an acute stroke in a multiethnic population in South London: the South London Stroke Register. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e001685.
- Gargano JW, Wehner S, Reeves MJ. Presenting symptoms and onset-to-arrival time in patients with acute stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20:494-502.
- Howard VJ, Lackland DT, Lichtman JH, McClure LA, Howard G, Wagner L, et al. Care seeking after stroke symptoms. *Ann Neurol*. 2008;63:466-72.
- Iosif C, Papanthanasios M, Staboulis E, Gouliamos A. Social factors influencing hospital arrival time in acute ischemic stroke patients. *Neuroradiology*. 2012;54:361-7.
- Nowacki P, Nowik M, Bajer-Czajkowska A, Porębska A, Zywica A, Noco D, et al. Patients' and bystanders' awareness of stroke and pre-hospital delay after stroke onset: Perspectives for thrombolysis in West Pomerania Province, Poland. *Eur Neurol*. 2007;58:159-65.
- Park HA, Ahn KO, Shin S Do, Cha WC, Ro YS. The effect of emergency medical service use and inter-hospital transfer on prehospital delay among ischemic stroke patients: A multicenter observational study. *J Korean Med Sci*. 2016;31:139-46.
- Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM, et al. The "golden hour" and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in over 30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*. 2010;41:1431-9.
- Hsieh M-J, Tang S-C, Chiang W-C, Huang K-Y, Chang AM, Ko PC-I, et al. Utilization of emergency medical service increases chance of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke. *J Formos Med Assoc*. 2014;113:813-9.
- Jiang B, Ru X, Sun H, Liu H, Sun D, Liu Y, et al. Pre-hospital delay and its associated factors in first-ever stroke registered in communities from three cities in China. *Sci Rep*. 2016;6:1-11.
- García Ruiz R, Silva Fernández J, García Ruiz RM, Recio Bermejo M, Arias Arias A, del Saz Saucedo P, et al. Response to symptoms and prehospital delay in stroke patients. Is it time to reconsider stroke awareness campaigns? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:1-8.
- Jin H, Zhu S, Wei JW, Wang J, Liu M, Wu Y, et al. Factors associated with prehospital delays in the presentation of acute stroke in urban China. *Stroke*. 2012;43:362-70.
- Fang J, Yan W, Jiang GX, Li W, Cheng Q. Time interval between stroke onset and hospital arrival in acute ischemic stroke patients in Shanghai, China. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:85-8.
- Kozera GM, Chwojnicki K, Gójska-Grymajlo A, Gasecki D, Schminke U, Nyka WM, et al. Pre-hospital delays and intravenous thrombolysis in urban and rural areas. *Acta Neurol Scand*. 2012;126:171-7.
- Maestroni A, Mandelli C, Manganaro D, Zecca B, Rossi P, Monzani V, et al. Factors influencing delay in presentation for acute stroke in an emergency department in Milan, Italy. *Emerg Med J*. 2008;25:340-5.
- Chen C-H, Huang P, Yang Y-H, Liu C-K, Lin T-J, Lin R-T. Pre-hospital and in-hospital delays after onset of acute ischemic stroke - A hospital-based study in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2007;23:552-8.
- Ito H, Kano O, Ikeda K. Different Variables Between Patients with Left and Right Hemispheric Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17:35-8.
- Yin X, Yang T, Gong Y, Zhou Y, Li W, Song X, et al. Determinants of emergency medical services utilization among acute ischemic stroke patients in Hubei Province in China. *Stroke*. 2016;47:891-4.
- Faiz KW, Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Factors related to decision delay in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:534-9.
- Palomerias E, Fossas P, Quintana M, Monteis R, Sebastián M, Fábregas C, et al. Emergency perception and other variables associated with extra-hospital delay in stroke patients in the Maresme region (Spain). *Eur J Neurol*. 2008;15:329-35.
- Siddiqui M, Siddiqui SR, Zafar A, Khan FS. Factors delaying hospital arrival of patients with acute stroke. *J Pak Med Assoc*. 2008;58:178-82.
- Abilleira S, Lucente G, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Gallofré M. Patient-related features associated with a delay in seeking care after stroke. *Eur J Neurol*. 2011;18:850-6.
- Hagiwara Y, Imai T, Yamada K, Sakurai K, Atsumi C, Tsuruoka A, et al. Impact of life and family background on delayed presentation to hospital in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:625-9.
- Koksal EK, Gazioglu S, Boz C, Can G, Alioglu Z. Factors associated with early hospital arrival in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci*. 2014;35:1567-72.
- Chow KM, Szeto CC, Hui ACF, Leung CSF, Wong KS. Influence of emergency room fee on acute stroke presentation in a public hospital in Hong Kong. *Neuroepidemiology*. 2004;23:123-8.
- Silvestrelli G, Parnetti L, Paciaroni M, Caso V, Corea F, Vitali R, et al. Early admission to stroke unit influences clinical outcome. *Eur J Neurol*. 2006;13:250-5.
- Silvestrelli G, Parnetti L, Tambasco N, Corea F, Capocchi G, Paciaroni M, et al. Characteristics of delayed admission to stroke unit. *Clin Exp Hypertens*. 2006;28:405-11.
- Bhaskar S, Thomas P, Cheng Q, Clement N, McDougall A, Hodgkinson S, et al. Trends in acute stroke presentations to an

- emergency department: Implications for specific communities in accessing acute stroke care services. *Postgr Med J*. 2019;95:258-64.
- 43 León-Jiménez C, Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Vega-Arroyo M, Arauz A, Murillo-Bonilla LM, et al. Tiempo de llegada hospitalaria y pronóstico funcional después de un infarto cerebral: Resultados del estudio PREMIER. *Neurologia*. 2014;29:200-9.
  - 44 Eriksson M, Glader EL, Norrving B, Stegmayr B, Asplund K. Acute stroke alert activation, emergency service use, and reperfusion therapy in Sweden. *Brain Behav*. 2017;7:e00654.
  - 45 Rosnagel K, Jungehülsing GJ, Nolte CH, Müller-Nordhorn J, Roll S, Wegscheider K, et al. Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. *Ann Emerg Med*. 2004;44:476-83.
  - 46 Ashraf VV, Maneesh M, Praveenkumar R, Saifudheen K, Girija AS. Factors delaying hospital arrival of patients with acute stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18:162-6.
  - 47 Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P. Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke*. 2002;33:153-9.
  - 48 Menon SC, Pandey DK, Morgenstern LB. Critical factors determining access to acute stroke care. *Neurology*. 1998;51:427-32.
  - 49 Tong D, Reeves MJ, Hernandez AF, Zhao X, Olson DWM, Fonarow GC, et al. Times from symptom onset to hospital arrival in the get with the guidelines-stroke program 2002 to 2009: Temporal trends and implications. *Stroke*. 2012;43:1912-7.
  - 50 Kim HJ, Ahn JH, Kim SH, Hong ES. Factors associated with prehospital delay for acute stroke in Ulsan, Korea. *Emerg Med J*. 2011;41:59-63.
  - 51 Yanagida T, Fujimoto S, Inoue T, Suzuki S. Causes of prehospital delay in stroke patients in an urban aging society. *J Clin Gerontol Geriatr*. 2014;5:77-81.
  - 52 Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology (S.T.R.O.K.E.). *Stroke*. 2001;32:63-9.
  - 53 Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL. Eventos prehospitalarios y mortalidad intrahospitalaria después de enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Mex Neuroci*. 2007;8:41-8.
  - 54 Meurer WJ, Levine DA, Kerber KA, Zahuranec DB, Burke J, Baek J, et al. Neighborhood influences on Emergency Medical Services use for acute stroke: A population-based cross-sectional study. *Ann Emerg Med*. 2016;67:341-8.e4.
  - 55 Morris DL, Rosamond W, Madden K, Schultz C, Hamilton S. Prehospital and emergency department delays after acute stroke: the Genentech Stroke Presentation Survey. *Stroke*. 2000;31:2585-90.
  - 56 Lichtman JH, Watanabe E, Allen NB, Jones SB, Dostal J, Goldstein LB. Hospital arrival time and intravenous t-pa use in us academic medical centers, 2001-2004. *Stroke*. 2009;40:3845-50.
  - 57 Ellis C, Knapp R, Gilbert G, Egede L. Factors associated with delays in seeking treatment for stroke care in veterans. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;22:136-41.
  - 58 Siegler JE, Boehme AK, Albright KC, Martin-Schild S. Ethnic Disparities trump other risk factors in determining delay to emergency department arrival in acute ischemic stroke. *Ethn Dis*. 2013;23:29-34.
  - 59 Springer MV, Labovitz DL, Hochheiser EC. Race-ethnic disparities in hospital arrival time after ischemic stroke. *Ethn Dis*. 2017;27:125-32.
  - 60 Reeves MJ, Prager M, Fang J, Stampelcoski M, Kapral MK. Impact of living alone on the care and outcomes of patients with acute stroke. *Stroke*. 2014;45:3083-5.
  - 61 Madsen TE, Sucharew H, Katz B, Alwell KA, Moomaw CJ, Kissela BM, et al. Gender and time to arrival among ischemic stroke patients in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:504-10.
  - 62 Fladt J, Meier N, Thilemann S, Polymeris A, Traenka C, Seiffge DJ, et al. Reasons for prehospital delay in acute ischemic stroke. *J Am Med Assoc*. 2019;8:e013101.
  - 63 Sommer P, Seyfang L, Posekany A, Ferrari J, Lang W, Fertl E, et al. Prehospital and intra-hospital time delays in posterior circulation stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *J Neurol*. 2017;264:131-8.
  - 64 Kawano-Castillo J, Chuquilin-Arista M, Tipismana-Barbaran M, Vizcarra-Escobar D. Factors associated with delayed hospital treatment for patients with acute cerebrovascular disease. *Rev Neurol*. 2007;44:264-8.
  - 65 Hong ES, Kim SH, Kim WY, Ahn R, Hong JS. Factors associated with prehospital delay in acute stroke. *Emerg Med J*. 2011;28:790-3.
  - 66 Song D, Tanaka E, Lee K, Sato S, Koga M, Kim YD, et al. Factors associated with early hospital arrival in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke*. 2015;17:159-67.
  - 67 Bohannon RW, Silverman IE, Ahlquist M. Time to emergency department arrival and its determinants in patients with acute ischemic stroke. *Conn Med*. 2003;67:145-8.
  - 68 Kimura K, Kazui S, Kazuo M, Yamaguchi T. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan: A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis*. 2004;47:47-56.
  - 69 Sim J, Shin C-N, An K, Todd M. Factors associated with the hospital arrival time in patients with ischemic stroke in Korea. *J Cardiovasc Nurs*. 2016;31:10-6.
  - 70 Korkmaz T, Ersoy G, Kutluk K, Erbil B, Karbek Akarca F, Sönmez N, et al. An evaluation of pre-admission factors affecting the admission time of patients with stroke symptoms. *Turk J Emerg Med*. 2010;10:106-11.
  - 71 Pandian JD, Kalra G, Jaison A, Deepak SS, Shamsher S, Padala S, et al. Factors delaying admission to a hospital-based stroke unit in India. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006;15:81-7.
  - 72 Eissa A, Krass I, Levi C, Sturm J, Ibrahim R, Bajorek B. Understanding the reasons behind the low utilisation of thrombolysis in stroke. *Australas Med J*. 2013;6:152-63.
  - 73 Inatomi Y, Yonehara T, Hashimoto Y, Hirano T, Uchino M. Pre-hospital delay in the use of intravenous rt-PA for acute ischemic stroke in Japan. *J Neurol Sci*. 2008;270:127-32.
  - 74 Iguchi Y, Wada K, Shibasaki K, Inoue T, Ueno Y, Yamashita S, et al. First impression at stroke onset plays an important role in early hospital arrival. *Intern Med*. 2006;45:447-51.
  - 75 Yoneda Y, Mori E, Uehara T, Yamada O, Tabuchi M. Referral and care for acute ischemic stroke in a Japanese tertiary emergency hospital. *Eur J Neurol*. 2001;8:483-8.
  - 76 Conde-Sendín MÁ, Aladro Y, Amela-Peris R. Análisis de la demora prehospitalaria en la asistencia al ictus. *Rev Neurol*. 2005;41:321-6.
  - 77 Turan TN, Hertzberg V, Weiss P, McClellan W, Presley R, Krompf K, et al. Clinical characteristics of patients with early hospital arrival after stroke symptom onset. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14:272-7.
  - 78 Kaneko C, Goto A, Watanabe K, Yasumura S. Time to presenting to hospital and associated factors in stroke patients: A hospital-based study in Japan. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:1-7.
  - 79 Kim YS, Park SS, Bae HJ, Cho AH, Cho YJ, Han MK, et al. Stroke awareness decreases prehospital delay after acute ischemic stroke in Korea. *BMC Neurol*. 2011;11:1-8.
  - 80 Turin TC, Kita Y, Rumana N, Takashima N, Ichikawa M, Sugihara H, et al. The time interval window between stroke onset and hospitalization and its related factors. *Neuroepidemiology*. 2009;33:240-6.
  - 81 Panício MI, Mateus L, Ricarte IF, Figueiredo MM de, Fukuda TG, Seixas JC, et al. The influence of patient's knowledge about stroke in Brazil: a cross sectional study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72:938-41.
  - 82 Vidale S, Beghi E, Gerardi F, De Piazza C, Proserpio S, Arnaboldi M, et al. Time to hospital admission and start of treatment in patients with ischemic stroke in northern Italy and predictors of delay. *Eur Neurol*. 2013;70:349-55.
  - 83 Wongwiangjunt S, Komoltri C, Pongvarin N, Nilanont Y. Stroke awareness and factors influencing hospital arrival time: a prospective observational study. *J Med Assoc Thai*. 2015;98:260-4.
  - 84 Djingri Labodi L, Ben Aziz D, Ousseini D, Adja Mariam O, Lassina K, Christian N, et al. Hospitalized patients care pathway for stroke and its determinants in a reference hospital in ouagadougou (Burkina faso). *Blood Hear Circ*. 2018;2:1-6.
  - 85 Moulin T, Tatu L, Crépin-Leblond T, Chavot D, Bergès S, Rumbach T. The Besançon Stroke Registry: an acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur J Neurol*. 1997;38:10-20.
  - 86 Clark JM, Renier SA. A community stroke study: Factors influencing stroke awareness and hospital arrival time. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001;10:274-8.
  - 87 Geffner D, Soriano C, Pérez T, Vilar C, Rodríguez D. Delay in seeking treatment by patients with stroke: Who decides, where they go, and how long it takes. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;114:21-5.
  - 88 Leung LY, Caplan LR. Factors associated with delay in presentation to the hospital for young adults with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42:10-4.
  - 89 Rakchue P, Poonphol S. Factor influencing pre-hospital delay among acute ischemic stroke patients in Rajavithi Hospital. *J Thai Stroke S*. 2019;18:5-13.
  - 90 Arulprakash N, Umaiorubahan M. Causes of delayed arrival with acute ischemic stroke beyond the window period of thrombolysis. *J Fam Med Prim Care*. 2018;7:1248-52.
  - 91 Sundseth A, Faiz KW, Rønning OM, Thommessen B. Factors related to knowledge of stroke symptoms and risk factors in a norwegian stroke population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:1849-55.
  - 92 Lee SJ. Association between prehospital delay status and stroke severity in acute ischemic stroke: Shift-analysis approach. *J Nurs Care*. 2018;7:452.
  - 93 Williams L, Bruno A, Rouch D, Marriott D, Mas D. Stroke patients' knowledge of stroke: influence on time to presentation. *Stroke*. 1997;28:912-5.
  - 94 Rosamond WD, Gorton R, Hinn R, Hohenhaus SM, Morris DL. Rapid response to stroke symptoms: the Delay in Accessing Stroke Healthcare (DASH) study. *Acad Emerg Med*. 1998;5:45-51.

- 95 Sekoranja L, Griesser AC, Wagner G, Njamnshi AK, Temperli P, Herrmann FR, et al. Factors influencing emergency delays in acute stroke management. *Swiss Med Wkly*. 2009;139:393-9.
- 96 Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, Schwamm LH, Xian Y, Zhao X, et al. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment findings from Get with the Guidelines-Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:262-9.
- 97 Olascoaga Arrate A, Freijo Guerrero MM, Fernández Maiztegui C, Azkune Calle I, Silvarino Fernández R, Fernández Rodríguez M, et al. Utilización de transporte sanitario urgente por los pacientes con ictus isquémico e impacto en los tiempos de atención. *Neurología*. 2016;34:80-8.
- 98 Sobral S, Taveira I, Seixas R, Vicente AC, Duarte J, Goes AT, et al. Late hospital arrival for thrombolysis after stroke in southern Portugal: Who is at risk? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:900-5.
- 99 Lim IH, Park HJ, Park HY, Yun KH, Wi DH, Lee YH. Clinical characteristics of elderly acute ischemic stroke patients calling emergency medical services. *Ann Geriatr Med Res*. 2017;21:164-7.
- 100 Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L. A multi-centre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *Br Med J*. 2002;325:17-20.
- 101 Mellon L, Hickey A, Doyle F, Dolan E, Williams D. Can a media campaign change health service use in a population with stroke symptoms? Examination of the first Irish stroke awareness campaign. *Emerg Med J*. 2014;31:536-40.
- 102 Dimitriou P, Tziomalos K, Christou K, Kostaki S, Angelopoulou SM, Papagianni M, et al. Factors associated with delayed presentation at the emergency department in patients with acute ischemic stroke. *Brain Inj*. 2019;33:1257-61.
- 103 Puolakka T, Väyrynen T, Erkkilä EP, Kuisma M. Fire engine support and on-scene time in prehospital stroke care - A prospective observational study. *Prehosp Disaster Med*. 2016;31:278-81.
- 104 Zweifler RM, Mendizabal JE, Cunningham S, Shah AK, Rothrock JF. Hospital presentation after stroke in a community sample: The Mobile stroke project. *South Med J*. 2002;95:1263-8.
- 105 Minnerup J, Wersching H, Unrath M, Berger K. Effects of emergency medical service transport on acute stroke care. *Eur J Neurol*. 2014;21:1344-7.
- 106 Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, et al. Factors associated with onset-to-door time in patients with transient ischemic attack admitted to stroke centers. *Stroke*. 2014;45:611-3.
- 107 Lin CS, Tsai J, Woo P, Chang H. Prehospital delay and emergency department management of ischemic stroke patients in Taiwan, R.O.C. *Prehosp Emerg Care*. 1999;3:194-200.
- 108 Huang Q, Ma Q, Jia J, Feng J, Cheng W, Chang H, et al. Referral leads to prehospital delay of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Beijing. *Int J Stroke*. 2015;10:80-1.
- 109 Nepal G, Yadav JK, Basnet B, Shrestha TM, Kharel G, Ojha R. Status of prehospital delay and intravenous thrombolysis in the management of acute ischemic stroke in Nepal. *BMC Neurol*. 2019;19:155.
- 110 Trent SA, Morse EA, Ginde AA, Havranek EP, Haukoos JS. Barriers to prompt presentation to emergency departments in Colorado after onset of stroke symptoms. *West J Emerg Med*. 2019;20:237-43.
- 111 Al Khathaami AM, Mohammad YO, Alibrahim FS, Jradi HA. Factors associated with late arrival of acute stroke patients to emergency department in Saudi Arabia. *SAGE Open Med*. 2018;6:1-7.
- 112 Rätty S, Silvennoinen K, Tatlisumak T. Prehospital pathways of occipital stroke patients with mainly visual symptoms. *Acta Neurol Scand*. 2018;137:51-8.
- 113 Curran C, Henry C, O'Connor KA, Cotter PE. Predictors of early arrival at the emergency department in acute ischaemic stroke. *Ir J Med Sci*. 2011;180:401-5.
- 114 Ritter MA, Brach S, Rogalewski A, Dittrich R, Dziewas R, Weltermann B, et al. Discrepancy between theoretical knowledge and real action in acute stroke: self-assessment as an important predictor of time to admission. *Neurol Res*. 2007;29:476-9.
- 115 Soomann M, Vibo R, Körv J. Acute stroke: why do some patients arrive in time and others do not? *Eur J Emerg Med*. 2015;22:285-7.
- 116 Caminiti C, Schulz P, Marcomini B, Iezzi E, Riva S, Scoditti U, et al. Development of an education campaign to reduce delays in pre-hospital response to stroke. *BMC Emerg Med*. 2017;17:20.
- 117 Teuschl Y, Brainin M. Stroke education: Discrepancies among factors influencing prehospital delay and stroke knowledge. *Int J Stroke*. 2010;5:187-208.
- 118 Palomeras Soler E, Fossas Felip P, Quintana Luque M, Monteis Cahis R, Sebastian Salvatierra M, Fabregas Casarramona C, et al. Reconocimiento de los síntomas del ictus y respuesta frente a ellos en la población. *Neurología*. 2007;22:434-40.
- 119 Yperzeele L, Van Hooff RJ, De Smedt A, Valenzuela Espinoza A, Van De Casseye R, Hubloue I, et al. Prehospital Stroke Care: Limitations of Current Interventions and Focus on New Developments. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38:1-9.
- 120 Labberton AS, Faiz KW, Rønning OM, Thommessen B, Barra M. Differences in and determinants of prehospital delay times among stroke patients—1994 versus 2012. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:2398-404.
- 121 Lim I, Park H, Park H, Yun K, Wi D, Lee Y. Clinical characteristic of elderly acute ischemic stroke patients calling emergency medical services. *Ann Geriatr Med Res*. 2017;21:164-7.
- 122 Papapanagiotou P, Iacovidou N, Spengos K, Xanthos T, Zaganas I, Aggelina A, et al. Temporal trends and associated factors for pre-hospital and in-hospital delays of stroke patients over a 16-year period: The Athens study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:199-206.
- 123 Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Eng J Med*. 2013;368:893-903.
- 124 Choi PMC, Desai JA, Kashyap D, Stephenson C, Kamal N, Vogt S, et al. Are all stroke patients eligible for fast alteplase treatment? An Analysis of Unavoidable Delays. *Acad Emerg Med*. 2016;23:393-9.
- 125 Jones SP, Jenkinson AJ, Leathley MJ, Watkins CL. Stroke knowledge and awareness: an integrative review of the evidence. *Age Ageing*. 2010;39:11-22.
- 126 Puolakka T, Strbian D, Harve H, Kuisma M, Lindsberg PJ. Prehospital phase of the stroke chain of survival: A prospective observational study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:1-9.
- 127 Yoon SS, Byles J. Perceptions of stroke in the general public and patients with stroke: a qualitative study. *BMJ*. 2002;324:1065-8.
- 128 Mikulik R, Bunt L, Hrdlicka D, Dusek L, Vaciavik D, Kryza J. Calling 911 in response to stroke: A nationwide study assessing definitive individual behavior. *Stroke*. 2008;39:1944-9.