

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO CON tPA
EN EL ICTUS ISQUÉMICO**

TESIS DOCTORAL

BEATRIZ ZARZA SANZ

Alcalá de Henares, Junio 2009

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO CON tPA
EN EL ICTUS ISQUÉMICO**

TESIS DOCTORAL

BEATRIZ ZARZA SANZ

Alcalá de Henares, Junio 2009

DIRECTORES DE TESIS:

DR. JAIME MASJUAN

DR. JUAN CARLOS MARTÍNEZ CASTRILLO

A mis padres y a Javier

AGRADECIMIENTOS

A mis dos directores de tesis, el Dr. Jaime Masjuan, cuyos amplios conocimientos han sido la guía imprescindible para la realización de esta tesis, además de por su confianza, dedicación y paciencia, y el Dr. Juan Carlos Martínez Castrillo, por su constante disponibilidad y sus sabios consejos en pos de un trabajo bien hecho.

A todos los médicos del Servicio de Neurología del Hospital Ramón y Cajal, por su ayuda en la recogida de datos, en especial a los Dres García Barragán, Corral y Alonso de Leciñana, por su aprecio y cercanía personal durante mi residencia. Al Dr. Fernández Ruiz por sus consejos más allá de la medicina.

A todos mis compañeros de residencia, por hacer más fácil el trabajo diario, en especial a los Dres. Cruz, López-Sendón, Estévez, Vera y Navacerrada, por hacer de aquella una época para recordar.

A todos los compañeros médicos de los Servicios de Urgencias, Radiología, Medicina Intensiva y Neurocirugía del Hospital Ramón y Cajal, sin cuya inestimable colaboración no habría sido posible la puesta en marcha del programa de trombolisis.

A mis amigas Ana y Hariclée por su incondicional amistad y su compañía en los buenos y malos momentos, no sólo durante la realización de esta tesis, también a lo largo de todo el camino hasta llegar aquí.

A mis padres y hermanos, por estar siempre a mi lado, por su cariño, comprensión y enorme alegría ante mis pequeños logros.

A Javi, por ser como es, por su paciencia y apoyo incondicional, sin las que esta tesis no habría sido posible.

SUMMARY

Background and purpose. Treatment of acute ischemic stroke within three hours with intravenous tissue-type plasminogen activator (tPA) was approved by the European Drug Agency in 2002.

We present the development of an internal organization system that has permitted thrombolytic treatment in our center, without previous experience. We also analyze the influence of individual and collective acquired experience and of the activation of an out-of-hospital stroke code (OSC) on the delays to onset of treatment, number of patients treated and outcome. We analyzed the treatment procedures, safety and efficacy of intravenous tPA in in-hospital strokes (IHSs) compared with out-of-hospital strokes (OHSs).

Material and method. Development of the thrombolysis educational program, of the internal organization system, and combined care protocols among the participating services. Prospective registry of patients with ischemic stroke treated with intravenous tPA within the period 1/2004 – 12/2007. We collected demographic data, risk factors for cerebrovascular disease, glycemia and systolic blood pressure previous to treatment, stroke assessment scales score (NIHSS), antiaggregant or anticoagulant therapy previous to treatment, stroke etiology, stroke location, activation of OSC, time to treatment, symptomatic hemorrhagic transformation, three months mortality and functional independency at three months and one year.

Comparison of results between patients treated during the four years of study, patients treated by experienced or inexperienced neurologist, patients treated with or without activation of OSC and between IHSs and OHSs.

Results. A total of 140 patients were treated (mean age: 67.1 ± 14.6 years), 48.5% men and 51.4% women. Mean NIHSS pretreatment: 14 (4-26). Door-to-needle time was 79 ± 21 minutes in 2004, 64 ± 22 minutes in 2005, 63 ± 26 in 2006 and 56 ± 24 in 2007 ($p = 0.01$). Experienced neurologist started thrombolysis sooner (door-to-needle time: 55 ± 19 minutes vs 70 ± 23 , $p = 0.004$). Activation of the OSC reduced door-to-needle time (52 ± 20 minutes vs 61 ± 20 ; $p = 0.0216$) and door-to-computed tomography scan time (21 ± 10 minutes vs 31 ± 17 ; $p = 0.0027$). Among 140 treated, 20 were IHSs. In-hospital delays were significantly longer in IHSs for door-to-computed tomography scan time (42.2 ± 23.2 vs 26.6 ± 18.3 minutes, $p = 0.0019$), door-to-needle time (88.2 ± 29.7 vs 58 ± 21.2 minutes, $p < 0.0001$) and computed tomography-to-treatment time (54.1 ± 23.2 vs 43.1 ± 26.1 minutes, $p = 0.02$). No differences were observed in safety or efficacy.

Conclusions. Individual and collective acquired experience and the activation of an OSC can lower in-hospital delays. This contributes to increase the number of patients eligible for thrombolysis. In-hospital procedures for thrombolysis proceed more slowly in IHSs than in OHSs. Thrombolytic therapy is safe and effective even when it is applied by inexperienced neurologist if strict guidelines are followed.

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetil-salicílico

ACA: arteria cerebral anterior

ACES: aterotrombótico con estenosis significativa

ACI: arteria carótida interna

ACL: anticuerpos anticardiolipina

ACM: arteria cerebral media

ACO: anticoagulación oral

ADC: coeficiente aparente de difusión

ADO: antidiabéticos orales

AIT: ataque isquémico transitorio

AL: anticoagulante lúpico

ARA II: antagonistas de receptores de Angiotensina II

ASES: aterotrombótico sin estenosis significativa

CAD: cetoacidosis diabética

cc: centímetros cúbicos

CIE: Código Ictus Extrahospitalario

CIK: cloruro potásico

DE: desviación estándar

dL: decilitros

DL: dislipemia

DM: diabetes mellitus

dRM: difusión por resonancia magnética

DTC: doppler transcraneal

ECG: electrocardiograma

ECV: enfermedad cerebrovascular

EI: equipo de ictus

EMA: Agencia Europea para la evaluación de medicamentos

eRm: escala de Rankin modificada

ETE: ecocardiograma transesofágico

ETT: ecocardiograma transtorácico

FA: fibrilación auricular

FDA: Food and Drug Administration

FE: fracción de eyección

FOP: foramen oval permeable

FRCV: factores de riesgo cerebrovascular

GEECV: Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares

gr: gramo

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HDL-col: high density lipoprotein (proteínas de alta densidad)-colesterol

HIC: hemorragia intracraneal/intracerebral

HP: hematoma parenquimatoso

HPr: hematoma parenquimatoso remoto

HSA: hemorragia subaracnoidea

HTA: hipertensión arterial

HTIC: hipertensión intracraneal

IAM: infarto agudo de miocardio

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

IECA: inhibidor de la enzima convertora de Angiotensina

IEH: ictus extrahospitalario

IH: infarto hemorrágico

IHS: in-hospital stroke (ictus intrahospitalario)

IIH: ictus intrahospitalario

INE: Instituto Nacional de Estadística

INR: Internatiotal Normalized Ratio

ITU: infección del tracto urinario

iv: intravenoso

LACI: lacunar infarction (infarto lacunar)

LDL-col: low density lipoprotein (proteínas de baja densidad)-colesterol

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

m: media

mcrg: microgramos

mEq: miliequivalentes

MES: microembolic signal (señales microembólicas)

mg: miligramos

mmHg: milímetros de mercurio

NE: neurólogos con experiencia

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

NPE: neurólogos con poca experiencia

OHS: out-of-hospital stroke (ictus extrahospitalario)

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSC: out-of-hospital stroke code (código ictus extrahospitalario)

PA: presión arterial

PACI: partial anterior circulation infarction (infarto parcial de circulación anterior)

PAd: presión arterial diastólica

PAN: panarteritis nodosa

PAs: presión arterial sistólica

PASI: Plan de Atención Sanitaria al Ictus

POCI: posterior circulation infarction (infarto de circulación posterior)

pRM: perfusión por resonancia magnética

RM: resonancia magnética

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

sc: subcutáneo

SEN: Sociedad Española de Neurología

Sk: estreptocinasa

TACI: total anterior circulation infarction (infarto total de circulación anterior)

TC: tomografía computarizada

TEP: tromboembolismo pulmonar

tPA: activador del plasminógeno tisular

TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada

TVP: trombosis venosa profunda

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UI: Unidad de Ictus

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

vo: vía oral

VSG: velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1.- DEFINICIÓN DE ICTUS	2
2.- EPIDEMIOLOGÍA	4
3.- ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN	7
3.1.- Ataque isquémico transitorio	7
3.2.- Ictus isquémico	8
3.2.1.- Ictus aterotrombótico.	
Ateromatosis intracraneal y extracraneal	8
3.2.2.- Ictus cardioembólico	9
3.2.3.- Ictus lacunar	10
3.2.4.- Ictus de causa infrecuente	10
3.2.5.- Ictus de etiología indeterminada	13
3.2.6.- Hemorragia intracerebral	14
3.2.7.- Trombosis venosa cerebral	15
4.- FACTORES DE RIESGO	16
4.1.- Factores de riesgo convencionales en el ictus	16
4.2.- Factores de riesgo emergentes en el ictus	23
5.- CLÍNICA	27
5.1.- Clasificación clínica de los AIT	27
5.2.- Clasificación clínica de los ictus	28

6.- DIAGNÓSTICO	33
6.1.- Proceso diagnóstico	33
6.2.- Neurorradiología	37
6.2.1.- Tomografía craneal computarizada	37
6.2.2.- TC de perfusión y angio-TC	40
6.2.3.- Resonancia magnética craneal	42
6.3.- Neurosonología	46
6.3.1.- Doppler de troncos supraaórticos	46
6.3.2.- Dúplex de troncos supraaórticos	46
6.3.3.- Doppler transcraneal	47
7.- TRATAMIENTO	52
7.1.- Cadena asistencial del ictus. Código Ictus	52
7.2.- Unidades de Ictus y Equipos de ictus	54
7.3.- Tratamiento del ictus en fase aguda	56
7.3.1.- Medidas generales	56
7.3.2.- Tratamiento antitrombótico	59
7.3.3.- Tratamiento trombolítico	60
A. - Trombolisis intravenosa	60
▪ Generalidades	60
▪ Criterios de inclusión y exclusión del tratamiento trombolítico	61
▪ Pauta de administración de tPA	61
▪ Complicaciones	61

B.- Neurointervencionismo. Trombolisis intraarterial y combinada.	
Terapias mecánicas endovasculares	63
7.3.4.- Prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas	66
7.4.- Futuros tratamientos	69
7.4.1.- Neuroprotección	69
7.4.2.- Neurorreparación	70
OBJETIVOS	74
MATERIAL Y MÉTODO	74
1.- DESARROLLO DEL PROGRAMA DE TROMBOLISIS	
EN EL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL	75
1.1.- Formación del neurólogo coordinador y neurólogos del Servicio	76
1.2.- Formación de otros especialistas	76
2.- IMPLANTACIÓN DEL PROGRAMA DE TROMBOLISIS	
EN EL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL	78
2.1.- Código Ictus Extrahospitalario	78
2.2.- Código Ictus Intrahospitalario	79
2.3.- Criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento trombolítico	80
2.4.- Aplicación del tratamiento	80

2.5.- Seguimiento del tratamiento. Primeras 24 horas	82
2.5.1.- Ingreso en UCI/Unidad de Ictus	82
2.5.2.- Tratamiento en las primeras 24 horas	85
2.6.- Complicaciones y su tratamiento	86
2.6.1.- Complicaciones neurológicas	86
2.6.2.- Complicaciones sistémicas	88
3.- REGISTRO DE PACIENTES	91
3.1.- SITS-MOST y SITS-ISTR (www.acutestroke.org)	91
3.2.- Registro prospectivo de pacientes tratados con tPA.	
Base de datos	92
3.3.- Influencia de la experiencia individual y colectiva	95
3.4.- Influencia del Código Ictus Extrahospitalario	96
3.5.- Ictus intrahospitalarios	97
Análisis estadístico	98
RESULTADOS	99
1.- RESULTADOS GENERALES	112
1.1.- Datos demográficos y factores de riesgo cerebrovascular	112
1.2.- Gravedad del ictus	114
1.3.- Etiología y localización del ictus	114
1.4.- Tiempos de actuación	115

1.5.- Evolución	115
1.5.1.- Eficacia	115
1.5.2.- Seguridad	116
1.6.- Otros	118
2.- RESULTADOS SEGÚN LA EXPERIENCIA PREVIA EN EL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO	119
2.1.- Experiencia colectiva	119
2.2.- Experiencia individual	119
3.- RESULTADOS SEGÚN ACTIVACIÓN DEL CÓDIGO ICTUS EXTRAHOSPITALARIO	123
4.- ICTUS INTRAHOSPITALARIOS	125
DISCUSIÓN	129
1.- ATENCIÓN ESPECIALIZADA DEL ICTUS	130
2.- TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO	134
3.- DESARROLLO E IMPLANTACIÓN DEL PROGRAMA DE TROMBOLISIS	136
4.- DATOS GENERALES	138
5.- SEGURIDAD Y EFICACIA	140
6.- INFLUENCIA DE LA EXPERIENCIA ADQUIRIDA	141
7.- INFLUENCIA DEL CÓDIGO ICTUS EXTRAHOSPITALARIO	143
8.- ICTUS INTRAHOSPITALARIOS	146

CONCLUSIONES	147
ANEXOS	150
1.- Niveles de evidencia y recomendación	151
2.- Criterios de inclusión y exclusión del tratamiento trombolítico en el infarto cerebral de menos de 4.5 horas de evolución	152
3.- NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)	154
4.- Manejo de la PA en fase aguda tras tratamiento trombolítico	158
5.- Manejo de la glucemia en el tratamiento trombolítico	159
6.- Manejo de hipertermia e infecciones tras tratamiento trombolítico	161
7.- Escala de Rankin modificada	164
BIBLIOGRAFÍA	165

INTRODUCCIÓN

1.- DEFINICIÓN DE ICTUS

Se denomina ictus al trastorno brusco del flujo sanguíneo cerebral, que altera, de forma transitoria o permanente, la función de una o varias partes del encéfalo. El término ictus procede del latín, y significa “golpe”; su utilización ha sido recomendada por el Grupo Español de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN), para referirse de forma genérica al infarto cerebral y a la hemorragia intracerebral o subaracnoidea¹.

Hasta hace unos años, el tratamiento del ictus consistía en medidas de soporte (monitorización cardiorrespiratoria, control de la tensión arterial, del equilibrio hidroelectrolítico, de la glucemia, tratamiento de la fiebre, manejo de la disfagia y nutrición adecuada) y prevención de las posibles complicaciones asociadas (infecciones respiratorias y urinarias, disfunción vesical, úlceras de decúbito, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar y convulsiones).

Sin embargo, a partir de los años 90, empiezan a crearse Unidades de Ictus (UI), formadas por personal entrenado, con una sistemática de trabajo tanto médico como de enfermería y programas de información al paciente. Estas unidades mostraron beneficio en la reducción de la mortalidad y morbilidad^{2,3,4,5}.

A principios de los años 90, se iniciaron también estudios clínicos de gran envergadura, aleatorizados, controlados con placebo y de fase III (NINDS⁶ – *National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study*-, ECASS I⁷ y II⁸ –*European Cooperative Acute Stroke Study*-, ATLANTIS^{9,10} –*The Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional therapy in Ischemic Stroke*-) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la trombolisis en el ictus isquémico.

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de t-PA (activador recombinante del plasminógeno tisular) para el tratamiento del ictus isquémico agudo tras la publicación en 1995 de los resultados del estudio NINDS⁶. Este estudio demostró que el t-PA a dosis de 0.9 mg/Kg por vía intravenosa (iv) en las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas, conseguía una mejoría significativa en la evolución funcional a los 3 meses. Existía una mayor incidencia de hemorragias cerebrales en el brazo activo respecto al brazo placebo, pero sin que se registrara un incremento en la mortalidad.

En Europa se recomienda el uso del tPA siguiendo el protocolo del registro SITS-MOST^{11,12} (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*), un registro europeo de seguimiento abierto, creado para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco en las condiciones de la práctica clínica habitual. El estudio finalizó en Abril de 2006 y en él participaron hospitales con experiencia previa en trombolisis, así como centros sin experiencia previa con el fármaco.

De esta manera, en los últimos años se ha generalizado el tratamiento trombolítico del ictus isquémico de menos de 3 horas de evolución mediante el uso de t-PA.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Representa la segunda causa de muerte y la primera de invalidez en los adultos¹³. En España, además, constituye la primera causa de muerte en las mujeres y es la segunda causa más frecuente de demencia, la causa más frecuente de epilepsia en el anciano, y una causa frecuente de depresión.

En un estudio multicéntrico europeo¹⁴, en el intervalo de edad de 65-84 años, la incidencia anual de ictus fue de 872 por 100.000 habitantes, siendo superior en hombres (1.034 por 100.000) que en mujeres (775 por 100.000). En la revisión sistemática de estudios de incidencia de ictus de Feigin *et al*¹⁵, la incidencia de ictus varía desde 240 por 100.000 habitantes en Dijon (Francia) hasta 600 por 100.000 habitantes en Novosibirsk (Rusia). La incidencia de ictus aumenta progresivamente con la edad. Así, la edad media de los pacientes que sufren un ictus es de 70 años en los hombres y de 75 años en las mujeres y más de la mitad de los ictus ocurren en los mayores de 75 años¹⁵.

Por su parte, la incidencia de ataque isquémico transitorio (AIT) es de 98/100.000 habitantes/año en hombres y 63/100.000 habitantes/año en mujeres.

El estudio Iberictus¹⁶, un estudio de base poblacional amplia, cuyo objetivo fue estimar la incidencia cruda de ictus y AIT en España, en el período de Enero a Diciembre de 2006, mostró unas tasas similares a las de la mayoría de los países occidentales, siendo superiores en todo el rango de edad en hombres que en mujeres, tanto para ictus como para AIT.

En cuanto a la prevalencia, en los países desarrollados la prevalencia de ictus ajustada por edad en la población mayor de 65 años oscila entre 4.6 y 7.3%, siendo mayor en los hombres (5.9-9.3%) que en las mujeres (3.2-6.1%)¹⁵, y aumentando con la edad. La prevalencia de AIT oscila entre 0.4-3.6%. Los estudios realizados en España encuentran una prevalencia de ictus entre 4.012 y 7.100 por 100.000 habitantes de más de 64 años¹⁷.

Aproximadamente, el 80% de los ictus son isquémicos, el 10% son hemorragias intraparenquimatosas y el 10% restante incluye hemorragias subaracnoideas (HSA) e ictus en los que no se determinó si eran isquémicos o hemorrágicos¹⁸.

Se estima que alrededor del 15% de los ictus isquémicos están precedidos por un AIT y que el riesgo de sufrir un ictus tras un AIT es del 8% en la primera semana, 11.5% en el primer mes y 17.3% en los primeros 3 meses^{19,20}. El riesgo de recurrencia del ictus o AIT depende del subtipo etiológico, siendo mayor en el caso del ictus aterotrombótico que en el de origen cardioembólico, indeterminado y lacunar²¹.

El ictus representa la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, detrás de la cardiopatía isquémica, según las estadísticas de la OMS. El riesgo de muerte tras un ictus isquémico es del 7% en la primera semana, 14% en el primer mes, 27% en el primer año y 53% a los 5 años²².

En nuestro país, según los datos disponibles correspondientes al año 2007 del Instituto Nacional de Estadística (INE)²³, la ECV causó 33.034 muertes (14.070 hombres y 18.964 mujeres), representando la segunda causa de mortalidad, aunque su importancia relativa varía en función del sexo. Así, en las mujeres, la ECV continúa siendo la primera causa de muerte, mientras que en los hombres representa la segunda causa de muerte (tras la cardiopatía isquémica).

La principal causa de muerte tras un AIT es la enfermedad cardíaca (40%), seguido del ictus (25%). Un 5% de las muertes son debidas a otros problemas vasculares y el 30% restante se debe a enfermedades no vasculares¹⁸.

3.- ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

3.1.- Ataque isquémico transitorio

El AIT se define como una disfunción cerebral focal o monocular con una duración de los síntomas inferior a 24 horas, causada por una insuficiencia vascular secundaria a trombosis o embolismo arterial, asociada a una enfermedad arterial, cardíaca o hematológica.

Este criterio de temporalidad es arbitrario y puesto que no es infrecuente encontrar un infarto cerebral en la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) craneal²⁴, recientemente se ha propuesto una nueva definición de AIT, basada en la ausencia de lesión tisular en las pruebas de neuroimagen, y según la cual, el término se aplicaría a aquellos episodios breves de disfunción neurológica causados por isquemia focal cerebral o retiniana, con síntomas de duración inferior a una hora y sin evidencia de infarto cerebral en las técnicas de neuroimagen^{25,26,27}.

Los AIT se pueden clasificar: a) según el territorio vascular afectado en: carotídeo, vertebrobasilar y de localización indeterminada (aplicable cuando los síntomas, tales como hemianopsia, disartria o debilidad unilateral, pueden relacionarse con un déficit tanto en la circulación cerebral anterior como en la posterior²⁸); b) según las manifestaciones clínicas se clasificarían en: retiniano (amaurosis fugax o ceguera monocular transitoria), hemisférico cortical, lacunar y atípico. Cada uno de estos grupos clínicos de AIT tiene una fisiopatología, clínica, pronóstico y terapéutica diferentes.

Desde la publicación en 2000 del estudio observacional de Johnston *et al*²⁹ existe un consenso internacional a la hora de aceptar que el riesgo de recurrencias tras un AIT es elevado durante los primeros tres meses (10%), ocurriendo la mitad de ellas dentro de las primeras 48 horas.

3.2.- Ictus isquémico

El ictus isquémico está ocasionado por la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio encefálico, provocando un déficit neurológico de duración superior a 24 horas.

El GEECV de la SEN distingue las siguientes entidades nosológicas o subtipos etiológicos³⁰ (adaptado del *Lausanne Stroke Registry*³¹):

3.2.1.- Ictus aterotrombótico. Ateromatosis intracraneal y extracraneal

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:

- A. Aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.
- B. Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en la arteria extracraneal correspondiente o en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia, al menos, de dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo o hipercolesterolemia.

3.2.2.- Ictus cardioembólico

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología (es imprescindible la ausencia de oclusión o estenosis arterial significativa concomitante), alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular (FA), enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio (IAM), IAM (menos de 3 meses) o presencia de miocardiopatía dilatada (fracción de eyección < 35%) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Cardiopatías embolígenas	
Alto riesgo embolígeno (candidatos a anticoagulación si no hay contraindicación)	Bajo riesgo embolígeno (no candidatos a anticoagulación)
Fibrilación auricular, flutter auricular Prótesis valvulares mecánicas Estenosis mitral Infarto de miocardio reciente (< 1 mes) Trombos en cavidades izquierdas Mixoma auricular Endocarditis infecciosa Miocardiopatía dilatada (FE < 35%) Acinesia segmentaria del ventrículo izquierdo Enfermedad del seno Ateromas aórticos complejos	Prolapso valvular mitral Calcificación severa del anillo mitral Comunicación interauricular Aneurisma del septo interauricular Infarto crónico con hipocinesia y FE normal Foramen oval permeable

3.2.3.- Ictus lacunar (enfermedad arterial de pequeño vaso)

Infarto de pequeño tamaño lesional (diámetro < 15 milímetros), localizado en el territorio de distribución de las arteriolas perforantes cerebrales, que ocasiona clínicamente un síndrome lacunar (síndrome motor puro, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, hemiparesia atáxica y disartria – mano torpe), en un paciente con HTA y otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología.

Si bien la microateromatosis y la lipohialinosis de las arteriolas perforantes cerebrales constituyen el sustrato patológico más frecuente del ictus lacunar, otras causas potenciales, aunque infrecuentes, incluirían el embolismo cardíaco, el embolismo arterio-arterial, la arteritis infecciosa o el estado protrombótico³⁰.

Asimismo, aunque los síndromes lacunares suelen estar ocasionados por infartos lacunares, también pueden ser debidos a otros subtipos de ictus (pequeños hematomas cerebrales, cardioembolismo o aterotrombosis).

3.2.4.- Ictus de causa infrecuente

Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar.

Se suele producir por enfermedades sistémicas (vasculitis, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, alteraciones de la coagulación) o por otras enfermedades como: disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angeítis, migraña, etc. **(Tabla 2)**.

En estos casos, el ictus puede ser la forma de inicio de la enfermedad de base o aparecer durante el curso evolutivo de la misma. Su importancia radica en que estas causas inhabituales de ictus inciden con mayor frecuencia en pacientes jóvenes y muchas de ellas, son etiologías con un tratamiento específico.

Tabla 2. Infarto cerebral de causa inusual

Tabla 2. Infarto cerebral de causa inusual	
<p><u>Arteriopatías no inflamatorias</u></p> <p>Diseción arterial</p> <p>Displasia fibromuscular</p> <p>Síndrome de Sneddon</p> <p>Síndrome de Moya moya</p> <p>Arteriopatía postradioterapia</p> <p>Angiodisplasias</p> <p>Enfermedades hereditarias</p> <ul style="list-style-type: none"> Homocistinuria Síndrome de Marfan Enfermedad de Fabry Síndrome de Ehlers-Danlos Pseudoxantoma elástico CADASIL <p>Angiopatia amiloide cerebral</p> <p>Síndrome de Susac</p> <p><u>Arteriopatías inflamatorias no infecciosas</u></p> <p>Vasculitis sistémicas necrotizantes</p> <ul style="list-style-type: none"> Panarteritis nodosa clásica Angeítis de Churg-Strauss Síndromes de solapamiento <p>Vasculitis por hipersensibilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> Vasculitis asociadas al abuso de drogas Vasculitis asociadas a: <ul style="list-style-type: none"> Lupus eritematosos sistémico Artritis reumatoide Síndrome de Sjögren Esclerodermia Enfermedad inflamatoria intestinal <p>Granulomatosis de Wegener</p> <p>Arteritis de células gigantes</p> <ul style="list-style-type: none"> Arteritis temporal Arteritis de Takayasu <p>Enfermedad de Behçet</p> <p>Vasculitis aislada del sistema nervioso central</p> <p>Otros síndromes</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome mucocutáneo linfonodular Tromboangeítis de Buerger Síndrome de Cogan Enfermedad de Eales 	<p><u>Arteriopatías inflamatorias infecciosas</u></p> <p>Sífilis</p> <p>Meningitis bacteriana aguda</p> <p>Meningitis tuberculosa</p> <p>Bacteriemia</p> <p>Brucelosis</p> <p>Listeriosis</p> <p>Rickettsiosis</p> <p>Virus de la inmunodeficiencia humana</p> <p>Criptococosis</p> <p>Mucormicosis</p> <p>Cisticercosis</p> <p><u>Coagulopatías y enfermedades hematológicas</u></p> <p>Púrpura trombótica trombocitopénica</p> <p>Coagulación intravascular diseminada</p> <p>Déficit de antitrombina III</p> <p>Déficit de proteínas C y S</p> <p>Trombocitemia esencial</p> <p>Hemoglobinuria paroxística nocturna</p> <p>Anticonceptivos orales</p> <p>Embarazo y puerperio</p> <p>Drepanocitosis</p> <p>Síndrome nefrótico</p> <p>Policitemia vera</p> <p>Síndromes de hiperviscosidad</p> <ul style="list-style-type: none"> Policitemia Leucemia Mieloma Macroglobulinemia Crioglobulinemia <p><u>Secundario a vasoespasmo y otras causas</u></p> <p>Hemorragia subaracnoidea</p> <p>Encefalopatía hipertensiva</p> <p>Angiografía cerebral</p> <p>Migraña</p> <p>Encefalomitocondriopatías</p> <p>Trombosis venosas sépticas y asépticas</p> <p>Arteriopatías traumáticas</p>

3.2.5.- Ictus de etiología indeterminada

Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el que pueden distinguirse, a su vez, las siguientes situaciones o subtipos:

- A. Coexistencia de dos o más etiologías potenciales: en este caso deben anotarse todas, preferentemente en orden de probabilidad diagnóstica.
- B. Causa desconocida o criptogénico: cuando tras un estudio completo no queda englobado en ninguna de las categorías diagnósticas previas.
- C. Estudio incompleto o insuficiente, es decir, por falta de procedimientos diagnósticos que descarten satisfactoriamente las etiologías aterotrombótica, arteriopatía de pequeño vaso, cardioembólica y, en su caso, de causa inhabitual.

Por otra parte, y según el perfil evolutivo, el ictus puede clasificarse de la siguiente manera³²:

- Infarto cerebral progresivo. Cuando las manifestaciones clínicas iniciales evolucionan hacia el empeoramiento, bien por el incremento de la focalidad neurológica, bien por la adición de nuevos signos y síntomas neurológicos o por ambas circunstancias.
- Infarto cerebral con tendencia a la mejoría o con secuelas mínimas. Cuando sigue un curso regresivo y a las tres semanas del inicio de la sintomatología la recuperación de la focalidad neurológica es igual o superior al 80% del total.

- Infarto cerebral estable. Cuando el déficit neurológico inicial no se modifica. En los infartos correspondientes al territorio carotídeo deben transcurrir un mínimo de 24 horas sin modificación del cuadro clínico para considerar que es estable, mientras que en el caso del territorio vertebrobasilar, deben haber transcurrido un mínimo de 72 horas.

3.2.6.- Hemorragia intracerebral

La hemorragia intracerebral (HIC) se define como el sangrado dentro del parénquima encefálico, producido por una ruptura vascular, con o sin comunicación intraventricular y/o al espacio subaracnoideo.

Es mucho menos frecuente que el ictus isquémico, representando alrededor del 10% de las enfermedades cerebrovasculares³³, sin embargo, se asocia con una mayor mortalidad (entre el 35-52% a los 30 días), y morbilidad, de manera que sólo el 10% de pacientes realiza una vida independiente al cabo de un mes de la HIC y el 20% a los 6 meses³⁴.

Las HIC se clasifican como primarias o secundarias según la causa del sangrado. Las primarias, que son las más frecuentes (78-88%), se originan por la rotura espontánea de un vaso afectado por los cambios propios de la HTA o la angiopatía amiloide.

Las secundarias se asocian a tumores, malformaciones arteriovenosas, alteraciones de la coagulación, abuso de drogas o sangrados en el interior de una isquemia. Son menos frecuentes, pero es de gran importancia identificarlas, ya que el tratamiento específico evita las recurrencias.

3.2.7.- Trombosis venosa cerebral³⁵ (Figura 1)

La trombosis venosa cerebral tiene una incidencia de aproximadamente 3-4 casos por millón de habitantes, presentándose el 75% de los casos en el sexo femenino. Sus causas incluyen: alteraciones genéticas protrombóticas (déficit de antitrombina III, déficit de proteína C y S, mutación del factor V de Leiden, homocisteinemia de causa genética), estados protrombóticos adquiridos (síndrome nefrótico, anticuerpos antifosfolípido, homocisteinemia, embarazo, puerperio), infecciones (estructuras de vecindad, meningitis, infección sistémica), enfermedades inflamatorias (lupus eritematoso sistémico –LES-, sarcoidosis...), enfermedades hematológicas (leucemia, trombocitopenia...), drogas (anticonceptivos orales, asparaginasa, tamoxifeno³⁶ ...) o traumatismos.



Figura 1 . TC craneal con contraste:
trombosis de senos venosos

4.1.- FACTORES DE RIESGO

La patología cerebrovascular no tiene una causa única, sino que se debe a la conjunción de numerosos factores. Los diversos estudios epidemiológicos han permitido ampliar nuestro conocimiento sobre los factores de riesgo de la ECV. Éstos se clasifican en tradicionales o convencionales y factores emergentes, y asimismo, pueden ser divididos en factores modificables y no modificables^{37,38}.

4.1.- Factores de riesgo convencionales en el ictus

Existen una serie de factores de riesgo que no son modificables, como la edad, el sexo y la raza, mientras que otros, como la hipertensión o la diabetes mellitus, sí pueden ser modificados. En la **Tabla 3** se recogen aquellos factores de riesgo modificables bien documentados, y un grupo de factores de riesgo, no tan claramente relacionados con la ECV como los anteriores. Los principales factores de riesgo son:

A. No modificables

1.- Edad. Constituye el factor de riesgo más importante para sufrir un ictus, de manera que a partir de los 55 años, el riesgo se duplica cada década.

2.- Sexo. Los varones tienen más riesgo de sufrir un ictus que las mujeres, excepto en el grupo de edad de 35 a 44 años, así como a partir de los 85 años.

3.- Raza. La raza negra tiene mayor incidencia de ictus que la blanca (98% más de riesgo para los varones, 77% para las mujeres) y asocia una mayor mortalidad, sobre todo en individuos jóvenes.

B. Modificables (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo en el infarto cerebral

Factores de riesgo bien documentados o confirmados	Factores de riesgo menos documentados o posibles
<p><u>Modificables</u></p> <p>Hipertensión arterial</p> <p>Cardiopatía (fibrilación auricular, endocarditis infecciosa, estenosis mitral, infarto de miocardio reciente)</p> <p>Tabaquismo</p> <p>Anemia de células falciformes</p> <p>Ictus o AIT pevios</p> <p>Estenosis carotídea asintomática</p> <p>Hipercolesterolemia</p> <p>Consumo de alcohol</p> <p>Inactividad física</p> <p>Obesidad</p> <p>Hematocrito elevado</p> <p>Factores dietéticos</p> <p>Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina</p> <p><u>Potencialmente modificables</u></p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Homocisteinemia</p> <p>Estados de hipercoagulabilidad</p> <p>Hipertrofia ventricular izquierda</p> <p>Infecciones</p> <p>Migraña</p> <p>Procesos subclínicos</p> <p><u>No modificables</u></p> <p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Factores hereditarios</p> <p>Raza</p> <p>Localización geográfica</p>	<p><u>Potencialmente modificables</u></p> <p>Cardiopatía:</p> <p>Disquinesia pared ventricular</p> <p>Endocarditis no bacteriana</p> <p>Calcificación del anillo mitral</p> <p>Estenosis aórtica</p> <p>Prolapso mitral</p> <p>Foramen oval permeable</p> <p>Aneurisma del septo atrial</p> <p>Uso de anticonceptivos orales</p> <p>Consumo de drogas</p> <p><u>No modificables</u></p> <p>Estación y clima</p>

Modificada de Sacco et al³⁹

1.- Hipertensión arterial. La HTA es el factor de riesgo aislado que más frecuentemente está involucrado en la ECV⁴⁰, tanto en el ictus isquémico como en el hemorrágico. Es especialmente relevante en dos subtipos concretos de ictus: HIC, sobre todo cuando éstas se localizan en los ganglios basales (casi siempre están relacionadas con una HTA mal controlada, hasta el punto de denominarse hemorragias hipertensivas) y los infartos lacunares, en los que la lipohialinosis de origen hipertensivo es el denominador común.

El riesgo relativo de sufrir un ictus entre la población hipertensa es de 3.1 en los varones y 2.9 en las mujeres (datos del estudio Framingham). El estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)⁴¹, comparó los efectos del inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina, ramipril, con placebo, en personas con riesgo alto y encontró un 24% de reducción del riesgo de ictus, infarto de miocardio o muerte vascular entre los 1.013 pacientes con un historial de ictus o AIT.

El nivel absoluto de presión arterial (PA) que se debe conseguir y su reducción son inciertos y deberían ser individualizados, pero el beneficio se ha asociado con una reducción media de alrededor de 10/5 mmHg, y los valores normales de PA han sido definidos como <120/80 mmHg por JNC-7⁴² (*Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) (nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B) (**Anexo 1**).

Sin embargo, la PA no debe ser reducida de forma intensiva en pacientes con sospecha de ictus hemodinámico o en aquellos con estenosis carotídea bilateral; asimismo, durante la fase aguda del ictus no es deseable provocar descensos tensionales (especialmente si son bruscos), con el fin de evitar situaciones de hipotensión que puedan propiciar una isquemia cerebral sobreañadida a la ya existente (**Tabla 4**).

2. Diabetes Mellitus. Estudios de casos y controles demuestran un riesgo relativo de ictus en la diabetes de 1.8-6.0³⁷, sin embargo, en la actualidad no existe evidencia de que mejorar el control glucémico reduzca el riesgo de ictus⁴³. En cualquier caso, se recomiendan niveles glucémicos normales en pacientes diabéticos con ictus isquémico o AIT, con el fin de reducir las complicaciones microvasculares (nivel I) y posiblemente también las complicaciones macrovasculares (nivel II).

Igualmente, en estos pacientes se recomienda un control estricto del resto de factores de riesgo concomitantes, de manera que estudios recientes han demostrado que el estrecho control de la PA en los pacientes con diabetes (con niveles inferiores a 130/80 mmHg) determina una reducción del riesgo relativo de ictus de un 44%⁴⁴.

3. Lípidos sanguíneos. Las anomalías en los lípidos séricos (triglicéridos, *Low Density Lipoprotein* (LDL)- colesterol y *High Density Lipoprotein* (HDL)-colesterol), son factores de riesgo bien conocidos para la patología vascular. El colesterol total y el LDL-colesterol tienen una relación directa con la incidencia de coronariopatía, mientras que el HDL-colesterol tiene una relación inversa.

Sin embargo, sigue siendo controvertido si los niveles séricos elevados de colesterol constituyen un factor de riesgo para el ictus⁴⁵.

En estudios clínicos recientes, se ha demostrado que las estatinas reducen significativamente el riesgo de ictus en pacientes con patología vascular, incluyendo pacientes con ictus.

Asimismo, el tratamiento previo con estatinas representa un factor independiente de buen pronóstico en pacientes con ictus isquémico, siendo el beneficio mayor en ictus aterotrombótico y lacunar⁴⁶. No queda claro si estos hallazgos son debidos al efecto de las estatinas en la reducción de los niveles de colesterol o a efectos pleiotrópicos de dichos fármacos, tales como mejoría en la función endotelial, disminución de la agregación plaquetaria y reducción de la inflamación vascular⁴⁵.

El estudio SPARCL⁴⁷ (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), un ensayo prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, fue el primero a gran escala realizado con estatinas. Fue diseñado específicamente para valorar el riesgo de ictus recurrente (en pacientes sin enfermedad coronaria conocida) y que tiene el ictus como único criterio de valoración principal. Incluyó pacientes sin coronariopatía conocida que habían presentado un ictus o AIT en los seis meses previos y que tenían niveles de LDL-colesterol entre 100 y 190 mg/dL. Este estudio demostró que una dosis diaria de 80 mg de atorvastatina reducía significativamente el riesgo de recurrencia de ictus (tanto global, como mortal y no mortal) y de AIT y otros eventos vasculares mayores (incluyendo episodios coronarios y procedimientos de revascularización).

El tratamiento fue bien tolerado y la incidencia de acontecimientos adversos hepáticos y musculares resultó ser baja. Un análisis posterior del estudio SPARCL mostró que el beneficio del tratamiento podría ser mayor en pacientes con estenosis carotídea⁴⁸.

Así pues, los resultados del estudio SPARCL respaldan el inicio del tratamiento con atorvastatina 80 mg/día lo antes posible tras un ictus o un AIT^{47,48}, en los pacientes que cumplen los criterios de inclusión del estudio.

Por otra parte, la suspensión del tratamiento con estatinas en la fase aguda del ictus podría estar asociada a un aumento del riesgo de muerte o de dependencia⁴⁹.

Tabla 4. Factores de riesgo y medidas encaminadas a su control		
	<u>Objetivos</u>	<u>Recomendaciones</u>
HTA*	< 120-130/80 mmHg	Medidas higiénico-dietéticas Fármacos si no hay control tras un mes: IECA + diurético Otras asociaciones de 2,3 ó más Agentes, sobre todo ARA II, Antagonistas del calcio y otros diuréticos tiazídicos
Lípidos	c-LDL < 100 mg/dL	Medidas higiénico-dietéticas Si c-LDL >100 mg/dL, estatinas** ⁴⁷
Otros FRCV	Control de la glucemia Abandono del tabaco Reducir ingesta de alcohol Control del peso Actividad física regular	Normoglucemia en ayunas (< 110 mg/dL)

*Lo fundamental es conseguir un adecuado control de la HTA. Todos los fármacos antihipertensivos son útiles a tal efecto. ** Estudio SPARCL. FRCV: factores de riesgo cerebrovascular; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de Angiotensina II

4. Tabaco y alcohol. Tanto el consumo de tabaco como el abuso de alcohol se han relacionado con un aumento del riesgo de ictus³⁷. Así, el consumo de cigarrillos como factor de riesgo independiente, aumenta la incidencia de ictus isquémico, hemorrágico y HSA, en ambos sexos y en todos los grupos etarios, mientras que el consumo de alcohol tiene un efecto directo dependiente de la dosis en el riesgo de ictus hemorrágico⁵⁰, incrementando de tres a cuatro veces el riesgo de los no bebedores, con un consumo superior a 60 gramos/día. En contraste, un consumo ligero de alcohol (< 12 gramos/día) se asocia a una reducción de todos los tipos de ictus⁵⁰. La elevación de la presión arterial parece ser un intermediario importante en la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de ictus^{51,52}.

5. Enfermedad cardíaca. Muchas enfermedades cardíacas aumentan el riesgo de padecer un AIT o ictus⁵³. Entre ellas se incluyen la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca congestiva, valvulopatías y, especialmente, la FA no valvular, la cual es responsable de aproximadamente la mitad de los infartos cerebrales cardioembólicos³⁷.

El riesgo anual de ictus en pacientes no seleccionados con FA no valvular es del 3 al 5% y se estima que aproximadamente dos terceras partes de los ictus que ocurren en pacientes con FA son cardioembólicos.

Existen un número limitado de factores predictores de alto riesgo para ictus entre la población de pacientes con FA; éstos incluyen: edad avanzada, ictus o AIT previos, elevación de la presión arterial sistólica (PAs) por encima de 160 mmHg, antecedentes de HTA, disfunción ventricular izquierda, DM y sexo femenino por encima de los 75 años.

La anticoagulación oral a largo plazo en estos pacientes reduce el riesgo de ictus en torno al 68%. El tratamiento antitrombótico (anticoagulantes orales – ACO- ó ácido acetil-salicílico –AAS-) debería considerarse en pacientes con FA no valvular en función de su riesgo de embolismo y de complicaciones hemorrágicas^{53,54,55} **(Tabla 5)**.

Tabla 5. Prevención del embolismo cerebral de origen cardiaco⁵³ (FA no valvular)

1.- Prevención primaria

- Menos de 65 años:

* Aislada ----- Sin tratamiento

* Con factores de riesgo vascular ----- ACO con INR 2-3

- Entre 65 y 75 años:

* Aislada ----- AAS 300 mg/d o ACO INR 2-3

* Con factores de riesgo vascular ----- ACO INR 2-3

- Más de 75 años ----- ACO INR 2-3

2.- Prevención secundaria ----- ACO INR 2-3

Si contraindicación para anticoagulación oral: AAS (Clase I, Nivel A)

ACO: anticoagulación oral; INR: international normalized ratio; AAS: ácido acetilsalicílico

4.2.- Factores de riesgo emergentes en el ictus

1. Hiperhomocisteinemia. Un metaanálisis de 27 estudios mostró que niveles de homocisteína > 15 milimoles/L aumentan el riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, ictus y tromboembolia venosa⁵⁶.

La reducción de dicho riesgo mediante la administración de ácido fólico ha sido evaluada recientemente en un par de estudios, con resultados de reducción modesta de riesgo cerebrovascular⁵⁷, mientras que los resultados de los ensayos NORVIT⁵⁸ (*Norwegian Vitamin Trial*) y HOPE⁵⁹, que utilizaron tratamiento con vitamina B para reducir la homocisteína, no mostraron una reducción concurrente del ictus, el infarto agudo de miocardio (IAM) ni la mortalidad.

De hecho, en el estudio NORVIT se observó un aumento del riesgo⁵⁸. Los motivos de estos resultados dispares siguen sin estar claros.

2. Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Las pruebas obtenidas en estudios observacionales y de casos y controles indican que la apnea obstructiva del sueño supone un factor de riesgo significativo e independiente para el ictus⁶⁰, que se atenúa con el tratamiento con presión respiratoria positiva continua^{60,61}.

3. Ictus silentes. El estudio Rotterdam Scan Study⁶² (estudio prospectivo poblacional de 1.077 sujetos entre 60 y 90 años de edad) muestra que los infartos silentes, definidos como áreas isquémicas objetivadas en las pruebas de neuroimagen, pero sin que se acompañen o se hayan acompañado de sintomatología clínica, aumentan el riesgo de ictus y deterioro cognitivo.

4. Foramen oval permeable (FOP). Descripciones de casos y estudios de casos-controles indican una asociación entre la presencia de FOP y el ictus criptogénico, tanto en pacientes jóvenes como en mayores^{63,64}. En pacientes con FOP aislado el riesgo global de recurrencia isquémica es bajo, mientras que cuando el FOP se asocia a un aneurisma del septo interauricular, o en pacientes que han sufrido más de un ictus, el riesgo de recurrencia puede ser sustancial⁶⁵.

Sin embargo, recientemente se ha publicado el estudio CODICIA⁶⁶ (*Comunicación Derecha Izquierda, estudio cooperativo en el Ictus Agudo*), realizado en nuestro país y cuyos resultados evidencia que el FOP, asociado o no a aneurisma del septo interauricular, no tiene mayor riesgo de recurrencia de ictus.

El cierre percutáneo del FOP (con o sin aneurisma del septo) es factible⁶⁷ y podría reducir el riesgo de recurrencia isquémica en comparación con el tratamiento médico⁶⁸. No obstante, todavía no han finalizado los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan el tratamiento médico con el cierre percutáneo. Las guías españolas recomiendan tratamiento con antiagregantes, salvo demostración de una trombosis venosa, en cuyo caso, se administrarán ACO durante 3-6 meses. El cierre percutáneo, por tanto, sólo se considera en casos de recurrencia.

5. Genética e ictus. Diversos estudios epidemiológicos sugieren que los factores genéticos juegan un papel en el riesgo de sufrir un ictus, especialmente en sujetos jóvenes, de manera que la presencia de una historia familiar positiva de ECV incrementa la probabilidad de sufrir un ictus en alrededor de un 30%.

Este riesgo parece ser heterogéneo para los distintos subtipos de ictus isquémico, siendo menor en el caso del ictus cardioembólico^{69,70}.

Jerrard-Dunne *et al*⁷⁰, encontraron que la historia familiar de ictus antes de los 65 años de edad incrementaba en un 38% el riesgo de padecer ictus de grandes vasos (tras ajustar por edad, sexo, HTA, DM, niveles de colesterol e historia de tabaquismo), mientras que no constituía un factor de riesgo significativo para la patología de pequeño vaso, ictus cardioembólico o ictus de causa indeterminada.

Se cree que el ictus isquémico tendría una base poligénica y su patogénesis vendría dada por la interacción de factores genéticos y factores de riesgo adquiridos⁷¹. Casas *et al*⁷², realizaron un meta-análisis en el que se estudiaron todos los genes sugestivos de tener asociación con el ictus isquémico. Encontraron una relación estadísticamente significativa entre ictus isquémico y Factor V de Leiden Arg506Gln, metilentetrahidrofolato reductasa C677T, protrombina G20210A y enzima convertora de angiotensina, mientras que no se encontró relación significativa con el Factor XIII, apolipoproteína E y Antígeno plaquetario humano tipo I.

Existen, por otra parte, una serie de causas genéticamente determinadas, que pueden cursar con ECV a lo largo de su historia natural, como es el caso del CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante que cursa con migraña, deterioro cognitivo, leucoencefalopatía e ictus), angiopatía amiloide cerebral, ciertas coagulopatías hereditarias (como el déficit de proteína C y S), algunas metabolopatías (enfermedad de Fabry, lipidosis, hiperhomocisteinemia), MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke Like Episodes –Encefalopatía Mitocondrial, Acidosis Láctica y episodios similares a ictus), neurofibromatosis, enfermedad de Moya Moya o el síndrome de Sneddon.

5.- CLÍNICA

La semiología ocasionada por la isquemia cerebral depende fundamentalmente del tamaño de la lesión, de la topografía parenquimatosa cerebral afectada, de la topografía vascular y de la etiología.

5.1.- Clasificación clínica de los AIT

Desde un punto de vista clínico, los AIT se dividen en:

- A. AIT carotídeo: la clínica varía según sea del lado derecho (pérdida de fuerza en extremidades izquierdas, disfunción sensitiva en extremidades izquierdas, disartria, amaurosis fugax en ojo derecho, hemianopsia homónima izquierda) o del izquierdo (pérdida de fuerza en hemicuerpo derecho, disfunción sensitiva en hemicuerpo derecho, afasia, amaurosis fugax en ojo izquierdo, hemianopsia homónima derecha).
- B. AIT vertebrobasilar: en el que puede haber una disfunción motora uni o bilateral, síntomas sensitivos uni o bilaterales, síntomas visuales como ceguera binocular transitoria y hemianopsia homónima uni o bilateral, ataxia, diplopia, disartria.

Además, existen otras formas clínicas de AIT, que incluyen:

- “Limb-shaking” (“sacudidas de extremidades”), que son movimientos involuntarios de brazo o pierna contralateral, recurrentes e irregulares.

Clásicamente, se ha asociado a un mecanismo hemodinámico en el contexto de estenosis carotídea. El principal diagnóstico diferencial lo constituyen las crisis focales motoras y el hemibalismo.

- “Síndrome de aviso capsular”. Se trata de una entidad clínica caracterizada por un conjunto de síntomas lacunares repetitivos, estereotipados y de corta duración, por infarto de la cápsula interna, si bien experiencias recientes con RM-difusión muestran que infartos del tronco cerebral pueden ocasionar el mismo síndrome⁷³.
- AIT “in crescendo”: episodios múltiples y recurrentes de AIT durante horas o días. No define un grupo con características especiales, tales como estenosis carotídea, sino que la causa puede ser también enfermedad de pequeño vaso o embolismo cardíaco. Supone un mayor riesgo de ictus, por lo que el diagnóstico debe efectuarse lo antes posible.

Por otra parte, no deben considerarse AIT:

- Diplopia, disartria o disfagia aisladas.
- Vértigo aislado.
- Estados confusionales agudos.
- Amnesia global o parcial transitoria.
- Escotomas centelleantes.

5.2.- Clasificación clínica de los ictus

La clasificación clínica más útil por su rapidez, correlación con los hallazgos de la neuroimagen y valor pronóstico es la propuesta por Bramford *et al.* en 1991: Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)^{74,75,76}, en la que se distinguen 4 subtipos clínicos de ictus que tienen una clara diferencia en su historia natural:

A. Infarto total de la circulación anterior o TACI (“*total anterior circulation infarction*”) (**Figura 2**).

Se asocia a lesiones extensas de los hemisferios cerebrales, con afectación tanto cortical como subcortical o profunda. Se caracteriza por la existencia de los tres criterios siguientes:

- Alteración de las funciones cerebrales corticales (por ejemplo, afasia, discalculia o alteraciones visuoespaciales).
- Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos de las tres partes (cara, extremidad superior y extremidad inferior) del hemicuerpo contralateral a la lesión cerebral.
- Hemianopsia homónima, contralateral a la lesión cerebral.



Figura 2. TC craneal: TACI

Los TACI representan el 15-17% de todos los infartos cerebrales, y la lesión puede estar localizada en la arteria carótida interna (ACI) o en la primera porción de la arteria cerebral media (ACM). El mecanismo embólico es claramente más frecuente que el aterotrombótico.

B. Infarto parcial de la circulación anterior o PACI (“*partial anterior circulation infarction*”) (**Figura 3**).

Se relaciona con lesiones más restringidas que las del TACI y son predominantemente corticales. Decimos que un paciente tiene un PACI cuando cumple alguno de los criterios siguientes:

- Alteración de las funciones cerebrales corticales (por ejemplo, afasia, discalculia o alteraciones visuoespaciales).
- Cuando se cumplen dos de los tres criterios de TACI.
- Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como infarto lacunar (LACI) (por ejemplo, monoparesia).

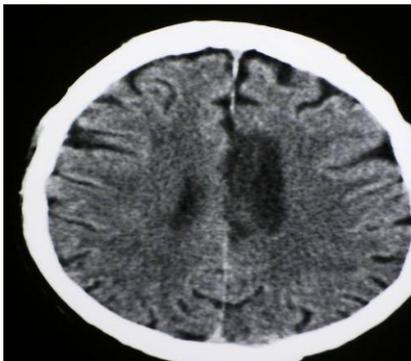


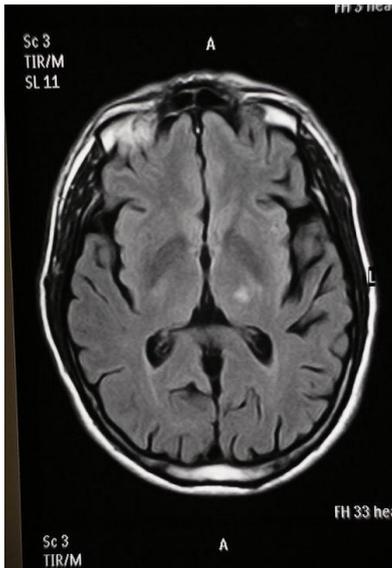
Figura 3. TC craneal: PACI

Es el tipo de infarto más frecuente (35%) y las lesiones arteriales que pueden causarlo son: tronco superior o inferior de la ACM, ramas distales de la ACM, arteria cerebral anterior (ACA) o infarto estriatocapsular. La embolia y la trombosis son los mecanismos patogénicos responsables de los PACI en una proporción similar.

C. Infarto lacunar o LACI (“*lacunar infarction*”) (Figura 4).

Se relaciona con lesiones pequeñas y profundas, es decir, con infartos confinados al territorio de las arterias perforantes profundas. El LACI se caracteriza por la ausencia de alteración de las funciones cerebrales superiores y de trastornos campimétricos. Además, requiere la presencia de un síndrome lacunar:

- Síndrome motor puro, que afecte al menos a dos de las tres partes del hemicuerpo contralateral (cara, brazo o pierna).
- Síndrome sensitivo puro que afecte al menos a dos de las tres partes del hemicuerpo contralateral.
- Síndrome sensitivo-motor que afecte al menos dos de las tres partes del hemicuerpo contralateral.



- Hemiparesia-ataxia ipsilateral (hemiparesia atáxica).
- Disartria-mano torpe.
- Movimientos anormales focales y agudos: hemicorea, hemibalismo, hemiparkinson.

Figura 4. RM craneal (corte axial):
LACI

Los LACI representan el 25% de todos los infartos cerebrales. La lesión arterial está en las arterias perforantes lenticuloestriadas, tálamo-perforantes, tálamo-geniculadas y perforantes de la basilar.

D. Infarto de la circulación posterior o POCI (“*posterior circulation infarction*”)
(Figura 5).

Incluye los infartos del territorio vertebrobasilar. Para poder clasificarlo como tal es necesario que se cumpla alguno de los criterios siguientes:

- Afectación ipsilateral de los nervios craneales (única o múltiple) con déficit motor y/o sensitivo contralateral (síndrome alterno).

- Déficit motor y/o sensitivo bilateral.
- Trastornos oculomotores.
- Disfunción cerebelosa sin déficit ipsilateral de las vías largas (por ejemplo, hemiparesia-ataxia).
- Hemianopsia homónima aislada o ceguera cortical.

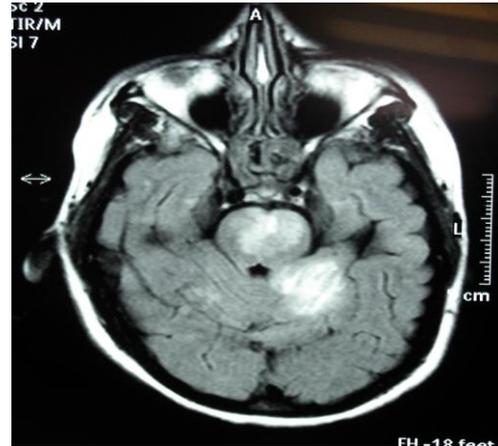


Figura 5. RM craneal (corte axial): POCI

Representan el 25% de todos los infartos cerebrales y las arterias afectadas pueden ser las vertebrales, la basilar o las cerebrales posteriores.

6.- DIAGNÓSTICO

6.1.- Proceso diagnóstico

Ante un cuadro clínico sugestivo de ictus el proceso diagnóstico debe cumplir los siguientes objetivos: 1) confirmar el diagnóstico de ictus y descartar otras entidades clínicas que lo puedan imitar; 2) establecer el tipo de ictus (isquémico o hemorrágico); 3) determinar la topografía y extensión de la lesión encefálica; 4) conocer la situación del sistema vascular y 5) saber cuál es su etiología y patogenia. Todo ello debe completarse en el menor tiempo posible.

Este proceso diagnóstico incluye la historia clínica, la exploración general y neurológica y las exploraciones paraclínicas. Éstas últimas, a su vez, se pueden agrupar en cuatro apartados: a) evaluación sistémica; b) evaluación cardiológica; c) neurorradiología y d) neurosonología.

La evaluación sistémica incluye las determinaciones analíticas y la radiografía de tórax. A todos los pacientes con un cuadro clínico compatible con un ictus se les realizarán, de rutina, las siguientes determinaciones: hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), fibrinógeno y estudio bioquímico que incluya funciones hepática y renal, calcemia, glucemia, perfil lipídico y proteinograma.

Los estudios hematológicos más específicos se reservarán sólo para casos seleccionados⁷⁷, en los que se sospeche un estado trombofílico, fundamentalmente:

- Menores de 50 años sin una causa evidente para el ictus.
- Trombosis venosa previa, especialmente en localizaciones inusuales (venas hepática, mesentérica, axilar).
- Historia familiar de trombosis.
- Ictus múltiples (si no hay otra etiología).
- Alteraciones en la analítica de rutina.
- Necrosis cutánea inducida por warfarina (déficit de proteína C ó S).
- Resistencia a la heparina (déficit de antitrombina III).
- Sospecha de síndrome antifosfolípido (trombocitopenia idiopática, abortos múltiples, livedo reticularis, endocarditis aséptica con embolismo).

A estos pacientes se les realizarán las siguientes determinaciones en un primer estudio: antitrombina III, proteína C, proteína S libre y total, APC-r (factor V de Leyden), mutación del gen de la protrombina, homocisteína plasmática, anticuerpos anticardiolipina (ACL), anticoagulante lúpico (AL) y glucoproteína beta2. Si estos parámetros resultan normales, se completará el estudio con el análisis del cofactor II de heparina y el plasminógeno. Dichos estudios se realizarán cuando ya no exista un estado trombotico activo y los factores de la coagulación y fibrinolíticos se hayan estabilizado, lo que ocurre normalmente a partir de las 6-8 semanas del episodio trombotico.

Además, según la sospecha diagnóstica (FA, feocromocitoma...), se incluirán dentro del estudio analítico algunas determinaciones endocrinológicas, como hormonas tiroideas o catecolaminas y sus metabolitos.

Los estudios serológicos e inmunológicos (Virus de Inmunodeficiencia Humana –VIH- , lúes, inmunoelectroforesis, crioglobulinas, complemento, anticuerpos antinucleares, etc), están indicados en casos de sospecha de arteritis o vasculitis.

Finalmente, la realización de estudios histológicos (por ejemplo, biopsia cutánea en sospecha de CADASIL o síndrome de Sneddon, biopsia leptomenígea y parenquimatosa en sospecha de vasculitis primaria del sistema nervioso central, etc), estará indicada en casos de sospecha de arteritis/vasculitis, enfermedad metabólica o hereditaria, y algunas enfermedades hematológicas (biopsia de médula ósea).

La realización de una radiografía de tórax es obligatoria en todo tipo de ictus. Es de utilidad para la valoración de la aorta torácica y de la silueta cardíaca, lo que permite sospechar la existencia de cardiopatías embolígenas (valvulopatías, miocardiopatía dilatada). Asimismo, ofrece información sobre posibles complicaciones del ictus, tales como neumonía aspirativa, edema pulmonar, etc.

Como ya se ha comentado, existe una estrecha relación entre el ictus isquémico y la presencia de enfermedad cardíaca. Además, son comunes las anomalías en el electrocardiograma (ECG) en los pacientes con ictus agudo (en particular, el QTc prolongado, la depresión del ST y la inversión de la onda T, especialmente si la corteza insular está afectada)^{78,79}. Por todo ello, se debe realizar un ECG y un examen cardiológico a todo paciente con ictus. La monitorización cardíaca debe continuarse en una UI, durante las primeras 24-48 horas para detectar la presencia de arritmias.

Si estos estudios iniciales mostraran alteraciones, sería necesaria la realización de estudios diagnósticos más específicos (ecocardiograma transtorácico –ETT- o transesofágico –ETE-) o de una monitorización prolongada. En general, deberá realizarse un ETT en pacientes con ictus de etiología indeterminada o ante la sospecha de etiología cardioembólica (por ejemplo, infartos en territorios cerebrales múltiples), aunque algunos grupos postulan su realización a todos los pacientes. El ETT es suficiente para la evaluación de trombos murales, particularmente los del ápex del ventrículo izquierdo.

La decisión de realizar ETE será individualizada en cada paciente. Se considera superior al ETT para la evaluación del arco aórtico, aurícula izquierda y septum auricular⁸⁰.

6.2.- Neurorradiología

La neuroimagen es fundamental en la evaluación de los pacientes con ictus o AIT, ya que permite distinguir el infarto isquémico de la hemorragia intracerebral y de los cuadros clínicos que pueden simular un ictus. Además puede ayudar a distinguir el tejido irreversiblemente dañado del potencialmente viable, pudiendo guiar el tratamiento y ayudando a predecir el pronóstico⁸¹.

6.2.1.- Tomografía computarizada craneal (TC)

Por su amplia disponibilidad, rapidez de ejecución y probada eficacia, la TC craneal simple sigue siendo, en la mayoría de centros, el examen neurorradiológico de primera elección en todo paciente que presenta un déficit neurológico focal de instauración aguda. Debe realizarse lo más rápidamente posible en todos los pacientes.

La TC permite diferenciar con gran precisión un ictus isquémico de uno hemorrágico, así como descartar la presencia de lesiones intracraneales de origen no vascular que pueden simular un ictus (por ejemplo, tumores o hematomas subdurales). Asimismo, permite evaluar la presencia y extensión de leucoaraiosis, considerada como un factor de riesgo de muerte de origen vascular⁸².

El desarrollo técnico experimentado en los últimos años por los equipos de TC, ha permitido el reconocimiento de signos precoces de infarto cerebral, dentro de las primeras horas tras el inicio de los síntomas, pudiendo identificarse durante las primeras 6 horas en aproximadamente el 50% de los ictus isquémicos.

Aunque el origen de estos signos es controvertido⁸³, clásicamente se han atribuido al desarrollo temprano de edema citotóxico como consecuencia del insulto isquémico, lo que induciría una disminución en la atenuación a los rayos

X. Los signos precoces de isquemia que pueden detectarse con la TC incluyen:

- Borramiento del núcleo lenticular, que afecta tanto al putamen como al pálido (si bien este último se afecta de forma más temprana).
- Pérdida del ribete insular producido por la hipodensidad del córtex en dicha zona, que da lugar a una pérdida de la distinción entre cápsula externa y el córtex insular.
- Borramiento de los surcos de la convexidad, como expresión del edema cerebral focal.
- Desdiferenciación de sustancia blanca-gris.
- Hipodensidad del parénquima cerebral, afectando tanto la sustancia gris como la blanca.

La correcta identificación de estos signos es de gran importancia, ya que la hipodensidad establecida del parénquima cerebral constituye una contraindicación al tratamiento trombolítico⁸⁴, pues probablemente refleja un tiempo de evolución superior a 3 horas.

El signo de la ACM hiperdensa en la TC, que no es estrictamente un signo temprano de infarto, representa la presencia de un trombo o émbolo intraarterial, cuya localización más frecuente es el primer segmento de la arteria (M1), aunque también puede identificarse en otros segmentos arteriales, así como en otras arterias, como la basilar.

Aunque este signo (que tiene una alta especificidad, pero una sensibilidad relativamente baja) se asocia a la presencia de déficits neurológicos iniciales graves, a la existencia de signos precoces de infarto en la TC, al desarrollo de infartos extensos y a un mayor riesgo de transformación hemorrágica, su presencia no indica por sí misma un mal pronóstico y no excluye la posibilidad de una respuesta favorable al tratamiento con trombolíticos por vía intravenosa⁸⁵.

Las principales limitaciones del estudio mediante TC, que la convierten en una técnica subóptima en la selección de pacientes candidatos a tratamiento trombolítico, son:

a) Excesiva variabilidad en la identificación de los signos precoces de infarto. Con el fin de mejorar la variabilidad en la interpretación de los estudios con TC se ha propuesto la utilización de la escala ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*)⁸⁶.

Esta escala divide el territorio irrigado por la ACM en diez regiones, que se identifican en dos cortes transversales obtenidos sobre los ganglios basales y los ventrículos laterales. Todo el territorio silviano tiene un valor máximo de 10 puntos (uno por cada área), del que se van restando puntos de acuerdo con la identificación de hipodensidad en alguna de estas 10 áreas. El uso de esta escala parece mejorar el grado de concordancia interobservador y, además, se ha observado que, cuando la puntuación es igual o inferior a siete en un ictus isquémico, existe un incremento importante en el porcentaje de pacientes con dependencia o muerte tras el infarto.

Por tanto, se ha sugerido utilizar este valor de 7 en la escala ASPECTS como criterio de exclusión de pacientes candidatos a trombolisis⁸⁷. Parece existir además relación entre la puntuación en la escala ASPECTS y la posibilidad de recanalización arterial completa tras tratamiento trombolítico, siendo ésta mayor con puntuaciones pretratamiento más altas⁸⁸.

b) Su escasa sensibilidad para la detección temprana del tejido cerebral isquémico, de hecho, hasta el 60% de las TC son estrictamente normales en las 3-6 primeras horas tras el inicio de los síntomas.

c) La TC simple no permite obtener información sobre el estado de la microcirculación cerebral, la cual es imprescindible para determinar la presencia de tejido isquémico viable o de penumbra isquémica.

6.2.2.- TC de perfusión y angio-TC

Los estudios de perfusión obtenidos mediante TC pueden realizarse por dos métodos, que se diferencian en el volumen y modo de inyección del contraste endovenoso, la extensión de parénquima cerebral que pueden analizar y el tipo de parámetros hemodinámicos que obtienen⁸⁹:

a) TC-perfusión de “infusión lenta” (tras inyección de contraste endovenoso de forma lenta en una vena periférica). Permite realizar un estudio multicorte que abarca todo el parénquima cerebral, obteniendo mapas relativos de volumen sanguíneo cerebral, que junto a la angio-TC, permiten establecer un diagnóstico relativamente preciso y precoz de la extensión del infarto.

Sin embargo, no permite obtener información sobre el tiempo de tránsito circulatorio ni sobre el flujo sanguíneo cerebral, que son considerados parámetros hemodinámicos relevantes en el estudio de la isquemia cerebral aguda.

b) TC-perfusión de “primer paso”. Consiste en la realización de cortes rápidos seriados sobre el parénquima cerebral en una misma posición anatómica, de forma inmediatamente posterior a la administración del contraste endovenoso⁸⁹. Ofrece información temporal del paso de contraste a través de la red capilar del tejido cerebral, y por tanto, permite obtener diversos mapas hemodinámicos, con los que identificar la presencia de penumbra isquémica.

Los principales inconvenientes de esta modalidad son que en la práctica, sólo permite estudiar la isquemia dependiente de la circulación anterior y que no puede obtenerse de forma simultánea con la angio-TC. Sin embargo, se trata de una técnica altamente sensible en la detección precoz de isquemia cerebral y ofrece una aproximación de la extensión de tejido en penumbra isquémica similar a la obtenida con los estudios de RM que combinan secuencias de difusión y perfusión⁹⁰.

En cuanto a la angio-TC (angiografía por tomografía computarizada), se realiza mediante un estudio dinámico de TC tras la administración de un bolo de contraste yodado y resulta de utilidad para obtener información sobre la presencia de lesiones estenótico-oclusivas arteriales.

6.2.3.- Resonancia magnética craneal (RM)

La RM convencional no ha demostrado mayor sensibilidad que la TC en la detección precoz de la isquemia cerebral⁹¹.

A pesar de que la RM convencional no debe considerarse una exploración de primera elección en el diagnóstico temprano de la isquemia cerebral, esta técnica también pone de manifiesto signos precoces de infarto, como son la ausencia de vacío de señal en los vasos arteriales y aumento de señal del parénquima, especialmente en las secuencias potenciadas en densidad protónica o en secuencias T2-FLAIR⁹² (*fluid attenuated inversion recovery*).

El primero de estos signos aparece de forma inmediata, mientras que el segundo lo hace durante las primeras ocho horas. Asimismo, permite el diagnóstico de otras entidades neurológicas que pueden simular un ictus (encefalitis, tumores...).

Las técnicas no convencionales de RM (difusión-RM, angio-RM y perfusión-RM), permiten incrementar de forma significativa la sensibilidad de esta técnica en la detección de lesiones isquémicas en fase aguda y en la valoración de la posible viabilidad del tejido cerebral, así como detectar con aceptable fiabilidad la presencia de lesiones oclusivas arteriales.

A.- Difusión mediante RM (dRM)

La principal utilidad clínica de los estudios de dRM, es la detección de lesiones isquémicas en fase temprana^{93,94}, por su capacidad para detectar el edema citotóxico que se desarrolla como consecuencia de la isquemia. En estudios clínicos la dRM ha puesto de manifiesto una sensibilidad del 88-100% y una especificidad del 95-100% en el diagnóstico del ictus en fase aguda⁹⁵.

Los escasos falsos negativos suelen ser debidos a lesiones lacunares de pequeño tamaño situadas en el tronco del encéfalo, o a que la exploración se ha realizado tan precozmente que no ha dado tiempo para que la lesión desarrolle suficiente edema citotóxico para ser identificada⁹⁶. Sin embargo, en este último supuesto suele existir una alteración hemodinámica en los estudios de perfusión.

La presencia de áreas con restricción en la difusión, medida con el coeficiente aparente de difusión (ADC), se consideraba indicativo de lesión irreversible. Sin embargo, recientemente se ha demostrado una resolución parcial o completa de estas lesiones en aquellas situaciones en las que se produce una restauración precoz del flujo sanguíneo⁹³. Esto se ha observado en algunos ictus en los que el tratamiento trombolítico ha conseguido una recanalización rápida y temprana^{97,98}. También es posible encontrar anomalías focales en la difusión en pacientes con AIT, siendo mayor la posibilidad de encontrar dichas anomalías, cuanto mayor es la duración de los síntomas²⁴.

Además, tejidos con reducciones modestas en los valores de ADC pueden estar permanentemente dañados, por lo que todavía no existe un umbral fiable de ADC que permita diferenciar el tejido muerto del potencialmente viable^{99,100}.

Por otra parte, la restricción en la difusión tisular no es un fenómeno exclusivo de la isquemia aguda, sino que también se observa en otros procesos como el status epiléptico, mielinolisis central pontina, encefalitis, abscesos y algunos tumores de alta celularidad, como los linfomas^{101,102}.

También se ha observado una restricción en la difusión de carácter transitorio en estados de hipoglucemia grave, migraña hemipléjica y amnesia global transitoria, así como en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob¹⁰³.

B.- Perfusión por RM (pRM).

Con esta técnica pueden identificarse defectos de perfusión en menos de una hora tras la oclusión de una arteria, siendo aún más precoz que la dRM en la identificación de lesiones isquémicas agudas. Además valora el estado de la circulación colateral compensadora, que es el factor esencial que determinará la evolución del tejido isquémico y su potencial reversibilidad con tratamiento trombolítico.

C.- RM multimodal. Estudios combinados de difusión y perfusión.

La combinación en un mismo paciente de estudios de dRM y pRM nos ofrece información hemodinámica útil para determinar el tratamiento más adecuado en cada caso. Por lo general, existe una diferencia en el área isquémica detectada por pRM y dRM.

El área que detecta la primera es más extensa, mientras que la difusión infravalora el tamaño final del infarto. La diferencia entre estas dos áreas es lo que se denomina zona de penumbra isquémica, cuya estimación se realiza a partir del “*mismatch*” (“desacoplamiento”) existente entre el volumen de la lesión en difusión y el de la lesión identificada en los mapas de tiempo de perfusión.

Se considera la presencia de mismatch cuando el volumen de la lesión en el mapa de perfusión es, al menos, un 20% superior al de la restricción en la difusión, lo que indicaría una reversibilidad potencial de la misma, y por tanto, una indicación para el tratamiento de reperfusión con trombolíticos.

En aquellos casos en los que, tanto la dRM como la pRM muestren áreas lesionales con una extensión concordante, el tratamiento con fibrinolíticos no sería efectivo, ya que no existirían, a priori, áreas de penumbra isquémica potencialmente salvables tras su reperfusión.

Debe destacarse que la aproximación que se realiza a la penumbra isquémica a partir del concepto de mismatch difusión/perfusión no es óptima, ya que la lesión visible en la dRM sobrevalora la extensión real del tejido isquémico irreversible (núcleo del infarto), mientras que los mapas de perfusión sobrevaloran la extensión del área de penumbra, ya que incluyen áreas de tejido oligohémico, es decir, tejido hipoperfundido, pero con suficiente circulación colateral, y por tanto, sin riesgo de desarrollar infarto^{104,105,106}.

A pesar del gran potencial que tiene la RM multimodal en la individualización del tratamiento más adecuado en la fase temprana del ictus isquémico y en la extensión de la ventana terapéutica¹⁰⁷, hay que tener en cuenta que presenta una serie de inconvenientes: disponibilidad limitada, tiempos de exploración más largos con relación a la TC y la dificultad e incluso imposibilidad de efectuar una RM en pacientes con disminución del nivel de conciencia, agitados y hemodinámicamente inestables, o en los que esté contraindicada su realización (por ejemplo, pacientes portadores de marcapasos¹⁰⁸). Estos factores hacen, que en la práctica, sea una técnica aún poco extendida.

6.3.- Neurosonología

6.3.1.- Doppler de troncos supraaórticos

Se debe realizar a todos los pacientes con ictus isquémico. Permite la evaluación de los vasos cervicales (arteria carótida común, externa e interna) siendo posible la detección de alteraciones del flujo en estenosis superiores al 50%. Se trata de una técnica no invasiva, fácil de realizar a la cabecera del enfermo y con un carácter eminentemente hemodinámico.

El principal inconveniente de esta técnica es la dependencia de un explorador experimentado para la adecuada interpretación de los resultados.

6.3.2.- Dúplex de troncos supraaórticos

Añade, con respecto al doppler, la posibilidad de valorar la pared arterial y las características de la placa en cuanto a superficie, consistencia y homogeneidad de su composición, así como realizar adecuadas correcciones del ángulo de insonación para una mejor estimación de la velocidad de flujo.

6.3.3.- Doppler transcraneal

El doppler transcraneal (DTC) es la técnica ultrasonográfica aplicada a la Neurología que mayor desarrollo ha experimentado en la última década^{77,109}. Utiliza el doppler pulsado y una baja frecuencia de ultrasonidos (2 megahertzios) para obtener información referente a las velocidades de flujo sanguíneo en las arterias intracraneales, lo que aporta una valiosa información del estado de la circulación cerebral¹¹⁰.

Se trata de un procedimiento barato y no invasivo, que puede realizarse a la cabecera del paciente y que requiere una mínima colaboración por parte de éste.

La utilidad del DTC en la fase aguda del ictus radica en dos puntos principales:

1. Gradación del flujo residual. Alexandrov *et al* desarrollaron una escala que permite la gradación, en tiempo real, del flujo residual en arterias intracraneales ocluidas (a nivel del punto de la oclusión), en el contexto del ictus en fase aguda¹¹¹.

Esta escala se conoce con el nombre de TIBI (*Thrombolysis in Brain Ischemia*) y gradúa las ondas de flujo residual en seis grupos: grado 0 = ausente (*absent*), grado 1 = mínimo (*minimal*), grado 2 = amortiguado (*blunted*), grado 3 = disminuido (*dampened*), grado 4 = estenótico (*stenotic*), grado 5 = normal (*normal*).

Los grados TIBI se correlacionan bien con la gravedad clínica del ictus y con la probabilidad de recanalización parcial o completa de la oclusión arterial aguda¹¹².

De esta manera, los pacientes que presentan algún flujo residual tienen el doble de posibilidades de conseguir una recanalización temprana con tPA iv, mientras que aquellos sin flujo residual detectable tienen una probabilidad inferior al 20% de conseguir una recanalización completa con dicho tratamiento^{113.114}.

Los grados TIBI pueden medirse en cualquier arteria, con particular atención al punto de oclusión o a la región inmediatamente distal.

2. Monitorización de la recanalización. La monitorización de la recanalización arterial por DTC durante el tratamiento trombolítico permite seguir la evolución de la oclusión arterial en tiempo real¹¹⁵ y determinar la rapidez de disolución del coágulo¹¹⁶, proporcionando una valiosa información pronóstica en la fase aguda del ictus, ya que la precocidad de la recanalización (tras la infusión de tPA iv) se correlaciona con el volumen final del infarto y con la probabilidad de recuperación clínica¹¹⁷.

Así, la recanalización arterial rápida se asocia con una mejor recuperación a corto plazo, mientras que una progresión lenta (a lo largo de más de 30 minutos) de la mejoría del flujo y una señal de flujo que permanece amortiguada, se asocian con un pronóstico menos favorable.

Además, múltiples estudios han demostrado que la localización del trombo es un factor determinante en la respuesta al tratamiento en oclusiones agudas en el territorio carotídeo intracraneal, de manera que sólo un 25% de los pacientes con una oclusión proximal de la ACM y un 10% de los que tienen una oclusión de la ACI intracraneal presentan una respuesta precoz o sostenida al tratamiento con tPA¹¹⁸.

Por otra parte, parece que los ictus de origen cardioembólico presentan una tendencia a recanalizar de forma más rápida, debido probablemente a que los trombos formados en situaciones de éstasis sanguínea, como los originados en las cavidades cardíacas, son más ricos en fibrina que los constituidos en zonas de turbulencia arterial sobre una lesión arterioesclerótica de base.

Finalmente, es posible objetivar durante la monitorización DTC, una reoclusión arterial temprana, que sugiere fallo del tratamiento trombolítico. En un estudio reciente en 60 pacientes con oclusión aguda de la ACM tratados con tPA iv, el porcentaje de reoclusión fue del 34%. En aproximadamente la mitad de los casos, esta reoclusión produjo un empeoramiento clínico, y la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que la experimentaron fue significativamente mayor que la de aquellos en los que se consiguió una recanalización mantenida en el tiempo.

Además, los pacientes con reoclusión tenían un pronóstico funcional peor que aquellos con recanalización estable (aunque significativamente mejor que la de los que no recanalizaron tras el tratamiento trombolítico)¹¹⁹. Así pues, la reoclusión arterial es responsable de dos tercios de los deterioros clínicos observados tras la mejoría inicial^{120,121}.

En una amplia serie de pacientes tratados con tPA iv se observó que la gravedad clínica basal del ictus y la presencia de una estenosis grave u oclusión en la ACI extracraneal ipsilateral (oclusión en tándem) predicen independientemente la reoclusión arterial¹²².

Otras indicaciones actuales del DTC en el campo de la ECV, incluyen:

- Diagnóstico y seguimiento de estenosis intracraneales. Permite detectar con una alta sensibilidad estenosis intracraneales superiores al 60%, mientras que su fiabilidad diagnóstica disminuye significativamente en lesiones de menor grado.
- Estudio de la repercusión intracraneal de las estenosis de troncos supraaórticos, mediante la evaluación del estado de la circulación colateral y la realización de estudios de reserva hemodinámica cerebral.
- Detección de microembolismos cerebrales. Mediante el DTC es posible detectar señales microembólicas (*microembolic signals, MES*), que representan émbolos atravesando los grandes vasos intracraneales. Constituyen un fenómeno frecuente en las fases iniciales del ictus¹²³, y representan un predictor independiente de recurrencia isquémica temprana cuando la etiología del ictus es arterioesclerótica de gran vaso (ACI o ACM)¹²⁴. Por ello, la detección de microémbolos puede utilizarse como guía para el tratamiento profiláctico en pacientes con enfermedad oclusiva carotídea y embolización activa, que tienen mayor riesgo de sufrir un ictus.
- Detección de shunt derecha-izquierda. El DTC permite detectar la presencia de un shunt derecha-izquierda (FOP o fístula arteriovenosa pulmonar), así como inferir la topografía de dicho shunt (cardíaco o pulmonar), con una mayor sensibilidad que el ecocardiograma transesofágico^{77,125}.
- Diagnóstico y seguimiento del vasoespasmo tras HSA.

Las dos limitaciones principales del DTC, que dificultan su uso universal, son:

a) Se trata de una técnica dependiente del operador, que requiere habilidad manual y un conocimiento preciso de la disposición tridimensional de la vasculatura arterial intracraneal.

b) Aproximadamente un 10-15% de pacientes carecen de una ventana temporal adecuada para llevar a cabo el examen ultrasonográfico. Se trata, sobre todo, de mujeres ancianas y parece tener relación con el grosor y porosidad del hueso temporal, de manera que un grosor de la escama igual o superior a 5 milímetros produce una marcada atenuación de la señal¹²⁶. No obstante, esta limitación puede reducirse considerablemente mediante el uso de contrastes ultrasonográficos¹²⁷.

7.- TRATAMIENTO

7.1.- Cadena asistencial del ictus. Código Ictus

El ictus es una urgencia neurológica, y como tal, la evaluación del paciente con infarto cerebral debe realizarse de manera urgente y protocolizada, con el fin de llegar a un diagnóstico etiopatogénico correcto y poder aplicar el tratamiento adecuado para reducir la mortalidad y las secuelas derivadas de esta patología^{128.129}. En un estudio realizado en 18 hospitales españoles, se evidenció que la evaluación por un neurólogo dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas se asociaba con un riesgo 5 veces menor de mala evolución¹³⁰.

En el estudio PRACTIC¹³¹, realizado en el año 2005 con la participación de 88 hospitales españoles, se demostró que la atención neurológica reduce de forma estadísticamente significativa la mortalidad y complicaciones intrahospitalarias e incrementa el porcentaje de pacientes independientes después de un ictus. Por lo tanto, preferentemente, la evaluación del paciente con ictus, debería llevarse a cabo por expertos en el manejo de esta patología.

La mayoría de los pacientes con ictus requieren de un ingreso hospitalario, por lo que todo paciente con sintomatología sugestiva de ictus, permanente o transitoria, debe ser trasladado inmediatamente a un hospital que disponga de los recursos apropiados para asistir ictus en su fase aguda, mediante un circuito de traslados protocolizado y coordinado con los Servicios de Urgencias Extrahospitalarias¹³².

Con este objetivo, se ha implantado en algunas regiones sanitarias y en algunos hospitales españoles, un sistema denominado Código Ictus Extrahospitalario (CIE), que consiste en un protocolo de actuación mediante el cual los servicios de emergencia extrahospitalarios identifican a los pacientes con ictus candidatos a ingresar en una UI y los trasladan urgentemente al hospital de referencia, donde los profesionales especializados les realizan las exploraciones adecuadas y, si está indicado, administrarán el tratamiento trombolítico con t-PA.

En la Comunidad Autónoma de Madrid, el Código Ictus se puso en marcha en 2003, con la colaboración conjunta de los servicios de urgencias extrahospitalarios (inicialmente SAMUR y posteriormente, también SUMMA) y las unidades de ictus de los hospitales madrileños La Princesa, Gregorio Marañón, Clínico San Carlos, La Paz y Ramón y Cajal¹³³.

Recientemente, el Ministerio de Sanidad ha aprobado la “Estrategia Nacional en Ictus”¹³⁴, que pretende garantizar el Derecho de Equidad de todos los ciudadanos españoles a recibir una atención temprana y especializada en caso de sufrir un ictus.

7.2.- Unidades de Ictus (UI) y Equipos de Ictus (EI)

En 1996, la OMS y el *European Stroke Council* elaboraron la “Declaración de Helsinborg” en la que se señalaba que la Unidad de Ictus, definida como unidad específica de cuidados agudos no intensivos para el tratamiento del paciente con ictus, ofrece el cuidado más efectivo del ictus agudo, apuntando como objetivo para el año 2005 que todos los pacientes en fase aguda del ictus tuvieran fácil acceso a una evaluación y tratamiento especializados en UI¹³⁵. Según el GEECV de la SEN, la UI es una estructura geográficamente delimitada para el cuidado de los pacientes con ictus, que dispone de personal entrenado, específicamente dedicado y coordinado por un neurólogo experto, con servicios diagnósticos disponibles las 24 horas y protocolos escritos para el manejo de estos pacientes, basados en evidencias científicas.

Está demostrado que el ingreso en UI en el período agudo de la enfermedad mejora la mortalidad y evolución funcional^{2,136,137} (grado de recomendación A), con respecto a la atención en unidades de hospitalización convencionales. Se disminuye la mortalidad en un 17% y la dependencia funcional en un 25%¹³², y el beneficio persiste tras ajustar por edad, sexo y gravedad del déficit neurológico al ingreso y en los distintos subtipos etiológicos de ictus¹³⁸. Las razones obedecen a una mayor adherencia a los protocolos de atención en el caso de las UI¹³⁹, así como a la detección precoz de las complicaciones y la rápida intervención terapéutica antes de que se hagan sintomáticas¹⁴⁰, por lo que se recomienda que la UI disponga de monitorización continua cardíaca y respiratoria.

Por todo ello, la mayoría de los pacientes con ictus, transitorio o establecido, de menos de 24 horas de evolución pueden beneficiarse del ingreso en UI, pudiéndose exceptuar aquellos en situación de coma, demencia o dependencia previa, enfermedades concurrentes graves o mortales y traumatismo craneal agudo.

En ausencia de UI, se ha propuesto la atención por Equipos de Ictus (grado B), que representan el nivel básico de atención al ictus, cuando el número de pacientes no justifica la asistencia en unidades geográficamente delimitadas. Se define como un grupo multidisciplinar de especialistas que colaboran en el diagnóstico y tratamiento del paciente con ictus, coordinados por un neurólogo experto y que cuentan con protocolos de cuidados sistematizados, sin disponer de una estructura geográficamente delimitada.

El equipo de ictus debe contar además con: protocolos clínicos de actuación, protocolos de derivación interhospitalarios previamente consensuados, TC craneal las 24 horas del día y fisioterapia.

Las UI han demostrado un mayor beneficio que los EI, tanto en eficacia como en eficiencia, al reducir la estancia media, mortalidad y dependencia, complicaciones neurológicas y sistémicas y coste por paciente y global^{136,141}.

7.3.- Tratamiento del ictus en fase aguda

7.3.1.- Medidas generales

Existen una serie de cuidados generales en el paciente con ictus, que pueden prevenir las complicaciones y mejorar el pronóstico en cuanto a morbimortalidad a medio plazo. Los signos vitales y el estado neurológico del paciente deben ser examinados muy frecuentemente en las primeras 48 horas.

Los principales puntos a tener en cuenta, son:

a) Mantener la vía aérea permeable, para lo cual es suficiente, en la mayoría de los casos, mantener una posición semiincorporada. No existen evidencias definitivas de que el aporte rutinario de oxígeno a bajo flujo sea efectivo en todos los pacientes con ictus^{142,143}, pero sí se recomienda en aquellos pacientes con una saturación de oxígeno inferior al 95%¹²⁸.

Asimismo, se recomienda la intubación y soporte ventilatorio en pacientes con compromiso de la vía aérea^{144,145}, fundamentalmente en casos de disminución del nivel de conciencia y pacientes con infarto del territorio vertebrobasilar con compromiso de la función respiratoria.

b) Manejo de la PA¹⁴⁶. En la mayoría de los pacientes, la HTA en la fase aguda del ictus no debe recibir tratamiento, pues es un fenómeno reactivo que tiende a la normalización¹⁴⁷ de manera espontánea en las primeras 24 horas (grado C). Se recomienda el uso de antihipertensivos en pacientes con PAs > 180 mmHg o presión arterial diastólica (PAd) >105 mmHg, tanto en el infarto cerebral como en las hemorragias cerebrales.

En estos casos, se usarán fármacos con vida media corta, efecto predecible y no brusco, por vía oral (vo) o iv, y que no reduzcan la presión de perfusión, con el fin de preservar el flujo en el área de penumbra. Por otra parte, los niveles de PAs inferiores a 100 mmHg y de PAd inferiores a 70 mmHg se asocian con una peor evolución clínica y una mayor mortalidad. La presencia de hipotensión arterial durante la fase aguda del ictus es inusual¹⁴⁸ y obliga a descartar situaciones como insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, hipovolemia, tromboembolismo pulmonar (TEP), sepsis o disección aórtica; cualquiera de ellas debe tratarse adecuadamente.

c) Manejo de la fiebre. La elevación de la temperatura corporal en la fase aguda del ictus se asocia con un peor pronóstico¹⁴⁹, por lo que se recomienda el uso de antipiréticos o medidas físicas en los pacientes con temperatura axilar superior a 37.5°C¹⁵⁰, además de identificar y tratar la causa subyacente.

d) Manejo de la hiperglucemia¹⁴⁶. La hiperglucemia es un fenómeno extraordinariamente frecuente en la fase aguda del ictus, tanto si el paciente es diabético como si no. Diversos estudios relacionan la hiperglucemia inicial con un peor pronóstico en el paciente con ictus¹⁵¹, por ello se recomienda mantener al paciente normoglucémico¹⁵², así como evitar la administración de soluciones glucosadas, a menos que exista hipoglucemia, en cuyo caso deberán usarse soluciones glucosadas al 33 o el 50% por vía venosa, no al 5%, puesto que son hipotónicas.

La hiperglucemia por encima de 150 mg/dL se tratará mediante la administración de insulina¹⁵³. Recientemente ha sido publicado el estudio español GLIAS¹⁵⁴ (*GLycemia in Acute Stroke*), realizado en el seno del Proyecto Ictus del GEECV, según el cual, la hiperglucemia igual o superior a 155 mg/dL (en cualquier momento durante las primeras 48 horas del infarto) se asocia con una evolución desfavorable independientemente de la severidad y volumen del infarto, la edad o la presencia de diabetes previa.

e) Nutrición. Los pacientes con ictus pueden presentar dificultades en la nutrición debido a disfagia (cuya presencia debe evaluarse para prevenir la posibilidad de broncoaspiración) o bajo nivel de conciencia.

La desnutrición en estos pacientes conlleva efectos deletéreos y facilita la aparición de complicaciones¹⁵⁵, por lo que en caso necesario, deberá considerarse el inicio de alimentación enteral mediante sonda nasogástrica, a partir de las primeras 24-48 horas.

f) Se recomienda la movilización en las primeras 24 horas (cambios posturales, movilización pasiva de extremidades, sedestación) junto con un adecuado cuidado de la piel para prevenir complicaciones de la inmovilidad (trombosis venosas, úlceras de decúbito, anquilosis, contracturas, parálisis por presión...). Asimismo, se recomienda el empleo precoz de técnicas de fisioterapia y rehabilitación para mejorar la recuperación funcional¹⁵⁶.

7.3.2.- Tratamiento antitrombótico

a) Se recomienda iniciar el tratamiento con aspirina (dosis de carga de 160-325 mg), salvo contraindicación, en las primeras 48 horas tras el ictus¹⁵⁷, ya que parece asociarse a un descenso pequeño, aunque estadísticamente significativo, de la morbimortalidad (Clase I, Nivel A).

b) Las heparinas no fraccionadas de bajo peso molecular (HBPM) no ofrecen beneficio neto sobre los antiagregantes en cuanto a reducción de recurrencias precoces o mejoría de la evolución cuando se utilizan en los primeros 14 días tras el infarto, por lo que únicamente estarían recomendados con objeto de prevenir la trombosis venosa profunda (TVP)^{158,159}.

c) Los datos actuales indican que la administración temprana de heparina o HBPM no disminuye el riesgo de empeoramiento neurológico ni de recurrencia precoz del ictus, incluyendo aquellos pacientes con un origen cardioembólico del mismo^{128,159}, por lo que no se recomienda su uso (Clase I, Nivel A). Tampoco está establecida la utilidad de la anticoagulación urgente en pacientes con infartos del territorio vertebrobasilar ni en pacientes con disección arterial¹²⁸.

Aunque no haya datos suficientes para recomendar el uso de heparina iv en infartos progresivos o AIT de repetición (a pesar del tratamiento), su empleo es una práctica clínica que se acepta, salvo contraindicación.

7.3.3.- Tratamiento trombolítico

En la fase aguda del ictus, las únicas medidas que han demostrado un beneficio clínico son la atención neurológica especializada precoz e ingreso en una UI, como ya se mencionó previamente, y el tratamiento trombolítico iv con t-PA.

La aplicación de fármacos trombolíticos en el infarto cerebral agudo tiene como objetivo la lisis del trombo, por tanto, la recanalización del vaso ocluido, y finalmente, la reperfusión del tejido. Puede administrarse de tres modos: por vía intravenosa, intraarterial y combinada.

A.- Trombolisis intravenosa

- Generalidades.

Inicialmente se realizaron estudios con estreptoquinasa (SK), que fueron suspendidos prematuramente debido a la alta mortalidad y a la elevada incidencia de hemorragias cerebrales en los pacientes que recibieron SK frente a los que recibieron placebo¹⁶⁰.

Posteriormente, se desarrollaron estudios con la administración de tPA, entre los que destacan los estudios ECASS I⁷, ECASS II⁸ y NINDS⁶. El metaanálisis de estos estudios demostró que el tratamiento con tPA iv aumentaba la probabilidad de independencia funcional a los 3 meses si se seleccionan adecuadamente los pacientes, la dosis y el momento de la administración, y aunque aumenta tres veces el riesgo de sangrado, no se asocia a mayor mortalidad¹⁶¹.

Una de las condiciones exigidas por la Agencia Europea del Medicamento para la aprobación del tratamiento trombolítico con tPA fue la monitorización de su seguridad durante 3 años en la práctica clínica habitual. Para ello se realizó el registro SITS-MOST^{11,12}. En la actualidad disponemos de datos que demuestran que la trombolisis con tPA es un tratamiento eficaz^{162,163,164,165} en condiciones de práctica diaria habitual, si se administra siguiendo estrictamente las recomendaciones de uso^{166,167}.

No obstante, y a pesar de que fue aprobado hace más de diez años, actualmente el porcentaje de pacientes candidatos a recibir el tratamiento varía entre un 1% y un 10% en aquellos centros mejor preparados¹⁶⁸.

- Criterios de inclusión y exclusión. **Anexo 2.**
- Pauta de administración del tPA.

La dosis a administrar es de 0.9 mg/Kg, con una dosis máxima de 90 mg. El 10% de la dosis total se administra en bolo durante un minuto, y el resto de dosis se administra en infusión continua durante 1 hora.

- Complicaciones.

I.- Hemorragia intracraneal post-fibrinólisis.

La alteplasa, fármaco empleado en el tratamiento trombolítico del ictus, es una glucoproteína que una vez conjugada con la fibrina, induce la conversión de plasminógeno en plasmina, lo cual produce la disolución del trombo de fibrina.

Tiene una vida media corta (del orden de 4-5 minutos en plasma), pero se considera que una hemorragia cerebral que se manifieste en las 36 horas siguientes a su administración, se debe al efecto del fármaco.

El riesgo de hemorragia cerebral sintomática¹⁶⁹ en los pacientes que reciben tratamiento trombolítico con tPA es de aproximadamente el 6%¹⁷⁰, según las series. Diversos análisis post-hoc han identificado que los siguientes factores se asocian a un mayor riesgo de hemorragia cerebral tras la administración de tPA^{170,171}:

- Hiperglucemia
- Antecedente de diabetes
- Gravedad basal de los síntomas
- Edad avanzada
- Retraso en el tratamiento
- Tratamiento previo con aspirina
- Antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva
- Violaciones del protocolo NINDS
- Reoclusión¹⁷²

Sin embargo, ninguno de estos factores anuló el beneficio general del t-PA.

II.- Otras complicaciones. Además del riesgo de hemorragia intracraneal, otros potenciales efectos adversos del t-PA incluirían sangrados sistémicos (gingivorragia, epistaxis, hemorragia digestiva, hemoptisis...), que en principio

no requieren la suspensión del tratamiento trombolítico, y hematomas subcutáneos (generalmente en lugares de presión o zonas donde se estimula para valorar la movilidad de un miembro), así como reacciones alérgicas, como anafilaxia o angioedema^{173,174,175}, que puede producir compromiso de la vía aérea.

B.- Neuro-intervencionismo. Trombolisis intraarterial y combinada. Terapias mecánicas endovasculares.

La trombolisis intraarterial consiste en la administración local de agentes trombolíticos (prourokinasa, uroquinasa, t-PA) directamente en la oclusión trombótica, utilizando un microcatéter endovascular.

Las ventajas de esta técnica se basan en la obtención de altas concentraciones del agente trombolítico en el trombo, aumentando así la tasa de recanalización arterial, en comparación con la trombolisis sistémica (50-80% vs 30-50%)¹⁷⁶.

Existen únicamente dos estudios aleatorizados y controlados, en infartos con oclusión demostrada angiográficamente de la ACM: PROACT¹⁷⁷ (*Prolyse in Acute Cerebral Embolism*) y PROACT II¹⁷⁸, ambos con prouroquinasa recombinante a dosis de 6 y 9 mg/Kg, respectivamente, en asociación con heparina. Tras el análisis de estos estudios se puede afirmar que la trombolisis intraarterial produce la recanalización eficaz de arterias ocluidas por un trombo, con una frecuencia de transformación hemorrágica del 15% frente al 7% y una mejor evolución de los pacientes a los 90 días¹⁷⁹. Sin embargo, estos resultados no han podido aplicarse a la práctica clínica, dado que la prouroquinasa no está comercializada.

Esta modalidad de tratamiento presenta como ventaja sobre la trombolisis iv la posibilidad de ampliar la ventana terapéutica a 6 horas. En cualquier caso, por el momento no hay datos suficientes para asegurar que la trombolisis intraarterial ofrezca mejores resultados que la iv. Además, el procedimiento lleva implícito un mayor retraso en la administración del tratamiento, dada la necesidad de preparación del estudio angiográfico y la colocación del microcatéter, lo que supone una de sus principales desventajas.

Por ello, en los últimos años se han diseñado estrategias de tratamiento que combinan la rapidez de la administración de trombolíticos intravenosos con la eficacia de la trombolisis intraarterial. El estudio EMS (*Emergency Management of Stroke*) Bridging Trial ha demostrado un mayor grado de recanalización, pero sin que hubiera diferencias en cuanto a la recuperación funcional de los pacientes^{180,181}.

Por su parte, en el estudio IMS¹⁸² (*Interventional Management of Stroke*), la administración secuencial de tPA intravenoso a dosis bajas y tPA intraarterial, sólo obtuvo una modesta tendencia hacia un mejor pronóstico funcional.

Actualmente está en marcha un ensayo aleatorizado (IMS II), que compara el tratamiento intravenoso estándar con tPA y una estrategia combinada intravenosa e intraarterial¹⁸³.

Hoy por hoy, la estrategia de tratamiento combinado, beneficiaría fundamentalmente a aquellos pacientes con escasa probabilidad de respuesta a la trombolisis intravenosa y como tratamiento de rescate en aquellos en los que la monitorización mediante DTC, arteriografía o angio-TC, demuestra una escasa o nula recanalización durante la trombolisis intravenosa.

Actualmente se está investigando la asociación de otros agentes no fibrinolíticos (inhibidores de la trombina, antiplaquetarios...) en combinación con el t-PA o la asociación de procedimientos de disrupción mecánica.

En cuanto a las técnicas de revascularización mecánica en la fase aguda del ictus, consisten en la extracción o fragmentación mecánica del trombo, mediante la utilización de dispositivos endovasculares. Se asocian a una mayor y más rápida tasa de recanalización, especialmente en el caso de trombos en vasos de gran calibre, y a un teórico menor riesgo de transformación hemorrágica.

Su combinación con terapias farmacológicas permite revascularizar territorios inaccesibles a los métodos mecánicos (fragmentación mecánica del trombo en arteria proximal cuyos restos migran a ramas distales)¹⁷⁶. Según el mecanismo empleado, se dividen en dos modalidades:

- Técnicas extractoras (embolectomía endovascular), que consisten en la extracción mecánica del trombo a través de un catéter endovascular.

El ensayo MERCI^{184,185} (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism*) evaluó un dispositivo que permite extraer el trombo de una arteria intracraneal y que actualmente es el único dispositivo endovascular aprobado por la FDA en aquellos pacientes en los que fracasa o está contraindicado el tratamiento con tPA iv. Los dispositivos de primera generación alcanzaron tasas de recanalización del 48% utilizados de forma aislada y del 60% en combinación con fármacos trombolíticos por vía intraarterial.

La nueva generación de dispositivos amplía la ventana terapéutica a 8 horas y se asocia con tasas de recanalización más altas, aunque las diferencias no alcanzan significación estadística¹⁸⁶. En cualquier caso, la utilidad clínica de los dispositivos endovasculares no está establecida¹⁵⁷.

- Técnicas disruptoras, que consisten en la fragmentación mecánica del trombo.

7.3.4.- Prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas

A. Edema cerebral, hipertensión intracraneal (HTIC) e hidrocefalia

El edema cerebral ocupante de espacio es una de las principales causas de deterioro precoz y muerte en pacientes con infartos supratentoriales extensos. Suele desarrollarse entre el 2º y el 5º día tras el ictus, pero hasta un tercio de los pacientes pueden presentar un deterioro neurológico en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas¹⁸⁷.

Se evitarán situaciones que puedan agravar el edema cerebral y la HTIC secundaria. Para ello, se aconseja una ligera restricción de líquidos, evitar el uso de soluciones hipotónicas (por ejemplo, suero glucosado 5%) y corregir situaciones de hipoxia, hipercapnia o hipertermia. La cabecera de la cama debe elevarse 30°.

Si la situación clínica se deteriora debido al edema cerebral, se recomienda iniciar osmotherapia:

- Manitol al 20%, 0.25-0.50 gramos/kg en 20 minutos, cada 6 horas, manteniendo la osmolaridad plasmática en aproximadamente 280-320 miliosmoles/litro. No debe administrarse más de 3-4 días, y la dosis debe reducirse progresivamente.
- Furosemida, 1 ampolla iv después de la dosis de manitol.
- Valorar intubación e hiperventilación para reducir la presión parcial de CO₂ en 5-10 mmHg. Ésta debe ser una medida de tratamiento transitoria, evitando mantenerla más de 48 horas.

En pacientes con infarto maligno de la arteria cerebral media puede estar indicada la realización de una craniectomía descompresiva tras comprobar la falta de respuesta a las medidas indicadas previamente. En caso de plantearse esta medida, es aconsejable hacerlo antes de que existan signos de deterioro irreversible (signos clínicos y radiológicos de herniación).

No obstante, en una revisión sistemática de 12 estudios observacionales retrospectivos, se objetivó que el momento de la cirugía, el lado del infarto, los signos clínicos de herniación antes de la cirugía y la afectación de otros territorios vasculares, no alteraban significativamente el resultado del tratamiento quirúrgico, mientras que la edad mayor de 50 años predecía un mal resultado^{188,189}.

En pacientes con HTIC debida a hidrocefalia, se recomienda el drenaje ventricular, y en el caso de infartos cerebelosos con hidrocefalia y compresión del tronco del encéfalo, se recomienda la craniectomía suboccipital descompresiva o la ventriculostomía.

C. Crisis comiciales.

En la fase aguda del ictus puede haber crisis parciales y secundariamente generalizadas. En general, no se recomienda tratar con anticomiciales las crisis aisladas que ocurren en las primeras 24 horas tras el ictus, aunque se deben valorar factores de riesgo de recurrencia (ictus hemorrágico, localización cortical).

Se recomienda iniciar tratamiento en el caso de crisis tardías (después de 48 horas) y en las crisis recurrentes, siguiendo las recomendaciones generales del tratamiento de las crisis epilépticas de cualquier etiología. Son de primera elección: fenitoína, lamotrigina, carbamacepina, oxcarbacepina, valproato o gabapentina.

En caso de estatus epiléptico, se realiza tratamiento con fenitoína o ácido valproico, y de no existir respuesta a cada uno de ellos por separado, se administrarán ambos.

En caso necesario, por persistencia del estatus, se trasladará al paciente a la UCI para sedación con propofol o midazolam. Una vez controlado el estatus, el manejo es el general de las crisis epilépticas, utilizando los fármacos mencionados, a las dosis habituales. No existe evidencia de que la administración profiláctica de antiepilépticos sea beneficiosa (Clase IV).

7.4.- Futuros tratamientos

En la actualidad, sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con ictus (alrededor del 10%) se benefician de las terapias de reperfusión cerebral en la fase aguda, por lo que a la vez que se diseñan estrategias para conseguir que dichos tratamientos sean accesibles a un número cada vez mayor de pacientes, es necesario avanzar en otros dos grandes frentes en la lucha contra esta enfermedad: la cerebroprotección o neuroprotección y la neurorestauración.

7.4.1.- Neuroprotección

El objetivo de la neuroprotección es rescatar el tejido isquémico en “penumbra” (tejido cerebral que se encuentra en insuficiencia funcional, pero sin muerte neuronal), limitar el tamaño del infarto, prolongar la ventana terapéutica para tratamientos reperfusores e inhibir los mecanismos que intervienen en la lesión por isquemia-reperfusión. Se trata de una medida terapéutica complementaria, no sustitutoria, de la repermeabilización.

Hasta el momento, se han estudiado más de 50 sustancias, sin embargo, y a pesar de los resultados esperanzadores obtenidos en modelos animales, su aplicación clínica no ha alcanzado los resultados esperados.

Un metaanálisis de 4 ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, sugirió un discreto efecto beneficioso de la citicolina¹⁹⁰ y actualmente está en marcha el ensayo clínico ICTUS con este fármaco.

En la actualidad, la única neuroprotección demostrada en estudios clínicos es la “neuroprotección no farmacológica”, basada en el mantenimiento de una correcta homeostasis en el paciente con ictus agudo, mediante el control de situaciones como la hipertermia, hiperglucemia, hipertensión arterial o hipoxia, que se han mostrado como factores de riesgo independientes de mortalidad a corto y largo plazo, así como de peor recuperación funcional. A través de estas medidas básicas se actúa en muchas reacciones de la cascada isquémica, consiguiendo una neuroprotección global en múltiples lugares. El beneficio clínico de las UI se explica por el estrecho control de todos estos factores.

7.4.2.- Neurorreparación.

La neurorreparación terapéutica consiste en el empleo de agentes farmacológicos y células pluripotenciales, capaces de estimular y amplificar los procesos de neurogénesis y angiogénesis puestos en marcha de forma endógena como respuesta a la lesión isquémica, con la finalidad de potenciar la recuperación funcional y estructural del cerebro, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con ictus^{191,192}.

La estimulación terapéutica de la neurogénesis y angiogénesis endógenas, la terapia con células progenitoras neurales exógenas y la terapia celular con células progenitoras endoteliales, constituyen una de las fronteras más esperanzadoras que tiene planteada la investigación neurovascular en la actualidad.

OBJETIVOS

1. Desarrollo y consolidación del programa de trombolisis en la fase aguda del ictus en el Hospital Universitario Ramón y Cajal.
2. Presentar la experiencia con el tratamiento trombolítico con tPA en el Hospital Ramón y Cajal.
3. Evaluar la influencia de la curva de aprendizaje, individual y colectiva, en el número de pacientes tratados y en su evolución.
4. Evaluar la influencia de la activación del Código Ictus Extrahospitalario en las demoras hasta el inicio del tratamiento, así como en el número de pacientes tratados y en su evolución.
5. Analizar la seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico en los pacientes que sufrieron un ictus intrahospitalario.

MATERIAL Y MÉTODO

1.- DESARROLLO DEL PROGRAMA DE TROMBOLISIS EN EL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

La Agencia Europea del Medicamento aprobó en Junio de 2002 la administración del activador del tPA para el tratamiento del ictus isquémico de menos de tres horas de evolución, condicionado a la realización de un registro europeo para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en las condiciones de la práctica clínica habitual. Este estudio se denominó SITS-MOST^{11,12} (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: a Multinational Multicentre Monitoring Study of Safety and Efficacy of Thrombolysis in Stroke*), que finalizó en Abril de 2006. Además de este registro, la Agencia Europea del Medicamento exigió también la realización de un ensayo clínico, el ECASS-III^{193,194}, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento aplicado entre las 3 y las 4.5 horas de iniciado el cuadro clínico. En el registro SITS-MOST participaron tanto hospitales con experiencia previa en trombolisis, como centros sin experiencia previa con el fármaco.

El Hospital Ramón y Cajal es un centro de nivel terciario, que dispone durante 24 horas al día, todos los días del año, de neurólogo de guardia, TC craneal, neurocirujano de guardia, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y, desde Octubre de 2006, Unidad de Ictus.

El hospital carecía de experiencia previa en el tratamiento trombolítico y de una organización interna que facilitase la aplicación del mismo, aunque sí tenía amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con ictus agudo.

1.1.- Formación del neurólogo coordinador y neurólogos del servicio

El Servicio de Neurología obtuvo la acreditación SITS-MOST^{11,12} en Enero de 2004 y dada la inexperiencia de los distintos servicios médicos implicados en el tratamiento trombolítico del ictus, fue necesario desarrollar un programa de aprendizaje, que incluyó la formación del neurólogo coordinador (Dr. Jaime Masjuan) y del resto de neurólogos implicados, en cursos específicos de manejo de trombolisis intravenosa. Esta formación consistió en:

- a) Programas específicos de formación SITS-MOST (Noviembre/2003, Barcelona) para el neurólogo coordinador.
- b) Sesiones clínicas en el servicio de Neurología.
- c) Elaboración de protocolos.
- d) Elaboración de bases de datos.
- e) Certificado de la American Heart Association en la escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)^{195,196} (www.strokeassociation.org/nihss) y escala de Rankin¹⁹⁷.

1.2.- Formación de otros especialistas

Fue necesario el desarrollo, por parte del neurólogo coordinador, de un programa intrahospitalario multidisciplinar de formación en trombolisis, que incluyó:

- Realización de sesiones clínicas y talleres en el Servicio de Neurología, con el Servicio de Urgencias, con residentes del área médica de urgencias y con la UCI.
- Sesión clínica general de divulgación a todos los médicos del hospital.
- Implantación de un protocolo consensuado con la UCI (Médica y Neuroquirúrgica), donde los pacientes permanecían al menos durante las primeras 24 horas, hasta que se creó y entró en funcionamiento la UI, en Octubre de 2006.
- Implantación de un código ictus intrahospitalario, mediante el desarrollo de un protocolo consensuado con el Servicio de Urgencias, que fue presentado al resto del hospital a través de sesiones generales, sesiones con residentes y medios internos de divulgación.

2.- IMPLANTACIÓN DEL PROGRAMA DE TROMBOLISIS EN EL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

2.1.- Código Ictus Extrahospitalario (CIE)

Con el fin de aprovechar el máximo potencial del tratamiento trombolítico del ictus en fase aguda, es imprescindible una adecuada comunicación entre los hospitales en los que se lleva a cabo dicho tratamiento y los servicios de emergencias extrahospitalarias, utilizando protocolos de atención urgente y transporte inmediato, que aseguren el traslado de los pacientes candidatos a recibir el tratamiento, en el menor tiempo posible.

Estos protocolos incluyen: a) valoración y selección rápida del paciente; b) comunicación prehospitalaria con el personal implicado en el hospital (neurólogo de guardia) y c) estabilización médica en ruta.

En Mayo de 2004, el Hospital Ramón y Cajal se adhirió al acuerdo existente entre el SAMUR y los servicios de Neurología de aquellos hospitales que realizaban trombolisis (Hospital de la Princesa, Hospital Gregorio Marañón, Hospital La Paz y Hospital Clínico San Carlos), consistente en un protocolo terapéutico y de traslado para su aplicación en pacientes atendidos por el SAMUR con la sospecha de ictus, denominado "Código 13".

Además, dado que el SAMUR sólo atiende pacientes en vías y lugares públicos, fue necesario ampliar el acuerdo con los servicios de emergencias del SUMMA 112. Este nuevo acuerdo se denominó "Código Ictus", y entró en funcionamiento en Octubre de 2005¹³³.

Mediante una llamada al busca (344 ó 345) o a un teléfono móvil que porta el neurólogo de guardia (676856032), se avisa de la llegada al servicio de urgencias de un paciente con sospecha de ictus agudo.

El neurólogo de guardia atiende al paciente a su llegada a la Sala de Emergencias, donde el médico de emergencias le informa sobre la historia clínica, exploración, sospecha diagnóstica e incidencias durante el traslado. Posteriormente el SAMUR/SUMMA realiza una llamada telefónica para conocer el diagnóstico final y tratamiento del paciente.

2.2.- Código Ictus Intrahospitalario

La aplicación del tratamiento trombolítico en el ictus requiere una cuidadosa organización intrahospitalaria para mejorar el proceso de diagnóstico urgente y acortar los tiempos de atención y decisión de tratamiento. Para ello es necesario el trabajo multidisciplinar en colaboración con médicos de otras especialidades implicados en la atención del paciente con ictus (Servicio de Urgencias, Radiología, UCI, enfermería...), de acuerdo a protocolos de actuación conjunta y guías de práctica clínica previamente consensuados.

Surge así el **Código Ictus intrahospitalario**, con aviso al neurólogo de guardia ante cualquier paciente con sospecha de ictus que pueda ser tratado con tPA.

2.3.- Criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento. **Anexo 2.**

2.4.- Aplicación del tratamiento

En nuestro hospital, todas las trombolisis son realizadas por un neurólogo de plantilla, junto con el residente de guardia, y el protocolo de tratamiento es el recomendado internacionalmente en las guías de práctica clínica. Incluye:

- Realización de una historia clínica y exploración sistémica y neurológica regladas. Para la cuantificación del déficit neurológico antes y después del tratamiento, se utiliza la escala de ictus del *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)*^{195,196} (**Anexo 3**), en la cual, a mayor puntuación, mayor es la gravedad del ictus (se considera un ictus grave cuando la puntuación asignada es mayor de 15).
- Determinación basal y monitorización continua de las constantes vitales (saturación de oxígeno, temperatura, PA y frecuencia cardiaca) y realización previa al tratamiento de hemograma, función renal, glucemia, iones, hemostasia, radiografía de tórax y TC craneal.

Una vez comprobados los criterios de inclusión y exclusión, el neurólogo establece la indicación de tratamiento y, previa firma del consentimiento informado por parte del paciente o familiar directo, se procede a la administración del fármaco: t-PA (Actylise® Boehringer-Ingelheim).

La dosis a administrar es de 0.9 mg/Kg, con un máximo de 90 mg (10% en bolo en un minuto; la dosis restante se administra a lo largo de 60 minutos mediante una bomba de infusión). Durante la infusión, se evalúa la función neurológica cada 15 minutos, y en caso de empeoramiento neurológico de más de 4 puntos en la escala NIHSS, se debe detener la infusión y solicitar una TC craneal urgente. Si ésta descarta la presencia de sangrado se reinicia la infusión hasta su finalización.

La PA debe ser inferior a 180/105 mmHg antes de iniciar la infusión, y mantenerse dentro de límites adecuados durante la misma. Se monitoriza cada 15 minutos durante la infusión del tPA y la primera hora tras la misma y luego cada 30 minutos durante las siguientes 6 horas y cada hora, hasta completar 24 horas. En caso necesario, se administrarán hipotensores vía iv (según el protocolo de PA que se muestra en el **Anexo 4**).

Se realiza una nueva valoración neurológica, con cálculo del NIHSS a las dos horas, y posteriormente entre las 22-36 horas (o antes, si fuese necesario por empeoramiento). En este tiempo, además, se realiza una TC craneal para comprobar la extensión del infarto y la existencia de posibles complicaciones hemorrágicas.

2.5.- Seguimiento del tratamiento. Primeras 24 horas

2.5.1.- Ingreso en UCI/UI

Previamente a la creación de la UI, los pacientes que recibían tratamiento trombolítico con tPA permanecían, al menos durante las primeras 24 horas, en la UCI. Nuestro hospital dispone de cuatro UCI, diferenciadas por especialidades. El Servicio de Neurología decidió elaborar protocolos de actuación consensuados con dos UCI, la UCI Médica y la UCI de Neurocirugía.

Durante su estancia en la UCI el paciente permanecía siempre bajo la supervisión del neurólogo de guardia, con posterior traslado a la sala de Neurología, para ser atendido por un equipo de expertos en ictus. Desde que entró en funcionamiento la UI, todos los pacientes que reciben tratamiento trombolítico son trasladados a la misma.

Está demostrado que el ingreso en UI, definidas como unidades especializadas en el tratamiento de los pacientes con ictus, en el período agudo de la enfermedad, disminuye la mortalidad y las secuelas (nivel de evidencia I). La infraestructura de la UI estará en función de la población atendida y de la dimensión del servicio de Neurología en el que se encuentre ubicada.

La UI del Hospital Ramón y Cajal entró en funcionamiento en Octubre de 2006. Se encuentra ubicada dentro de la planta de Neurología y consta de 4 camas, cada una de las cuales dispone de un monitor con toma de PA, pulsioximetría y monitorización cardíaca continua.

Además, se dispone de equipo para la realización de DTC y dúplex de troncos supraaórticos. En cuanto al personal, existe un neurólogo coordinador de la unidad (que comparte o alterna las tareas asistenciales con otro neurólogo también experto en patología cerebrovascular) y residentes de la especialidad de Neurología y de otras especialidades implicadas en el tratamiento de estos pacientes (cuidados intensivos, rehabilitación...).

El personal de enfermería (con una enfermera por turno exclusivamente dedicada a los pacientes ingresados en la unidad) está especialmente entrenado, con conocimiento de semiología neurológica y capacidad para la detección temprana de complicaciones.

El servicio de Neurología dispone de autonomía para realizar los ingresos en las camas de la UI, de manera que el coordinador de la unidad, o en su defecto, el neurólogo responsable (neurólogo de guardia), es quien decide qué pacientes deben ingresar, de acuerdo con los siguientes criterios clínicos:

- Pacientes con ictus isquémico de menos de 24 horas de evolución.
- Pacientes con ictus isquémico que reciben tratamiento con t-PA.
- Pacientes susceptibles de participar en los ensayos clínicos en fase aguda de ictus que se encuentren activos en el servicio.
- Ataques isquémicos transitorios. Los AIT tienen una tasa de recurrencia media del 8.5% en los primeros 7 días, lo que obliga al estudio protocolizado urgente.
- Hemorragias cerebrales no quirúrgicas que tengan un déficit leve-moderado.

- Pacientes sometidos a terapia endovascular, como puede ser la realización de angioplastias con colocación de stents a nivel carotídeo. Se podría ampliar a otros procedimientos endovasculares.
- No existe límite de edad.

Por otra parte, quedan excluidos de ingreso en la UI aquellos pacientes que no se vayan a beneficiar de los cuidados protocolizados que se aplican en la misma, considerándose como criterios de exclusión:

- Patología neurológica no cerebrovascular.
- Enfermedades concurrentes graves o mortales.
- Demencia previa, así como pacientes con déficits neurológicos previos severos e irreversibles.
- Déficit neurológicos agudos severos con pocas probabilidades de recuperación.
- Hemorragias cerebrales quirúrgicas (incluyendo las HSA).

El paciente permanece en la UI 24 - 72 horas, hasta su estabilización clínica, momento en que pasa a la sala de Neurología, para completar el proceso diagnóstico, terapéutico y rehabilitador, ya iniciado en la UI.

2.5.2.- Tratamiento en las primeras 24 horas

Las medidas terapéuticas en las primeras 24 horas post-trombolisis incluyen:

- Reposo absoluto en cama.
- Dieta absoluta. Puede administrarse medicación oral si la situación del paciente lo permite.
- Mantener dos vías canalizadas.
- Evitar la colocación de sonda vesical o nasogástrica, salvo estricta necesidad, por el riesgo de complicaciones hemorrágicas.
- Sueroterapia:
 - Suero salino (1500 - 2000 cc/día) con 15 miliequivalentes (mEq) de cloruro potásico (ClK) en cada suero. No debe administrarse suero glucosado o isoplasmal.
 - En pacientes diabéticos: suero salino (1000 cc/día) + suero glucosado (1000 cc) “en Y”, con 10 mEq de ClK en cada suero.
- Medicación:
 - Omeprazol/pantoprazol 1 ampolla/24 horas iv.
 - Evitar la administración de heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes orales o antiagregantes en las primeras 24 horas.
 - Medicación antihipertensiva que precise (labetalol, urapidil, nitroprusiato), según el protocolo de PA (**Anexo 4**).
 - Insulina rápida si glucemia > 150 mg/dl (según protocolo, **Anexo 5**).
 - Medicación habitual del paciente (sólo la imprescindible).

Tras la TC craneal de las 24 horas, se ajustará el tratamiento en función de la situación clínica del paciente, iniciando el tratamiento antitrombótico.

2.6.- Complicaciones y su tratamiento

2.6.1.- Complicaciones neurológicas

A. Hemorragia intracraneal

Las complicaciones hemorrágicas, y en concreto, la hemorragia cerebral sintomática (considerando como tal, aquella que produce un incremento de 4 ó más puntos en la escala NIHSS, con respecto a la puntuación inicial), constituyen el principal riesgo del tratamiento con tPA.

La evaluación clínica y los controles radiológicos con TC craneal, permiten diferenciar varios tipos de hemorragias, que se han clasificado de la siguiente manera:

1. Infarto hemorrágico tipo 1 (IH-1): pequeño sangrado petequial en los márgenes del infarto. No precisa tratamiento.
2. Infarto hemorrágico tipo 2 (IH-2): sangrado petequial más confluyente dentro del área infartada, sin efecto de masa. No precisa tratamiento.
3. Hematoma parenquimatoso tipo 1 (HP-1): hematoma que ocupa menos de un 30% del área infartada. Existe efecto de masa y puede haber deterioro clínico, pero más en relación con el gran infarto existente que con la hemorragia. Se debe tratar con medidas antiedema, pero no se debe revertir la trombolisis.

4. Hematoma parenquimatoso tipo 2 (HP-2): gran hematoma (más del 30%) del área infartada, con importante efecto masa. El deterioro clínico es debido al hematoma, por lo que se revertirá el tratamiento trombolítico.
5. Hematoma parenquimatoso remoto tipo 1 (HPr-1): cualquier hematoma que ocurra fuera del área infartada y que no produzca síntomas. No debe tratarse.
6. Hematoma parenquimatoso remoto tipo 2 (HPr-2): cualquier hematoma que ocurra fuera del área infartada y que produzca síntomas. El deterioro clínico es debido al hematoma, por tanto, se revertirá el tratamiento trombolítico.

El tratamiento de la hemorragia cerebral sintomática por tPA incluye:

- Aviso al neurocirujano
- Administración inmediata de Haemocomplementan P®, 1-2 viales de 1 gramo. Se pueden administrar los 2 viales a la vez (cada uno por una vía) o sucesivamente. La dosis máxima será de 2-3 gramos/día.

D. Progresión del infarto/reoclusión arterial.

La reoclusión arterial, que consiste en una nueva oclusión en una arteria previamente recanalizada, es un acontecimiento frecuente en el contexto de la trombolisis intravenosa, que conlleva un empeoramiento clínico en la mitad de los pacientes y un peor pronóstico funcional¹¹⁹.

Se ha observado, además, que la reoclusión es un fenómeno precoz tras el tratamiento trombolítico, ocurriendo más frecuentemente en pacientes con una recanalización parcial¹⁹⁸.

Por todo ello, es importante conocer los factores que pueden predisponer a la aparición de la reoclusión arterial, con el fin de desarrollar estrategias profilácticas que contribuyan a prevenir esta importante complicación del tratamiento trombolítico.

2.6.2.- Complicaciones sistémicas

A. Hipertensión arterial.

En todos los pacientes con ictus ingresados en la UI, se monitoriza la PA con registro horario. En pacientes que reciben tratamiento trombolítico, esta monitorización se realizará cada 15 minutos durante las primeras dos horas (durante la infusión y la hora siguiente) y cada 30 minutos durante las 6 horas siguientes.

Posteriormente, el control será horario, como en los demás pacientes. En caso de cifras de PA > 180/105 mmHg o bien < 100/60 mmHg, la PA se monitoriza cada 15 minutos hasta su normalización dentro de estos límites.

El tratamiento de la HTA en la fase aguda (primeras 24-48 horas o hasta la estabilización clínica y hemodinámica), se realiza según el protocolo que se muestra en el **Anexo 4**.

Una vez superada la fase aguda y estabilizado el paciente, se procederá a iniciar tratamiento en aquellos pacientes que lo precisen (cifras mantenidas de PA > 135/85 mmHg ó > 130/80 mmHg en pacientes con antecedentes previos de HTA y DM o nefropatía).

En pacientes con estenosis carotídea bilateral severa, se debe reducir la PA muy cuidadosamente y de forma lenta, procurando que la PAs no sea inferior a 125 mmHg.

Para el tratamiento a largo plazo, se consideran de elección los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), solos o en combinación con diuréticos.

B. Fiebre e infecciones.

En caso de fiebre o sospecha de infección, se aplica el protocolo de hipertermia e infecciones (**Anexo 6**).

C. Hiperglucemia

En todos los pacientes la glucemia será monitorizada cada 6 horas (cada 4 horas si el paciente presentase hiperglucemia al ingreso), al menos durante las primeras 24 horas, pudiendo reducirse esta frecuencia en caso de normalidad de las cifras en los sucesivos días de ingreso.

En caso de cifras de glucemia capilar por encima de 400 mg/dl o por debajo de 60 mg/dl, la glucemia se monitorizará cuantas veces sea preciso hasta su normalización. Deben evitarse los sueros glucosados en las primeras 24 horas (excepto en pacientes diabéticos) y para el control de la glucemia se emplean pautas de insulina rápida mientras el paciente esté en dieta absoluta (no se recomienda mantener la dieta absoluta más de 24-48 horas). Se emplearán las pautas de insulina recogidas en el **Anexo 5**.

3.- REGISTRO DE PACIENTES

3.1.- SITS-MOST y SITS-ISTR (www.acutestroke.org)

El registro SITS-MOST^{11,12} fue un estudio observacional, prospectivo, abierto, de monitorización de la seguridad para centros europeos que practican la trombolisis en el ictus en fase aguda, y cuya realización responde a la finalidad, definida por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), de demostrar que la trombolisis intravenosa para el ictus es tan segura en el uso clínico diario (incluso si se administra en centros con escasa experiencia en el tratamiento trombolítico), como en los ensayos clínicos aleatorizados. En el estudio, que se cerró en Abril de 2006 tras incluir a 6.438 pacientes, participaron centros de la Unión Europea, Islandia, Noruega y Suiza.

Tras finalizar el registro SITS-MOST, se han seguido recogiendo todos los pacientes tratados en el SITS-ISTR (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register*), un registro internacional de los pacientes tratados con t-PA, disponible a través de Internet. Este registro incluye los siguientes datos: características demográficas de los pacientes, gravedad del ictus previamente al tratamiento (mediante la escala NIHSS), estudios de neuroimagen, tiempos de actuación en el manejo del paciente y evaluación de los resultados mediante la escala de Rankin modificada (eRm)¹⁹⁷ **(Anexo 7)** a los 3 meses y la aparición de posibles complicaciones, fundamentalmente hemorragias intracerebrales.

Cada país participante en el SITS-MOST dispone de un coordinador nacional (responsable de conceder la acreditación para administrar el tratamiento trombolítico, Dr Castillo, en el caso español) y el Centro Internacional de Coordinación está en el Hospital Karolinska, en Estocolmo.

El Hospital Ramón y Cajal, que obtuvo la acreditación SITS-MOST en Enero de 2004, participó en este registro, de manera que todos los pacientes tratados en el centro fueron incluidos en el mismo. Posteriormente, y tras el cese del estudio SITS-MOST en Abril de 2006, los pacientes tratados fueron incluidos en el SITS-ISTR.

En esa fecha los criterios de inclusión fueron modificados, y se comenzaron a tratar pacientes mayores de 80 años, tras los datos de seguridad publicados^{199,200,201}. En estos casos, se utilizó el tratamiento bajo la modalidad de uso compasivo.

3.2.- Registro prospectivo de pacientes tratados con t-PA. Base de datos

Se realizó un registro prospectivo, mediante base de datos Excel, de todos los pacientes con ictus agudo tratados con t-PA en el Hospital Ramón y Cajal en el período comprendido entre Enero de 2004 y Diciembre de 2007. Las variables recogidas en dicho registro, incluyen:

- 1.- Datos demográficos: edad y sexo.
- 2.- Factores de riesgo vascular: HTA, DM, dislipemia, FA, historia previa o actual de tabaquismo y antecedentes de ictus previo.
- 3.- Glucemia capilar (mg/dl) y PAs previos al inicio del tratamiento trombolítico.

4.- Gravedad del ictus, cuantificada según la puntuación basal o pre-tratamiento en la escala NIHSS.

5.- Antecedentes de tratamiento antiagregante o anticoagulante previos.

6.- Etiología del ictus, según la clasificación del GEECV de la SEN:

- Cardioembólico
- Aterotrombótico con estenosis significativa
- Aterotrombótico sin estenosis significativa
- Lacunar
- Ictus de causa inhabitual
- Ictus de causa indeterminada

7.- Localización del ictus:

- Territorio anterior
- Territorio vertebrobasilar

8.- Activación o no del CIE

9.- Tiempos de actuación extra e intrahospitalarios (en minutos):

- Tiempo de llegada al hospital desde el inicio de los síntomas.
- Tiempo “puerta-TC”: desde la llegada al hospital hasta la realización de la TC craneal.
- Tiempo “puerta-aguja”: desde la llegada al hospital hasta el inicio del tratamiento.
- Tiempo a la TC: tiempo total desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la TC craneal.
- Tiempo al tratamiento: tiempo total desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del tratamiento.

A los pacientes que sufrieron el ictus dentro del hospital (ictus intrahospitalario), se les asignó un tiempo de llegada de 0 minutos y por tanto, el tiempo hasta la realización de la TC y el tiempo al tratamiento son iguales a los tiempos puerta-TC y puerta-aguja, respectivamente.

10.- Variables de seguridad del tratamiento:

- Transformación hemorrágica.
- Transformación hemorrágica sintomática (considerando como tal aquella que produce un deterioro neurológico igual o superior a 4 puntos en la escala NIHSS).
- Mortalidad a los 3 meses del tratamiento, clasificada según las siguientes causas:
 - ✓ Infarto cerebral
 - ✓ Hemorragia cerebral
 - ✓ Infarto y hemorragia cerebral
 - ✓ Infarto agudo de miocardio
 - ✓ Tromboembolismo pulmonar
 - ✓ Neumonía
 - ✓ Otra patología vascular
 - ✓ Otros

11.- Variables de eficacia del tratamiento y evolución:

- Mejoría significativa precoz, definida como la disminución de 4 puntos o más en la escala NIHSS a las 24 horas y al séptimo día post-tratamiento, o la recuperación completa, definida por una puntuación en la NIHSS de 0.

- Situación funcional a los 3 meses del tratamiento, según la eRm (**Anexo 7**), considerando como pacientes independientes aquellos con una puntuación eRm ≤ 2 . La escala de Rankin¹⁹⁷ evalúa la situación funcional del paciente entre 0 (sin secuelas) y 6 (muerte), siendo 5 la puntuación correspondiente al máximo grado de dependencia. Una puntuación entre 0 y 2 corresponde a independencia funcional con distinto grado de sintomatología residual.

12.- Otros: edema cerebral, ingreso en UI/UCI, realización del tratamiento en horario laboral.

13.- Nombres del neurólogo y del residente de Neurología que llevaron a cabo la trombolisis.

3.3.- Influencia de la experiencia individual y colectiva

Para analizar la influencia de la experiencia adquirida con el tratamiento trombolítico en los resultados del mismo, se evalúa el efecto de la curva de aprendizaje de dos maneras diferentes²⁰²:

- A. Experiencia colectiva: se evalúan las variaciones en los tiempos de demora y las variables de eficacia y seguridad en los pacientes tratados a lo largo del período de estudio, dividiéndolos en cuatro grupos, correspondientes a los años 2004, 2005, 2006 y 2007.

B. Experiencia individual: se consideró que un neurólogo alcanzaba experiencia con el tratamiento, una vez realizadas tres trombolisis. Se comparan las variables mencionadas entre los pacientes tratados por neurólogos con poca experiencia (NPE), es decir, aquellos con menos de tres trombolisis realizadas previamente y los pacientes tratados por un neurólogo con experiencia (NE), por haber realizado al menos tres tratamientos.

3.4.- Influencia de la activación del Código Ictus Extrahospitalario

Se analiza la utilidad de la activación del CIE en nuestro medio, comparando las posibles diferencias en las demoras extra e intrahospitalarias entre los pacientes tratados tras la activación del CIE y aquellos que recibieron el tratamiento sin activación del mismo (para este análisis no se consideran los pacientes que presentaron el ictus dentro del hospital), comparando, asimismo, los parámetros de eficacia y seguridad entre ambos grupos.

3.5.- Ictus intrahospitalarios (IIH)

Según diversos estudios, los ictus intrahospitalarios (aquellos que suceden en pacientes previamente hospitalizados en otros servicios, o de paso en el hospital), representan un 6.5 a 15% de todos los primeros ictus²⁰³.

El tratamiento trombolítico podría ser aplicado de forma más precoz en estos casos, al evitarse las demoras extrahospitalarias; sin embargo, son comunes los retrasos en el reconocimiento y manejo de estos pacientes.

Estos retrasos podrían responder a diversas causas, tales como la presencia de comorbilidades asociadas, ausencia de un entrenamiento específico en el reconocimiento del ictus por parte de los médicos responsables y la complejidad de la práctica hospitalaria²⁰³.

Los factores de riesgo para el IIH incluyen procedimientos específicos (por ejemplo, cirugías programadas, hemodiálisis...), patologías médicas previas, especialmente cardiopatías, ictus o AIT previo y retirada de fármacos antitrombóticos durante la hospitalización^{204,205}.

Nuestro registro de pacientes tratados con tPA incluyó también aquellos que presentaron el ictus dentro del hospital. En estos casos, el inicio del ictus se definió como la última vez que el paciente fue visto asintomático (sin déficit neurológico). Se recogieron las mismas variables que en los ictus extrahospitalarios, comparando los resultados en ambos grupos. Además, se recogieron el departamento del hospital en que sufrieron el ictus, la presencia o no de testigos al inicio del cuadro y el tiempo TC – tratamiento.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media +/- desviación estándar ($m \pm DE$), con la excepción de la puntuación en la escala NIHSS, que se expresa según la mediana y el rango. Hemos considerado la escala NIHSS como una variable cuantitativa en consonancia con el tratamiento estadístico que se hace con variables discretas que permiten un manejo numérico.

Las variables cualitativas se muestran con el número absoluto y el porcentaje de individuos que cumplen una determinada condición en cada categoría.

Para realizar el análisis comparativo se utiliza el test de la t de Student o el ANOVA de un factor, con el test de Scheffer como test post-hoc para las variables cuantitativas y el test de la chi cuadrado para las cualitativas.

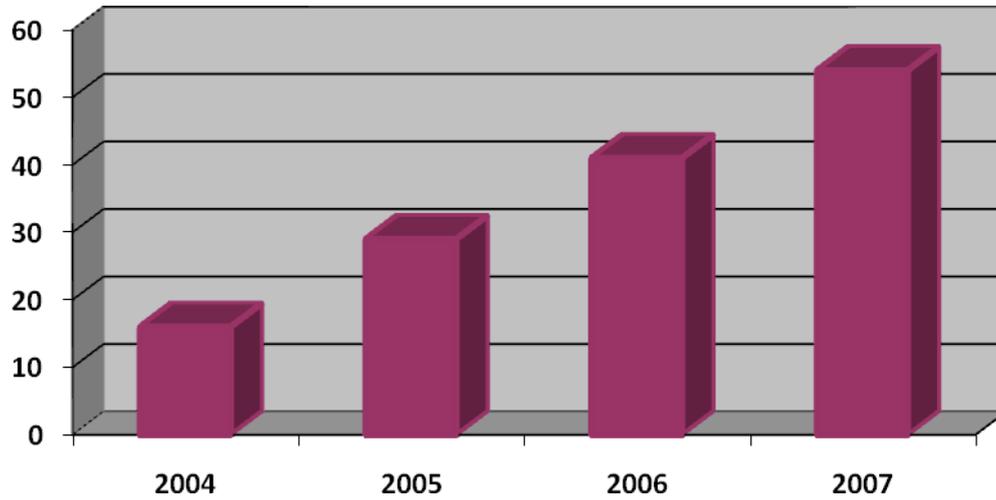
RESULTADOS

El Servicio de Neurología del Hospital Ramón y Cajal inició el programa de trombolisis en fase aguda del ictus en 2004, tras obtener la acreditación SITS-MOST y desarrollar un programa de formación en trombolisis para el neurólogo coordinador y los neurólogos implicados, así como un programa intrahospitalario multidisciplinar, con la creación de protocolos consensuados con el resto de servicios implicados en la atención al paciente con ictus. Ello permitió la implantación del “Código Ictus Intrahospitalario”, un protocolo de actuación conjunto con el Servicio de Urgencias, que permite el aviso inmediato al neurólogo de guardia ante cualquier paciente con sospecha de ictus candidato a recibir tratamiento trombolítico.

Inicialmente los pacientes tratados con tPA ingresaban en la UCI (aunque a cargo del Servicio de Neurología) durante las primeras 24-48 horas; posteriormente y tras la creación de la UI en Octubre de 2006, todos los pacientes tratados son trasladados a la misma.

El número de pacientes con ictus isquémico de menos de tres horas de evolución que recibieron tratamiento trombolítico con tPA en el período de estudio (Enero de 2004 hasta Diciembre de 2007), fue de 140, con la siguiente distribución por años: 16 en 2004, 29 en 2005, 41 en 2006 y 54 en 2007 **(Figura 6)**.

Figura 6. Distribución temporal de los pacientes



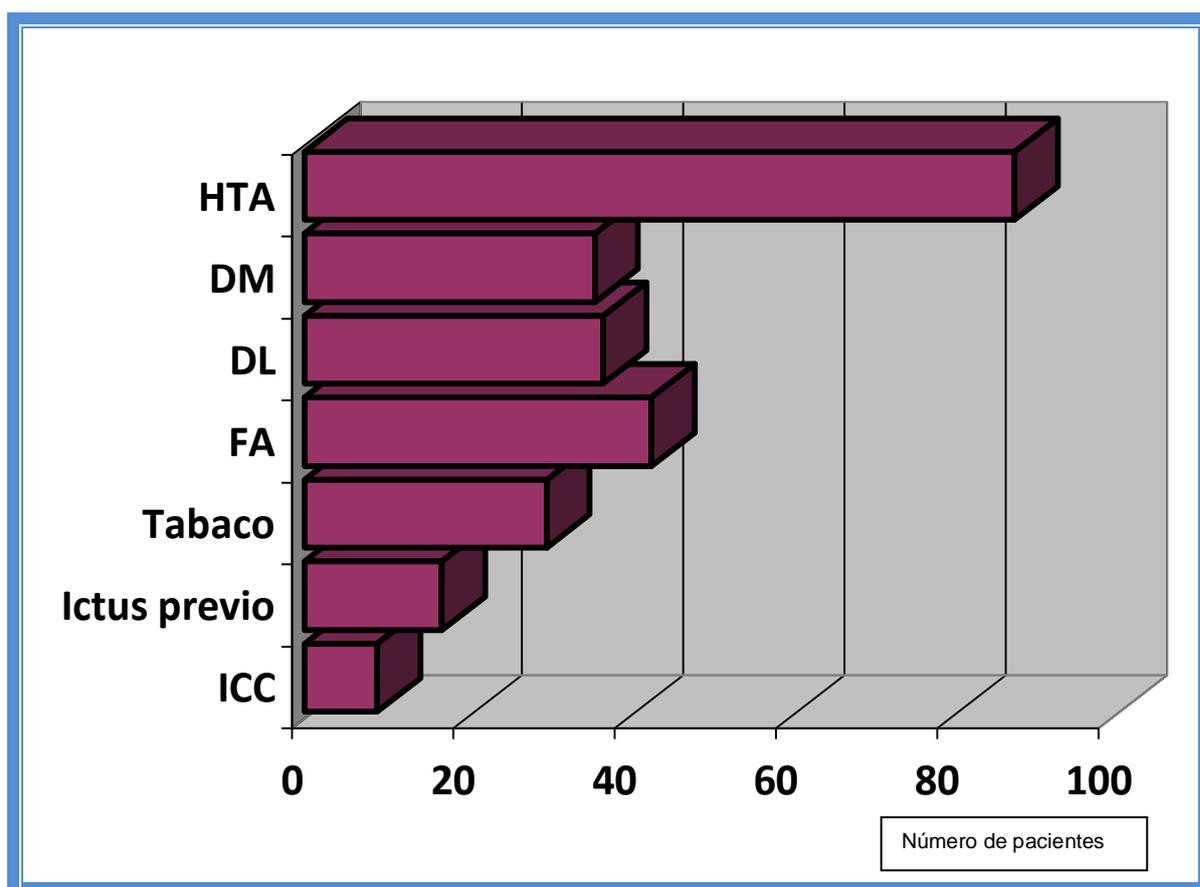
En la **Tabla 6** se recoge el resumen de todos los pacientes tratados con tPA a lo largo del período de estudio, detallado por años.

1.- RESULTADOS GENERALES (Tabla 7)

1.1.- Datos demográficos y factores de riesgo cerebrovascular

La edad media de los pacientes tratados fue de $67,1 \pm 14,6$ años (rango: 23-89), siendo el 51,4% mujeres. Un 62,8% eran hipertensos, 25,7% diabéticos, 26,4% dislipémicos, 30,7% tenían FA, 21.4% eran fumadores (13.5% de ex – fumadores), 6.4% tenían insuficiencia cardíaca y el 12% habían tenido un ictus previo (**Figura 7**).

Figura 7. Factores de riesgo cerebrovascular del total de pacientes tratados



HTA: hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; DL: dislipemia; FA: fibrilación auricular; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

Tabla 7. Características clínicas, tiempos de actuación y evolución del total de pacientes tratados

Edad (años) (m ± DE)	67.1 ± 14.6
Varones/mujeres (%)	48.5/51.4
Glucemia (mg/dL) (m ± DE)	136.7 ± 49
PAs pretratamiento (mmHg) (m ± DE)	144 ± 23.1
NIHSS pretratamiento (mediana; rango)	14 (4-26)
Localización (n [%])	
Territorio anterior	135 [96.5]
Territorio vertebrobasilar	5 [3.5]
Tratamientos previos (n [%])	
Antiagregación	46 [33]
Anticoagulación	12 [9]
Tiempos de actuación (min) (m ± DE)	
Tiempo de llegada	70.1 ± 40.7
Tiempo a la TC	97.3 ± 36.8
Tiempo puerta-TC	29 ± 20
Tiempo puerta-aguja	62.3 ± 25
Tiempo al tratamiento	131.8 ± 34
Evolución	
NIHSS 24 horas (mediana, rango)	8 (0-28)
NIHSS 7º día (mediana, rango)	4 (0-30)
Variación NIHSS 24 horas (m ± DE)	4.5 ± 6.3
Variación NIHSS 7º día (m ± DE)	7 ± 6.1
eRm ≤ 2 a 3 meses (n[%])	79 [56.5]
eRm ≤ 2 a 1 año (n[%])	79 [56.6]
Transformación hemorrágica (n[%])	19 [13.5]
Transformación hemorrágica sintomática (n[%])	4 [2.8]
Edema cerebral severo (n[%])	16 [11.5]
Mortalidad a 3 meses (n[%])	24 [17.1]

Otros	
Ingreso en UI (n[%])	65 [46.5]
Ingreso en UCI (n[%])	75 [53.5]
Tratamiento en horario laboral (n[%])	26 [18.5]
Ictus intrahospitalario (n[%])	20 [14.2]
Activación CIE (n[%])	43 [30.7]

m: media; DE: desviación estándar; PAs: presión arterial sistólica; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; n[%]: número absoluto [porcentaje]; min: minutos; TC: tomografía computarizada; eRm: escala de Rankin modificada; UI: Unidad de Ictus; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CIE: código ictus extrahospitalario

1.2.- Gravedad del ictus

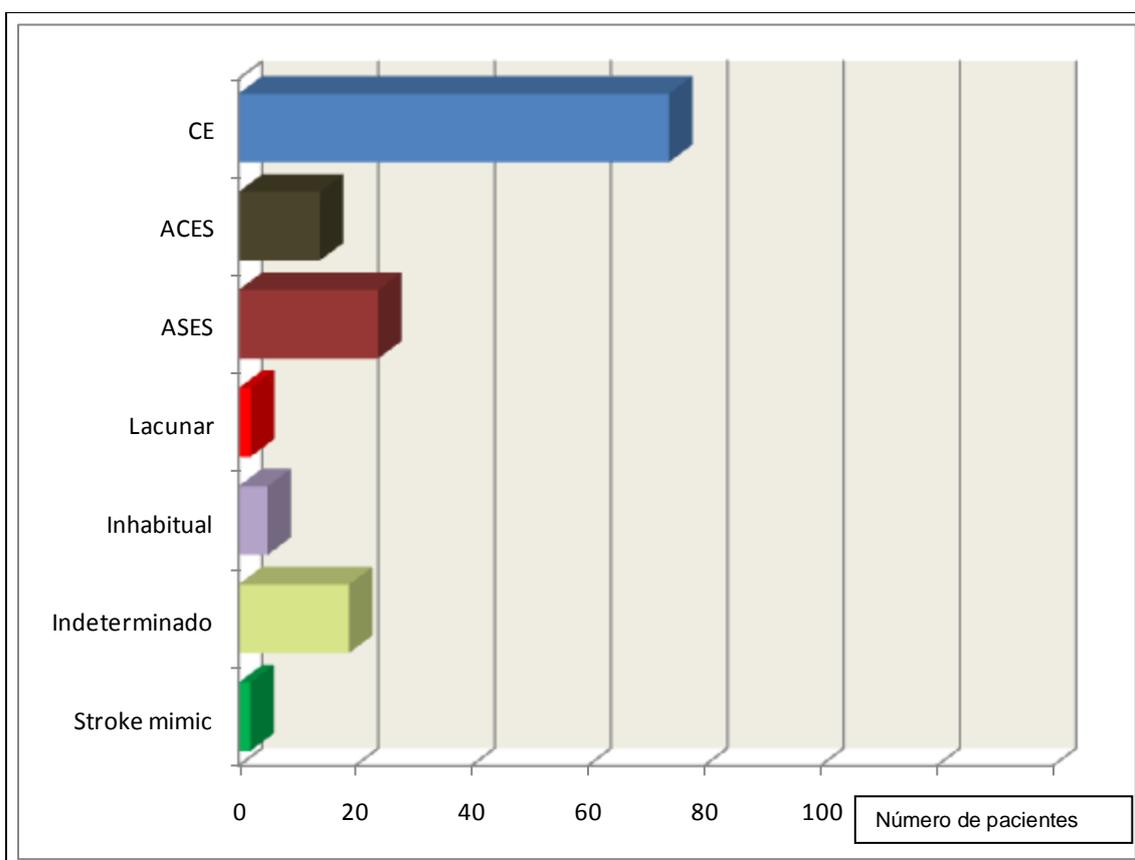
La puntuación en la escala NIHSS basal o pretratamiento fue de 14 (4 – 26) (mediana; rango).

1.3.- Etiología y localización del ictus. Tratamientos previos

Desde el punto de vista etiológico, un 53% de los ictus fueron clasificados como cardioembólicos, 27% aterotrombóticos (10% con estenosis significativa y 17% sin ella), 2.1% lacunar, 3.5% de causa inhabitual y 13.5% de etiología indeterminada. De los 5 pacientes incluidos en el grupo de etiología inhabitual, encontramos los siguientes diagnósticos: 2 disecciones carotídeas (1.4%), un caso de leucemia linfática crónica, un caso de FOP con aneurisma del septo y una disección del cayado aórtico. Además, hubo dos pacientes (1.4%) tratados con tPA, en los que el diagnóstico final no fue de ictus (los denominados “Stroke Mimics”)²⁰⁶: una pseudomigraña con pleocitosis (HaNDL, Headache and Neurological Deficit and Lymphocytosis) y una meningoencefalitis que cursó con afasia global (**Figura 8**).

El 96% fueron ictus localizados en territorio carotídeo y el resto, en territorio vertebrobasilar. El 33% de los pacientes se encontraban antiagregados previamente y el 8.5%, recibían tratamiento anticoagulante (con TTPA normal y/o INR inferior a 1.7 en el momento de la trombolisis).

Figura 8. Etiología del ictus en el total de pacientes tratados



CE: cardioembólico; ACES: aterotrombótico con estenosis significativa; ASES: aterotrombótico sin estenosis significativa

1.4.- Tiempos de actuación

El tiempo medio de llegada del paciente al hospital fue de $70,1 \pm 40$ minutos, el tiempo puerta-TC de 29 ± 20 minutos, el tiempo puerta-aguja de 62 ± 25 minutos, el tiempo desde el inicio de los síntomas a la realización de la TC, 97.3 ± 36.8 y el tiempo al tratamiento de 132 ± 34 minutos.

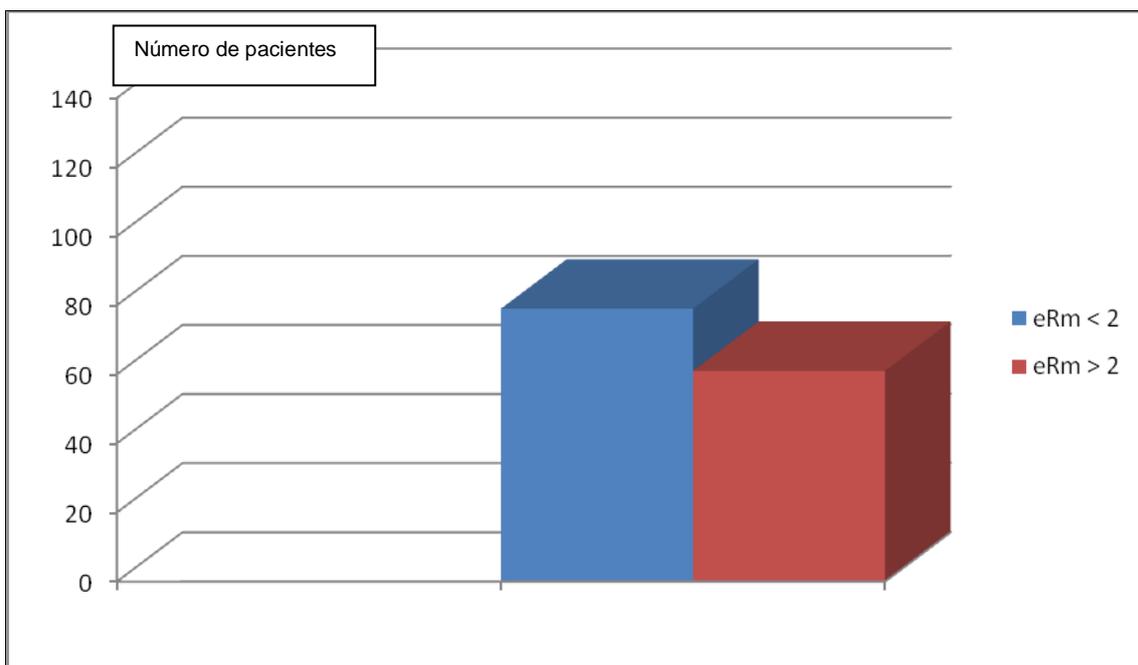
1.5.- Evolución

1.5.1.- Eficacia

El 50% de los pacientes presentaron una mejoría clínica significativa precoz (en las primeras 24 horas) y un 44% la presentaron al cabo de una semana.

En cuanto a la situación funcional, definida por la eRm, el 56.5% de los pacientes se encontraba en situación de independencia (eRm 0 – 2) a los 3 meses, mientras que el 43.5% presentaban una puntuación de 3-6 en la eRm (**Figura 9**). Al cabo de un año, estos porcentajes fueron de 56.5 y 32.1%, respectivamente. Se perdió el seguimiento de 16 pacientes (11.4%).

Figura 9. Puntuación en la eRm a los 3 meses del tratamiento trombolítico



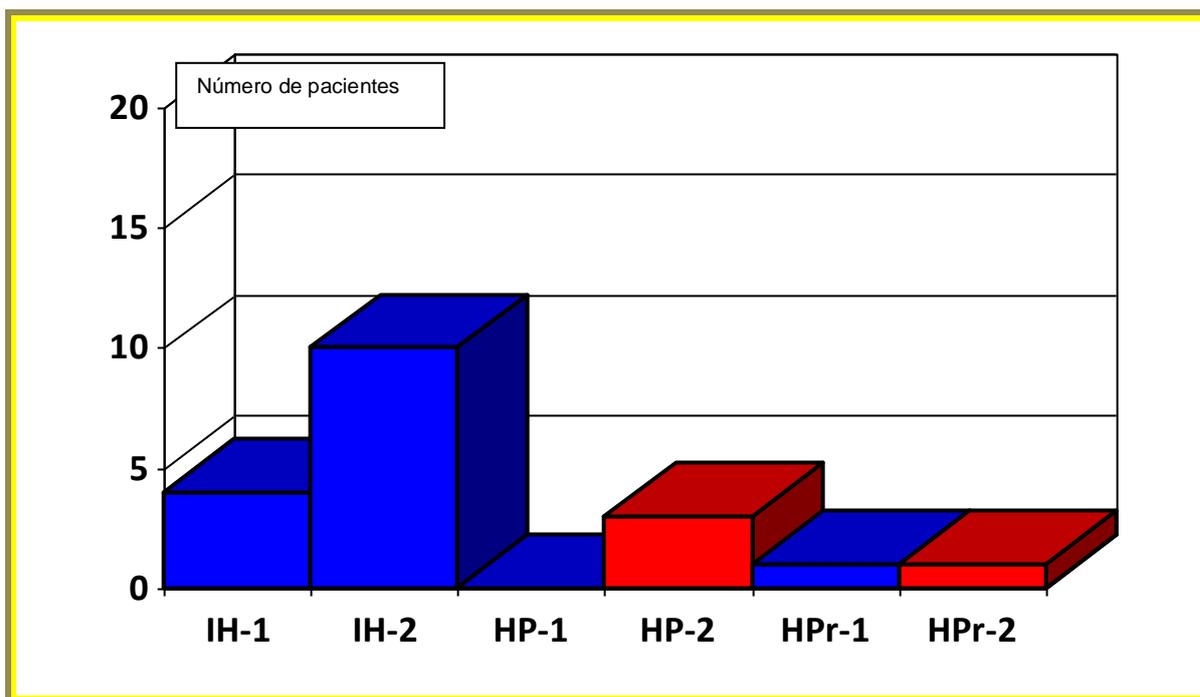
eRM: escala de Rankin modificada

1.5.2.- Seguridad

- Se observó transformación hemorrágica en 19 pacientes (13.5%), que fue sintomática en 4 de ellos (2.8%). Los tipos de transformación hemorrágica se distribuyeron de la siguiente manera: IH-1, 4 (21%); IH-2, 10 (52.6%); HP-2, 3 (15.7%), HPr-1, 1 (5.2%) y HPr-2, 1 (5.2%) (**Figura 10**). Los tres pacientes con HP-2 fallecieron en la primera semana tras el tratamiento.

- El 31.5% de los pacientes presentó edema cerebral en TC posteriores, que se consideró severo en el 11.5% de los casos.

Figura 10. Tipo de transformación hemorrágica en los pacientes trombolisados

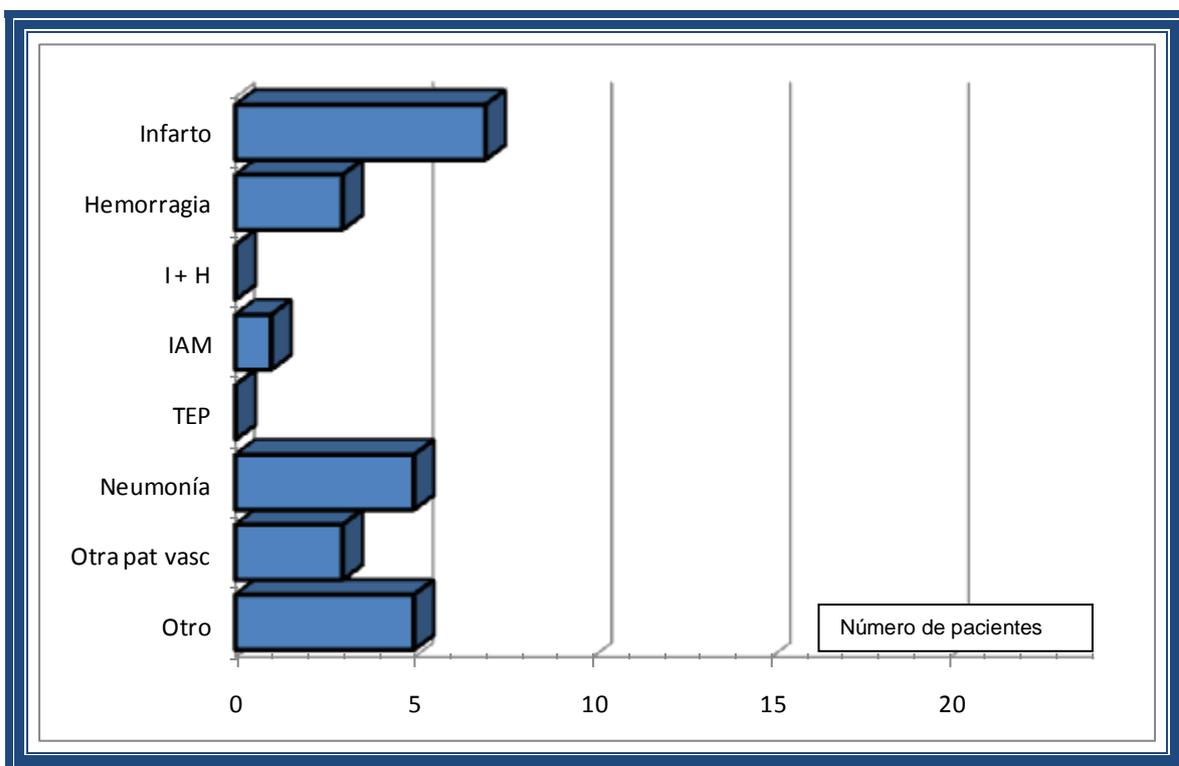


IH-1: infarto hemorrágico tipo 1; IH-2: infarto hemorrágico tipo 2; HP-1: hematoma parenquimatoso tipo 1; HP-2: hematoma parenquimatoso tipo 2; HPr-1: hematoma parenquimatoso remoto tipo 1; HPr-2: hematoma parenquimatoso remoto tipo 2

- La mortalidad en los primeros 3 meses fue del 17% (24 pacientes). Siete pacientes (29.1%) fallecieron debido al propio infarto cerebral, 5 (20.8%) a infección respiratoria, 3 (12.5%) a hemorragia cerebral sintomática (HP-2), 3 (12.5%) se incluyeron en el grupo de muertes por otra patología vascular (diferente a ictus, hemorragia, IAM o TEP) y 5 (20.8%) fallecieron por otras causas. No se registraron muertes por TEP ni combinación de infarto y hemorragia.

La distribución por causas de muerte se muestra en la **Figura 11**.

Figura 11. Distribución por causas de muerte de los pacientes fallecidos tras tratamiento trombolítico



I + H: infarto + hemorragia; IAM: infarto agudo de miocardio; TEP: tromboembolismo pulmonar; otra pat vas: otra patología vascular

1.6.- Otros

El 54% de los pacientes ingresó en una UCI y el 46% en la UI. Sólo el 18.5% de los pacientes fue tratado en horario laboral y 20 pacientes (14.2%) sufrieron el ictus dentro del hospital (pacientes ingresados en otros servicios).

De los 120 pacientes que presentaron el ictus en el medio extrahospitalario, 44 (36.6%) fueron trasladados al hospital con activación del CIE.

2.- RESULTADOS SEGÚN EXPERIENCIA PREVIA EN EL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

2.1.- Experiencia colectiva

Se produjo un aumento progresivo y constante desde 2004 a 2007 en el número de pacientes tratados (**Figura 6**).

Se analizan los tiempos de actuación y las variables de eficacia y seguridad del tratamiento en los sucesivos años de aplicación del mismo, estableciendo cuatro grupos correspondientes a los pacientes tratados en 2004, 2005, 2006 y 2007. El análisis de los tiempos de actuación muestra una reducción significativa del tiempo puerta-aguja en el año 2005 (64 ± 22 minutos), 2006 (63 ± 26 minutos) y 2007 (56 ± 24 minutos), respecto al año 2004 (79 ± 21 minutos) ($p = 0.01$), sin diferencias significativas entre 2005, 2006 y 2007. No hubo diferencias significativas en el resto de tiempos.

Tampoco hubo diferencias significativas a lo largo de los años en el número de transformaciones hemorrágicas sintomáticas, aparición de edema cerebral, mortalidad a los 3 meses o en la puntuación en las escalas neurológicas y funcionales (NIHSS a las 24 horas y séptimo día y porcentaje de pacientes con puntuación ≤ 2 en la eRm a los 3 meses), como se aprecia en la **Tabla 8**.

2.2.- Experiencia individual

En cuanto a los resultados en función de la experiencia individual, los neurólogos con poca experiencia (NPE, menos de 3 trombolisis realizadas) trataron 32 pacientes, y los neurólogos con experiencia (NE, 3 ó más trombolisis), 108 pacientes, sin que existieran diferencias significativas en las características basales de los pacientes de ambos grupos.

Asimismo, la evolución de los pacientes fue similar en ambos grupos, en cuanto a proporción de pacientes con independencia funcional a los 3 meses ($eRm \leq 2$), transformación hemorrágica y mortalidad (**Tabla 9**).

En lo que se refiere a los tiempos de actuación, los NE redujeron los tiempos puerta-TC y puerta-aguja de manera significativa (22 ± 14 vs 33 ± 26 minutos, $p = 0.04$ y 55 ± 19 vs 70 ± 23 minutos, $p = 0.004$, respectivamente). Los tiempos de actuación en función de la experiencia individual quedan reflejados en la **Tabla 10**.

Tabla 8. Características clínicas, tiempos de actuación y evolución en los 4 años de estudio

	2004 (n=16)	2005 (n=29)	2006 (n=41)	2007 (n=54)	p
Edad (m ± DE)	63 ± 11	65 ± 14	69 ± 14	67 ± 13	ns
Varones/mujeres (%)	62.5/37.5	37.9/62.1	48.7/51.3	46.3/53.7	ns
Glucemia (mg/dL) (m± DE)	132 ± 36	147 ± 57	130 ± 35	133 ± 33	ns
PAs basal (mmHg) (m ± DE)	136.3 ± 28	146.3 ± 22	143.2 ± 20	144.8 ± 24	ns
Factores de riesgo (n[%])					
Hipertensión arterial	9 [56.2]	19 [65.5]	23 [56]	37 [68.5]	ns
Diabetes mellitus	5 [31.2]	9 [31]	7 [17]	15 [27.7]	ns
Dislipemia	5 [31.2]	6 [20.6]	13 [31.7]	24 [24]	ns
Fibrilación auricular	3 [18.7]	9 [31]	13 [31.7]	18 [33.3]	ns
Tabaquismo	5 [31.2]	7 [24]	6 [14.6]	12 [22.2]	ns
Ictus previo	0	2 [7]	8 [19.5]	7 [13]	ns
Insuficiencia cardíaca	1 [6.25]	2 [7]	1 [2.5]	5 [9.2]	ns
NIHSS basal (mediana, rango)	13 (5-20)	16 (5-22)	15 (5-25)	11 (4-26)	ns
Etiología (n[%])					
Cardioembólico	8 [50]	13 [45]	24 [58.5]	29 [53.7]	ns
ACES	4 [25]	4 [13.7]	1 [2.5]	5 [9.2]	ns
ASES	1 [6.2]	5 [17.2]	8 [19.5]	10 [18.5]	ns
Lacunar	0	0	2 [5]	0	ns
Causa inhabitual	0	2 [7]	3 [7.3]	2 [3.7]	ns
Indeterminado	3 [18.7]	5 [17.2]	3 [7.3]	8 [15]	ns
Localización (n[%])					
Territorio anterior	16 [100]	28 [96.5]	39 [95]	52 [96.2]	ns
Territorio vertebrobasilar	0	1 [3.5]	2 [5]	2 [3.8]	ns
Tratamientos previos (n[%])					
Antiagregación	3 [18.7]	9 [31]	16 [39]	18 [33.3]	ns
Anticoagulación	1 [6.2]	2 [7]	3 [7.3]	6 [11]	ns

T. de actuación (min) (m ± DE)					
Tiempo de llegada	49 ± 33	72 ± 43	64 ± 35	80 ± 42	ns
Tiempo a la TC	83 ± 31	98 ± 37	93 ± 35	105 ± 38	ns
Tiempo puerta-TC	35 ± 20	25 ± 26	31 ± 20	28 ± 15	ns
Tiempo puerta-aguja	79 ± 21	64 ± 22	63 ± 26	56 ± 24	0.01
Tiempo al tratamiento	128 ± 27	136 ± 35	125 ± 34	136 ± 35	ns
Evolución					
NIHSS 24 horas (mediana, rango)	7 (0-22)	5 (0-20)	8 (0-25)	7 (0-26)	ns
NIHSS 7º día (mediana, rango)	2 (0-21)	6 (0-25)	7 (0-25)	3 (0-25)	ns
Variación NIHSS 24 horas(m±DE)	5.1 ± 6.3	5.4 ± 5.9	4.3 ± 6.4	3.5 ± 5.7	ns
Variación NIHSS 7º día (m±DE)	8.3 ± 6.3	6.3 ± 7.2	6.4 ± 6.4	7.5 ± 5.2	ns
eRm ≤ 2 a 3 meses (n[%])	10 [62.5]	14 [48.2]	19 [46.3]	36 [66.6]	ns
eRm ≤ 2 a 1 año (n[%])	9 [56.2]	16 [55.1]	18 [43.9]	36 [66.6]	ns
T. hemorrágica (n[%])	2 [12.5]	4 [13.7]	5 [12]	8 [15]	ns
T. H. sintomática (n[%])	0	2 [7]	1 [2.5]	1 [2]	ns
Edema cerebral (n[%])	5 [31.2]	10 [34.5]	16 [39]	13 [24.1]	ns
Mortalidad a 3 meses (n[%])	3 [18.7]	3 [10.3]	9 [22]	15 [27.7]	ns
Activación CIE (n[%])	4 [25]	7 [24]	15 [36.5]	18 [33.3]	ns

m: media; DE: desviación estándar; PAs: presión arterial sistólica; n[%]: número absoluto [porcentaje]; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; ACES: aterotrombótico con estenosis significativa; ASES: aterotrombótico sin estenosis significativa; T. actuación: tiempos de actuación; min: minutos; TC: tomografía computarizada; eRm: escala de Rankin modificada; T.H: transformación hemorrágica; CIE: código ictus extrahospitalario; ns: no significativo

Tabla 9. Características clínicas y evolución de los pacientes tratados en función de la experiencia individual

	NE (n=108)	NPE (n=32)	p
Edad (años) (m ± DE)	68.2 ± 14.7	63.5 ± 14.1	ns
Varones/mujeres (%)	48.1/51.8	50/50	ns
Glucemia (mg/dL) (m ± DE)	140.8 ± 52.7	122.8 ± 29.3	ns
PAs basal (mmHg) (m ± DE)	145.2 ± 22.8	139.5 ± 23.1	ns
Factores de riesgo (n[%])			
Hipertensión arterial	72 [66.6]	16 [50]	ns
Diabetes mellitus	33 [30.5]	3 [9.4]	ns
Dislipemia	28 [26]	9 [28]	ns
Fibrilación auricular	37 [34]	6 [18.7]	ns
Tabaquismo	21 [19.5]	9 [28]	ns
Ictus previo	15 [13.9]	2 [6.2]	ns
Insuficiencia cardíaca	7 [21.8]	2 [6.2]	ns
NIHSS basal (mediana, rango)	14 (4-25)	12.5 (5-26)	ns
Etiología (n[%])			
Cardioembólico	60 [55.5]	14 [43.7]	ns
ACES	8 [7.4]	5 [15.6]	ns
ASES	20 [18.5]	4 [12.5]	ns
Lacunar	2 [1.8]	0	ns
Causa inusual	5 [4.6]	2 [6.2]	ns
Indeterminado	12 [11]	7 [22]	ns
Localización (n[%])			
Territorio anterior	103 [95.3]	32 [100]	ns
Territorio vertebrobasilar	5 [4.6]	0	ns
Tratamientos previos (n[%])			
Antiagregación	40 [37]	6 [19]	ns
Anticoagulación	10 [9.2]	2 [6.2]	ns

Evolución			
NIHSS 24 horas (mediana, rango)	8 (0-28)	7 (0-26)	ns
NIHSS 7º día (mediana, rango)	4 (0-30)	3 (0-21)	ns
Variación NIHSS 24 horas (m ± DE)	4.4 ± 5.7	4.9 ± 6.2	ns
Variación NIHSS 7º día (m ± DE)	6.8 ± 6.2	7.6 ± 5.7	ns
eRm ≤ 2 a 3 meses (n[%])	61 [56.5]	18 [56.2]	ns
eRm ≤ 2 a 1 año (n[%])	60 [55.5]	19 [59.3]	ns
Transformación hemorrágica (n[%])	13 [12]	6 [18.7]	ns
Transformación hemorrágica sintomática (n[%])	2 [1.8]	2 [6.2]	ns
Edema cerebral severo (n[%])	33 [30.5]	11 [34.3]	ns
Mortalidad a 3 meses (n[%])	22 [20.3]	4 [12.5]	ns

NE: neurólogos con experiencia; NPE: neurólogos con poca experiencia; m: media; DE: desviación estándar; PAs: presión arterial sistólica; n [%]: número absoluto [porcentaje]; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; ACES: aterotrombótico con estenosis significativa; ASES: aterotrombótico sin estenosis significativa; eRm: escala de Rankin modificada; ns: no significativo.

Tabla 10. Tiempos de actuación (minutos) (m ± DE) según la experiencia individual

	NE	NPE	p
Tiempo de llegada	69 ± 41	71 ± 41	ns
Tiempo a la TC	98 ± 38	94 ± 35	ns
Tiempo puerta-TC	22 ± 14	33 ± 26	0.04
Tiempo puerta-aguja	55 ± 19	70 ± 23	0.004
Tiempo al tratamiento	129 ± 34	141 ± 26	ns

m: media; DE: desviación estándar; NE: neurólogos con experiencia; NPE: neurólogos con poca experiencia; TC: tomografía computarizada; ns: no significativo

3.- RESULTADOS SEGÚN ACTIVACIÓN DEL CÓDIGO ICTUS EXTRAHOSPITALARIO

De los 140 pacientes tratados, 120 sufrieron el ictus fuera del hospital; 44 de ellos (36.6%) fueron trasladados al hospital con activación del CIE y 96 (67.4%) sin activación del mismo. Las características basales y la distribución de los factores de riesgo fueron similares en ambos grupos (**Tabla 11**).

Los tiempos de actuación en función de la activación del CIE se muestran en la **Tabla 12**. Se apreciaron diferencias significativas a favor del CIE en los tiempos puerta-TC (21 ± 10 vs 31 ± 17 minutos, $p = 0.0027$) y puerta-aguja (52 ± 20 vs 61 ± 20 minutos, $p = 0.0216$), sin diferencias en el tiempo de llegada al hospital.

Tabla 11. Características clínicas y evolución de los pacientes tratados, según activación del CIE

	Sin CIE (n=96)	Con CIE (n=44)	p
Edad (m ± DE)	65.4 ± 14.9	67.8 ± 14.5	ns
Varones/mujeres (%)	41/55	27/17	ns
Glucemia (mg/dL) (m ± DE)	138 ± 48	133 ± 51.6	ns
PAs basal (mmHg) (m ± DE)	142.5 ± 23	146.2 ± 22	ns
Factores de riesgo (n[%])			
Hipertensión arterial	63 [65.6]	25 [57]	ns
Diabetes mellitus	27 [28]	10 [22.7]	ns
Dislipemia	26 [27]	11 [25]	ns
Fibrilación auricular	34 [35.4]	9 [20.5]	ns
Tabaquismo	18 [18.7]	12 [27]	ns
Ictus previo	14 [14.5]	3 [7]	ns
Insuficiencia cardíaca	8 [8.3]	1 [2.2]	ns
NIHSS basal (mediana, rango)	14 (5-26)	13 (4-24)	ns
Etiología (n[%])			
Cardioembólico	54 [56]	20 [45.5]	ns
ACES	10 [10.5]	4 [9]	ns
ASES	16 [16.5]	7 [16]	ns
Lacunar	0	2 [4.5]	ns
Causa inusual	3 [3.1]	4 [9]	ns
Indeterminado	12 [12.5]	7 [16]	ns
Localización (n[%])			
Territorio anterior	93 [97]	42 [95.5]	ns
Territorio vertebrobasilar	3 [3]	2 [4.5]	ns
Tratamientos previos (n[%])			
Antiagregación	32 [33]	14 [32]	ns
Anticoagulación	12 [12.5]	0	ns

Experiencia (> 3 trombolisis)	71 [74]	37 [84]	ns
Evolución			
NIHSS 24 horas (mediana, rango)	8 (0-28)	6 (0-24)	ns
NIHSS 7º día (mediana, rango)	4 (0-30)	1 (0-25)	ns
Variación NIHSS 24 horas (m ± DE)	4.4 ± 6.3	4.1 ± 5.3	ns
Variación NIHSS 7º día (m ± DE)	7.3 ± 6.1	6.3 ± 6.3	ns
eRm ≤ 2 a 3 meses (n[%])	54 [56]	24 [54.5]	ns
eRm ≤ 2 a 1 año (n[%])	53 [55.2]	26 [59]	
Transformación hemorrágica (n[%])	10 [10.5]	9 [20.5]	ns
Tranformación hemorrágica sintomática (n[%])	2 [2]	16 [36]	ns
Mortalidad a 3 meses (n[%])	17 [18]	7 [16]	ns

CIE: código ictus extrahospitalario; m: media; DE: desviación estándar; PAs: presión arterial sistólica; n [%]: número absoluto [porcentaje]; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; ACES: aterotrombótico con estenosis significativa; ASES: aterotrombótico sin estenosis significativa; eRm: escala de Rankin modificada; ns: no significativo

Tabla 12. Tiempos de actuación (minutos) (m ± DE) según la activación del CIE

	Activación CIE	No activación CIE	<i>p</i>
Tiempo de llegada	81 ± 30	81 ± 33	ns
Tiempo a la TC	100 ± 28	108 ± 32	ns
Tiempo puerta-TC	21 ± 10	31 ± 17	0.0027
Tiempo puerta-aguja	52 ± 20	61 ± 20	0.0216
Tiempo al tratamiento	133 ± 27	140 ± 31	ns

m: media; DE: desviación estándar; CIE: Código Ictus Extrahospitalario; TC: tomografía

computarizada; ns: no significativo

4.- ICTUS INTRAHOSPITALARIOS

De los 140 pacientes tratados, 20 (15%) fueron IIH. Las causas de la hospitalización previa al ictus fueron: patología cardíaca (8 pacientes), AIT previo (5 pacientes), arteriopatía periférica (4 pacientes) y cirugía programada, en donde previamente se había retirado el tratamiento antitrombótico (3 pacientes).

Los departamentos en que estaban ingresados los pacientes en el momento de sufrir el ictus fueron: Neurología (5 pacientes), Cardiología (5 pacientes), Cirugía Vascul ar (4 pacientes), Cirugía General (2 pacientes), Servicio de Urgencias (2 pacientes), Medicina Interna (1 paciente), Ginecología (1 paciente).

Se observó una diferencia significativa entre ambos grupos, con mayor proporción de DM, FA e insuficiencia cardíaca en el grupo de IIH frente a los extrahospitalarios (47.6% vs 21.8%, 57.1% vs 26% y 19% vs 3.5%, respectivamente). El resto de características clínicas y etiología del ictus fueron similares en ambos grupos (**Tabla 13**). También lo fue la severidad del ictus (NIHSS basal).

En cuanto a los tiempos de actuación, el tiempo a la TC (42.2 ± 23.2 vs 106.5 ± 30.2 , $p < 0.0001$) y el tiempo al tratamiento (88.2 ± 29.7 vs 138.6 ± 29.3 , $p < 0.0001$) fueron significativamente menores en los IIH con respecto a los ictus extrahospitalarios (IEH), de manera que el 43% de los pacientes fueron tratados en los primeros 90 minutos desde el inicio de la clínica.

Sin embargo, las demoras intrahospitalarias fueron mayores: tiempo puerta-TC (42.2 ± 23.2 vs 26.6 ± 18.3 , $p = 0.0019$), tiempo puerta-aguja (88.2 ± 29.7 vs 58 ± 21.2 , $p < 0.0001$) y tiempo TC-tratamiento (54.1 ± 23.2 vs 43.1 ± 26.1 , $p = 0.02$). (**Tabla 14**). El inicio del cuadro fue presenciado por testigos en 17 de los 20 IIH (85%).

El porcentaje de pacientes con evolución favorable ($eRm \leq 2$ a los 3 meses del tratamiento) fue superior entre los pacientes extrahospitalarios (59.6% vs 38%, no significativo), sin diferencias en las tasas de mejoría neurológica, transformación hemorrágica sintomática y mortalidad (**Tabla 15**).

Tabla 13. Características clínicas de los ictus intrahospitalarios

	IIH (n=20)	IEH (n=120)	p
Edad (m \pm DE)	69.6 \pm 10.3	66.7 \pm 15.2	ns
Varones/mujeres (%)	38.1/61.9	51.2/48.7	ns
Glucemia (mg/dL) (m \pm DE)	139.6 \pm 56.8	136.2 \pm 47.4	ns
PAs basal (mmHg) (m \pm DE)	145.9 \pm 28.7	143.6 \pm 22.1	ns
Factores de riesgo (n[%])			
Hipertensión arterial	14 [66.6]	74 [62.1]	ns
Diabetes mellitus	10 [47.6]	26 [21.8]	0.01
Dislipemia	4 [19]	33 [27.7]	ns
Fibrilación auricular	12 [57.1]	31 [26]	0.034
Tabaquismo	3 [14.2]	27 [22.6]	ns
Ictus previo	5 [23.8]	12 [10]	ns
Insuficiencia cardíaca	4 [19]	5 [3.5]	0.014
NIHSS basal (mediana, rango)	15.5 (5-22)	13.5 (4-26)	ns
Etiología (n[%])			
Cardioembólico	13	61	ns
ACES	1 [4.7]	13 [10.9]	ns
ASES	4 [19]	20 [16.8]	ns
Lacunar	0	2 [1.6]	ns

Causa inusual	0	7 [5.8]	ns
Indeterminado	2 [9.5]	17 [14.2]	ns
Localización (n[%])			
Territorio anterior	20 [100]	114 [95.7]	ns
Territorio vertebrobasilar	0	5 [4.2]	ns
Tratamientos previos (n[%])			
Antiagregación	6 [28.5]	40 [33.6]	ns
Anticoagulación	8 [38]	4 [3.3]	ns

IIH: ictus intrahospitalario; IEH: ictus extrahospitalario; m: media; DE: desviación estándar; PAs: presión arterial sistólica; n[%]: número absoluto [porcentaje]; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; ACES: aterotrombótico con estenosis significativa; ASES: aterotrombótico sin estenosis significativa; ns: no significativo

Tabla 14. Tiempos de actuación (minutos) ($m \pm DE$) en ictus intrahospitalarios vs extrahospitalarios

	IIH	IEH	<i>p</i>
Tiempo de llegada	0	81.7 \pm 31.5	ns
Tiempo a la TC	42.2 \pm 23.2	106.5 \pm 30.2	<0.0001
Tiempo puerta-TC	42.2 \pm 23.2	26.6 \pm 18.3	0.0019
Tiempo al tratamiento	88.2 \pm 29.7	138.6 \pm 29.3	<0.0001
Tiempo puerta-aguja	88.2 \pm 29.7	58 \pm 21.2	<0.0001
Tiempo TC-tratamiento	54.1 \pm 23.2	43.1 \pm 26.1	0.02

m: media; DE: desviación estándar; IIH: ictus intrahospitalarios; IEH: ictus extrahospitalarios; TC: tomografía computarizada; ns: no significativo

Tabla 15. Evolución de los ictus intrahospitalarios

	IIH (n=20)	IEH (n=120)	p
NIHSS 24 horas (mediana, rango)	12 (0-26)	7 (0-28)	ns
NIHSS 7º día (mediana, rango)	7 (0-25)	3 (0-30)	ns
Variación NIHSS 24 horas (m ± DE)	4.4 ± 8.7	4.2 ± 5.5	ns
Variación NIHSS 7º día (m ± DE)	7.2 ± 6.1	6.9 ± 6.1	ns
eRm ≤ 2 a 3 meses (n[%])	8 [38]	71 [59.6]	ns
eRm ≤ 2 a 1 año (n[%])	7 [35]	72 [60]	ns
Transformación hemorrágica (n[%])	2 [2.9]	17 [14.2]	ns
Transformación hemorrágica sintomática (n[%])	1 [4.7]	3 [2.5]	ns
Mortalidad a 3 meses (n[%])	4 [19]	20 [16.8]	ns

IIH: ictus intrahospitalarios; IEH: ictus extrahospitalarios; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; m: media; DE: desviación estándar; eRm: escala de Rankin modificada; n[%]: número absoluto [porcentaje]; ns: no significativo

DISCUSIÓN

1.- ATENCIÓN ESPECIALIZADA DEL ICTUS

La enfermedad cerebrovascular es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en todo el mundo. Su manejo ha cambiado radicalmente en los últimos 15 años, al abandonarse las aproximaciones nihilistas en el tratamiento de la fase aguda del ictus y pasar a considerarse como una urgencia médica susceptible de tratamiento eficaz, al mismo nivel que el IAM o el politraumatismo.

De esta manera, en los últimos años se ha demostrado (con un nivel de evidencia I, grado de recomendación A), que la atención urgente al paciente con ictus, en un ámbito hospitalario dotado de los medios materiales y personales (neurólogos expertos en patología cerebrovascular) necesarios para poder aplicar un programa protocolizado de cuidados (Unidades de Ictus), métodos diagnósticos y tratamiento específico (trombolisis con t-PA), mejora significativamente la evolución de los pacientes afectados¹⁴¹.

Numerosos estudios muestran que sólo el 33-50% de los pacientes reconocen sus síntomas como indicativos de ictus. Por ello, es imprescindible mejorar el conocimiento público de los factores de riesgo, de los signos y síntomas del ictus y el reconocimiento del mismo como una emergencia médica, por parte tanto de la población general, como de los profesionales de la salud.

Las campañas de divulgación del ictus en España, llevadas a cabo por el GEECV de la SEN han demostrado su eficacia, no sólo en la divulgación de los síntomas del ictus entre la población, sino también en la concienciación por parte de las Autoridades Sanitarias. Actuaciones como la celebración del “Día del Ictus” (pionero en el mundo) o la elaboración del Plan de Atención Sanitaria del Ictus (PASI)¹³² (documento de consenso elaborado por un Comité-ad hoc del GEECV de la SEN y aprobado por los miembros del GEECV-SEN y por el Comité Científico de la SEN, con el objetivo de mejorar el nivel de calidad de la atención sanitaria al ictus y protocolizar diversos aspectos del tratamiento de los pacientes) y su programa de implementación en las diferentes Comunidades Autónomas, han derivado en una mejora de la atención sanitaria al ictus.

Esto ha conducido a la aprobación, por parte del Ministerio de Sanidad, de la “Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud”¹³⁴ que ha establecido cuáles son los estándares de calidad de la atención al ictus que deben cumplir las diferentes comunidades (www.semg.es).

Todo ello ha llevado a aconsejar con un grado de recomendación A, las siguientes actuaciones en todos aquellos hospitales que atienden pacientes con ictus^{128,157}: atención neurológica especializada, manejo del paciente en UI y tratamiento trombolítico con t-PA.

Se recomienda la evaluación precoz por un especialista en Neurología¹³⁰ (grado C). La atención por neurólogos especialistas en enfermedades cerebrovasculares mejora la evolución de los pacientes con ictus y reduce los costes del proceso.

Así, comparando la atención neurológica respecto a la no neurológica, dos estudios en EEUU encontraron que los neurólogos realizan pruebas más extensas y caras, pero que sus pacientes tienen menores estancias intrahospitalarias, menores tasas de mortalidad a los 90 días y menor dependencia al alta²⁰⁷. Esta atención especializada es útil no sólo en pacientes sometidos a tratamiento trombolítico, sino también en aquellos en los que no se aplica dicho tratamiento, que en la actualidad, constituyen la mayoría²⁰⁷.

Se recomienda el ingreso en UI con la dotación necesaria¹³⁶ (clase I, grado A). Diversos estudios observacionales extensos de la práctica clínica rutinaria^{208,209} han confirmado reducciones significativas en la mortalidad, dependencia y necesidad de atención institucionalizada (reducción del 2%) para pacientes tratados en UI, comparados con aquellos tratados en salas generales. La atención en una UI reduce los costes de atención intrahospitalaria después de la fase aguda y es coste-efectiva²¹⁰, de manera que disminuye en 1900 euros el tratamiento del ictus por paciente.

Todos los pacientes, independientemente de la edad, sexo, subtipo o gravedad del ictus, parecen beneficiarse del tratamiento en UI^{136,211}, salvo aquellos con daño neurológico irreversible, demencia, etc.

Los equipos móviles de ictus, que ofrecen atención especializada al ictus en diferentes salas, probablemente no modifican de forma significativa el pronóstico, por lo que no pueden ser recomendados²¹². Estos equipos han sido establecidos principalmente en hospitales que no disponen de UI.

2.- TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

El tratamiento trombolítico con tPA constituye el único tratamiento farmacológico aprobado actualmente para el ictus isquémico.

Aunque fue aprobada hace más de 10 años y a pesar de ser una terapia altamente efectiva y con una aceptable seguridad, de acuerdo a la evidencia de los ensayos clínicos y a los resultados en la práctica clínica habitual, su uso continúa siendo limitado: actualmente se calcula que sólo de un 1 a 10% de los pacientes que sufren un ictus se benefician de él^{168,213}.

Las causas que han impedido alcanzar un mayor número de pacientes tratados son diversas y dependen en parte de las características clínicas del ictus y del riesgo de efectos adversos del tratamiento, que condicionan los criterios de exclusión para evitar la falta de eficacia y las posibles complicaciones^{213,214,215}.

En la práctica, la mayoría de los pacientes afectados de ictus no reciben el tPA por el retraso en la llegada al hospital, al existir una estrecha ventana terapéutica para la aplicación del tratamiento²¹⁴ o bien por el retraso en los sistemas de diagnóstico y tratamiento intrahospitalarios, debido a la falta de reconocimiento del ictus como una urgencia tratable y a la carencia de sistemas organizados de transporte y atención extra e intrahospitalarios. Así pues, es necesario aumentar el número de pacientes candidatos a recibir tratamiento trombolítico, actuando en todos estos escalones de la atención al pacien

La reciente publicación de los resultados del estudio ECASS III¹⁹⁴, un estudio randomizado, controlado con placebo, posiblemente vaya a permitir ampliar la ventana terapéutica a 4.5 horas. El estudio muestra cómo el tratamiento con tPA iv administrado entre las 3 y 4.5 horas después del inicio de los síntomas del ictus, se asocia con una evolución clínica favorable (eRm de 0 a 2 a los 3 meses de tratamiento), con diferencias significativas entre los pacientes que recibieron el fármaco y los que recibieron placebo. No hubo mayor incidencia de HIC que entre los pacientes tratados en las primeras 3 horas, aunque sí fue mayor que en el grupo placebo. Sin embargo, no se apreciaron diferencias en cuanto a mortalidad entre ambos grupos.

No obstante, el tratamiento temprano sigue siendo esencial, ya que el tPA es casi el doble de eficaz cuando se administra en la primera hora y media después del inicio del ictus que cuando se administra entre 1.5 y 3 horas. Por lo tanto, los pacientes deben ser tratados cuanto antes para optimizar el beneficio.

Casi al mismo tiempo se publicaron los resultados de los pacientes tratados entre 3 y 4.5 horas en el registro SITS-MOST²¹⁶. Este estudio mostró que los índices de HIC, mortalidad e independencia funcional a los 3 meses de seguimiento en la práctica clínica, fueron similares en los pacientes en los que se inició el tratamiento entre las 3 y las 4.5 horas y aquellos tratados en las tres primeras horas del inicio de los síntomas. Sin embargo, está aún pendiente la ampliación de la ventana terapéutica hasta 4.5 horas, por parte de la Agencia Europea del Medicamento.

3.- DESARROLLO E IMPLANTACIÓN DEL PROGRAMA DE TROMBOLISIS

Es necesario aumentar el número de hospitales preparados para poder administrar el tratamiento trombolítico de un modo seguro y eficaz, para lo cual debe favorecerse la formación específica de los especialistas implicados y la organización intrahospitalaria para mejorar el proceso de diagnóstico urgente y acortar los tiempos de actuación y decisión de tratamiento.

Este trabajo muestra cómo un servicio de Neurología sin experiencia previa en trombolisis consiguió desarrollar, en un corto período de tiempo, una organización hospitalaria eficaz, que permitiera la aplicación del tratamiento en la práctica clínica habitual. Para ello, fue necesaria la formación de un neurólogo coordinador y la elaboración de protocolos asistenciales, basados en las recomendaciones previamente establecidas, que permitieran el trabajo multidisciplinar en colaboración con médicos de otras especialidades. Asimismo, fue necesario realizar una labor de divulgación continuada en el tiempo, hasta conseguir que la mayor parte del personal sanitario que atiende pacientes con urgencias médicas estuviese familiarizado con la aplicación del tratamiento. A pesar de no disponer inicialmente de una UI, la acreditación SITS-MOST del centro hizo posible la puesta en marcha del programa de trombolisis.

En el éxito del programa fue fundamental la colaboración entre el Servicio de Neurología y la UCI, con la elaboración previa de protocolos de actuación consensuados (lo cual en nuestro caso no fue sencillo, dado que se trataba de dos servicios diferentes, UCI Médica y UCI de Neurocirugía) y completa disponibilidad del neurólogo ante cualquier eventual complicación.

Los buenos resultados del programa, junto con el aumento progresivo en el número de pacientes tratados (de 16 en 2004 a 41 en 2006), permitieron convencer a la dirección del hospital de los beneficios del tratamiento del ictus en fase aguda.

Finalmente, se inauguró la UI en Octubre de 2006, con una dotación de enfermería de 1 enfermera para las 4 camas de que dispone y monitorización continua. La creación de la UI facilitó enormemente el trabajo para los neurólogos y además supuso el inicio de otros programas de actuación, como el tratamiento recanalizador endovascular en fase aguda, el programa de angioplastias carotídeas y programas de investigación, que no se especifican por no ser el objetivo de esta tesis.

4.- DATOS GENERALES

El número de pacientes tratados fue aumentando progresivamente a lo largo de los 4 años del estudio, gracias a la divulgación en el hospital del programa de trombolisis y al concierto con los servicios de emergencias extrahospitalarios (la implantación del CIE, al facilitar la reducción de las demoras dentro del hospital contribuye a que más pacientes puedan recibir tratamiento). En el SIST-MOST se vio cómo los centros más reclutadores eran aquellos con experiencia previa en tratamiento trombolítico, sin embargo, el número de pacientes reclutados en nuestro centro en 2007 se acercó al número de pacientes tratados en los hospitales españoles con mayor experiencia.

Las características demográficas basales de nuestros pacientes fueron similares a las de otros estudios. La gravedad del ictus fue similar en todos los grupos evaluados (neurólogo con o sin experiencia en la aplicación del tratamiento, activación o no del CIE, IIH vs IEH), así como a la de los datos españoles del SITS-MOST. Estos datos difieren ligeramente de la media del registro, ya que los pacientes españoles tratados presentaban una mayor gravedad.

Sólo el 4% de los ictus que recibieron tratamiento trombolítico tuvieron su origen en la circulación posterior, lo que refleja la mayor dificultad diagnóstica de este tipo de ictus, respecto a los originados en la circulación carotídea o anterior.

Desde el punto de vista etiológico, la mayor parte de los ictus fueron de origen cardioembólico o aterotrombótico; en un 13.5% de los pacientes la etiología no se pudo determinar.

Además, encontramos algunas diferencias en la etiología entre los distintos grupos de nuestro estudio, de manera que en el año 2006 hubo menor porcentaje de pacientes con ictus aterotrombótico con estenosis significativa y mayor porcentaje de ictus lacunares, al igual que entre los pacientes tratados con activación del CIE. Sin embargo, el porcentaje de ictus lacunares entre el total de pacientes tratados fue sólo del 2.1%, a pesar de que se benefician del tratamiento igual que otras etiologías, y por lo tanto, no son excluidos *a priori*. Así pues, estos datos sólo pueden ser explicables por el azar, ya que la etiología se diagnostica *a posteriori*.

Los “Stroke Mimics”, es decir, aquellos pacientes en los que el diagnóstico final es diferente al ictus (por ejemplo, crisis epilépticas), supusieron el 1.4% de los pacientes tratados en nuestro centro durante el período de estudio. Un estudio reciente mostró un bajo riesgo de HIC u otras complicaciones derivadas del tratamiento en este grupo de pacientes²⁰⁶.

Sólo el 18.5% de los pacientes fueron tratados en horario de mañana, lo que indica la necesidad de una atención continuada (con neurólogo de guardia las 24 horas), en los programas de trombolisis. Lo contrario significaría un escaso número de pacientes tratados a lo largo del año.

5.- SEGURIDAD Y EFICACIA

La tasa de transformaciones hemorrágicas cerebrales fue del 13.5%, con sólo un 2.8% de ellas sintomáticas. Se registraron complicaciones hemorrágicas menores que no requirieron tratamiento en el 13% de pacientes.

La mortalidad fue del 17% a los 3 meses, aunque algunos pacientes fallecieron por causas ajenas al ictus.

En cuanto a la eficacia, el porcentaje de pacientes con independencia funcional fue del 56.5% a los 3 meses y del 56.5% al cabo de un año.

El porcentaje de pacientes con evolución favorable, así como las tasas de mortalidad y hemorragia cerebral sintomática en nuestra serie son semejantes a las descritas en los ensayos clínicos^{6,8} y en el SITS-MOST¹², debiendo reseñar los buenos resultados obtenidos en nuestro centro desde el inicio del programa de trombolisis, en contraste con los datos del SITS-MOST, que reflejan una mayor tasa de complicaciones en centros con pocos pacientes tratados, y por lo tanto, con poca experiencia, como era nuestro caso.

6.- INFLUENCIA DE LA EXPERIENCIA ADQUIRIDA

En lo que respecta a los tiempos de actuación, los resultados de nuestro estudio demuestran que la experiencia adquirida por los neurólogos en la aplicación del tratamiento trombolítico, evaluada tanto de forma individual como colectiva, permite reducir de manera significativa el tiempo puerta-TC y el tiempo puerta-aguja.

Esto indica una mejora en la eficiencia del proceso diagnóstico, que puede ser atribuida fundamentalmente a la experiencia colectiva adquirida con el paso del tiempo y el número de pacientes tratados, que permite agilizar los procedimientos que se realizan en el hospital antes de la administración del tratamiento, y por tanto, evitar demoras innecesarias. Asimismo, la experiencia individual también facilita y agiliza la evaluación y la toma de decisiones previas a la indicación del tratamiento, así como la obtención del consentimiento informado.

Maestre *et al*²¹⁷ demostraron la tendencia a la procrastinación, según la cual cuanto más tiempo se tiene para la aplicación del tratamiento, más tiempo se tarda en tratar. Como Maestre, nuestro trabajo ha demostrado cómo la concienciación de la importancia de tratar cuanto antes es efectiva a la hora de reducir los tiempos de actuación.

Esta reducción en las demoras intrahospitalarias en relación con la experiencia adquirida por los neurólogos responsables del tratamiento también contribuye a aumentar el número de pacientes candidatos a recibir tratamiento trombolítico, como hemos demostrado.

A pesar de la reducción de los tiempos intrahospitalarios (puerta-TC y puerta-aguja) no se produjo una reducción significativa del tiempo al tratamiento (desde la aparición de los síntomas hasta la aplicación del tPA) en relación con la experiencia. Este hecho se explica porque este tiempo es muy dependiente del tiempo de llegada del paciente al hospital, factor ajeno al grado de experiencia. Además, en nuestro caso, otra posible explicación es que los pacientes tratados en el primer año presentaron un tiempo de llegada al hospital inusualmente corto (49 minutos) respecto al resto de años y frente a otros estudios¹².

7.- INFLUENCIA DEL CÓDIGO ICTUS EXTRAHOSPITALARIO

El hecho de que se disponga de un margen temporal tan estrecho para la aplicación del tratamiento trombolítico, como ya se ha mencionado, obliga a disponer de un sistema rápido y eficaz de atención y transporte extrahospitalarios.

La creación del CIE como una infraestructura especial con llamada inmediata al neurólogo de guardia y priorización en el transporte del paciente con ictus, para el inmediato traslado del mismo al hospital, constituye una estrategia efectiva, que en diversos estudios ha demostrado reducir de forma significativa los retrasos prehospitales e intrahospitales (evaluación neurológica y aplicación del tratamiento)^{218,219,220,221}, ya que el preaviso al neurólogo de guardia permite organizar la ejecución de todos los procedimientos previos, de tal manera que estén disponibles a la llegada del paciente, para reducir tiempos de espera y acelerar la aplicación del tratamiento. Ello, a su vez, permite aumentar el número de pacientes candidatos a recibir tratamiento trombolítico.

Además, el CIE permite recibir información de las circunstancias iniciales del ictus, así como de la historia clínica, antecedentes personales, exploración neurológica y constantes vitales del paciente, proporcionando en ocasiones datos importantes como la saturación de oxígeno, glucemia e incluso el INR.

Finalmente, el CIE permite que los familiares del paciente sean avisados y acudan al hospital para aportar información sobre los tratamientos previos y hora de inicio de los síntomas, así como firmar el consentimiento informado para la administración del tratamiento, en caso de que el paciente no esté capacitado para hacerlo.

En nuestro caso, la activación del CIE consiguió reducir de manera significativa las demoras intrahospitalarias (tiempo puerta-TC y tiempo puerta-aguja), pues al recibir el preaviso, el equipo de Neurología de guardia puede estar preparado en la puerta de Urgencias para recibir al paciente, habiendo activado previamente el Código Ictus Intrahospitalario.

De esta manera, el personal de enfermería de la Sala de Emergencias (en la que se lleva a cabo la administración del tratamiento) y los radiólogos, estarán preparados para realizar las pruebas complementarias necesarias (análisis, radiografía de tórax, EKG y TC craneal), sin dilación. En nuestro hospital hemos comprobado cómo la extracción inmediata de la analítica tras la llegada del paciente reduce los tiempos de actuación de manera más marcada que si se realiza primero la TC.

Sin embargo, en nuestro centro, la activación del CIE no mostró influencia en el tiempo de llegada al hospital (que fue similar a aquellos casos en los que no se activó).

Este hecho, que enmascara el beneficio obtenido de la reducción de los tiempos intrahospitalarios, se debe a que la activación del CIE conlleva la puesta en marcha, por parte del personal de los servicios de urgencias extrahospitalarios, de protocolos dirigidos a mejorar la situación del paciente y a facilitar el tratamiento posterior, que pueden retrasar la llegada al hospital. Por ello, todavía es necesario en nuestro medio, mejorar los sistemas de transporte al hospital para reducir los retrasos y aumentar aún más el número de pacientes susceptibles de ser tratados.

En cuanto a la eficacia (evolución clínica) y seguridad (tasa de complicaciones hemorrágicas y mortalidad), los resultados obtenidos fueron semejantes en los pacientes tratados con o sin activación del CIE y también independientemente de la experiencia adquirida (individual y colectiva).

El tratamiento trombolítico es más eficaz cuanto antes se aplique²¹⁵ y aunque la experiencia y la activación del CIE permitieron reducir las demoras intrahospitalarias, la diferencia en el tiempo al tratamiento no fue significativa, por lo que no era esperable encontrar diferencias en la evolución atribuibles a este hecho.

8.- ICTUS INTRAHOSPITALARIOS

En el grupo de IIH se apreció una mayor proporción de pacientes diabéticos, con FA e insuficiencia cardíaca, respecto al grupo de IEH. En los IIH, el tiempo a la TC y el tiempo al tratamiento fueron significativamente menores con respecto a los IEH, al evitarse los retrasos prehospitales. Así, el 43% de los pacientes fueron tratados en los primeros 90 minutos, un alto porcentaje en comparación con los IEH (5%) y con los resultados del estudio SITS-MOST (10.6%)¹².

Sin embargo, las demoras intrahospitalarias (tiempo puerta-TC, tiempo TC al tratamiento y tiempo puerta-aguja) fueron significativamente mayores en los IIH que en los extrahospitalarios. El inicio del ictus fue presenciado por testigos en la mayoría de los IIH, pero se produjo un retraso importante a la hora de contactar con el neurólogo, lo que podría explicar la mayor tardanza en la realización de la TC craneal. Por su parte, el alargamiento del tiempo TC-tratamiento podría explicarse por la dificultad para encontrar un lugar apropiado para la aplicación del tratamiento cuando no se dispone de camas en la UI, ya que es difícil tratar en el Servicio de Urgencias a los pacientes hospitalizados.

La evolución también fue similar entre los ictus intra y extrahospitalarios. Aunque el hecho de recibir el tratamiento más precozmente podría haber supuesto un resultado más favorable en el caso de los IIH, esta presumible mejor evolución queda posiblemente atenuada por una mayor presencia de patología comórbida en estos pacientes.

CONCLUSIONES

1.- La formación especializada del equipo de Neurología junto a la formación del resto de especialistas involucrados en la atención del ictus en fase aguda, permitió el desarrollo y la implantación del programa de trombolisis en el Hospital Ramón y Cajal.

2.- El Servicio de Neurología del Hospital Ramón y Cajal dispone en la actualidad de un programa de trombolisis que, tras un período de aprendizaje, está plenamente afianzado.

3.- El programa de trombolisis ha contribuido de un modo definitivo a la creación de la Unidad de Ictus en el Hospital Ramón y Cajal.

4.- El número de pacientes tratados con trombolisis iv ha ido aumentando a lo largo de los años, debido a la experiencia adquirida, y en los últimos años, a la inauguración de la UI.

5.- La experiencia adquirida en la aplicación del tratamiento trombolítico permite disminuir los retrasos en los procedimientos intrahospitalarios.

6.- El Código Ictus Extrahospitalario es fundamental a la hora de aumentar el número de pacientes tratados. Además, la activación de este código ha permitido disminuir las demoras intrahospitalarias.

7.- Los ictus intrahospitalarios constituyen un grupo especial de ictus, en los que el tratamiento con tPA puede administrarse de forma más temprana.

8.- Las demoras intrahospitalarias en los ictus intrahospitalarios deben ser reducidas con el fin de aplicar el tratamiento trombolítico cuanto antes.

9.- El tratamiento trombolítico con tPA en la fase aguda del ictus es seguro y eficaz, incluso aplicado por neurólogos sin experiencia, cuando se siguen estrictamente los protocolos y recomendaciones establecidos.

ANEXOS

ANEXO 1. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia I: grandes estudios aleatorios con poco riesgo de error tanto para falsos positivos (alfa) como para falsos negativos (beta).

Nivel de evidencia II: estudios aleatorios pero con causística insuficiente para alcanzar significación estadística y, por tanto, con riesgo de error alfa o beta, o estudios aleatorios pero discutibles y con riesgo de error moderado o grande.

Nivel de evidencia III: trabajos no aleatorios, en los que se comparan los pacientes que recibieron o no un tratamiento en la misma época.

Nivel de evidencia IV: estudios históricos, no aleatorios, que comparan resultados entre los pacientes que recibieron o no un tratamiento en diferentes épocas, o los comparan con datos de la bibliografía.

Nivel de evidencia V: serie de casos sin controles.

Grado A: apoyado al menos por un trabajo, preferiblemente más, del nivel I.

Grado B: basado al menos en un trabajo del nivel II.

Grado C: apoyado por estudios del nivel III, IV ó V.

ANEXO 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DEL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO EN EL INFARTO CEREBRAL DE MENOS DE 4.5 HORAS DE EVOLUCIÓN^{11,12}

Criterios de inclusión

- ✓ Edad entre 18-80 años (en pacientes > 80 años, individualizar).
- ✓ Diagnóstico clínico de ictus isquémico de comienzo dentro de las tres horas previas al inicio de la infusión.
- ✓ Síntomas persistentes durante al menos 30 minutos y sin mejoría significativa antes del tratamiento.
- ✓ Síntomas distinguibles de otros procesos como síncope, crisis comicial o migraña.

Criterios de exclusión (según guías europeas)

- ✓ Evidencia de hemorragia cerebral actual en TC craneal o sospecha clínica alta de HSA (aunque la TC sea normal).
- ✓ Historia de hemorragia cerebral, subaracnoidea o intracraneal.
- ✓ Hora de inicio de los síntomas desconocido o más de 3 horas.
- ✓ Edad < 18 ó > 80 años (en pacientes > 80 años, individualizar)
- ✓ Déficit menor o mejoría rápida de los síntomas.
- ✓ Ictus muy grave según criterios clínicos (NIHSS > 25).
- ✓ Signos de infarto extenso en la neuroimagen (hipodensidad marcada mayor de un tercio del territorio de arteria cerebral media en TC).
- ✓ PAs > 180 mmHg o PAd > 105 mmHg o cuando se precisen medidas hipotensoras agresivas (más de dos dosis intravenosas de hipotensores).
- ✓ Glucemia > 400 mg/dL o < 40 mg/dL.

- ✓ Tratamiento con anticoagulantes orales o cuando el INR sea > 1.7 sin el uso previo de anticoagulantes orales.
- ✓ TTPa alargado si el paciente ha recibido heparina en las 48 horas anteriores, o tratamiento con heparinas de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes.
- ✓ Plaquetas < 100.000/mm³.
- ✓ Convulsiones al inicio del ictus.
- ✓ Ictus o trauma craneal en los tres meses anteriores.
- ✓ Cirugía mayor en los últimos 3 meses.
- ✓ Hemorragia sistémica severa actual o reciente.
- ✓ Punciones arteriales en un lugar no susceptible de compresión en los 10 días previos.
- ✓ Biopsia de órganos internos en la semana previa.
- ✓ Pericarditis.
- ✓ Endocarditis bacteriana.
- ✓ Historia de neoplasia, malformación arteriovenosa, aneurisma cerebral.
- ✓ Ictus previo en paciente diabético.
- ✓ Pancreatitis aguda.
- ✓ Masaje cardíaco reciente.
- ✓ Varices esofágicas, aneurisma arterial, malformaciones arteriovenosas no cerebrales, neoplasias con riesgo hemorrágico aumentado, insuficiencia hepática.

ANEXO 3. NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)^{195,196}

1a. Nivel de conciencia:

0. Alerta, respuestas normales.
1. No alerta, pero responde a mínimos estímulos verbales para obedecer.
2. No alerta. Requiere estímulos repetidos o dolorosos para realizar movimientos (no estereotipados o reflejos).
3. Sólo respuestas reflejas o falta total de respuesta. Coma.

1b. Preguntas orales (preguntar al paciente el mes y su edad):

0. Ambas respuestas son correctas.
1. Una respuesta correcta.
2. Ninguna respuesta correcta.

1c. Órdenes motoras (ordenar cerrar/abrir los ojos y puño):

0. Ambas órdenes son correctas.
1. Una respuesta correcta.
2. Ninguna respuesta correcta.

2. Movimiento ocular (sólo movimientos horizontales):

0. Normal.
1. Paresia parcial de la mirada. Ausencia de paresia total o desviación forzada.
2. Paresia total o desviación forzada de la mirada conjugada.

3. Test de campo visual:

0. No alteración visual.
1. Hemianopsia parcial.
2. Hemianopsia completa.
3. Ceguera total (incluida ceguera cortical).

4. Paresia facial (pedir que enseñe los dientes, levante las cejas, cierre los ojos fuertemente):

0. Movimiento normal y simétrico.
1. Borramiento del surco nasogeniano o mínima asimetría al sonreír.
2. Parálisis total o casi total de la zona inferior de la hemicara.
3. Parálisis completa con ausencia de movimiento en la zona superior e inferior de la hemicara o bilateral.

5. Paresia del brazo (ordenar levantar y extender el brazo parético. No valorar la fuerza de la mano):

0. Mantiene la posición durante 10 segundos.
1. Caída progresiva durante 10 segundos, sin llegar a caer del todo.
2. Cae del todo, pero se observa un cierto esfuerzo contra la gravedad.
3. Cae totalmente, sin evidencia de esfuerzo contra la gravedad.
4. Ausencia total de movimiento.
9. Amputación del miembro o inmovilización de la articulación (no valorable).

6. Paresia de la pierna (ordenar levantar la pierna extendida y mantenerla a 30°. Explorar primero la pierna no parética, y luego el lado parético):

0. Mantiene la posición durante 5 segundos.
1. Caída progresiva durante 5 segundos, sin llegar a caer del todo.
2. Cae del todo, pero se observa un cierto esfuerzo contra la gravedad.
3. Cae totalmente, sin evidencia de esfuerzo contra la gravedad.
4. Ausencia total de movimiento.
9. Amputación del miembro o inmovilización de la articulación (no evaluable).

7. Ataxia de miembros:

0. No hay ataxia.
1. Ataxia en un miembro.
2. Ataxia en ambos miembros.

8. Sensibilidad (con aguja, ver la retirada ante estímulo doloroso en el paciente obnubilado):

0. Normal, no hay pérdida de sensibilidad.
1. Leve o moderada hipoestesia (posible anestesia algésica, pero el paciente nota que se le toca).
2. Anestesia severa o total (no nota que se le toca).

9. Lenguaje (pedir al paciente que describa un dibujo, lea una lista de palabras o frases):

0. Normal. No afasia.
1. Afasia leve o moderada.
2. Afasia severa (imposible entenderse con el interlocutor).
3. Mudo con comprensión nula.

10. Disartria (a pesar de la afasia, valorar sólo la articulación):

0. Articulación normal.
1. Leve o moderada, puede ser entendido, aunque con dificultad.
2. Severa, ininteligible o mudo/anártrico.

9. Intubado u otras barreras físicas (no evaluable).

11. Extinción-negligencia-inatención:

0. Sin alteraciones.

1. Inatención o extinción en una de las modalidades visual, táctil, espacial o corporal.

2. Hemi-extinción severa o negligencia frente a más de un estímulo.

ANEXO 4. MANEJO DE LA PA EN FASE AGUDA TRAS TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

1. PA <180/105: no tratar.

2. PAs >180 mmHg o PAd 105-140 mmHg:

a) Labetalol (Trandate®, ampollas de 100 mg en 20 ml: 5 mg/ml): 10 mg en bolo iv en 1-2 minutos. Si es necesario, se puede repetir la dosis cada 15 minutos hasta un máximo de 300 mg. Si se precisan más de 3 bolos repetidos, se administrará en perfusión, 1-3 mg/minuto, con una dosis máxima acumulativa de 2.4 gramos/día. Es necesario vigilar el volumen total que se infunde al paciente.

b) Urapidil (elgadil®, ampollas de 50 mg en 10 ml: 5 mg/ml): 25 mg (5 ml) en bolo, repitiendo si no existe respuesta en 5 minutos. En caso de precisar más de 3 dosis, se pondrá en perfusión 2-6 mg/minuto hasta control de la PA. El urapidil puede ser alternativa al labetalol en todos los pacientes, pero se usará como primera elección en caso de contraindicación de beta-bloqueantes, como en bradicardia severa, bloqueo aurículo-ventricular, shock cardiogénico, asma, bronquitis crónica o pacientes que hayan sido sometidos a angioplastia en las 24 horas previas. Está contraindicado en la estenosis aórtica y debe tenerse precaución, con ajuste de dosis, en casos de insuficiencia hepática grave. No debe usarse más de 7 días.

3. PAd >140 mmHg o ausencia de respuesta a los tratamientos anteriores: nitroprusiato sódico (ampollas de 50 mg), comenzando con 0.5-1 microgramo/Kg/minuto y ajustando dosis según respuesta, con una dosis máxima de 10 mcrg/Kg/minuto.

ANEXO 5. MANEJO DE LA GLUCEMIA EN EL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

A.-Paciente sin DM conocida:

Glucemia < 150 mg/dl ---- no poner insulina
Glucemia 150-200 mg/dl ----- insulina 2 unidades vía subcutánea (sc)
Glucemia 200-250 mg/dl ----- insulina 4 unidades vía sc
Glucemia 250-300 mg/dl ----- insulina 6 unidades vía sc
Glucemia 300-350 mg/dl ----- insulina 8 unidades vía sc
Glucemia 350-400 mg/dl ----- insulina 10 unidades vía sc

B.-Paciente con DM conocida previamente en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) (y que por tanto, tendrá pautados sueros glucosados “en Y”):

Glucemia < 150 mg/dl ----- no poner insulina
Glucemia 150-200 mg/dl ----- insulina 4 unidades vía sc
Glucemia 200-250 mg/dl ----- insulina 6 unidades vía sc
Glucemia 250-300 mg/dl ----- insulina 8 unidades vía sc
Glucemia 300-350 mg/dl ----- insulina 10 unidades vía sc
Glucemia 350-400 mg/dl ----- insulina 12 unidades vía sc

C.-Paciente con DM conocida previamente en tratamiento con insulina (y que por tanto, tendrá pautados sueros glucosados “en Y”):

Glucemia < 150 mg/dl ----- no poner insulina
Glucemia 150-200 mg/dl ----- insulina 6 unidades vía sc
Glucemia 200-250 mg/dl ----- insulina 8 unidades vía sc
Glucemia 250-300 mg/dl ----- insulina 10 unidades vía sc
Glucemia 300-350 mg/dl ----- insulina 12 unidades vía sc
Glucemia 350-400 mg/dl ----- insulina 14 unidades vía sc

D.-Paciente con hiperglucemia mayor de 250 mg/dl o cetoacidosis diabética (CAD). Antes de iniciar el tratamiento, conviene reducir la cifra de glucemia por debajo de 250 mg/dl, mediante infusión iv de insulina (50 unidades diluidas en 500 ml de suero fisiológico -0.1 unidades/ml-), para aportar inicialmente una dosis total de insulina de inicio de 0.1 unidades/Kg de peso (60 ml/h). Posteriormente, se ajustará según la evolución horaria de las cifras de glucemia y pH venoso. Cuando las cifras de glucemia descienden por debajo de 250 mg/dl, se inicia la perfusión “en Y” de suero glucosado al 5% (para la prevención de hipoglucemia y edema cerebral). La insulina iv se mantiene hasta que la acidosis metabólica está resuelta, momento en que se pasa a insulina sc. No deben sobrepasarse descensos de glucemia mayores de 100 mg/hora.

La principal complicación del tratamiento de la CAD es el edema cerebral, que se debe generalmente a medidas terapéuticas muy agresivas (recuperación de la normoglucemia rápidamente) o intensa reposición de volumen con disminución muy rápida de la osmolaridad.

En el tratamiento de la CAD deben monitorizarse los niveles de potasio sérico, y si la glucemia no desciende un 30%, o al menos 50-100 mg/dl en las primeras 2 horas, una vez asegurado un aporte adecuado de líquidos, será necesario doblar el ritmo de infusión, por sospecha de resistencia a la insulina.

ANEXO 6. MANEJO DE HIPERTERMIA E INFECCIONES TRAS TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

1.- En caso de temperatura mayor o igual a 37.5°C, las medidas incluyen:

- Paracetamol 1 gramo iv o metamizol 1 ampolla iv (contraindicado en granulopenia y trombopenia), vigilando posibles antecedentes alérgicos del paciente e hipotensión.
- Aplicación de medidas físicas: paños de agua fría o alcohol en cabeza, tronco y extremidades.
- A las 2 horas de la administración del antitérmico se tomará de nuevo la temperatura, y si persiste la fiebre se mantienen las medidas físicas.
- Se seguirá controlando la temperatura cada 2 horas, combinando la aplicación de medidas físicas y administración de antitérmicos pautados hasta conseguir la normotermia (temperatura < 37.5°C).
- Si la temperatura es igual o mayor de 38°C, se aplican además las medidas del punto 2.

2.- En los pacientes que presenten temperatura mayor o igual a 38°C, se realizará:

- Hemocultivos seriados (x2)
- Sistemático de sangre: hemograma y bioquímica
- Sistemático de orina, y si el sedimento de orina es anormal, se cursará urocultivo. En aquellos pacientes en que sea necesario el sondaje vesical para recoger las muestras de orina, se recogerán a la vez el sedimento y el urocultivo, con el fin de evitar dos sondajes consecutivos.

- Radiografía de tórax, si existe clínica respiratoria. En ese caso, se intentará recoger también esputo para gram y cultivo.
- Considerar otras causas: flebitis de la vía, TVP y/o TEP, enfermedades infecciosas que cursen con ictus o simulen ictus (endocarditis, meningitis, encefalitis).

En cuanto al tratamiento antibiótico, se iniciará de forma empírica, con modificación posterior según diagnóstico y cultivos:

- a) Fiebre sin foco infeccioso conocido. Se iniciará tratamiento empírico si existen datos de sepsis o afectación del estado general. Las alternativas incluyen: a) amoxicilina-clavulánico 2 gramos/8 horas iv; b) cefotaxima 2 gramos/8 horas iv ó ceftriaxona 2 gramos/24 horas iv. En caso de alergia a beta-lactámicos: levofloxacino 500 mg/24 horas iv ó vo. Se mantiene el tratamiento 7-10 días.
- b) Infección respiratoria-neumonía aspirativa. Alternativas: a) amoxicilina-clavulánico 2 gramos/8 horas iv; b) cefotaxima 2 gramos/8 horas iv (ó ceftriaxona 2 gramos/24 horas iv) + clindamicina 600 mg/6 horas iv. En caso de alergia a beta-lactámicos: levofloxacino 500 mg/24 horas iv o vo + clindamicina 600 mg/6 horas iv. Duración del tratamiento de 7-14 días.
- c) Infección del tracto urinario (ITU).
 - ITU leve (no signos sépticos, pielonefritis ni obstrucción urinaria). Puede tratarse vía oral: amoxicilina-clavulánico 500 mg/8 horas. En alérgicos a beta-lactámicos: levofloxacino 500 mg/24 horas.

- ITU grave o intolerancia oral: amoxicilina-clavulánico 1-2 gramos/8 horas iv. En alérgicos a beta-lactámicos: levofloxacino 500 mg/24 horas iv.
- ITU en paciente con sonda urinaria. Es poco frecuente en sondajes de menos de dos semanas, sin embargo, debe considerarse siempre en el paciente sondado más de 2 semanas con fiebre sin otro foco. En la medida de lo posible, será necesaria la retirada o cambio de la sonda y si el sondaje es de más de 2 semanas, deben considerarse Gram negativos (incluida Pseudomona) y Enterococo. El tratamiento de elección es la ampicilina 2 gramos/8 horas iv + levofloxacino 500 mg/24 horas iv o vo.

En todos los casos, la duración del tratamiento será de 7-14 días.

ANEXO 7. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (eRm)¹⁹⁷

0.	Sin síntomas.	
1.	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (por ejemplo, necesitando alguna ayuda).
4.	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (por ejemplo, incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5.	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	Muerte	

BIBLIOGRAFÍA

1.- Lacruz F, Herrera M, Bujanda M *et al.* Clasificación del ictus. ANALES Sis San Navarra 2000; 23:59-65.

2.- Indredavik B, Bakke F, Solberg R *et al.* Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. Stroke 1991; 22:1026-31.

3.- Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W *et al.* Do stroke units save lives? Lancet 1993; 342:395-8.

4.- Lara M, Díez-Tejedor E, Tatay J *et al.* Duración y objetivos del ingreso hospitalario en unidades de ictus. Rev Neurol 1997; 25:1113-5.

5.- Rudd AG, Hoffman A, Irwin P *et al.* Stroke unit care and outcome: results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales and Northern Ireland). Stroke 2005; 36:103-6.

6.- 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; 333:1581-7.

7.- Hacke W, Kaste M, Fieschi C *et al.* Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995; 274:1017-25.

8.- Hacke W, Kaste M, Fieschi C *et al.* Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998; 352:1245-51.

9.- Clark WM, Wissman S, Albers GW *et al.* Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 282:2019-26.

10.- Albers GW, Clark WM, Madden KP *et al.* ATLANTIS Trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Stroke 2002; 33:493-6.

11.- Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: a Multinational Multicentre Monitoring Study of Safety and Efficacy of Thrombolysis in Stroke. Disponible en: <http://www.acutestroke.org>

12.- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos 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; 369:275-82. Erratum in: *Lancet* 2007; 369:826.

13.- Donnan GA, Fisher M, Macleod M *et al.* Stroke. *Lancet* 2008; 371:1612-23.

14.- Di Carlo A, Launer LJ, Breteler MMB *et al.* Frequency of stroke in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54:28-33.

15.- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA *et al.* Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology* 2003; 2:43-53.

16.- Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sánchez R *et al.*; Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Incidence of strokes in Spain. Methodological foundations of the Iberictus study. *Rev Neurol.* 2008; 47:617-23.

17.- López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol* 1995; 23:1081-6.

18.- Pérez Sempere A, Díaz-Guzmán J. Enfermedades vasculares cerebrales: epidemiología. *Continua Neurológica*. Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología 2005:3-15.

19.- Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. *BMJ* 2004; 328:236.

20.- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN *et al.* Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369:283-92.

21.- Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62:569-73.

22.- World Health Organization. The atlas of heart disease and stroke. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/.

23.- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte, año 2007. Disponible en URL: <http://www.ine.es>.

24.- Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S *et al.* Diffusion-Weighted MR Imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:77-83.

25.- Albers GW, Caplan LR, Easton JD *et al*, for the TIA Working Group. Transient ischemic attack -proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347:1713-6.

26.- Easton JD, Albers GW, Caplan LR *et al*, for the TIA Working Group. Discussion: reconsideration of TIA terminology and definitions. *Neurology* 2004; 62:29-34.

27.- Ay H, Koroshetz WJ, Benner T *et al.* Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome?. *Ann Neurol* 2005; 57:679-86.

28.- Landi G. Clinical diagnosis of transient ischemic attacks. *Lancet* 1992; 339:402-5.

29.- Johnston SC, Gress DR, Browner WS *et al.* Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901-6.

30.- Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A. *et al* por el comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. Guías Ictus 2006; 1-23.

31.- 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.

32.- Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF *et al*. Special Report from The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990; 21:637-76.

33.- Counsell C, Boonyakarnkul S, Dennis M *et al*. Primary intracerebral haemorrhage in the Oxfordshire community stroke project. Cerebrovasc Dis 1995; 5:26-34.

34.- Naval NS, Nyquist PA, Carhuapoma JR. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Neurol Clin 2008; 26:373-84.

35.- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med 2005; 352:1791-8.

36.- Masjuan J, Pardo J, Callejo JM *et al.* Tamoxifen: a new risk factor for cerebral sinus thrombosis. *Neurology* 2004; 62:334-5.

37.- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ *et al.* Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583-633.

38.- Rundek T, Sacco RL. Risk factor management to prevent first stroke. *Neurol Clin* 2008; 26:1007-45.

39.- Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP *et al.* American Heart Association prevention conference. Prevention and rehabilitation of stroke. Risk factors. *Stroke* 1997; 28:1507-17.

40.- Neal B, McMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists` Collaboration.* *Lancet* 2000; 355:1955-64.

41.- Yusuf S, Sleight P, Pogue J *et al*. Effects of an Angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342:145-53. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. Erratum in: *New Engl J Med* 2000; 342:1376.

42.- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al*, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.

43.- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.

44.- Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro and microvascular events. *J Hypertens* 2007; 25: 7-12.

45.- Paciaroni M, Hennerici M, Agnelli G *et al.* Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24:170-82.

46.- Martínez-Sánchez P, Rivera-Ordóñez C, Fuentes B *et al.* The beneficial effect of statins treatment by stroke subtype. *Eur J Neurol* 2009; 16:127-33.

47.- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A *et al.* High-dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med* 2006; 355:549-59.

48.- Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG *et al.* Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analyses of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke* 2008; 39:3297-302.

49.- Blanco M, Nombela F, Castellanos M *et al.* Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007; 69:904-10.

50.- Donahue RP, Abbott RD, Reed DM *et al.* Alcohol and hemorrhagic stroke: The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986; 255:2311-4.

51.- Reynolds K, Lewis LB, Nolen JD *et al.* Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. JAMA 2003; 289:579-88.

52.- Bazzano LA, Gu D, Reynolds K *et al.* Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. Ann Neurol 2007; 62:569-78.

53.- Freeman WD, Aguilar MI. Stroke prevention in atrial fibrillation and other major cardiac sources of embolism. Neurol Clin 2008; 26:1129-60.

54.- Goldstein LB, Adams R, Becker K *et al.* Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 2001; 32:280-99.

55.- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. Stroke 2001; 32:803-8.

56.- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS *et al.* A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995; 274:1049-57.

57.- Schwammenthal Y, Tanne D. Homocysteine, B-vitamin supplementation, and stroke prevention: from observational to interventional trials. *Lancet Neurol* 2004; 3:493-5.

58.- Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM *et al.* Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1578-88.

59.- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ *et al.* Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators*. *N Engl J Med* 2006; 354:1567-77.

60.- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN *et al.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353:2034-41.

61.- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046-53.

62.- Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ *et al.* Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34:392-6.

63.- Handke M, Harloff A, Olschewski M *et al.* Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357:2262-8.

64.- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55:1172-9.

65.- Mas JL, Arquizan C, Lamy C *et al.* Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345:1740-6.

66.- Serena J, Martí-Fàbregas J, Santamarina E *et al.*; *CODICIA, Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke Study: Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology.* Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008; 39:3131-6.

67.- Wahl A, Krumsdorf U, Meier B *et al.* Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:377-80.

68.- Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K *et al.* Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:750-8.

69.- Meschia JF. Clinically translated ischemic stroke genomics. *Stroke* 2004; 35:2735-9.

70.- Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A *et al.* Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke* 2003; 34:1364-9.

71.- Liao D, Myers R, Hunt S *et al.* Familial history of stroke and stroke risk. The Family Heart Study. *Stroke* 1997; 28:1908-12.

72.- Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE *et al.* Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke. Thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004; 61:1652-62.

73.- Gass A, Ay H, Szabo K *et al.* Diffusion-weighted MRI for the “small stuff”: the details of acute cerebral ischaemia. *Lancet Neurol* 2004; 3:39-45.

74.- Al-Buhairi AR, Phillips SJ, Llewellyn G *et al.* Prediction of infarct topography using the Oxfordshire Community Stroke Project classification of stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998; 7:339-43.

75.- Smith CJ, Emsley HC, Libetta CM *et al.* The Oxfordshire Community Stroke Project Classification in the early hours of ischemic stroke and relation to infarct site and size on cranial Computed Tomography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001; 10: 205-9.

76.- Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O *et al.* The Oxfordshire Community Stroke Project Classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003; 12:1-7.

77.- Álvarez-Sabín J, Rovira Cañellas A, Molina C *et al*; por el comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para la utilización de métodos y técnicas diagnósticas en el ictus. *Guías Ictus* 2006: 25-63.

78.- Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen G. Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005; 234: 99-103.

79.- Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B. Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006; 259:592-7.

80.- Lerakis S, Nicholson WJ. Use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005; 329: 310-6.

81.- Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S *et al.* EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13:1271-83.

82.- Koton S, Schwammenthal Y, Merzeliak O *et al.* Cerebral leukoaraiosis in patients with stroke or TIA: clinical correlates and 1-year outcome. *Eur J Neurol* 2009; 16:218-25.

83.- Jaillard A, Hommel M, Baird AE *et al.* Significance of early CT signs in acute stroke. A CT scan-diffusion MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13:47-56.

84.- Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment. Systematic review. *Radiology* 2005; 235:444-53.

85.- Kharitonova T, Ahmed N, Thorén M *et al.* Hyperdense middle cerebral artery sign on admission CT scan. Prognostic significance for ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the safe implementation of thrombolysis in Stroke International Thrombolysis Register. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:51-9.

86.- Pexman JH, Barber PA, Hill MD *et al.* Use of the Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1534-42.

87.- Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W *et al.* Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke* 2003; 34:575-83.

88.- Tsivgoulis G, Saqqur M, Sharma VK *et al.* Association of pretreatment ASPECTS scores with tPA-induced arterial recanalization in acute middle cerebral artery occlusion. *J Neuroimaging* 2008; 18:56-61.

89.- Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ *et al.* Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: a scientific statement for healthcare professionals by the Writing Group on Perfusion Imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke* 2003; 34:1084-104.

90.- Wintermark M, Meuli R, Browaeys P *et al.* Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology* 2007; 68: 694-7.

91.- Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD *et al.* Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12:611-20.

92.- Mohr JP, Biller J, Hilal SK *et al.* Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995; 26:807-12.

93.- Roberts TP, Rowley HA. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in stroke. *Eur J Radiol* 2003; 45:185-94.

94.- Warach S, Gaa J, Siewert B *et al.* Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37:231-41.

95.- González RG, Schaefer PW, Buonanno FS *et al.* Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210:155-62.

96.- Lefkowitz D, LaBenz M, Nudo SR *et al.* Hyperacute ischemic stroke missed by diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:1871-5.

97.- Grant PE, He J, Halpern EF *et al.* Frequency and clinical context of decreased apparent diffusion coefficient reversal in the human brain. *Radiology* 2001; 221:43-50.

98.- Fiehler J, Foth M, Kucinski T *et al.* Severe ADC decreases do not predict irreversible tissue damage in humans. *Stroke* 2002; 33:79-86.

99.- Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS *et al.* MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006; 66:1159-63.

100.- Desmond PM, Lovell AC, Rawlinson AA *et al.* The value of apparent diffusion coefficient maps in early cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1260-7.

101.- Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T *et al.* Role of diffusion-weighted echo-planar MRI in distinguishing between brain abscess and tumor: a preliminary report. *Neuroradiology* 1999; 41:171-4.

102.- Romano A, Bozzao A, Bonamini M *et al.* Diffusion-weighted MR imaging: clinical applications in neuroradiology. *Radiol Med* 2003; 106:521-48.

103.- Méndez OE, Shang J, Jungreis CA *et al.* Diffusion-weighted MRI in Creutzfeldt-Jakob disease: a better diagnostic marker than CSF protein 14-3-3? *J Neuroimaging* 2003; 13:147-51.

104.- Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003; 34:2729-35.

105.- Luby M, Warach S. Reliability of MR perfusion-weighted and diffusion-weighted imaging mismatch measurements methods. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:1674-8.

106.- Rovira A, Orellana P, Álvarez-Sabín J *et al.* Hyperacute ischemic stroke: middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. *Radiology* 2004; 232:466-73.

107.- Heidenreich JO, Hsu D, Wang G *et al.* Magnetic resonance imaging results can affect therapy decisions in hyperacute stroke care. *Acta Radiol* 2008; 49:550-7.

108.- Singer OC, Sitzler M, du Mesnil de Rochemont R *et al.* Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology* 2004; 62:1848-9.

109.- Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Sloan MA. Advances in transcranial Doppler ultrasonography. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9:46-54.

110.- Kaps M, Stolz E, Allendoerfer J. Prognostic value of transcranial sonography in acute stroke patients. *Eur Neurol* 2008; 59:9-16.

111.- Demchuk AM, Burgin WS, Christou I *et al.* Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) Transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001; 32:89-93.

112.- Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA *et al.* Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2000; 31:1128-32.

113.- Labiche LA, Malkoff M, Alexandrov AV. Residual flow signals predict complete recanalization in stroke patients treated with TPA. *J Neuroimaging* 2003; 13:28-33.

114.- Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA *et al.* Residual flow at the site of intracranial occlusion on transcranial Doppler predicts response to intravenous thrombolysis: a multi-center study. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:5-12.

115.- Demchuk AM, Wein TH, Felberg RA *et al.* Evolution of rapid middle cerebral artery recanalization during intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Circulation* 1999; 100:2282-3.

116.- Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM *et al.* Speed of intracranial clot lysis with intravenous Tissue Plasminogen Activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001; 103:2897- 902.

117.- Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS *et al.* Timing of recanalization after Tissue Plasminogen Activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:1812-6.

118.- Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM *et al.* Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007; 38: 948-54.

119.- Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002; 59:862-7.

120.- Burgin WS, Alexandrov AV. Deterioration following improvement with tPA therapy: carotid thrombosis and reocclusion. *Neurology* 2001; 56:568-70.

121.- Saqqur M, Molina CA, Salam A *et al.* Clinical deterioration after intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study. *Stroke* 2007; 38:69-74.

122.- Rubiera M, Álvarez-Sabín J, Ribo M *et al.* Predictors of early arterial reocclusion after Tissue Plasminogen Activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 1452-6.

123.- Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD *et al.* Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke* 1997; 28:358-63.

124.- Gao S, Wong KS, Hansberg T *et al.* Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 2004; 35:2832-6.

125.- Droste DW, Schmidt-Rimpler C, Wichter T *et al.* Right-to-left-shunts detected by transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:191-6.

126.- Jarquin-Valdivia AA, McCartney J, Palestrant D *et al.* The thickness of the temporal squama and its implication for transcranial sonography. *J Neuroimaging* 2004; 14:139-42.

127.- Droste DW, Boehm T, Ritter MA *et al.* Benefit of echocontrast-enhanced transcranial arterial color-coded duplex ultrasound. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:332-6.

128.- Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack 2008. *European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee*. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507.

129.- Swain S, Turner C, Tyrrell P *et al*. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337:a786.

130.- Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology*. *Stroke* 1995; 26:2233-7.

131.- Álvarez-Sabín J, Ribo M, Quintana M *et al*. In-hospital care of stroke patients: Importance of expert neurological care. *Stroke* 2006; 27:1937-43.

132.- Álvarez-Sabín J, Alonso de Leciñana M, Gállego J *et al*. Plan de Atención sanitaria al ictus. *Neurología* 2006; 21:717-26.

133.- Vivancos J, Gil Núñez A. Protocolo de consenso para la Atención al Ictus en fase aguda en la Comunidad de Madrid.

134.- Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2008. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: www.semg.es.

135.- The European *ad Hoc Consensus Group*. European strategies for early intervention in stroke. A report of an hoc consensus group meeting. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6:315-24.

136.- Díez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11:31-9.

137.- Fuentes B, Díez-Tejedor E. Unidades de Ictus: una necesidad asistencial coste-efectiva. *Neurología* 2007; 22:456-66.

138.- Evans A, Harraf F, Donaldson N *et al*. Randomized controlled study of stroke unit versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke* 2002; 33:449-55.

139.- Cadilhac DA, Ibrahim J, Pearce DC *et al* for the SCOPES Study Group. Multicenter comparison of processes of care between Stroke Units and conventional care wards in Australia. *Stroke* 2004; 35:1035-40.

140.- Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S *et al.* Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003; 34:2599-603.

141.- Evans A, Pérez I, Harraf F *et al.* Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke team-care? *Lancet* 2001; 358:1586-92.

142.- Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen?: A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999; 30:2033-7.

143.- De la Morandiere KP, Walter D. Oxygen therapy in acute stroke. *Emerg Med J* 2003; 20:547.

144.- Steiner T, Mendoza G, De Georgia M *et al.* Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit. *Stroke* 1997; 28:711-5.

145.- Santoli F, De Jonghe B, Hayon J *et al.* Mechanical ventilation in patients with acute ischemic stroke: survival and outcome. *Intensive Care Med* 2001; 27:1141-6.

146.- Fuentes B, Díez-Tejedor E. General care in stroke: relevance of glycemia and blood pressure levels. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24:134-42.

147.- Castillo J, Leira R, García MM *et al*. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35:520-6.

148.- Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ *et al*. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33:1315-20.

149.- Castillo J, Dávalos A, Marrugat J *et al*. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29:2455-60.

150.- Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000; 31:410-4.

151.- Weir CJ, Murray GD, Dyker AG *et al*. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997; 314:1303-6.

152.- Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22:116-22.

153.- Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GK *et al.* Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 2004; 35:122-6.

154.- Fuentes B, Castillo J, San José B *et al.* The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) Study. *Stroke* 2009; 40:562-8.

155.- Dávalos A, Ricart W, González-Huix F *et al.* Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996; 27:1028-32.

156.- Bernhardt J, Dewey H, Thrift A *et al.* A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke (AVERT): Phase II Safety and Feasibility *Stroke* 2008; 39:390-6.

157.- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ *et al.* Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in research interdisciplinary working groups. *Stroke* 2007; 38:1655-711.

158.- Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-Molecular-Weight Heparins and Heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000; 31: 1770-8.

159.- Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-Molecular-Weight Heparins or Heparinoids vs standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 16;CD000119.

160.- Thrombolytic therapy with Streptokinase in acute ischemic stroke. *The Multicenter Acute Stroke Trial. Europe Study Group.* *N Engl J Med* 1996; 335:145-50.

161.- Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T *et al.* Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000213.

162.- Schellinger PD, Kaste M, Hacke W. An update on thrombolytic therapy for acute stroke. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:69-77.

163.- Schmülling S, Grond M, Rudolf J *et al.* One-year follow-up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine. *Stroke* 2000; 31: 1552-4.

164.- Del Zoppo GJ. Thrombolysis: from the experimental findings to the clinical practice. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:144-52.

165.- Külkens S, Hacke W. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke: review of SITS-MOST and other Phase IV studies. *Expert Rev Neurother* 2007; 7:783-8.

166.- Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ *et al.* Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke: a Supplement to the Guidelines for the Management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1996; 27: 1711-8.

167.- Finley Caulfield A, Wijman CA. Management of acute ischemic stroke. *Neurol Clin* 2008; 26:345-71.

168.- Masjuan J, Alonso de Leciana-Cases M, García-Barragán N *et al.* Tratamiento trombolítico del ictus isquémico agudo en un centro sin experiencia previa. Desarrollo de la organización interna y primeros resultados. Rev Clin Esp 2006; 206:485-90.

169.- Berger C, Fiorelli M, Steiner T *et al.* Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? Stroke 2001; 32: 1330-5.

170.- Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. Cerebrovasc Dis 2007; 24:1-10.

171.- Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R *et al.* Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. Stroke 2007; 38:2275-8.

172.- Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA *et al.* Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study. Neurology 2008; 71:1304-12.

173.- Rudolf J, Grond M, Prince WS *et al.* Evidence of anaphylaxy after Alteplase infusion. Stroke 1999; 30:1142-3.

174.- Rudolf J, Grond M, Schmülling S *et al.* Orolingual angioneurotic edema following therapy of acute ischemic stroke with alteplase. *Neurology* 2000; 55:599-600.

175.- Krmpotic KR, Fernandes CM. Anaphylactoid reaction to recombinant tissue plasminogen activator. *Eur J Emerg Med* 2007; 14:60-1.

176.- Molina CA, Saver JL. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke* 2005; 36:2311-20.

177.- Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ *et al.* PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998; 29:4-11.

178.- Furlan A, Higashida R, Wechsler L *et al.* Intra-arterial Prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:2003-11.

179.- Brekenfeld C, Remonda L, Nedeltchev K *et al.* Symptomatic intracranial haemorrhage after intra-arterial thrombolysis in acute ischaemic stroke: assessment of 294 patients treated with urokinase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:280-5.

180.- Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA *et al.* Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999; 30:2598-605.

181.- Wolfe T, Suarez JI, Tarr RW *et al.* Comparison of combined venous and arterial thrombolysis with primary arterial therapy using Recombinant Tissue Plasminogen Activator in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17:121-8.

182.- Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. The IMS Study Investigators. *Stroke* 2004; 35:904-11.

183.- The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. The IMS II Trial Investigators. *Stroke* 2007; 38: 2127-35.

184.- Smith WS, Sung G, Starkman S *et al.* Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36:1432-8.

185.- Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF *et al.* Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I Trials. *Stroke* 2007; 38:1274-80.

186.- Smith WS, Sung G, Saver J *et al.* Mechanical Thrombectomy of acute ischemic stroke: Final results of the Multi MERCI Trial. *Stroke* 2008; 39:1205-12.

187.- Qureshi AI, Suárez JI, Yahia AM *et al.* Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit Care Med* 2003; 31:272-7.

188.- Gupta R, Connolly ES, Mayer S *et al.* Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004; 35:539-43.

189.- Wong GK, Poon WS. Outcome of and prognostic factors for decompressive hemicraniectomy in malignant cerebral artery infarction. *J Clin Neurosc* 2007; 14:1242.

190.- Dávalos A, Castillo J, Álvarez-Sabín J *et al.* Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33:2850-7.

191.- Hurtado O, Pradillo JM, Alonso-Escolano D *et al.* Neurorepair versus neuroprotection in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:54-63.

192.- Cramer SC. Repairing the human brain after stroke. Restorative therapies. *Ann Neurol* 2008; 63:549-60.

193.- Clark WM, Albers GW, Madden KP *et al.* The rtPA (Alteplase) 0-to 6- hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke* 2000; 31:811-6.

194.- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E *et al.* Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317-29.

195.- Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22:389-95.

196.- Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006; 5:603-12.

197.- Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988; 19:1497-1500.

198.- Heo JH, Lee KY, Kim SH *et al*. Immediate reocclusion following a successful thrombolysis in acute stroke: a pilot study. *Neurology* 2003; 60: 1684-7.

199.- Chen CI, Iguchi Y, Grotta JC *et al*. Intravenous TPA for very old stroke patients. *Eur Neurol* 2005; 54:140-4.

200.- Berrouschot J, Röther J, Glahn J *et al*. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with Tissue Plasminogen Activator in very old (≥ 80 years) stroke patients. *Stroke* 2005; 36: 2421-5.

201.- Gómez-Choco M, Obach V, Urra X *et al.* The response to IV rt-PA in very old stroke patients. *Eur J Neurol* 2008; 15:253-6.

202.- Zarza B, Alonso de Leciñana M, García-Barragán N *et al.* Influencia de la curva de aprendizaje y del código ictus extrahospitalario en el tratamiento trombolítico del ictus agudo. *Neurología* 2008; 23:349-355.

203.- Blacker DJ. In-hospital stroke. *Lancet Neurol* 2003; 2:741-6.

204.- Masjuan J, Simal P, Fuentes B *et al.* In-hospital Stroke treated with Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Stroke* 2008; 39:2614-6.

205.- Masjuan J, Vera R. In-hospital stroke. *Eur J Neurol* 2009; 16:549-50.

206.- Winkler DT, Fluri F, Fuhr P *et al.* Thombolysis in stroke mimics. Frequency, clinical characteristics and outcome. *Stroke* 2009; 40:1522-5.

207.- Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J *et al.* VA stroke study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003; 61:792-6.

208.- Seenan P, Long M, Langhome P. Stroke Units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007; 38:1886-92.

209.- Candelise L, Gattinoni M, Bersano A *et al.* Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007; 369:299-305.

210.- Patel A, Knapp M, Pérez I *et al.* Alternative strategies for stroke care: cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 2004; 35:196-203.

211.- Fuentes B, Díez-Tejedor E, Ortega-Casarrubios MA *et al.* Consistency of the benefits of stroke units over years of operation: an 8-year effectiveness analysis. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:173-9.

212.- Langhorne P, Dey P, Woodman M *et al.* Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Aging* 2005; 34:324-30.

213.- Cocho D, Belvís R, Martí-Fábregas J *et al.* Reasons for exclusion from thrombolytic therapy following acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 64:719-20.

214.- Barber PA, Zhang J, Demchuk AM *et al.* Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001; 56:1015-20.

215.- Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators.* *Lancet* 2004; 363:768-74.

216.- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A *et al.* Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-9.

217.- Maestre Moreno JF, Arnáiz-Urrutia C, del Saz-Saucedo P *et al.* Impacto de las advertencias contra la procrastinación sobre las demoras en la trombolisis del ictus. *Rev Neurol* 2007; 44:643-6.

218.- Gómez CR, Malkoff MD, Sauer CM. Code stroke. An attempt to shorten in-hospital therapeutic delays. *Stroke* 1994; 25:1920-3.

219.- Belvís R, Cocho D, Martí-Fábregas J *et al.* Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19:96-101.

220.- Álvarez-Sabín J, Molina CA, Abilleira S *et al.* Impacto de la activación del Código ictus en la eficacia del tratamiento trombolítico. *Med Clin* 2003; 120:47-51.

221.- De la Ossa NP, Sánchez-Ojanguren J, Palomeras E *et al.* Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008; 70:1238-43.