

Programa Integral de Formación Continuada en Atención Primaria

TEMA 1

Infarto cerebral: actualización en la clínica y en la terapia

A. Arboix

Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales. Servei de Neurologia. Hospital Universitari del Sagrat Cor. Universitat de Barcelona. Barcelona

Objetivos de aprendizaje

- **Conocer la clasificación de los infartos cerebrales en función de la topografía y sus manifestaciones clínicas y de los subtipos etiológicos de acuerdo con la nomenclatura Oxford.**
- **Saber diagnosticar de forma rápida y precisa el infarto cerebral y actuar con la urgencia debida ordenando el traslado del paciente al hospital para recibir atención en una unidad de ictus especializada.**
- **Conocer las bases de los distintos tipos de tratamiento factibles en estas unidades especializadas: trombolítico, intravascular primario o de rescate, antitrombótico, neuroprotector, quirúrgico, además de sus complicaciones: edema cerebral, crisis epilépticas, hipertermia, entre otras.**

Cada tema está acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con **5,5 créditos**



Ictus

Coordinador: Adrià Arboix

Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales. Servei de Neurologia. Hospital Universitari del Sagrat Cor. Universitat de Barcelona. Barcelona

1. Infarto cerebral: actualización en la clínica y en la terapia

SÓLO DISPONIBLES EN

www.sietediasmedicos.com

2. Factores de riesgo vascular cerebral
3. Ataques isquémicos transitorios
4. Clínica y diagnóstico del infarto cerebral y de la hemorragia cerebral
5. Tratamiento en fase aguda de los ictus
6. Prevención secundaria de los ictus



Introducción

El infarto cerebral (IC) ocasiona un conjunto de manifestaciones clínicas, radiológicas y patológicas secundarias a un trastorno del aporte circulatorio, cualitativo o cuantitativo, determinando un déficit neurológico habitualmente de más de 24 horas de duración y que es expresión de una necrosis tisular. Hablamos de isquemia cerebral focal cuando afecta únicamente a una zona del encéfalo, y de isquemia cerebral global cuando se afecta la totalidad del encéfalo.

El IC constituye el 70-80% del total de enfermedades cerebrovasculares en los diferentes registros hospitalarios de ictus, y por su frecuencia de pre-

sentación constituye una de las patologías más importantes y habituales de toda la patología médica. Los IC tienen una incidencia aproximada de 150-200 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al año, su prevalencia aproximada es de 480-600 casos por cada 100.000 habitantes al año, y su mortalidad aproximada es de 80-100 casos por cada 100.000 habitantes al año. En Cataluña, constituye la causa más frecuente de muerte en las mujeres mayores de 65 y en los hombres mayores de 75 años. En líneas generales, los ictus constituyen la primera causa de discapacidad en el adulto, la tercera causa de muerte y la segunda causa de demencia.

Tabla 1. Clasificación de Oxford de los infartos cerebrales

A. Infarto total de la circulación anterior, o TACI (*total anterior circulation infarction*). Cuando el déficit neurológico cumple los 3 criterios siguientes:

1. Disfunción cerebral superior o cortical (p. ej., afasia, discalculia o alteraciones visoespaciales)
2. Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos de las tres áreas siguientes: cara, extremidad superior, extremidad inferior
3. Hemianopsia homónima

B. Infarto parcial de la circulación anterior, o PACI (*partial anterior circulation infarction*). Cuando se cumple alguno de los criterios siguientes:

1. Disfunción cerebral superior o cortical (p. ej., afasia, discalculia o alteraciones visoespaciales)
2. Si se cumplen 2 de los 3 criterios de TACI
3. Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como LACI (p. ej., déficit limitado a una sola extremidad)

C. Infarto lacunar, o LACI (*lacunar infarction*). Cuando no existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se cumple 1 de los siguientes criterios:

1. Síndrome motor puro que afecte, al menos, a 2 de las 3 partes del cuerpo (cara, brazo y pierna)
2. Síndrome sensitivo puro que afecte a 2 de las 3 partes del cuerpo (cara, brazo y pierna)
3. Síndrome sensitivo-motor puro que afecte al menos a 2 de las 3 partes del cuerpo (cara, brazo y pierna)
4. Hemiparesia-ataxia ipsolateral
5. Disartria-mano torpe
6. Movimientos anormales focales y agudos

D. Infarto en la circulación posterior, o POCI (*posterior circulation infarction*). Cuando se cumple alguno de los criterios siguientes:

1. Afectación ipsolateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral
2. Déficit motor y/o sensitivo bilateral
3. Patología oculomotora
4. Disfunción cerebelosa sin déficit de las vías largas ipsolaterales (p. ej., hemiparesia-ataxia)
5. Hemianopsia homónima aislada

Clasificación

El IC puede clasificarse de diferentes formas. Sin embargo, las clasificaciones de mayor interés clínico son, fundamentalmente, las que relacionan la sintomatología clínica con la topografía, las que consideran los infartos cerebrales en función de los subtipos etiológicos, y las que consideran la etiología propiamente dicha de la isquemia cerebral.

Topografía parenquimatosa cerebral y sintomatología clínica

En función de la topografía cerebral afectada y de los síntomas neurológicos ocasionados, los IC pueden clasi-

ficarse de acuerdo con la nomenclatura de Oxford (tabla 1).

Subtipos etiológicos

Desde un punto de vista asistencial, actualmente y en la mayoría de los diferentes registros de ictus de la bibliografía, se utiliza la clasificación de los IC en sus 5 entidades nosológicas o subtipos etiológicos: aterotrombóticos, lacunares, cardioembólicos, de etiología inhabitual y de etiología esencial. Es importante clasificar los IC en sus diferentes entidades nosológicas, puesto que ello conlleva implicaciones pronósticas y terapéuticas. La inclusión de un paciente con IC en alguna

de las anteriores categorías diagnósticas se efectuará después de realizar la anamnesis, el examen físico general y neurológico, y los exámenes complementarios adecuados.

Las definiciones de dichos subtipos etiológicos se describe en la tabla 2.

Isquemia cerebral global

Está ocasionada por un descenso importante, rápido y normalmente breve del aporte sanguíneo total al encéfalo, como el que ocurre después de un paro cardíaco o durante episodios de hipotensión sistémica severa o de arritmia cardíaca. La disminución del flujo sanguíneo cerebral por debajo de los niveles mínimos necesarios para el funcionamiento cerebral afecta a todo el encéfalo de forma simultánea. El daño anatómico no se limita al territorio de las arterias específicas, sino que afecta a los hemisferios cerebrales de forma difusa, con o sin lesión asociada del tronco encefálico y del cerebelo. Son diversas las causas de isquemia cerebral global: disminución del gasto cardíaco (paro cardíaco, arritmias, etc.), disminución de las resistencias periféricas (*shock* sistémico), cirugía cardiovascular o hipotensión durante la anestesia por cirugía general. Clínicamente, puede dar lugar a síndromes cerebrales focales, secundarios a infartos en los territorios frontera o en zonas de unión entre las 3 grandes arterias intracraneales (cerebral anterior, media y posterior). En casos más prolongados de hipotensión severa, la afectación cerebral no se limita a las zonas de territorio frontera, sino que abarca zonas más extensas del encéfalo, y puede llegar a ocasionar una amplia necrosis laminar del manto cortical, la cual conduce al paciente a un estado vegetativo persistente. En casos de anoxia más profunda, se produce una necrosis tanto del córtex como del tronco encefálico, lo que origina la muerte cerebral.

Manifestaciones clínicas

Para la valoración de los datos demográficos, los factores de riesgo cerebrovasculares y la clínica de los pacientes con IC, analizaremos los datos del Registro Bar-

Tabla 2. Clasificación de la Oxfordshire Community Stroke* (1991)

<p>1. Infarto aterotrombótico. Aterosclerosis de arteria grande. 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 2 criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aterosclerosis con estenosis. Estenosis $\geq 50\%$ 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 • Aterosclerosis sin estenosis. Presencia de placas o de estenosis $< 50\%$ en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de, al menos, una enfermedad vascular periférica, una cardiopatía isquémica o ambas entidades
<p>2. Infarto cardioembólico. Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se observa, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o un tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio en fase aguda (menos de 3 meses), o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia</p>
<p>3. Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar. Infarto de pequeño tamaño ($< 1,5$ cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motriz, hemiparesia-ataxia y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología</p>
<p>4. Infarto cerebral de causa inhabitual. Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en el 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 (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación...) o por otras enfermedades: disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angéitís, migraña, etc.</p>
<p>5. Infarto cerebral de origen indeterminado. Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el que, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inhabitual, o bien coexistía más de una causa posible. Dentro de esta etiología indeterminada se podría plantear la siguiente subdivisión: a) por estudio incompleto; b) por la existencia de más de una etiología, y c) etiología desconocida propiamente dicha</p>

* Clasificación de los infartos cerebrales en sus diferentes subtipos etiológicos. Previamente deberá realizarse: anamnesis y exploración física, estudio de neuroimagen, ecocardiografía, eco-Doppler de troncos supraaórticos y transcraneal, estudios de hemostasia y angiografía cerebral, si es preciso.

celona de Enfermedades Cerebrovasculares, que contiene un total de 3.577 pacientes consecutivos asistidos conjuntamente en el Hospital de Sant Pau y en el Hospital del Sagrat Cor de Barcelona. El número de IC del registro es de 2.894 (81%) y el de hemorragias cerebrales de 683 (19%). La media de edad de los pacientes con IC es de 65,5 años, y existe un ligero predominio del sexo masculino. Entre los factores de riesgo cerebrovascular, los más frecuentes, en orden decreciente, fueron la hipertensión arterial (53%), la cardiopatía

(41%), el tabaquismo (31%), la diabetes mellitus (21%) y la enfermedad vascular periférica. Un 10% de los pacientes presentó ataques isquémicos transitorios previamente al IC.

Analizada de forma global, la sintomatología clínica más frecuente fueron los trastornos motores en el 78% de los pacientes, seguidos por los trastornos del lenguaje en forma de afasia o disartria (50%), alteraciones sensitivas (47%), síntomas visuales (23%), disminución en el nivel de vigilancia (19%), cefalea

(16%) y alteraciones en la coordinación (12%). Otros síntomas más inhabituales fueron la presencia de náuseas y vómitos (10%), la afectación de los pares craneales (8%), la sintomatología vertiginosa (8%) y las crisis comiciales (3%).

Aunque la semiología ocasionada por un IC depende fundamentalmente del tamaño de la lesión, la topografía parenquimatosa cerebral afectada, la topografía vascular y la etiología, existen formas clínicas muy evocadoras de IC en general y también de alguno de sus subtipos etiológicos.

Debe sospecharse un IC de tipo lacunar en los pacientes que presentan clínicamente un síndrome lacunar clásico, es decir, una hemiparesia motora pura, un síndrome sensitivo puro, un síndrome sensitivo-motriz, una hemiparesia atáxica y un síndrome disartria-mano torpe. En dichos casos, a la cabecera de la cama del enfermo tenemos una probabilidad superior al 80% de confirmar clínicamente la orientación diagnóstica efectuada. Los casos que no siguen dicha hipótesis lacunar («síndrome lacunar») están ocasionados mayoritariamente por pequeños hematomas intraparenquimatosos o por infartos subcorticales estriato-capsulares. Otros síndromes clínicos, como la disartria aislada o la hemicoorea-hemibalismo, también suelen deberse a IC de tipo lacunar, y se denominan síndromes lacunares atípicos.

Debe sospecharse un IC de origen cardioembólico en los pacientes que presentan una focalidad neurológica de instauración brusca y con el máximo déficit al inicio de ésta, los que presentan una afasia aislada, principalmente en forma de afasia sensorial o de Wernicke, los pacientes con una hemianopsia homónima aislada y aquellos con una «regresión o encogimiento espectacular de la focalidad neurológica» (*spectacular shrinking deficit syndrome*, de Mohr). Este último cuadro clínico se refiere a la espontánea rápida mejoría de un déficit neurológico

Tabla 3. Causas inhabituales más frecuentes de isquemia cerebral

- Migraña
- Arteriopatías: disección arterial, displasia fibromuscular, enfermedad de Moya-Moya, arteritis por radioterapia
- Malformaciones arteriovenosas, aneurismas saculares
- Vasculitis primaria del sistema nervioso, vasculitis sistémicas
- Infecciones (sífilis, brucelosis, meningitis, varicela, sida...)
- Conectivopatías
- Enfermedades hematológicas (estados protrombóticos y síndromes de hiperviscosidad): síndromes mieloproliferativos (policitemia *vera*, trombocitemia esencial), cáncer, leucemia y linfoma, púrpura trombótica trombocitopénica, anemia de células falciformes, déficit de proteína S, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, mutación del factor V de Leyden, déficit del cofactor II de la heparina
- Síndrome antifosfolípido
- Trombosis venosa cerebral
- Enfermedades de base genética: enfermedad de Fabry, MELAS, CADASIL, neurofibromatosis, homocistinuria, seudoxantoma elástico, síndrome de Ehler-Danlos
- Vasoespasmo secundario a una hemorragia subaracnoidea
- Fármacos y tóxicos

hemisférico inicialmente significativo, que estaría ocasionado por la migración espontánea de un émbolo inicialmente localizado en una arteria cerebral de gran calibre, a una rama arterial más distal o a su lisis espontánea. Debe sospecharse un IC aterotrombótico en los pacientes que presentan clínicamente un síndrome opticopiramidal u opticocerebral, es decir, una amaurosis *fugax* o isquemia retiniana homolateral y un déficit piramidal aislado o asociado a otros síntomas neurológicos, contralateralmente. Dicho síndrome suele estar ocasionado por una oclusión trombótica de la arteria carótida interna ipsolateral al trastorno visual que padece el paciente. Los infartos isquémicos de territorio frontera (*arterial border zones infarcts*, o *watershed infarcts* según la literatura anglosajona) están localizados en las zonas limítrofes de suplenia vascular de las arterias encefálicas de gran calibre, principalmente entre las arterias cerebral anterior y cerebral media, y suelen deberse a fenómenos hemodinámicos, generalmente una hipotensión arterial. Ello puede ocasionar en pacientes con lesiones ateroscleróticas hemodinámicamente significativas de los troncos supraórticos una disminución del flujo arterial y un IC. El «síndrome del hombre en el barril» (*man in the barrel syndrome*) se caracteriza semiológica-

mente por presentar una displejía braquial con un correcto funcionamiento motor de las extremidades inferiores (metafóricamente es como si los brazos y el tronco estuvieran constreñidos en el interior de un barril). Este inhabitual síndrome suele deberse a una isquemia bilateral prerrolándica de los territorios fronterizos entre las arteria cerebral media y cerebral anterior, y su pronóstico es grave, con una tasa de mortalidad del 91%.

Los IC de causa inhabitual constituyen el 6,5% del total de IC, y pueden estar ocasionados por múltiples causas, principalmente las enfermedades hematológicas, infecciosas o inflamatorias (tabla 3). El infarto cerebral por migraña complicada suele observarse en mujeres jóvenes fumadoras, y tiene una peculiar predisposición por el territorio arterial vertebrobasilar.

El factor tiempo en la isquemia cerebral

El diagnóstico del IC ha de ser preciso y rápido. El IC constituye una verdadera urgencia neurológica. Por tanto, es necesario el reconocimiento inmediato de la gravedad de la situación clínica y el traslado urgente del paciente al hospital. Aunque pueden existir diferencias individuales en la duración de la ventana terapéutica, se considera que, en lí-

neas generales, ésta es inferior a las 6 horas desde el inicio de los síntomas. Si los síntomas se han iniciado dentro de dicho periodo la urgencia es similar a la de un infarto agudo de miocardio o a la de un politraumatismo. Si la clínica supera las 6 horas de evolución, también es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible. En el paciente con IC debe medirse la temperatura, la presión arterial, la frecuencia cardiaca y respiratoria, y efectuarse la palpación de los pulsos distales, la auscultación cardiaca y la búsqueda de soplos carotídeos o supraclaviculares, así como el examen del fondo de ojo. El grado de afectación de la focalidad neurológica puede cuantificarse con escalas como la Canadiense, la NIHSS (escala de ictus del National Institute of Health) y la escala de Rankin modificada, que en pocos minutos permite estimar la gravedad de la situación clínica.

Actualmente sabemos que la isquemia cerebral requiere horas para su desarrollo, y este tiempo, denominado ventana terapéutica, ofrece la posibilidad de actuar para disminuir el infarto cerebral y aminorar las secuelas clínicas, o inclusive revertir la lesión neurológica. Esta penumbra isquémica constituye un territorio cerebral con un aporte sanguíneo afectado, pero con un metabolismo energético preservado y, por tanto, potencialmente viable. Este conocimiento abrió la posibilidad de poder actuar terapéuticamente para restablecer el funcionalismo cerebral.

Algunos estudios recientes han demostrado por primera vez que el ictus se beneficia de una atención neurológica especializada y precoz, y que un adecuado manejo terapéutico inicial es efectivo, ya que puede prevenir o minimizar el tamaño de la lesión cerebral mejorando su pronóstico evolutivo. La trombolisis con activador del plasminógeno tisular (rt-PA) ha demostrado ser eficaz cuando se administra durante las primeras 4,5 horas tras iniciarse la isquemia cerebral en pacientes seleccionados.

Por ello, el tiempo es un factor esencial en la terapia de la enfermedad vascular

cerebral. Hill y Hachinski señalaron gráficamente que «tiempo es cerebro». El IC constituye un verdadero «ataque cerebral». Los pacientes con IC deben ser trasladados al hospital de referencia para su valoración neurológica, y para establecer un tratamiento revascularizador urgente y prioritario en la unidad de ictus del servicio de neurología.

Valoración inicial hospitalaria. Importancia de la unidad de ictus

En líneas generales, los pacientes con sospecha o evidencia de enfermedad cerebrovascular aguda son candidatos a ingreso hospitalario. Es recomendable que todos los pacientes con un ictus agudo ingresen en una unidad de ictus (estudios de clase I; recomendación de nivel A), con el objetivo de iniciar el tratamiento revascularizador con la máxima prioridad. La única razón para excluir a ciertos pacientes de la unidad de ictus es que su estado no sea tributario de un tratamiento activo.

En las unidades de ictus los pacientes reciben atención especializada y organizada. Cuentan con un equipo multidisciplinario coordinado por un experto en el manejo del ictus, disponen de programas de formación y protocolos de actuación, y tienen acceso continuado a las técnicas diagnósticas y terapéuticas apropiadas. Esta atención especializada disminuye la mortalidad, aumenta la probabilidad de sobrevivir en condiciones de independencia funcional, reduce el número de pacientes institucionalizados y es coste-efectiva.

Los centros terciarios de ictus son centros de referencia que disponen de toda la logística asistencial y terapéutica óptima para la asistencia de dichos pacientes. Sus características se detallan en la tabla 4.

Criterios de activación del «código ictus» y del tratamiento trombolítico

La activación del «código ictus» facilita la selección precoz y la pauta terapéutica óptima en los pacientes tributarios de tratamiento trombolítico. Los trombo-

Tabla 4. Características generales de los centros terciarios de ictus

Los recursos necesarios para que un centro pueda ser considerado «centro terciario de ictus» según el Plan Director de la Enfermedad Vascul ar Cerebral de Cataluña son los siguientes:

1. Presencia de neurólogos y neurocirujanos con experiencia en patología cerebrovascular acreditada las 24 horas del día, 7 días a la semana
2. Médicos de unidades de cuidados intensivos especializados en pacientes neurocríticos
3. Neurorradiólogos intervencionistas localizables las 24 horas del día, 7 días a la semana
4. Equipo de ictus multidisciplinario
5. Disposición de recursos físicos: ultrasonografía, angiografía digital, tomografía computarizada (TC) y angio-TC, resonancia magnética multimodal, camas de semiintensivos y camas de críticos
6. Es imprescindible también contar con protocolos consensuados de actuación en los diferentes ámbitos y protocolos de cuidados estandarizados

líticos, o fibrinolíticos, son las moléculas, naturales o sintetizadas en el laboratorio, con capacidad para degradar la fibrina, elemento imprescindible para la estabilidad del coágulo. La trombolisis puede ser farmacológica (por vía intravenosa o intraarterial) o mecánica (también llamada trombectomía), cuando se fragmenta y extrae el coágulo con dispositivos intraarteriales.

Tratamiento trombolítico

Actualmente, y desde un punto de vista asistencial, está indicada de entrada la administración intravenosa de rt-PA en el IC de menos de 4,5 horas de evolución, en una dosis de 0,9 mg/kg, administrando el 10% de la dosis en bolo y el resto en infusión continua durante 60 minutos, siempre que el paciente tenga más de 18 años, exista un déficit neurológico significativo, en la tomografía computarizada craneal se excluya la presencia de una hemorragia intracerebral o la existencia de un infarto isquémico extenso (superior al 30% del territorio de la arteria cerebral media) y no existan contraindicaciones formales a dicho tratamiento (tabla 5). Será realizada por neurólogos expertos y en centros con los medios adecuados para poder monitorizar adecuadamente a dichos pacientes. Se recomienda administrar el tratamiento en una unidad de ictus. En pacientes tratados con trombolisis por vía intravenosa no se deben utilizar antitrombóticos (heparina o aspirina) en 24 horas.

Se recomienda que antes de la trombolisis se reduzca la presión arterial si

las cifras son de 185/110 mmHg o más altas (clase IV; nivel U).

La trombolisis intravenosa también puede administrarse en hospitales de menor complejidad por medio de la telemedicina, en la que un experto puede dirigir la indicación del tratamiento a distancia.

Debe remarcarse también que el tratamiento es más eficaz cuanto antes se administre, observándose el mayor beneficio en los primeros 90 minutos.

Su mayor riesgo es la hemorragia, que se produce en el 2,3-6,4% de los pacientes. La edad muy avanzada, la hiperglucemia en el momento del ingreso, una mayor gravedad del déficit neurológico inicial y los signos precoces de isquemia cerebral son factores predictores de la complicación hemorrágica en la trombolisis intravenosa.

En los pacientes con contraindicación específica para la trombolisis intravenosa, la trombolisis intraarterial con rt-PA mediante estudio angiográfico constituye un tratamiento potencialmente beneficioso. El requerimiento indispensable para ello es la presencia de oclusión en una gran arteria.

En general, en los pacientes con predisposición al sangrado, la trombolisis intraarterial incluso es más segura y recomendable que la intravenosa, aunque también la trombectomía mecánica sería otra alternativa preferible a la trombolisis intravenosa.

Tabla 5. Indicaciones del tratamiento con rt-PA intravenoso

Indicaciones:

- Pacientes de 18-80 años de edad con clínica sugestiva de isquemia cerebral de hasta 4,5 horas de evolución
- Exclusión previa de hemorragia intracraneal mediante técnicas de imagen apropiadas

Contraindicaciones:

Generales (casos con un alto riesgo de hemorragia):

- Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses
- Diátesis hemorrágica conocida
- Pacientes que reciben anticoagulantes orales (p. ej., warfarina sódica)
- Hemorragia grave o peligrosa manifiesta o reciente
- Sospecha o historia conocida de hemorragia intracraneal
- Sospecha de hemorragia subaracnoidea o trastorno después de una hemorragia subaracnoidea por aneurisma
- Cualquier historia de lesión del sistema nervioso central (neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal)
- Masaje cardíaco externo traumático reciente (menos de 10 días), parto obstétrico reciente, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia)
- Hipertensión arterial grave no controlada
- Endocarditis bacteriana, pericarditis
- Pancreatitis aguda
- Enfermedad gastrointestinal ulcerativa documentada durante los últimos 3 meses, varices esofágicas, aneurismas arteriales, malformaciones venosas o arteriales
- Neoplasia con riesgo de hemorragia aumentado
- Enfermedad hepática grave: insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa
- Cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 3 meses

Adicionales en el ictus isquémico agudo:

- Síntomas de accidente isquémico que empiezan más de 4,5 h antes del inicio de la perfusión o cuando se desconoce la hora del inicio de los síntomas
- Déficit neurológico leve o síntomas de rápida mejoría antes del inicio de la perfusión
- Ictus grave evaluado clínicamente (p. ej., NIHSS >25) o mediante técnicas de imagen apropiadas
- Convulsiones al inicio del ictus
- Evidencia de una hemorragia intracraneal en la TC
- Síntomas que sugieran una hemorragia subaracnoidea, incluso con TC normal
- Administración de heparina dentro de las 48 horas previas y un tiempo de tromboplastina que exceda el límite superior normal
- Pacientes con historia previa de ictus y diabetes concomitante
- Ictus previo en los últimos 3 meses
- Recuento plaquetario <100.000/mm³
- Presión arterial sistólica >185 mmHg o diastólica >110 mmHg, o controles agresivos (farmacoterapia intravenosa) necesarios para reducir la presión arterial a estos límites
- Niveles de glucosa en sangre <50 o >400 mg/dL, sin respuesta al tratamiento

Por tanto, se recomienda como opción terapéutica el tratamiento intraarterial de oclusiones agudas de la arteria cerebral media dentro de las 6 primeras horas (clase II; nivel B). En pacientes jóvenes con trombosis aguda del tronco de la arteria basilar, a causa de su mal pronóstico se puede considerar la trombolisis intraarterial en las primeras 12 horas de evolución (clase III; nivel B).

La trombectomía mecánica es la técnica más reciente entre los procedimientos trombolíticos. Mediante punción arterial, se introduce un catéter con un dispositivo para fragmentar o aspirar directamente el trombo. Aunque todavía es experimental, aporta ventajas sobre la trombolisis farmacológica, ya que no aumenta el riesgo de hemorragia sistémica. Sus indicaciones son muy similares a las de la trombolisis in-

traarterial, pero es especialmente recomendable en situaciones de riesgo hemorrágico. Dos de los dispositivos utilizados son el Solitaire y el Trevo.

Tratamiento intravascular de rescate y tratamiento intravascular primario

El tratamiento intravascular de rescate es la estrategia consistente en administrar trombolisis intravenosa para seguir después tratamiento intraarterial en caso de no mejoría y de mantenerse la oclusión vascular. Se debe respetar el umbral de 6 horas desde el inicio de la clínica para la trombolisis intraarterial, de 8 horas para la trombectomía mecánica en territorio anterior, y hasta 12 horas en oclusiones de la arteria basilar, ya que el tronco cerebral tolera mejor la isquemia prolongada.

En pacientes con una contraindicación absoluta para la trombolisis intravenosa (p. ej., en pacientes anticoagulados o con cirugía reciente) se puede indicar el tratamiento intravascular de primera intención, que constituye el tratamiento intravascular primario.

Debe remarcarse que el tratamiento intravascular precisa una logística sofisticada y solamente puede aplicarse en centros de referencia especializados (centros terciarios de ictus).

Tratamiento antitrombótico

Se recomienda la administración de 300 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como sea posible después del inicio del ictus. En los pacientes disfágicos se debe administrar por vía enteral. En algunos casos, se podrá administrar AAS por vía parenteral (clase I; nivel A).

No se puede administrar AAS en las 24 horas previas a la administración de trombolíticos (clase I; nivel A).

La administración precoz de anticoagulantes no está recomendada de manera sistemática en la fase aguda del ictus isquémico (Clase I; nivel A).

En pacientes seleccionados (trombosis aguda de la arteria basilar, ictus asociado con disección de la arteria carótida,

trombosis venosa cerebral) se puede considerar la administración de heparina intravenosa en dosis anticoagulantes completas, aunque no se dispone de evidencias de su definitiva efectividad.

Tratamiento neuroprotector

Actualmente, no se recomienda tratar a los pacientes con ictus isquémico con fármacos neuroprotectores (clase I; nivel A), y deben emplearse solamente en el contexto de ensayos clínicos.

Hemodilución

La hemodilución no ha sido debidamente evaluada en el IC. Sin embargo, los datos obtenidos en los ensayos realizados no recomiendan su empleo.

Endarterectomía carotídea y angioplastia en la fase aguda

En general, no se recomienda la endarterectomía carotídea (EC) urgente ni el uso de técnicas intravasculares para el tratamiento de pacientes con ictus agudo secundario a una estenosis de la arteria carótida interna extracranial de forma aguda.

Cirugía descompresiva e hipotermia en el infarto maligno de la arteria cerebral media

La descompresión quirúrgica en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas en pacientes seleccionados, de menos de 60 años de edad con un infarto maligno de la arteria cerebral media, puede reducir la mortalidad asociada a dicha entidad (estudios de clase I; recomendación de nivel A).

La hipotermia como tratamiento del infarto maligno de la arteria cerebral media se ha analizado en estudios preliminares. La evidencia científica actual no permite establecer ninguna recomendación para su indicación (clase IV; nivel U).

Tratamiento de las complicaciones neurológicas o sistémicas

Edema cerebral

Se recomienda una adecuada hidratación, evitar las soluciones hipoosmóticas, las maniobras de Valsalva, los fármacos vasodilatadores, las soluciones

con glucosa, el dextrano y los fármacos con acción sedante. Se recomienda elevar la cabecera de la cama 20-30°, corregir la hipertermia, las alteraciones metabólicas y la hipoxia. No se recomienda administrar corticoides en el edema cerebral de causa isquémica. La terapia osmótica (glicerol, manitol) y la hiperventilación son útiles de modo transitorio cuando la situación neurológica se deteriora debido a un edema cerebral. Se recomienda mantener una pCO₂ de 30-35 mmHg. Los barbitúricos reducen la presión intracraneal a expensas de inducir hipotensión, aunque su utilización en el IC es controvertida.

Excepcionalmente, se indicará tratamiento quirúrgico (ventriculostomía en los pacientes con hipertensión intracranial debida a una hidrocefalia aguda por isquemia de la fosa craneal posterior; craniectomía suboccipital y evacuación en el infarto extenso cerebral por compresión, o descompresión quirúrgica por craniectomía en pacientes seleccionados con infartos masivos hemisféricos malignos y herniación cerebral progresiva) (clase III; nivel C).

Crisis epilépticas

Los fármacos anticonvulsivantes solamente están indicados cuando los pacientes con IC agudo presentan crisis comiciales repetidas. Las crisis comiciales suelen presentarse en el 1-4% de los IC. Sin embargo, el mantenimiento a largo plazo del tratamiento antiepiléptico de manera profiláctica no se efectuará en las crisis epilépticas precoces que aparecen en los primeros 15 días del inicio de la focalidad neurológica, puesto que su índice de recurrencias es bajo y, en cambio, debe plantearse cuando las crisis comiciales aparecen de forma tardía, por su alto riesgo de recidivas.

Infecciones

Se recomienda el uso temprano de antibióticos en los pacientes con infecciones. Las infecciones pueden ser prevenidas si en los pacientes de riesgo se coloca una sonda nasogástrica, se evi-

ta el sondaje urinario y se realiza una adecuada terapia postural.

Trombosis venosa profunda

Se recomienda la movilización pasiva de los miembros paréticos en las primeras 24 horas, así como la administración profiláctica de heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar en pacientes inmovilizados. Los pacientes que presentan contraindicaciones para estos fármacos pueden ser tratados con AAS y medias elásticas de compresión intermitente.

Medidas terapéuticas generales

Control y tratamiento de los factores de riesgo cerebrovascular

Es necesario llevar a cabo una correcta identificación, control y tratamiento de los factores de riesgo cerebrovascular en el paciente con infarto cerebral, ya que ello constituye el primer paso para una óptima prevención secundaria de la isquemia cerebral. Los principales factores de riesgo modificables son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad cardíaca, la dislipemia, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y la inactividad física.

Evitar y corregir la hipertermia

En modelos experimentales y en clínica humana se ha demostrado una intensa relación entre la hipertermia y el mal pronóstico del IC. Sin embargo, la experiencia clínica con inducción de hipotermia en el ictus agudo no ha sido positiva. En conjunto, la fiebre aparece en más de un tercio de los pacientes durante la fase aguda del IC, y suele deberse a complicaciones médicas infecciosas, frecuentemente broncopulmonares o urinarias, que pueden complicar la evolución de los ictus. Menos frecuentemente puede estar ocasionada por una endocarditis bacteriana, una tromboflebitis profunda o una arteritis de células gigantes. Excepcionalmente, la fiebre acompaña a la necrosis tisular o está ocasionada

por un trastorno central de la termorregulación en las lesiones que afectan a la región anterior del hipotálamo. Existe una considerable evidencia experimental que demuestra que la hipertermia condiciona un mayor tamaño del infarto cerebral, y también se ha demostrado que la hipotermia disminuye el daño cerebral en modelos animales. Durante la fase aguda de la isquemia cerebral también se ha confirmado que unos ligeros aumentos de la temperatura corporal se asocian a un peor pronóstico, con un incremento de la mortalidad y de la morbilidad. Un aumento de la temperatura corporal de 1 °C en el momento del ingreso supone un incremento del 80% de la mortalidad, una disminución de 4 puntos en la escala escandinava en el momento del alta y un aumento de 15 mm en el diámetro del infarto cerebral.

El mecanismo por el cual la temperatura aumenta el daño cerebral no se ha dilucidado todavía. La hipótesis de un 5-7% de incremento en la demanda metabólica por cada grado de hipertermia es dudosa, y el efecto nocivo de la acumulación de lactato se ha descartado recientemente. En la actualidad varios estudios han demostrado una intensa relación entre la hipertermia y el aumento de la concentración de glutamato en modelos experimentales y en humanos. En la clínica humana, la hipotermia es un procedimiento terapéutico eficaz utilizado en neurocirugía, cirugía extracorpórea y en pacientes con traumatismo craneoencefálico. Sin embargo, a pesar de los excelentes resultados obtenidos en modelos animales, la experiencia de la inducción de hipotermia en pacientes con isquemia aguda no ha sido satisfactoria. La evidencia clínica del efecto pernicioso de la hipertermia en la evolución de estos pacientes ha motivado una fuerte recomendación de la aplicación urgente de antibioterapia y una moderada y empírica sugerencia de tratamiento antitérmico sintomático. A pesar de estos conocimientos, en clínica humana no se ha demostrado si la antihipertermia sintomática mejora el pronóstico. Sin

embargo, los conocimientos actuales demuestran que la hipertermia empeora la isquemia cerebral y, dado que la fiebre no es infrecuente en ella, posiblemente se debería no sólo tratar con agresividad la hipertermia sino incluso prevenir su desarrollo. En definitiva, disminuir la temperatura en el paciente con un síndrome febril e IC podría ser tan importante como el propio tratamiento de la infección.

Evitar la hiperglucemia

Algunos estudios relacionan un pobre pronóstico evolutivo de la isquemia cerebral con un incremento en las cifras de glucemia al inicio de la focalidad neurológica. Una hiperglucemia superior a 8 mmol/L predice una mayor mortalidad y morbilidad después de un ictus agudo, independientemente de otros factores pronóstico adversos, como la edad avanzada, el tipo y la severidad del ictus y la no reversibilidad de la focalidad neurológica. La hiperglucemia puede ser también una respuesta a una lesión cerebral grave.

El mecanismo por el cual la hiperglucemia puede influir en el pronóstico evolutivo es incierto. Tanto la hiperglucemia aguda como la crónica se asocian a un incremento del edema y el tamaño del infarto cerebral, y a una disminución del flujo cerebral y la reserva cerebrovascular. La isquemia induce un enlentecimiento en el metabolismo oxidativo de la glucosa y un incremento en la glucólisis anaerobia. Ello ocasiona un aumento local de la concentración de ácido láctico, con lo cual disminuye el pH intracelular y las células mueren o se vuelven disfuncionantes. La hiperglucemia exacerba dichos cambios. Algunas evidencias experimentales sugieren que la hiperglucemia puede incrementar la producción de lactato a través de dos mecanismos: directamente en el cerebro con isquemia severa incrementando la utilización de glucosa, o indirectamente en el caso de isquemia cerebral parcial, inhibiendo la cadena respiratoria mitocondrial y la oxidación de la glucosa. Tal incremento en la producción de lactato en el área de penum-

bra isquémica condiciona un peor pronóstico.

Hasta el momento, se recomienda evitar las soluciones glucosadas al inicio de la focalidad neurológica y efectuar un adecuado control tanto de la hiperglucemia como de la hipoglucemia después del ictus.

La hipoglucemia puede ocasionar, en el 2,4% de casos, síntomas focales neurológicos (p. ej., ataques recurrentes de hemiparesia), que se asemejan a un IC y remiten con la administración de glucosa. El mecanismo fisiopatológico no es bien conocido, pero se ha atribuido a una vulnerabilidad neuronal selectiva, a un espasmo arterial cerebral o a una enfermedad cerebrovascular silente clínicamente y desenmascarada por la hipoglucemia ocasional. Por tanto, la hemiplejía hipoglucémica es excepcional, pero debe tenerse en cuenta ante todo paciente con IC, principalmente en los diabéticos que toman insulina o hipogluceantes orales. También puede constituir la forma de presentación de un insulinoma. Una simple glucemia permite confirmar el diagnóstico de hemiplejía hipoglucémica. Si la hipoglucemia es persistente, puede ocasionar un daño cerebral irreversible. En dichos casos, la necrosis hipoglucémica suele afectar generalmente a los núcleos caudado y putamen, al hipocampo y a la zona periventricular. Finalmente, la hipoglucemia constituye también una causa infrecuente de fibrilación auricular, que se autolimita y revierte a ritmo sinusal al controlar el trastorno metabólico.

Conseguir una adecuada nutrición

Una adecuada nutrición constituye un importante objetivo en el manejo del paciente con IC. La desnutrición se asocia a un incremento en la prevalencia de complicaciones médicas y de mortalidad, principalmente relacionadas con un elevado riesgo de infecciones intrahospitalarias respiratorias y urinarias, úlceras de decúbito y mayor estancia hospitalaria. Todo ello posiblemente relacionado con una alteración

en la función inmunitaria. Asimismo, los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas, la producción de anticuerpos, la función fagocitaria y otros mecanismos de defensa pueden alterarse debido a la falta de nutrientes biológicamente esenciales. Unos adecuados suplementos nutricionales orales o enterales mejoran los parámetros biológicos y pueden reducir la mortalidad en un 43%. Los pacientes con IC son particularmente vulnerables a una adecuada nutrición debido a los problemas de deglución que suelen presentar. Adicionalmente, la inmovilización como consecuencia de la afectación de la función motora ocasiona una pérdida de masa celular, independientemente de la ingesta nutricional, por una reducción en la síntesis de proteínas y por un hipermetabolismo secundario a una reacción de estrés. Recientemente se ha observado que unas concentraciones séricas de albúmina inferiores a 4,2 g/dL se asocian a un incremento de mortalidad en los pacientes con IC.

Las dificultades en la deglución pueden ocasionar deshidratación, hemoconcentración, alteración en la perfusión cerebral, fallo renal, desnutrición y neumonía por aspiración. Los infartos hemisféricos unilaterales pueden ocasionar disfagia como resultado del daño en la vía corticobulbar, que conecta el centro de control cortical voluntario de la deglución, localizado en la región frontal inferior, con los núcleos bulbares localizados en el bulbo raquídeo, que son los que en última instancia regulan el mecanismo de la deglución. La frecuencia de la disfagia varía entre el 13% en las lesiones hemisféricas unilaterales y el 71% en las lesiones bilaterales con afectación del tronco cerebral. Los datos clínicos de alerta de disfagia y aspiración incluyen los siguientes: disfonía, disartria severa, disminución del reflejo nauseoso y disminución del nivel de vigilancia. Por tanto, sería recomendable realizar ya a la cabecera del enfermo una cuidadosa valoración diaria, durante la primera semana del ingreso hospitalario, del nivel de conciencia, los movimientos del paladar, el reflejo nauseoso, la función

laríngea y el reflejo tusígeno voluntario, como factores predictores de disfagia. En algunos casos sería inclusive recomendable el estudio con videofluoroscopia para prevenir el riesgo de aspiración. En estos pacientes, debería conseguirse una inclinación de 45° durante la ingesta, una adecuada postura del cuello y de la cabeza, una selección óptima del tipo de dieta y una restricción hídrica cautelosa. La nutrición enteral con sonda nasogástrica es una medida terapéutica adecuada para conseguir un soporte nutricional adecuado cuando el paciente no puede deglutir durante la fase aguda del IC. Un uso prolongado de ésta puede ser molesto, no es estético y puede ocasionar sinusitis, irritación nasal y esofagitis. La gastrostomía endoscópica percutánea es una alternativa a la sonda nasogástrica cuando la nutrición enteral se precisa durante un largo periodo. Por tanto, es razonable recomendar la instauración precoz de alimentación enteral con dietas de bajo contenido en hidratos de carbono y 1.800 a 2.200 kcal/día, evitando periodos de ayuno mayores de 24-48 horas, principalmente en los pacientes con un estado nutricional anormal en el momento del ingreso hospitalario (bajas concentraciones séricas de albúmina) y alteraciones en la deglución, para lo cual se puede utilizar una sonda nasogástrica colocando su parte distal por debajo del ángulo de Treitz, con el objetivo de prevenir la aspiración alimentaria.

Posición cefálica

El edema cerebral con aumento de la presión intracraneal es una de las complicaciones más graves de las enfermedades vasculares cerebrales agudas. El edema cerebral puede ocasionar, a su vez, una reducción del flujo sanguíneo cerebral. El decúbito supino acentúa el edema cerebral, ya que propicia una mayor dificultad de retorno venoso. Por ello, para disminuir el edema cerebral en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular, el paciente debe mantener una posición de la cabeza con una elevación de 30° sobre la línea horizontal y en

posición recta, es decir, sin lateralización cefálica para evitar la compresión de las venas yugulares.

Fisioterapia

La fisioterapia había sido hasta hace poco la piedra angular y única del tratamiento del déficit neurológico secundario a un ictus. Existe evidencia para recomendar el inicio precoz de la rehabilitación (clase III; nivel C).

Esta correcta movilización precoz no sólo reduce la incidencia de complicaciones músculo-esqueléticas –hombro doloroso, contracturas o parálisis de presión de nervios periféricos y cutáneas (úlceras de decúbito)–, sino que también es útil porque reduce la incidencia de neumonía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (clase IV; nivel BPC).

La rehabilitación es efectiva en la recuperación funcional a medio plazo, y esta efectividad es mayor cuando el tratamiento se instaura precozmente. El paciente nunca debe estar acostado sobre el lado pléjico para evitar el síndrome hombro-mano.

Por otra parte, algunos estudios recientes han demostrado que el cerebro tiene capacidad para realizar cambios en sus estructuras o circuitos neuronales después de una lesión en él. A ello se le ha llamado plasticidad neuronal o neuroplasticidad. Algunos de los cambios que se producen tras una lesión cerebral son inmediatos y se presentan en pocas horas, y parecen deberse a la activación de sinapsis latentes, es decir, anatómicamente existentes pero no funcionantes. Otros cambios se desarrollan más lentamente y se deben a la formación de nuevas conexiones. Por tanto, aunque constituye un área de reciente investigación, la estimulación táctil, el pensamiento de actividad motora, y la estimulación eléctrica del córtex motor constituyen mecanismos que pueden favorecer una reorganización de los circuitos neuronales corticales que contribuyan a la recuperación del IC.

Otra evidencia para recomendar el ingreso hospitalario de los pacientes con ictus agudo en una unidad de ictus es que puedan beneficiarse de una rehabilitación multidisciplinaria coordinada (clase I; nivel A).

Es posible efectuar un alta precoz de los pacientes médicamente estables y con discapacidad leve o moderada si se les ofrece la posibilidad de continuar con rehabilitación ambulatoria (clase I; nivel A).

Asimismo, se recomienda continuar la rehabilitación durante el primer año después del ictus (clase II; nivel A).

Se recomienda, además, efectuar terapia ocupacional (clase I; nivel A), evaluación de los déficit de comunicación (clase III; nivel C), monitorización de la sintomatología depresiva (clase IV; nivel B) y evaluación del dolor neuropático y de la espasticidad (clase III; nivel B).

Otras medidas

Las caídas y sus consecuencias son complicaciones frecuentes en los pacientes con IC. Un 20-40% de los pacientes con infarto cerebral reciente sufren caídas y un 3-17% presentan fracturas. El 20% ocurren durante los primeros 5 días. Son más frecuentes en los pacientes confusos, con déficit sensitivos, y que toman ansiolíticos, sedantes, diuréticos, antihipertensivos o antiparkinsonianos. Es importante tomar precauciones y colocar barras laterales protectoras en las camas de dichos pacientes.

Las disfunciones urinarias, en forma de simple urgencia, incontinencia o retención urinaria, son complicaciones frecuentes en los pacientes con IC. Más del 50% de los pacientes presentan incontinencia urinaria durante la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular. Si es posible, debe evitarse la sonda urinaria por cateterización uretral, puesto que constituye una de las principales causas de infección urinaria. En su defecto, es recomendable la sonda con capuchón en los hombres y el catéter cerrado tipo Foley en las mujeres.

La incontinencia fecal puede observarse en los infartos cerebrales extensos y en los pacientes con disminución del nivel de vigilancia. La constipación y el impacto fecal con diarrea paradójica no son complicaciones inusuales. Una temprana movilización, la administración de dieta rica en fibras o lactulosa y la aplicación de enemas de limpieza periódicos pueden prevenir dichas complicaciones.

Las complicaciones cutáneas, en forma de escaras cutáneas y principalmente úlceras de decúbito, incrementan la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con IC. Están ocasionadas por la compresión de las zonas de presión y la reducción del grosor del tejido graso, principalmente en pacientes con una severa focalidad neurológica y con hipoproteinemia. Los adecuados cuidados de enfermería, la movilización precoz del paciente, la protección de las zonas corporales de alto riesgo y un adecuado manejo y colocación en la cama del paciente constituyen las medidas profilácticas más adecuadas. Las úlceras profundas deben ser reparadas quirúrgicamente.

Prevención secundaria de la isquemia cerebral

Medidas generales

- Se recomienda evaluar regularmente la presión arterial. Es aconsejable una reducción de la presión arterial después de la fase aguda, también en los pacientes con una presión arterial normal (clase I; nivel A).
- Se recomienda evaluar regularmente la glucemia. Es aconsejable que la diabetes se trate mediante la modificación del estilo de vida y la administración de un tratamiento farmacológico individualizado (clase IV; nivel U).
- Se recomienda realizar terapia con estatinas en pacientes con ictus no cardioembólico (clase I; nivel A).
- Se recomienda el cese del hábito tabáquico (clase IV; nivel C).
- Se recomienda desestimar el consumo elevado de alcohol (clase IV; nivel U).
- Se recomienda la práctica de una actividad física regular (clase IV; nivel U).

- Se aconseja una dieta baja en sal y en grasas saturadas, alta en fruta y vegetales, y rica en fibra (clase IV; nivel U).
- Se recomienda que los pacientes con un índice de masa corporal elevado adopten medidas dietéticas con el objetivo de reducir el peso (clase IV; nivel C).
- No se recomiendan los suplementos con vitaminas antioxidantes (clase I; nivel A).
- El tratamiento hormonal sustitutivo no se recomienda para la prevención secundaria del ictus (clase I; nivel A).
- Se recomienda tratar los trastornos respiratorios del sueño, como las apneas obstructivas del sueño graves, con presión aérea positiva continua (clase IV; nivel C).
- Se recomienda el uso de AAS en dosis bajas en pacientes con estenosis asintomática de la arteria carótida interna de más del 50% para reducir el riesgo potencial de episodios vasculares (clase I; nivel A).

Tratamiento médico

Antitrombóticos

Antiagregantes plaquetarios

Se recomienda que los pacientes con IC reciban tratamiento antitrombótico (clase I; nivel A).

Se recomienda que los pacientes que no requieran anticoagulación reciban tratamiento antiagregante plaquetario. Si es posible, se debería administrar AAS más dipiridamol, o clopidogrel solo. Como alternativa, puede ser también de utilidad administrar sólo AAS o trifusal (clase I; nivel A).

La doble antiagregación plaquetaria (AAS 325 mg/día + clopidogrel 75 mg/día) no ha demostrado ser de utilidad en la prevención secundaria de los infartos cerebrales de tipo lacunar (clase I; nivel A).

La combinación de AAS con clopidogrel no se recomienda en pacientes con una isquemia cerebral reciente, excepto en los que tengan indicaciones específicas (angina inestable, in-

farto de miocardio no-Q o portadores de *stents* recientes); el tratamiento ha de administrarse durante, al menos, 9 meses después del episodio (clase I; nivel A).

Se recomienda que los pacientes que presenten un nuevo ictus estando bajo tratamiento antiagregante plaquetario sean reevaluados en relación con la fisiopatología y los factores de riesgo vascular cerebral (clase I; nivel U).

Anticoagulantes

Hasta hace poco se disponía únicamente de fármacos antivitaminas K, acenocumarol y warfarina, que habían demostrado una clara superioridad, tanto en prevención primaria como secundaria de episodios cardioembólicos con respecto al AAS.

La anticoagulación oral (índice normalizado internacional [INR]: 2-3) se recomendaba en el infarto isquémico asociado a fibrilación auricular (clase I; nivel A). La anticoagulación oral no se recomienda en pacientes con comorbilidad, como riesgo de caídas, mal cumplimiento, epilepsia no controlada o sangrado gastrointestinal (clase III; nivel C). La edad avanzada por sí sola no es una contraindicación para la anticoagulación oral (clase I; nivel A).

Se recomienda que los pacientes con ictus cardioembólico no secundario a fibrilación auricular reciban anticoagulantes (INR: 2-3) si el riesgo de recurrencia es alto (clase III; nivel C), como en los supuestos siguientes: prótesis mecánicas, cardiopatía reumática, infarto de miocardio complicado con un trombo ventricular, dilatación auricular o disfunción significativa del ventrículo izquierdo.

Se recomienda la combinación de una dosis baja de AAS con dipiridamol cuando la anticoagulación oral está contraindicada (clase IV; nivel U).

La anticoagulación no se recomienda en el ictus no cardioembólico excepto en situaciones específicas (clase IV; nivel U), como las siguientes: ateroma-

Tabla 6. Características generales de los nuevos fármacos anticoagulantes

Dabigatrán:
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor directo de la trombina • Vida media relativamente corta (12-17 h), inicio de acción rápido (2-3 h), con pocas interacciones medicamentosas, sin interacciones alimentarias • Se elimina en un 80% por vía renal, por lo cual no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina <15 mL/min • Se administra por vía oral cada 12 horas, y ha demostrado ser igual de eficaz y más seguro (menos hemorragias) que la warfarina cuando se administra en dosis de 110 mg/12 h, y más eficaz e igual de seguro que la warfarina cuando se administra en dosis de 150 mg/12 h
Rivaroxabán:
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor directo del factor Xa • Vida media corta (5-9 h), inicio de acción rápido (2-4 h), con pocas interacciones medicamentosas, sin interacciones alimentarias • Baja eliminación renal (36%), por lo que puede administrarse en la insuficiencia renal. Tiene una farmacocinética predecible, puede administrarse en dosis fijas y no precisa monitorización. Ha demostrado ser igual de eficaz que la warfarina y más seguro • Se administra por vía oral en dosis de 20 mg/24 h
Apixabán:
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor directo del factor Xa • Se administra por vía oral cada 12 horas en dosis de 5 mg • Vida media corta (8-15 h), inicio de acción rápido (3-4 h); su farmacocinética es predecible, por lo que puede administrarse en dosis fijas y no precisa monitorización • Su aclaramiento renal es bajo (25%) y, por tanto, puede administrarse en la insuficiencia renal sin modificar la dosis; está contraindicado en los aclaramientos de creatinina <15 mL/min • Es más eficaz y más seguro que la warfarina para la prevención del cardioembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular

tosis compleja de cayado aórtico, aneurismas fusiformes de la arteria basilar, trombosis venosa cerebral, o en sujetos con IC de etiología no filiada que presentan un foramen oval permeable en presencia de trombosis venosa profunda probada o asociada a un aneurisma del septo interauricular. El cierre quirúrgico se plantearía solamente en los pacientes con contraindicaciones a la anticoagulación o en los que presentan recurrencias embólicas a pesar de una adecuada anticoagulación terapéutica. Los anticoagulantes orales también son de utilidad en los pacientes que han sufrido un IC por disección arterial o un IC por estados protrombóticos secundarios a un déficit de proteína S, proteína C, antitrombina III, anticoagulante lúpico o resistencia a la proteína C activada.

En la actualidad se dispone de 3 nuevos anticoagulantes orales que han demostrado de forma muy homogénea

una mayor seguridad (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) y una eficacia no inferior (rivaroxabán) o superior (dabigatrán 150 y apixabán), comparados con warfarina, para la prevención de episodios cardioembólicos en pacientes con una fibrilación auricular no valvular. Como ventaja adicional, dichos fármacos no precisan ser monitorizados, con lo que se evitan los controles hematológicos periódicos imprescindibles en los pacientes tratados con fármacos antivitaminas K. Sus características farmacológicas se recogen en la tabla 6.

Actualmente es preferible el empleo de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán que los fármacos antivitaminas K (acenocumarol/warfarina; INR: 2-3) en el infarto isquémico asociado a fibrilación auricular no valvular (clase I; nivel A). El facultativo considerará el riesgo/beneficio de la prescripción de uno u otro fármaco, de acuerdo con la patología

Anexo 1. Niveles de evidencia (American Academy of Neurology, 2008) (Neurology. 2008; 72: 8-10)

Tipos de estudios:

- Clase I. Estudios de alta calidad, ciegos, controlados y aleatorizados
- Clase II. Estudios prospectivos, controlados pero sin aleatorización o no ciegos
- Clase III. Otros estudios (p. ej., observacionales)
- Clase IV. Estudios no controlados, series de casos u opinión de expertos

Clasificación de las recomendaciones:

- A. Tratamiento establecido como eficaz, ineficaz o perjudicial (o como útil/predictivo o no útil/predictivo) para la condición dada en la población especificada. (Dicho nivel de calificación requiere, al menos, 2 estudios de clase I)
- B. Probablemente eficaz, ineficaz o perjudicial (o probablemente útil/predictivo o no útil/predictivo) para la condición dada en la población especificada. (El nivel de calificación B requiere, al menos, 1 estudio de clase I o 2 estudios de clase II)
- C. Posiblemente eficaz, ineficaz o perjudicial (o posiblemente útil/predictivo o no útil/predictivo) para la condición dada en la población especificada. (El nivel de calificación C requiere, al menos, 1 estudio de clase II o 2 estudios de clase III)
- U. Los datos son insuficientes o contradictorios. Dado el conocimiento actual, la utilidad del tratamiento o la prueba de predicción no está comprobada

previa, el riesgo hemorrágico, el cumplimiento del paciente y sus preferencias.

Estatinas

La terapia con estatinas se recomienda en pacientes con ictus no cardioembólicos (clase I; nivel A). Diferentes estudios han demostrado la eficacia de atorvastatina, simvastatina y rosuvastatina.

Cirugía carotídea y angioplastia

Se recomienda realizar una EC en pacientes con estenosis del 70-99% (clase I; nivel A). Debería realizarse solamente en centros con un riesgo de complicaciones (ictus o mortalidad) inferior al 6% (clase I; nivel A). Se aconseja realizar la EC tan pronto como sea posible después del episodio isquémico, prioritariamente dentro de las primeras 2 semanas (clase II; nivel B).

Se puede recomendar la EC en determinados pacientes con una estenosis del 50-69%, teniendo en cuenta que el mayor beneficio se da en los pacientes de sexo masculino con síntomas hemisféricos recientes (clase III; nivel C). La EC en los casos de estenosis del 50-69% sólo debería realizarse en centros con un riesgo perioperatorio de

complicaciones inferior al 3% (clase I; nivel A).

No se recomienda realizar EC en pacientes con estenosis inferiores al 50% (clase I; nivel A).

Se recomienda mantener el tratamiento antiagregante antes y después de la cirugía (clase I; nivel A).

La angioplastia transluminal percutánea de la carótida o el *stent* de la arteria carótida sólo se recomiendan en pacientes con contraindicaciones para la EC: estenosis inaccesibles para la cirugía, reestenosis después de EC y estenosis posradiación (clase I; nivel A). Los pacientes deben seguir tratamiento con la combinación de clopidogrel y AAS inmediatamente antes del *stent* y, al menos, durante 1 mes posteriormente (clase IV; nivel U).

En los pacientes con una estenosis intracraneal, el tratamiento médico es superior al tratamiento intravascular (utilizando el sistema Wingspan *stent*) (clase I; nivel A). ■

Bibliografía

Adams HP Jr, Brott ThG, Crowell RM, Furlan AJ, Gómez CR, Grotta F. Guidelines professionals from 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*. 1994; 25: 1.901-1.914.

Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST). *Neurology*. 1999; 53: 126-131.

Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saber JL; for the TIA Working Group. Transient ischemic attack. Proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1.713-1.716.

Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2008; 3: 105-116.

Amort M, Fluri F, Schafer J, et al. Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: frequency, clinical characteristics and outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32: 57-64.

Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2.355-2.365.

Arboix A, Alvarez-Sabin J, Soler L. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. *Neurología*. 1998; 13 Supl 3: 3-10.

Arboix A, Bechich S, Oliveres M, García-Eroles L, Massons J, Targa C. Ischemic stroke of unusual cause: clinical features, etiology and outcome. *Eur J Neurol*. 2001; 8: 133-139.

Arboix A, Comes E, Massons J, García L, Oliveres M. Relevance of early epileptic seizures for in-hospital mortality in acute cerebrovascular disease. *Neurology*. 1996; 47: 1.429-1.435.

Arboix A, García Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Pujades R, Targa C. Atrial fibrillation and stroke: clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. *Int J Cardiol*. 2000; 73: 33-42.

Arboix A, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Acute stroke in very old people: clinical features and predictors of in-hospital mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48: 36-41.

Arboix A, Morcillo C, García-Eroles L, Oliveres M, Massons J, Targa C. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the "Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry". *Acta Neurol Scand*. 2000; 102: 264-270.

Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337: 1.521-1.526.

Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2.113-2.124.

Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Coté R, et al; for the Seizures After Stroke Study. Seizures after stroke. A prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1.617-1.622.

Bogousslavsky J, Kaste M, Olsen TS, Hacke W, Orgogozo JM; for the EUSI Executive Committee. Risk factors and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10 Supl 3: 12-21.

Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: an analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988; 19: 1.083-1.092.

- Castillo J. El ataque cerebral: el ictus es una urgencia neurológica. *Rev Neurol*. 1995; 23: 322-323.
- Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Blanc R. Heparin in acute stroke with atrial fibrillation. Clinical relevance of very early treatment. *Arch Neurol*. 1999; 56: 1.098-1.102.
- Chamorro A, Vila N, Saiz A, Alday M, Tolosa E. Early anticoagulation after large cerebral embolic infarction: a safety study. *Neurology*. 1995; 45: 861-865.
- Dávalos A, Castillo J, Pumar JM, Noya M. Body temperature and fibrinogen are related to early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1997; 7: 64-69.
- Dávalos A, De Cendra E, Molins A, Ferrandiz M, López-Pousa S, Genis D. Epileptic seizures at the onset of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1992; 2: 327-331.
- Dávalos A, Ricart W, González-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke*. 1996; 27: 1.028-1.032.
- DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Progression in acute stroke. Value of the initial NIH stroke score on patient stratification in future trials. *Stroke*. 1999; 30: 1.208-1.212.
- Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 149-161.
- Diez-Tejedor E, Del Brutto O, Álvarez-Sabín J, Muñoz M, Abiassi G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. *Rev Neurol*. 2001; 33: 455-464.
- EAFST Study Group. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. *Neurology*. 1996; 46: 159-165.
- Easton D. Cognitive correlates of leukoaraiosis. *Cerebrovasc Dis*. 1997; 7: 129-137.
- Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJM, Biller J, Caplan LR, Carter LP, et al. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Stroke*. 1994; 25: 1.320-1.335.
- Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Sheinberg MA. Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. *J Neurosurg*. 1992; 76: 207-211.
- Fisher M, Bogousslavsky J. Further evolution toward effective therapy for acute ischemic stroke. *JAMA*. 1998; 279: 1.298-1.303.
- Fuentes B, Gállego J, Gil-Núñez A, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y del AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurología*. 2011 Sep 19 [Epub ahead of print].
- Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. A science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43: 3.442-3.453.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 227-276.
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in acute cerebral thromboembolism*. *JAMA*. 1999; 282: 2.003-2.011.
- Gilad R, Lampl Y, Eschel Y, Sadeh M. Antiepileptic treatment in patients with early postischemic stroke seizures: a retrospective study. *Cerebrovasc Dis*. 2001; 12: 39-43.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell ChD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37: 1.583-1.633.
- Guia de diagnòstic i tractament de les malalties vasculars cerebrals. En: *Guies mèdiques oficials de diagnòstic i tractament, 2.ª ed.* Barcelona: Societat Catalana de Neurologia, 2011.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1.317-1.329.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998; 352: 1.245-1.251.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274: 1.017-1.025.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, 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: 1.245-1.251.
- Hankey G. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Stroke*. 2006; 37: 2.181-2.188.
- Helgason CM, Wolf PhA. American Heart Association Prevention Conference IV: Prevention and rehabilitation of stroke. Introduction. *Stroke*. 1997; 28: 1.498-1.500.
- Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, Sacco RL, Gorelick PB, Mohr JP, et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke*. 1991; 22: 155-161.
- Hill MD, Hachinski V. Stroke treatment: time is brain. *Lancet*. 1998; 352 Suppl 3: 10-14.
- Hinchey JA, Benesch C. Thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1.430-1.436.
- Indredavik B, Bakke F, Slørdahl SA, Rokseth R, Håheim LL. Stroke Unit Treatment Improves Long-term Quality of Life: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1998; 29: 895-899.
- Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al; IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379: 2.352-2.363.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: 870-947.
- Kaarisalo MM, Immonen-Räihä P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, et al. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28: 311-315.
- Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment. Evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke*. 2012; 43: 2.526-2.534.
- Kittner SJ. Stroke in young adults: progress and opportunities. *Neuroepidemiology*. 1998; 17: 174-178.
- Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howle K. Do stroke units save lives? *Lancet*. 1993; 342: 395-398.
- Lynch MW, Rutecki PA, Sutula THP. The effects of seizures on the brain. *Curr Opin Neurol*. 1996; 9: 97-102.
- Manawadu D, Bodla S, Jarosz J, Keep J, Kalra L. A case-controlled comparison of thrombolysis outcomes between wake-up and known time of onset ischemic stroke patients. *Stroke*. 2013; 44: 2.226-2.231.
- Martí-Vilalta JL, Arboix A, García JH. Brain infarcts in the arterial border zones: clinical-pathologic correlations. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1994; 4: 114-120.
- Martí-Vilalta JL, Arboix A. The Barcelona Stroke Registry. *Eur Neurol*. 1999; 41: 135-142.
- Martí-Vilalta JL. Concepto y clasificación de las enfermedades vasculares cerebrales. En: Castillo Sánchez J, Álvarez Sabin J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matias-Guiu J, eds. *Enfermedades vasculares cerebrales*. Barcelona: JR Prous Editores, 1995; 26-32.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor vii for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2.127-2.137.
- McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Systematic review: blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 4-5.
- Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS. Comparison of risk factors in patients with transient and prolonged eye and brain ischemic syndromes. *Stroke*. 2002; 33: 2.383-2.390.
- Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, Brey RL. Etiology of stroke. *Stroke*. 1997; 28: 1.501-1.506.
- Mohr JP, Martí-Vilalta JL. Lacunes. En: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management*. Filadelfia: Churchill Livingstone, 1998; 599-622.
- Mohr JP. Some clinical aspects of acute stroke. Excellence in clinical stroke award lecture. *Stroke*. 1997; 28: 1.835-1.839.
- Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, et al; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010; 41: 2.108-2.129.

- 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: 1.581-1.587.
- Oro M, Sanahuja-Montesinos J, Hernández L, Seto E, Purroy F. The extent of knowledge about strokes among the population of a rural area in the province of Lleida. *Rev Neurol.* 2009; 48: 515-519.
- Pérez A. Ictus de causa desconocida: epidemiología. *Neurología.* 2000; 15 Supl 3: 5-7.
- Purroy F, Cruz Esteve I, Galindo Ortego MG, Marsal Mora JR, Oro M, Plana A. Survey of the knowledge and management of transient ischemic attacks among primary care physicians and nurses. *Neurología.* 2011; 26: 200-207.
- Purroy F, Jiménez-Caballero PE, Mauri-Capdevila G, et al. Predictive value of brain and vascular imaging including intracranial vessels in transient ischaemic attack patients: external validation of the ABCD3-I score. *Eur J Neurol.* 2013; 20: 1.088-1.093.
- Rey A, Martí-Vilalta JL, Arboix A, Abellán MT. Latencia de ingreso hospitalario en patología vascular cerebral. *Rev Neurol.* 1995; 23: 272-275.
- Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. Risk factors. *Stroke.* 1997; 28: 1.507-1.517.
- Schellinger P, Schwab S, Hacke W. Early management of cerebral vascular disease. En: Castillo J, et al, eds. *Management of acute ischemic stroke.* Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1997; 48-66.
- Sempere A, Duarte J, Cabezas C, Claveria LE. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke.* 1996; 27: 667-671.
- Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G. Acute ischemic stroke: final results of the multi-MERCI trial. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2008; 39: 1.205-1.212.
- Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke.* 2005; 36: 1.432-1.438.
- Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases (III). *Stroke.* 1990; 21: 637-676.
- The Members of the Lille Stroke Program. Misdiagnosis in 1.250 consecutive patients admitted to an acute stroke unit. *Cerebrovasc Dis.* 1997; 7: 284-288.
- 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: 1.581-1.587.
- The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation (II). Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 6-12.
- Toni D, Iweins F, Von Kummer R, Busse O, Bogousslavsky J, Falcou A, et al; for the ECASS I Group. Identification of lacunar infarcts before thrombolysis in the ECASS I study. *Neurology.* 2000; 54: 684-688.
- Tzourio Ch, Boussier MG. Migraine et risque d'infarctus cérébral. *Rev Neurol (Paris).* 2000; 156 Supl: 47-56.
- Von Kummer R, Gerber J. IMS-3, SYNTHESIS, and MR RESCUE: no disaster, but down to earth. *Clin Neuroradiol.* 2013; 23: 1-3.
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007; 369: 275-282.
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013; 369: 11-19.
- Wardlaw JM, Sandercock PAG, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke.* 2003; 34: 1.437-1.442.
- Warlow CP, Dennis MS, Van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, et al. Specific treatment of acute ischemic stroke. En: Warlow CP, Dennis M, eds. *Stroke. A practical guide to management, 2.ª ed.* Londres: Blackwell Science, 2001; 442-508.
- Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *BMJ.* 1997; 314: 1.303-1.306.
- Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML. Classification of cerebrovascular diseases (III). Special report from The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Stroke.* 1990; 21: 637-680.
- Wilson PWF, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1997; 337: 516-522.
- Wolf PhA, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. En: Barnett C, Mohr Y, Strin A, Yatsu J, eds. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis and management, 3.ª ed.* Nueva York: Churchill Livingstone, 1998; 3-28.