



oficiales
de la Sociedad Española de Neurología

Nº 3

Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus

Editor: E. Díez Tejedor

Comité ad hoc del Grupo de Estudio
de Enfermedades Cerebrovasculares



PROUS SCIENCE



Sociedad Española de Neurología

guías

oficiales
de la Sociedad Española de Neurología

Nº 3

Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus

Comité ad hoc del Grupo de Estudio
de Enfermedades Cerebrovasculares



PROUS SCIENCE



Sociedad Española de Neurología

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de almacenamiento de información sin el permiso escrito de los titulares del Copyright.

© 2006, Sociedad Española de Neurología
Via Laietana 57 Pral. 2ª Barcelona
1ª Edición

Dep. legal: B-2618-06
Impreso en España

ISBN 84-8124-225-X



Editado por **PROUS SCIENCE**
Provenza 388, 08025 Barcelona

INTRODUCCIÓN

E. Díez Tejedor y B. Fuentes; por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

Por tercera vez nos disponemos a presentar una guía para el tratamiento y la prevención del ictus. Se trata de una nueva edición, correspondiente al próximo año 2006, con respecto a las aparecidas en 1998 y 2002 (1, 2), y que además tiene la peculiaridad de que se edita en formato oficial de la SEN, mientras que las anteriores aparecieron en números monográficos de *Neurología*. Algunas cosas han cambiado; parece que son pocas hasta que se inicia la labor de revisión. No obstante, siguiendo las recomendaciones internacionales, cuatro años es el límite para que una guía sea fiable. Sólo por esta razón debe acometerse de nuevo la labor de actualización, con el ánimo, si bien es cierto, de la buena aceptación de las guías previas. La justificación radica en el hecho de que la enfermedad cerebrovascular es uno de los motivos más frecuentes de asistencia neurológica urgente y constituye un serio problema de salud pública. Según la OMS, esta afección representa la tercera causa de muerte y la primera de invalidez en los adultos, así como determina las más altas tasas de mortalidad en España por enfermedades específicas en las mujeres. Dicha carga epidemiológica supone un enorme coste tanto humano como económico. A pesar de los avances en el conocimiento sobre el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes, sigue existiendo una considerable confusión en cuanto a las pautas de actuación clínica, y en muchos casos las recomendaciones basadas en la evidencia no han penetrado en el quehacer clínico diario, ni siquiera con los esfuerzos realizados en este sentido. Ello se debe en gran parte a la enorme dispersión de la producción científica en miles de publicaciones cada año sobre el tema, obviamente no todas con el mismo peso a la hora de decidir pautas de actuación. Tales circunstancias han motivado la aparición de unas guías prácticas basadas en muchos casos en la autoridad de expertos o en unas líneas de actuación consensuadas.

La presente guía se propone actualizar las recomendaciones de actuación basadas en la evidencia científica, estratificando el grado de éstas según los niveles de evidencia, de acuerdo con el método establecido por otros autores y ampliamente aceptado (3, 4) (Tabla 1).

Cabe destacar que el grado de algunas recomendaciones clínicamente indiscutibles es bajo, porque se basan en antiguos trabajos no aleatorizados, aunque lo

TABLA 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación.

Niveles de evidencia:

- I.** Grandes estudios aleatorizados con poco riesgo de error, tanto para falsos positivos (alfa) como para falsos negativos (beta).
- II.** Estudios aleatorizados pero con casuística insuficiente para alcanzar significación estadística y, por tanto, con riesgo de error alfa o beta, o estudios aleatorizados pero discutibles y con riesgo de error moderado o grande.
- III.** Trabajos no aleatorizados, en los que se comparan los pacientes que recibieron o no un tratamiento en la misma época.
- IV.** Estudios históricos, no aleatorizados, que comparan resultados entre los pacientes que recibieron o no un tratamiento en diferentes épocas, o con datos bibliográficos.
- V.** Serie de casos sin controles.

Grados de recomendación:

- A.** Apoyado al menos por un trabajo, preferiblemente más, de nivel de evidencia I.
- B.** Basado al menos en un trabajo de nivel de evidencia II.
- C.** Apoyado por estudios de nivel de evidencia III, IV o V.

bastante claros como para que exista imposibilidad ética de someterlos a procedimientos de ensayo clínico. En estos casos con evidencia clínica, no avala por ensayos aleatorizados, se ha dado un grado de recomendación C, aunque podrían considerarse de primer orden.

Para elaborar esta guía de tratamiento y prevención del ictus se ha constituido un comité *ad hoc* promovido por el grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN. A partir de las guías anteriores (para mantener la continuidad), algunos miembros de dicho comité han elaborado los distintos capítulos, los cuales se han sometido posteriormente a una revisión global por parte de todo el comité, siguiendo un proceso riguroso de discusión, hasta llegar a acuerdos siempre basados en la evidencia científica y, en algunos casos, sobre la expe-



riencia acumulada y contrastada. De todo este trabajo ha resultado una guía práctica y bien documentada, que recoge de forma resumida y actualizada las líneas de actuación clínica a seguir en el tratamiento y la prevención de las distintas formas de enfermedad cerebrovascular, y dirigida fundamentalmente a los neurólogos, con el objetivo de favorecer su labor asistencial en este grupo de trastornos; pero también esperamos que sea útil a los médicos de atención primaria, los internistas y los geriatras, así como en las urgencias intra y extrahospitalarias. A todos ellos les corresponde juzgar si hemos alcanzado satisfactoriamente nuestro objetivo.

Bibliografía

1. Díez-Tejedor, en nombre del Comité de redacción *ad hoc* del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento y prevención del ictus. *Neurología* 1998; 13 (supl 3): 1-52.
2. Díez-Tejedor, en nombre del Comité de redacción *ad hoc* del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento y prevención del ictus. *Neurología* 2002; Vol 17 (Suppl 3).
3. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992; 102 (supl 4): 305-311
4. Guerra L. La medicina basada en la evidencia: Un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 337-382



COMITÉ AD HOC DEL GRUPO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES
CEREBROVASCULARES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

Coordinador

Exuperio Díez Tejedor
*Hospital Universitario La Paz,
Madrid*

Secretaria

Blanca Fuentes Gimeno
*Hospital Universitario La Paz,
Madrid*

María Alonso de Leciñana
*Hospital Universitario
Ramón y Cajal, Madrid*

José Álvarez Sabin
*Hospital Universitari
de la Vall d'Hebron, Barcelona*

Adrià Arboix i Damunt
*Hospital Universitari del Sagrat Cor,
Barcelona*

Ignacio Casado
*Hospital de San Pedro
de Alcántara, Cáceres*

José Castillo Sánchez
*Hospital Clínico Universitario,
Santiago de Compostela*

Jaime Díaz Guzmán
*Hospital Universitario
12 de Octubre, Madrid*

José Antonio Egidio Herrero
*Hospital Clínico Universitario
San Carlos, Madrid*

Jaime Gállego Cullere
Hospital de Navarra, Pamplona

Antonio Gil Núñez
*Hospital Universitario
Gregorio Marañón, Madrid*

Alberto Gil Peralta
*Hospital Universitario
Virgen del Rocío, Sevilla*

José Miguel Láinez Andrés
*Hospital General Universitario
de Valencia, Valencia*

José Larracochea Jausoro
Hospital de Cruces, Baracaldo

Rogelio Leira Muiño
*Hospital Clínico Universitario,
Santiago de Compostela*

José Maestre Moreno
*Hospital Virgen de la Nieves,
Granada*

Joan Martí Fàbregas
*Hospital de la Santa Creu
i Sant Pau, Barcelona*

Eduardo Martínez Vila
*Clínica Universitaria de Navarra,
Pamplona*

Jordi Matías Guiu
*Hospital Clínico Universitario
San Carlos, Madrid*

Carlos Molina Cateriano
*Hospital Universitario
de la Vall d'Hebron, Barcelona*

José Manuel Moltó Jordà
*Hospital Universitario de Alicante,
Alicante*

Ana Pareja Martínez
*Hospital Arnau de Vilanova,
Valencia*

Ángel Pérez Sempere
Hospital de Orihuela, Alicante

Francisco Ramón Rubio Borrego
*Hospital Universitari de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat*

Joaquín Serena Leal
*Hospital Doctor Josep Trueta,
Girona*

Lluís Soler Singla
*Hospital General de Catalunya,
Barcelona*

Javier Tejada García
Hospital de León, León

Nicolás Vila Moriente[†]
*Hospital Universitari Germans
Trias i Pujol, Badalona*

José Vivancos Mora
*Hospital Universitario
de la Princesa, Madrid*

ÍNDICE

CAPÍTULO 1	ICTUS: TIPOS ETIOLÓGICOS Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	1
CAPÍTULO 2	GUÍA PARA LA UTILIZACIÓN DE MÉTODOS Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN EL ICTUS	25
CAPÍTULO 3	GUÍA DE ACTUACIÓN CLÍNICA EN EL ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO.....	65
CAPÍTULO 4	GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL AGUDO.....	97
CAPÍTULO 5	GUÍA PARA EL TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL.....	133
CAPÍTULO 6	GUÍA DE ACTUACIÓN CLÍNICA EN LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL	185
CAPÍTULO 7	GUÍA DE ACTUACIÓN CLÍNICA EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA	215

CAPÍTULO 1

ICTUS: TIPOS ETIOLÓGICOS Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

A. Arboix, J. Díaz, A. Pérez-Sempere y J. Álvarez Sabin por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

Concepto de ictus o enfermedad cerebrovascular

Las enfermedades cerebrovasculares o ictus están causados por un trastorno circulatorio cerebral que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. Existen diversos tipos de ictus, según la naturaleza de la lesión producida en la isquemia cerebral y la hemorragia cerebral (Figura 1). Sin embargo, debido a la presencia de diferentes enfermedades o subtipos de ictus, el perfil evolutivo, las características de la neuroimagen, la naturaleza, el tamaño y la topografía de la lesión, el mecanismo de producción y la etiología, se utilizan numerosos términos para describir las enfermedades cerebrovasculares (1, 2). Es importante conocer el mecanismo causante de esta enfermedad para poder efectuar un adecuado tratamiento y una eficaz prevención secundaria (3).

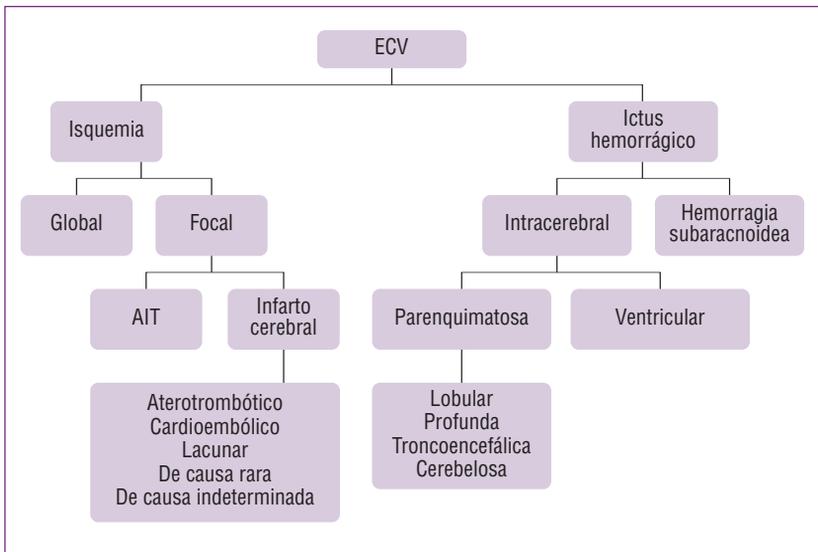


FIGURA 1. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular (ECV) según su naturaleza (E. Díez Tejedor y R. Soler, 1999).

Isquemia cerebral

Se incluyen todas las alteraciones del encéfalo secundarias a un trastorno del aporte circulatorio, ya sea cualitativo o cuantitativo. Hablamos de isquemia cerebral focal cuando se afecta sólo una zona del encéfalo y de isquemia cerebral global cuando resulta afectado todo el encéfalo.

Isquemia cerebral focal

Se consideran dos tipos de isquemia cerebral focal: el ataque isquémico transitorio y el infarto cerebral.

Ataque isquémico transitorio (4-6)

El ataque isquémico transitorio (AIT) se definía clásicamente como un episodio de disfunción cerebral focal o monocular de duración inferior a 24 horas, causado por una insuficiencia vascular debida a una trombosis o por una embolia arterial asociada a cualquier enfermedad arterial, cardíaca o hematológica.

La definición actual de AIT ha planteado varias objeciones: la primera es la duración de 24 horas, que resulta arbitraria y probablemente excesiva, teniendo en cuenta que la mayoría de AIT duran de cinco a diez minutos; la segunda es que sigue teniendo connotaciones del todo erróneas, de benignidad; y la tercera es que no considera el porcentaje importante de pacientes que además de estos episodios presentan lesiones cerebrales establecidas en los estudios de neuroimagen. A partir de dicha evidencia, el TIA Working Group (6) redefine el AIT como un episodio breve de disfunción neurológica, con síntomas clínicos que típicamente duran menos de una hora, sin evidencia de infarto en las técnicas de neuroimagen.

Según el territorio vascular afectado, el AIT se clasifica en carotídeo, vertebrobasilar e indeterminado, y en función de sus manifestaciones clínicas puede ser retiniano (amaurosis fugaz o ceguera monocular transitoria), hemisférico cortical, lacunar o atípico. Cada uno de estos tipos de AIT tiene una fisiopatología, una clínica, un pronóstico y un tratamiento diferentes.



Los pacientes con AIT se consideran un grupo de alto riesgo de ictus (infarto cerebral) y de otros acontecimientos vasculares, principalmente coronarios. Sin embargo su pronóstico individual es extraordinariamente variable, por lo cual, una vez diagnosticado, la investigación debe dirigirse a la identificación del mecanismo causante.

Infarto cerebral o ictus isquémico

Está ocasionado por la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio encefálico, lo cual produce un déficit neurológico durante más de 24 horas y, consecuentemente, indica la presencia de una necrosis tisular.

Los distintos subtipos de infarto cerebral según su etiología se resumen en la Tabla 1 (2, 7, 8):

TABLA 1. Clasificación de los infartos cerebrales en sus diferentes subtipos etiológicos, adaptada del Laussane Stroke Registry (Bogousslavsky, 1997) y del comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN (A. Arboix y cols., 1998 y 2002). Antes deberá realizarse anamnesis y exploración física, estudio de neuroimagen, Doppler de troncos supraaórticos y transcraneal, estudios de hemostasia, ecocardiograma y angiografía cerebral si fuera preciso.

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 dos criterios siguientes:

- A. 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 troncobasilar), en ausencia de otra etiología.
- B. 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 más de dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad > 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

(Continúa)

TABLA 1. (continuación)

2. Infarto cardioembólico

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: un trombo o tumor intracardiaco, 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 agudo de miocardio (menos de tres meses) o hipocinesia cardíaca global o discinesia.

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 suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo motriz, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología.

4. Infarto cerebral de causa rara

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 trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, de la coagulación, etc.) o por otras enfermedades, como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral, angiitis, migraña, etc.

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 cual, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa rara, o bien coexistía más de una posible etiología. Dentro de esta etiología indeterminada se podrían plantear unas subdivisiones que aclararían mejor este apartado; estudio incompleto, más de una etiología y desconocida.



Infarto aterotrombótico o arteriosclerosis de grandes vasos (9, 10)

Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical, carotídea o vertebrobasilar, en un paciente con uno o varios factores de riesgo vascular cerebral. Es imprescindible la presencia de arteriosclerosis clínicamente generalizada (coexistencia de cardiopatía isquémica y/o enfermedad vascular periférica) o la demostración mediante técnicas invasivas (angiografía) o no invasivas (Doppler) de oclusión o estenosis en las arterias cerebrales (>50% o <50% con más de dos factores de riesgo), correlacionable con la clínica del paciente. A fin de poder efectuar una correcta clasificación nosológica, en las personas con arteriosclerosis clínicamente generalizada y fibrilación auricular se aconseja la realización de un estudio ecocardiográfico (para valorar el tamaño auricular, la fracción de eyección ventricular y la presencia de trombos) y del estudio Doppler (para valorar la presencia de una estenosis arterial moderada o grave).

Infarto cerebral de tipo lacunar o enfermedad arterial de pequeños vasos (11, 12)

Infarto de pequeño tamaño lesional (<15 mm de diámetro), localizado en el territorio de distribución de las arteriolas perforantes cerebrales, que clínicamente ocasiona un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo motriz, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe), en un paciente con hipertensión arterial y otros factores de riesgo vascular cerebral. Aunque la microateromatosis y la lipohialinosis de las arteriolas perforantes cerebrales constituyen el sustrato patológico más frecuente de los infartos lacunares, otras posibles causas, aunque raras, son la embolia cardiaca, la embolia arteria-arteria, la arteritis infecciosa o el estado protrombótico. La ausencia de alteraciones en la tomografía computerizada no excluye el diagnóstico de infarto lacunar.

Infarto cardioembólico (13, 14)

Infarto generalmente de tamaño medio (1,5 a 3 cm) o grande (>3 cm), de topografía cortical, con inicio de los síntomas en vigilia, presentación instantánea (en minutos) o aguda (en horas) de la focalidad neurológica y máximo déficit neurológico en las primeras fases de la enfermedad. Es imprescindible la presencia de una cardiopatía embolígena demostrada y la ausencia de oclusión o estenosis arterial significativa de forma concomitante.

Infarto de causa rara (15, 16)

Infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de territorio cortical o subcortical, carotídeo o vertebrobasilar, en un paciente sin factores de riesgo vascular cerebral, en el cual se ha descartado el infarto cardioembólico, lacunar o aterotrombótico. Suele estar ocasionado por una arteriopatía distinta de la aterosclerótica (displasia fibromuscular, ectasias arteriales, enfermedad moyamoya, síndrome de Sneddon, disección arterial, etc.), o por una enfermedad sistémica (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, metabolopatía, trastorno de la coagulación, etc.). Puede ser la forma de inicio de la enfermedad de base o aparecer durante el curso evolutivo de ésta

Infarto de etiología indeterminada (16-18)

Infarto cerebral de tamaño medio o generalmente grande, cortical o subcortical, tanto de territorio carotídeo como vertebrobasilar. Dentro de este tipo de infarto pueden distinguirse, a su vez, varias situaciones o subtipos:

- a) Por coexistencia de dos o más posibles etiologías. En este caso deben anotarse todas, preferentemente en orden de probabilidad diagnóstica.
- b) Por causa desconocida o criptogénico. Se trata de aquellos casos que, tras un estudio completo, no quedan englobados en ninguna de las categorías diagnósticas anteriores.
- c) Por estudio incompleto o insuficiente (19), es decir, debido a la falta de procedimientos diagnósticos que ayuden a descartar satisfactoriamente la etiología aterotrombótica, la arteriopatía de pequeño vaso, la cardioembolia, y en su caso, la de causa rara. Constituye la situación diagnóstica menos deseable en la práctica clínica.

Características de la neuroimagen (7, 8)

El estudio con tomografía computerizada (TC) o con resonancia magnética (RM) cerebral puede objetivar las siguientes anomalías en la isquemia cerebral focal:

- Infarto cerebral: generalmente se aprecia una imagen hipodensa en la TC. La RM cerebral por difusión permite visualizar la isquemia cerebral en su fase inicial.



- ❑ Infarto cerebral hemorrágico: en el área del infarto se observa que existe contenido hemático. Es más habitual en el infarto cardioembólico, debido a la lisis del émbolo, y en la trombosis venosa cerebral; en el infarto trombótico es menos frecuente, aunque puede estar ocasionado por el aporte sanguíneo al área necrótica procedente de la circulación anastomótica.
- ❑ Infarto cerebral silente (19, 20): clínicamente se manifiesta en los pacientes asintomáticos y sin historia conocida de ictus que tienen lesiones isquémicas en la TC craneal o en la RM cerebral. Asimismo, una cuarta parte de las personas con ictus isquémico sintomático presentan isquemia cerebral silente en la TC, doblándose este porcentaje cuando se emplea la RM. Su existencia refleja enfermedad vascular más avanzada y mayor riesgo de recurrencia.
- ❑ Leucoaraiosis (LA) (21): significa rarefacción de la sustancia blanca del cerebro. Se aprecia una hipodensidad en la TC craneal y una hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T2 de la RM craneal. La valoración se realiza mejor mediante RM, en función de grados que varían según la concepción que tienen las diversas clasificaciones. Es importante establecer una clasificación basándose en la localización de las lesiones, en dos grupos principales: lesiones periventriculares y lesiones subcorticales (incluyendo las propiamente subcorticales y las de sustancia blanca profunda no periventricular). Es probable que los cambios en la sustancia blanca profunda (LA subcortical) tengan una etiología isquémica. La LA periventricular incluye lesiones dependientes de la edad, con una histología y es posible que también una etiología diferentes; el mecanismo subyacente puede ser la entrada de líquido cefalorraquídeo por un fracaso del epéndimo. La LA puede ser un precursor de afectación cognitiva e interactuar con otros procesos, como la enfermedad de Alzheimer o la isquemia cerebral. El patrón de afectación cognitiva asociado a la LA es compatible con una disfunción subcortical y de predominio frontal.
- ❑ Penumbra isquémica (21): el patrón de neuroimagen que objetiva la presencia de una lesión isquémica en la RM por difusión rodeada de un área mayor de hipoperfusión (al menos >20%) se conoce como *mismatch* perfusión-difusión e indica isquemia, pero también tejido cerebral potencialmente recuperable. Estudios preliminares sugieren que los pacientes con *mismatch* serían los ideales para recibir terapia trombolítica, puesto que es posible recuperar su tejido cerebral tras la reperfusión arterial.

Topografía vascular (1, 2)

El estudio de la topografía vascular puede revelar varias situaciones:

- Infarto de territorio carotídeo: infarto cerebral de origen arterial, situado en el territorio vascular carotídeo o anterior.
- Infarto de territorio vertebrobasilar: infarto de origen arterial, situado en el territorio vascular vertebrobasilar o posterior.
- Infarto de territorio frontera, de zona limítrofe o de último prado (22): la lesión isquémica se sitúa en la zona frontera entre dos arterias principales, como la arteria cerebral anterior y la cerebral media o la arteria cerebral media y la cerebral posterior o entre el territorio superficial y profundo de una misma arteria. Suelen ser debidos a un mecanismo hemodinámico por un descenso de la perfusión sanguínea por bajo gasto cardiaco o hipotensión arterial.
- Infarto por trombosis venosa cerebral: el infarto cerebral está ocasionado y se sitúa en el territorio venoso cerebral.
- Enfermedad cerebrovascular de vaso arterial grande: afectación de las arterias carótida o vertebrobasilar y sus ramas principales.
- Enfermedad cerebrovascular de vaso arterial pequeño: afectación de las arterias lenticuloestriadas, talamogeniculadas, talamoperforantes o paramedianas pontinas.

Topografía parenquimatosa

Una aproximación topográfica parenquimatosa cerebral de utilidad es la clasificación de la Oxfordshire Community Stroke (Tabla 2) propuesta en 1991 por Bamford y cols. (17).

Mecanismo de producción (2, 7, 8, 16, 17)

- Infarto cerebral trombótico: cuando es secundario a la estenosis u oclusión de una arteria intracraneal o extracraneal de los troncos supraaórticos, y se produce por la alteración aterosclerótica de la pared de la arteria.



TABLA 2. Clasificación de la Oxfordshire Community Stroke (J. Bamford y cols., 1991).

- A.** Infarto total de la circulación anterior o TACI (*total anterior circulation infarction*). Cuando el déficit neurológico cumple los tres criterios siguientes:
1. Disfunción cerebral superior o cortical (afasia, discalculia o alteraciones visoespaciales)
 2. Déficit motor y/o sensitivo en al menos dos de las tres áreas siguientes: cara, extremidades superiores e inferiores
 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 (afasia, discalculia o alteraciones visoespaciales)
 2. Dos de los tres criterios de TACI
 3. Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como LACI (déficit limitado a una sola extremidad)
- C.** Infarto lacunar o LACI (*lacunar infarction*). Cuando no existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se cumple uno de los siguientes criterios:
1. Síndrome motor puro que afecta al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores)
 2. Síndrome sensitivo puro que afecta a dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores)
 3. Síndrome sensitivo motor puro que afecta al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores)
 4. Hemiparesia-ataxia ipsilateral
 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 ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral
 2. Déficit motor y/o sensitivo bilateral
 3. Enfermedad oculomotora
 4. Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales (hemiparesia-ataxia)
 5. Hemianopsia homónima aislada

- ❑ Infarto cerebral embólico: cuando la oclusión de una arteria, habitualmente intracraneal, está producida por un émbolo originado en otro punto del sistema vascular. El émbolo puede ser: a) arterial (embolia arteria-arteria), de una arteria intracraneal, de un tronco arterial supraaórtico o del cayado aórtico; b) cardiaco (émbolo corazón-arteria); c) pulmonar; y d) de la circulación sistémica, si existe un defecto del tabique auricular (embolia paradójica). Los émbolos pueden ser ateromatosos, plaquetarios, fibrinosos, de colesterol, de elementos sépticos o microbianos, de aire, de grasa, de material cartilaginoso y de células tumorales.
- ❑ Infarto cerebral hemodinámico: está ocasionado por un bajo gasto cardiaco o por hipotensión arterial, o bien durante una inversión de la dirección del flujo sanguíneo por fenómeno de robo.

Síndromes lacunares (2, 11, 23-26)

Suelen estar causados por infartos lacunares y excepcionalmente por otros subtipos de ictus, sobre todo pequeños hematomas cerebrales. Clínicamente presentan en común una serie de características neurológicas (ausencia de déficit visual y oculomotor, buen nivel de conciencia y ausencia de convulsiones), neuropsicológicas (ausencia de afasia, apraxia, agnosia, negligencia, trastornos dismnésicos y deterioro de funciones superiores) y clínicas generales (ausencia de vómitos y síntomas vegetativos).

Síndromes lacunares típicos

Los síndromes lacunares habituales, clásicos o típicos son el síndrome motor puro, el síndrome sensitivo puro, la hemiparesia atáxica, la disartria-mano torpe y el síndrome sensitivo motriz.

Síndrome motor puro. Es el síndrome lacunar de más frecuente presentación, con topografía lesional habitual en el brazo posterior de la cápsula interna o en la base protuberancial. Consiste en la paresia o parálisis de un hemicuerpo, por lo general completa (faciobraquiocrural), aunque a veces puede ser incompleta (faciobraquial o braquiocrural), proporcionada o no, en ausencia de déficit sensitivo o visual, trastorno de conciencia y alteración de las funciones superiores. De forma excepcional se han descrito pacientes con parálisis facial central aislada,



por infartos lacunares localizados en la rodilla de la cápsula interna y pacientes con paresia crural aislada por infartos lacunares localizados en el extremo posterior de la cápsula interna.

Síndrome sensitivo puro. Consiste en un trastorno sensitivo deficitario (hipo-estesia) y/o irritativo (parestesias); global (afectando la sensibilidad superficial y la profunda) o parcial (afecta sólo una de ellas). Generalmente presenta una distribución faciobraquiocrural, siendo menos frecuente la forma queirooral (con afectación peribucal y de la mano homolateral) o queiroropodal (con afectación peribucal y de la mano y el pie homolaterales). La topografía lesional habitual se sitúa en el núcleo ventroposterolateral talámico.

Hemiparesia atáxica. Se debe a una lesión de la vía corticopontocerebelosa, dentatorubrotalamocortical o de la vía propioceptiva somestésica, con topografía habitual en la base pontina o en el brazo posterior capsular. Consiste en la aparición simultánea de un síndrome piramidal generalmente de predominio crural, asociado a un síndrome atáxico homolateral; la dismetría braquiocrural no viene justificada por el grado de paresia. En casos aislados, un débil o transitorio déficit sensitivo puede acompañar a los síntomas motores que presentan estos pacientes.

Disartria-mano torpe. Constituye un cuadro clínico donde predomina una disartria moderada o grave, con paresia facial central, hiperreflexia homolateral junto con signo de Babinski y lentitud y torpeza motora en la mano, que se manifiesta en la ejecución de tareas manuales que requieren habilidad (por ejemplo, la escritura), sin objetivarse un déficit motor importante asociado. Algunos autores lo consideran una variante de la hemiparesia atáxica. La topografía lesional habitual se localiza en el brazo anterior de la cápsula interna o en la protuberancia.

Síndrome sensitivo motriz. Es el síndrome lacunar que más habitualmente está ocasionado por etiologías diferentes a los infartos lacunares (infartos extensos, pequeñas hemorragias cerebrales o incluso procesos expansivos). Consiste en la presencia de un síndrome piramidal completo (faciobraquiocrural) o incompleto, proporcionado o no, asociado a un déficit sensitivo global o parcial del mismo hemicuerpo.

Síndromes lacunares atípicos

Recientemente se han descrito otros cuadros clínicos, con las mismas características patológicas de los infartos lacunares, pero que con mayor frecuencia se deben a infartos de mayor tamaño. Éstos son los infartos lacunares atípicos. Se suele presentar: 1) semiología extrapiramidal (hemicorea-hemibalismo; hemidistonía); 2) deterioro de las funciones superiores (síndrome del infarto talámico paramediano bilateral); 3) trastornos del lenguaje (hemiparesia motora pura con afasia atípica y transitoria); 4) síndromes neurológicos clásicos y síndromes alternos del tronco cerebral, que se suelen conocer con epónimos del primer autor que los describió (síndrome cerebelopiramidal de Marie-Foix, ataxia crural pura de Garcin y Lapresle, síndrome de la encrucijada hipotalámica de Guillain-Barré y Alajouanine) y 5) formas parciales de síndromes lacunares clásicos (hemiataxia aislada y disartria aislada), entre otros.

Síndrome pseudobulbar

Los infartos lacunares pueden ocasionar un síndrome pseudobulbar (27-29), que viene definido por la tríada de Thurel: trastorno de la voz (disartria), trastorno de la deglución (disfagia, principalmente a líquidos) y trastorno de la mímica (risa o llanto espasmódico). Asimismo, es frecuente la braquibasias (o marcha a pequeños pasos), la astasia-abasia (o apraxia de la marcha) y la micción imperiosa e involuntaria. Puede existir asociado un deterioro de las funciones superiores. La clínica del síndrome pseudobulbar se debe a la presentación sucesiva y bilateral de infartos lacunares, separados por un intervalo de más o menos tiempo.

Existen tres formas anatomoclínicas de síndrome pseudobulbar: 1) la forma corticosubcortical de Foix-Chavany-Marie o síndrome biopercular; 2) la forma pontocerebelosa (muy rara), y 3) la forma estriatal o central, la más frecuente. Esta última suele deberse a infartos lacunares múltiples y diseminados (correspondientes al estado lacunar de Pierre Marie).

Isquemia cerebral global (2, 30, 31)

Está originada 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 grave 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 arterias específicas, sino que compromete a los hemisferios cerebrales de forma difusa, con o sin lesión asociada del tronco encefálico y el cerebelo.

Son diversas las causas de isquemia cerebral global: disminución del gasto cardíaco (paro cardíaco, arritmias, etc) o de las resistencias periféricas (shock sistémico), cirugía cardiovascular o hipotensión durante la anestesia por cirugía general. Clínicamente puede dar lugar a síndromes cerebrales focales, secundarias a infartos en los territorios fronterizos o en zonas de unión de las tres grandes arterias intracraneales (cerebrales anterior, media y posterior). En casos más prolongados de hipotensión grave, la afectación cerebral no se limita a las zonas fronterizas, sino que abarca áreas más extensas del encéfalo, pudiendo llegar a ocasionar necrosis laminar amplia del manto cortical, la cual conduce al paciente a un estado vegetativo persistente. En las personas con anoxia más profunda se produce una necrosis del córtex y el tronco encefálico, lo que origina la muerte cerebral.

Ictus hemorrágico

Entre las enfermedades cerebrovasculares, el grupo patológico de las hemorragias supone en torno al 20% de los casos incidentes de ictus (32), excluyendo las derivadas del trauma craneoencefálico, por lo cual en adelante nos referiremos a las hemorragias intracraneales espontáneas (no traumáticas).

Conceptualmente, se trata de una extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal, secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo, arterial o venoso, por diversos mecanismos.

Los términos hemorragia y hematoma se utilizan indistintamente, implicando ambos la salida de la sangre al espacio extravascular, dentro del parénquima cerebral. Sin embargo, con el primer término se suele hacer referencia a la acumulación poco circunscrita de sangre infiltrando difusamente el tejido nervioso, con tendencia a abrirse al espacio ventricular o subaracnoideo; y con el segundo término se designa el sangrado que produce efecto de masa, más delimitado y de localización por lo general lobular y subcortical (33). No obstante, es grande la variabilidad en cuanto a localización, forma, tamaño, disposición y compli-

caciones. En la Figura 2 se propone una clasificación nosológica útil que contempla la localización topográfica y la extensión (8).

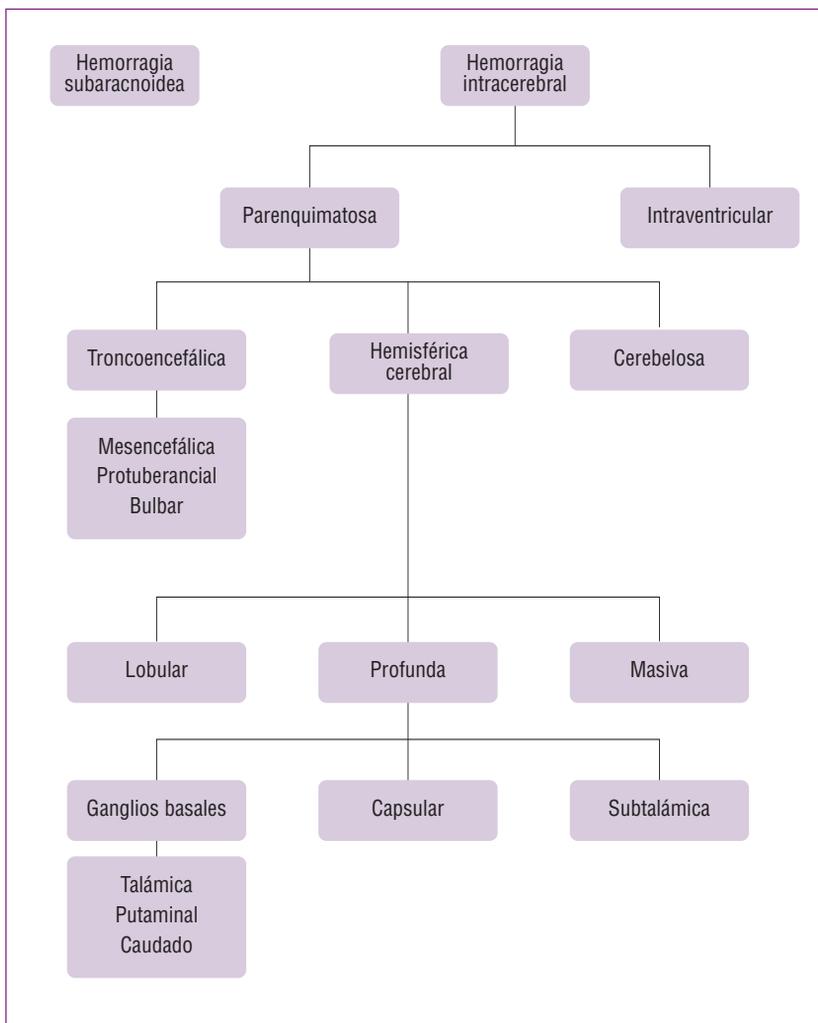


FIGURA 2. Tipos de ictus hemorrágicos.



Hemorragia intracerebral

La etiología más frecuente es la hipertensión arterial (34). Las otras causas, exceptuando la angiopatía amiloide (propia de ancianos y probablemente la más frecuente después de la hipertensión), son similares en los niños y los adultos jóvenes respecto a las de los ancianos. Pueden resumirse en malformaciones vasculares (aneurismáticas, malformaciones arteriovenosas), uso de fármacos (anticoagulantes, estimulantes adrenérgicos) o tóxicos (alcohol, cocaína, venenos), enfermedades hematológicas (discrasias sanguíneas, coagulopatías), vasculopatías cerebrales, tumores primarios o metastásicos y otras causas (35).

Clínicamente suele instaurarse de modo agudo, con cefalea, focalidad neurológica, posible meningismo y frecuente alteración del nivel de conciencia. Sin embargo, la correlación de estos síntomas con el diagnóstico por neuroimagen es escasa (36), lo cual justifica su indicación. La sensibilidad de la TC craneal es cercana al 100% en la detección de hemorragias durante las primeras horas de evolución, incluso las de pocos milímetros, y además nos permitirá realizar el diagnóstico topográfico.

Hemorragia o hematoma profundo

Subcortical, sobre todo en los ganglios basales y el tálamo. El 50% de estas hemorragias se abren al sistema ventricular. Su principal factor de riesgo es la hipertensión arterial. Clínicamente se relaciona con trastornos del lenguaje (hemisferio dominante) o síndrome parietal (hemisferio no dominante), junto con disfunción de las vías largas, pudiendo producirse también una alteración en el campo visual. Dependiendo del volumen y de las complicaciones inmediatas (herniación, apertura al sistema ventricular, hidrocefalia aguda), se asociará trastorno del nivel de conciencia o coma.

Hemorragia o hematoma lobular

Cortical o subcortical, en cualquier parte de los hemisferios, aunque de cierto predominio en las regiones temporoparietales. De etiología más variada que las hemorragias profundas, cabe considerar las malformaciones vasculares, los tumores, las discrasias sanguíneas y la yatrogenia por anticoagulantes como las causas más frecuentes. Entre los ancianos no hipertensos, sobre todo en aquellos con deterioro cognitivo previo, la angiopatía amiloide puede ser el origen más

probable y motivo de hemorragia recurrente, con un patrón radiológico característico (37, 38). El espectro clínico es variado y de difícil sistematización. Las crisis convulsivas al inicio del cuadro se presentan con mayor frecuencia (unas tres veces más) que con otras localizaciones (39, 40), y cuando el tamaño supera los 4 cm la evolución al coma y el mal pronóstico son la norma (41).

Hemorragia o hematoma cerebeloso

La presentación clínica usual es la cefalea súbita occipital o frontal, síndrome vestibular agudo y ataxia. Existirán diversos hallazgos exploratorios según el volumen (más de 3 cm indica un curso rápidamente progresivo y fatal), la localización, la extensión o la compresión del troncoencéfalo y la obstrucción del cuarto ventrículo. Por tanto, es muy común la asociación de síndrome cerebeloso, afectación de vías largas y de nervios craneales, inestabilidad cardiovascular y disminución del nivel de conciencia. La etiología hipertensiva vuelve a ser la más frecuente (hematoma del dentado).

Hemorragia o hematoma del tronco cerebral

La protuberancia es el asiento más común de las hemorragias del tronco, y el bulbo la topografía que se da más raramente. Suelen ser de extrema gravedad, excepto las lesiones puntiformes o de pequeño tamaño, que ocasionarán un síndrome alterno, con variable participación vestibular, de pares bajos, oculomotor y pupilar, o en casos excepcionales la clínica será compatible con la de un síndrome lacunar.

Hemorragia intraventricular

Se considera secundaria si se debe a la irrupción de una hemorragia procedente del parénquima cerebral, casi siempre por hematomas hipertensivos de los ganglios de la base o del tálamo. Hablamos de hemorragia intraventricular primaria cuando, mediante las técnicas de neuroimagen, la sangre se muestra confinada en el interior de las paredes ventriculares, sin evidencia de lesión parenquimatosa periventricular que la pudiera originar. Es un tipo de hemorragia rara en los adultos, y suele deberse a la rotura de una pequeña malformación arteriovenosa (42) o a la hipertensión arterial (43). La presentación más habitual es clínicamente indistinguible de una hemorragia subaracnoidea.



Hemorragia subaracnoidea

La hemorragia subaracnoidea (HSA) primaria se debe a la extravasación de sangre primaria y directamente en el espacio subaracnoideo. Esto la diferencia de la HSA secundaria, en la cual el sangrado procede de otra localización, como el parénquima cerebral o el sistema ventricular. Aquí nos referiremos a la HSA primaria.

La causa más frecuente (85%) es la rotura de un aneurisma, seguida de la HSA perimesencefálica no aneurismática, de excelente pronóstico (el 10% de los casos), y finalmente una miscelánea de otras etiologías raras (vasculopatías, tumores, etc.) (44).

Aunque la presentación clásica de cefalea brusca e intensa, meningismo y presencia de signos neurológicos focales es bastante recurrente, no es la única, y entre un 25% y un 50% de los casos inicialmente tienen un diagnóstico diferente, incluyendo diversas enfermedades médicas (45). Por tanto, el grado de sospecha deberá ser elevado ante la presencia de una cefalea atípica (la peor que han tenido, muy intensa o distinta de las habituales, según refieren los pacientes), sobre todo si lleva asociado alguno de los siguientes signos y síntomas: pérdida de conciencia, diplopia, crisis comiciales o signos neurológicos focales. La existencia de una hemorragia retiniana o subhialoidea en este contexto confirma la probabilidad diagnóstica.

La TC craneal es la prueba más habitual, indicada de urgencia; tiene una sensibilidad del 98% cuando se realiza en las primeras 12 horas de evolución, del 93% en las 24 horas y del 50% si se realiza a la semana del episodio (46). Se observa la presencia de sangre, hiperdensa, en el espacio subaracnoideo, en la convexidad o en las cisternas de la base, y permitirá detectar ciertas complicaciones (edema cerebral, hidrocefalia, infarto cerebral).

Si el TC craneal resulta negativo, equívoco o técnicamente inadecuado, el diagnóstico deberá confirmarse mediante punción lumbar. La existencia de líquido cefalorraquídeo hemorrágico es un indicador diagnóstico. En caso de duda habrá que centrifugar el líquido cefalorraquídeo y se buscarán signos de hemorragia subaguda, como la xantocromía y la detección de oxihemoglobina o bilirrubina.

El diagnóstico etiológico definitivo suele aportarlo el estudio angiográfico de cuatro troncos y selectivo intracraneal, imprescindible para el planteamiento terapéutico definitivo.

El paciente con HSA suele ser más joven que el paciente con otros subtipos de ictus (<60 años). Este tipo de hemorragia se ha relacionado con ciertos factores epidemiológicos, como el tabaquismo, la hipertensión arterial, el consumo de alcohol, la historia personal o familiar de HSA, la enfermedad poliquística renal, ciertas conectivopatías hereditarias (síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, pseudo-xantoma elástico, displasia fibromuscular), la anemia de células falciformes y el déficit de alfa1-antitripsina, entre otros.

El pronóstico funcional y vital dependerá en gran medida de la situación clínica al inicio de la enfermedad, así como de las complicaciones de la hemorragia, tanto médicas como neurológicas (resangrado, vasoespasmo, hidrocefalia) y de su etiología. La HSA que se confina a las cisternas peritruncas o perimesencefálica, de etiología no aneurismática, tiene un pronóstico favorable.

Perfil evolutivo del ictus (2, 7, 8, 16)

- ❑ Ictus progresivo o en evolución: cuando las manifestaciones clínicas iniciales evolucionan hacia el empeoramiento, ya sea por el incremento de la focalidad neurológica, por la adición de nuevos síntomas y signos neurológicos o por ambas circunstancias.
- ❑ Ictus con tendencia a la mejoría o con secuelas mínimas: cuando sigue un curso regresivo y a las tres semanas del inicio de los síntomas, la recuperación de la focalidad neurológica es igual o superior al 80% del total.
- ❑ Ictus estable: cuando el déficit neurológico inicial no se modifica. En los infartos referidos al territorio vascular carotídeo deben transcurrir un mínimo de 24 horas sin modificación del cuadro clínico para considerar que es estable; si se ha producido en el territorio vascular vertebrobasilar, tienen que haber pasado como mínimo 72 horas.

Demencia vascular (47, 48)

El concepto actual de demencia vascular incluye un conjunto bastante amplio y heterogéneo de enfermedades clinicopatológicas que producen un deterioro cognitivo como consecuencia de lesiones vasculares cerebrales. Estudios neuropatológicos han demostrado que es incorrecto el concepto simplista de considerar la demencia vascular como presente o ausente. Se detecta una enfermedad cere-



brovascular en uno de cada tres pacientes con demencia procedentes de estudios de cohorte poblacionales, pero sólo en el 10% de ellos se considera que esta afectación es la única causante de la demencia.

Los cuatro criterios más utilizados para el diagnóstico de demencia vascular son los siguientes: 1) criterios de “California”, 2) criterios NINDS-AIREN, 3) escala de Hachinski, y 4) criterios DSM-IV. Los criterios diagnósticos de demencia vascular tienen una sensibilidad limitada (sensibilidad media del 50%), pero una alta especificidad (especificidad media del 87%).

Encefalopatía hipertensiva (49-51)

Es un síndrome caracterizado por cifras tensionales elevadas asociadas a alteraciones neurológicas, como cefalea, náuseas y vómitos, trastornos visuales, crisis focales o generalizadas, síndrome confusional, focalidad neurológica y, en casos avanzados, estupor y coma. No existen unas cifras determinadas de presión arterial que nos permitan definir o excluir la presencia de encefalopatía hipertensiva, ya que puede manifestarse con cifras tan bajas como 150/100 mmHg y no existir con una presión arterial de 250/150 mmHg. Un dato clave para el diagnóstico de esta enfermedad es la presencia de retinopatía hipertensiva grado III o IV. A veces es difícil distinguir entre la encefalopatía hipertensiva y la presentación clínica de un ictus en un paciente hipertenso, requiriéndose estudios de neuroimagen y la resolución de los síntomas con la reducción de la presión arterial. Los estudios de neuroimagen, especialmente la RM, además de descartar la posibilidad de un ictus, suelen mostrar áreas hipodensas indicadoras de un edema parietooccipital y, en ocasiones, con afectación del cerebelo y el tronco cerebral, siendo la encefalopatía hipertensiva una de las etiologías del síndrome de la encefalopatía posterior reversible (52).

La causa de la encefalopatía hipertensiva es un edema cerebral causado por vasodilatación cerebral en relación a la pérdida de autorregulación del flujo cerebral. En los adultos la enfermedad suele estar motivada por eclampsia, feocromocitoma, hipertensión renovascular, síndrome hemolítico urémico, administración de ciclosporina y consumo de cocaína, amfetamina y fármacos simpaticomiméticos.

El objetivo del tratamiento es una reducción rápida y controlada de la presión arterial, evitando descensos excesivos de ésta que puedan causar infartos cerebrales en territorios frontera.

Bibliografía

1. Arboix A, Alvarez-Sabín J, Soler L en nombre del Comité de Redacción ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. *Neurología* 1998; 13 (supl 3): 3-10.
2. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Alvarez-Sabín J en nombre del Comité de Redacción ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Tipus etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología* 2002; 17 (supl 3): 3-12.
3. Alvarez Sabín J. Etiopatogenia de la isquemia cerebral focal. En: Castillo J, Martínez-Vila E (eds.). *Trombosis, fármacos antitrombóticos y enfermedad cerebrovascular*. Barcelona 1995; 381-409.
4. 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.
5. Hankey GH, Warlow CP. *Transient ischaemic attacks of the brain and eye. Mayor Problems in Neurology: vol 27*. London: WB Saunders; 1994;pgs 1-9.
6. Easton JD, Albers GW, Caplan LR, Saver JL, Sherman DG for the TIA Working Group. Reconsideration of TIA terminology and definitions. *Neurology* 2004; 62: 29-34.
7. Díez Tejedor E, del Brutto O, Alvarez-Sabín E, Muñoz M, Abiusi G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. *Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. Rev Neurol* 2001; 33; 455-464.
8. E Díez Tejedor, R Soler. Concepto y clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. En *Manual de enfermedades vasculares cerebrales (2ª edición)*. Castillo J, Alvarez-Sabín J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guiú J (eds). Prous Science. Barcelona 1999
9. Martí-Vilalta JL, Arboix A. The Barcelona Stroke Registry. *Eur Neurol* 1999; 41: 135-142.
10. Adams HP Jr, Brott ThG, Crowell RM, Furlan AJ, Gómez CR, Grotta J et al. 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* 1994; 25: 1901-1914.
11. Arboix A, Martí-Vilalta JL, García JH. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. *Stroke* 1990; 21: 842-847.
12. Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, Brey RL et al. Etiology of stroke. *Stroke* 1997; 28: 1501-1506.

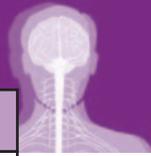


13. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke. A randomized trial. *Stroke* 1983; 14: 668-676.
14. Arboix A, Vericat MC, Pujades R, Massons J, García-Eroles L, Oliveres M. Cardioembolic infarction in the Sagrat Cor-Alianza Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 407-412.
15. 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.
16. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML et al. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Special Report From The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Stroke* 1990; 21: 637-680.
17. Pérez A. Ictus de causa desconocida: epidemiología. *Neurología* 2000;15 (Suppl 3):5-7
18. Espigares A. Ictus de causa desconocida. Concepto y criterios diagnósticos. *Neurología* 2000;15 (Suppl 3):2-4
19. EAFT Study Group. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. *Neurology* 1996; 46: 159-165.
20. Chodosh EH, Foulkes MA, Kase CS, Wolf PA, Mohr JP, Hier DB, Price TR, Furtado JG. Silent stroke in the NINCDS Stroke Data Bank. *Neurology* 1988; 38: 1674-1679.
21. Easton D. Cognitive correlates of leukoaraiosis. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 129-137.
22. 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.
23. Castillo V, Bogousslavsky J. Early classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7 (suppl 3): 5-11.
24. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871-876.
25. Mohr JP. Lacunes. *Stroke* 1982; 13: 3-11.
26. Arboix A, Bell Y, García-Eroles L, Massons J, Comes E, Balcells M, Targa C. Clinical study of 35 patients with dysarthria-clumsy hand syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 231-234.
27. Thurel R. Les pseudobulbaires. Etude clinique et anatomo-pathologique. Thèse 1929. Faculté de médecine de Paris.
28. Besson G, Bogousslavsky J, Regli F, Maeder P. Acute pseudobulbar or suprabulbar palsy. *Arch Neurol* 1991; 48: 501-507.

29. Martí-Vilalta JL. Concepto y clasificación de las enfermedades vasculares cerebrales. En: Castillo Sánchez J, Alvarez Sabín J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matias-Guiu J (eds.). *Enfermedades vasculares cerebrales*. JR Prous editores. Barcelona 1995; 26-32.
30. Alvarez Sabín J. Encefalopatía hipóxico-isquémica. En: Codina Puiggros A (ed.). *Tratado de Neurología*. Madrid. Editorial Libro del Año 1994; 494-495.
31. Matías-Guiu J, Martínez-Vila E, Martí-Vilalta JL. Isquemia cerebral global. Grupo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la sociedad española de neurología. Prous JR (ed). Barcelona 1992, pág. 1-93.
32. Terént A. Stroke morbidity. En: Wishnant JP, ed. *Stroke: Populations, Cohorts, and Clinical Trials*. Oxford: Butterworth-Heinemann;1993.p.37-58
33. Tuñón T, Gállego J. Neuropatología de la hemorragia cerebral. En: Castillo J, Alvarez Sabin J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guiu J, editores. *Manual de enfermedades cerebrovasculares*, 2ª edición. Barcelona: Prous Science, 1999;p.187-197
34. Calandre L, Arnal C, Ortega JF, Bermejo F, Felgeroso B, del Ser T, et al. Risk factors for spontaneous cerebral hematomas. Case-control study. *Stroke* 1986;17:1126-8
35. Kase CS, Mohr JP, Caplan LR. Intracerebral hemorrhage. En: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editores. *Stroke*. Nueva York: Churchill-Livingstone, 1992.p. 561-616.
36. Ebrahim S, Harwood R. Diagnosis. En: Ebrahim S, Harwood R, editores. *Stroke. Epidemiology, evidence, and clinical practice*. 2ª edición. Oxford: Oxford University Press, 1999;p.59-80
37. Miller JH, Wardlaw JM, Lammie GA. Intracerebral haemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: CT features with pathological correlation. *Clin Radiol* 1999;54:422-9
38. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology* 2000 Mar;20(1):8-22
39. Massaro AR, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Price TR, et al. Clinical discriminators of lobular and deep hemorrhages: the Stroke Data Bank. *Neurology* 1991;41:1881-5
40. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1590-4
41. Weisberg LA. Subcortical lobular intracerebral hemorrhage: Clinical-computed tomographic correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985;48:1078-1084



42. Darby DG, Donnan GA, Saling MA, Walsh KW, Bladin PF. Primary intraventricular hemorrhage: clinical and neuropsychological findings in a prospective stroke series. *Neurology* 1988;38:68-75
43. Marti-Fabregas J, Marti-Vilalta JL. Primary ventricular hemorrhage. *Rev Neurol* 2000;31:187-91
44. Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001;124:249-278
45. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:29-36
46. Morgenstern LB, Luna-Gonzales H, Huber JC Jr, Wong SS, Uthman MO, et al. Worst headache and subarachnoid hemorrhage: prospective, modern computed tomography and spinal fluid analysis. *Ann Emerg Med* 1998;32(3 Pt 1):297-304
47. Del Ser T. Demencia vascular. En: Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias, editor. *Guías en Demencias. Revisión 2002*. Barcelona: Masson, SA; 2003: 151-160
48. Knopman DS, MD, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001;56:1143-1153
49. Weinberger MH. Hypertensive encephalopathy. En: Noseworthy JH (editor). *Neurological therapeutics: Principles and Practice*. London: Martin-Dunitz, 2003:592-595
50. Heaton EB, Brust JC, Feinfeld DA, Thomson GE. Hypertensive encephalopathy and the neurological manifestations of malignant hypertension. *Neurology* 1982;32:127-132.
51. Lopez-Garcia F, Amorós-Martinez F, Sempere AP. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. *Rev Neurol* 2004;38:261-266.
52. Caminero A. Síndrome de encefalopatía posterior reversible. *Neurología* 2005; 20: 327-331.



CAPÍTULO 2

GUÍA PARA LA UTILIZACIÓN DE MÉTODOS Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN EL ICTUS

J. Álvarez Sabín, A. Rovira Cañellas, C. Molina, J. Serena y J. M. Moltó; por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

Introducción

Ante un paciente con un cuadro clínico sugestivo de un ictus, el proceso debe ir dirigido en primer lugar a confirmar el diagnóstico de ictus y descartar otras entidades clínicas que se le puedan asemejar; determinar el tipo de ictus (isquémico o hemorrágico), establecer la topografía y extensión de la lesión encefálica, conocer la situación del sistema vascular, y saber cuál es su etiología y patogenia. Este proceso se debe completar en el menor tiempo posible y nos debe permitir indicar el tratamiento correcto al paciente y dar un pronóstico evolutivo a corto y largo plazo (1).

El proceso diagnóstico en pacientes con sospecha de ictus incluye los siguientes apartados:

- Historia clínica
- Exploración neurológica y general
- Exploraciones paraclínicas

En la historia clínica se debe prestar una especial atención a los antecedentes vasculares, tanto familiares como personales, y la detección de otros factores de riesgo vascular. Se realizará una exploración neurológica completa de todas las funciones encefálicas y una exploración física de los diferentes territorios vasculares del organismo. Esta última incluirá examen oftalmoscópico, inspección, palpación y auscultación de las arterias accesibles, medición de la presión arterial en ambas extremidades superiores e índice tobillo/brazo. Las exploraciones paraclínicas útiles para el estudio de pacientes con ictus se pueden agrupar en tres apartados: la evaluación sistémica, que incluye la evaluación de los datos analíticos y la radiografía de tórax; la neuroimagen, que nos permite estudiar el parénquima encefálico y los vasos que lo irrigan, y la evaluación cardiaca.

Evaluación sistémica

Evaluación de los datos analíticos: exámenes de laboratorio

En la fase aguda del ictus se realizarán, lo antes posible, una serie de determinaciones analíticas encaminadas a identificar procesos que puedan asemejar o causar un ictus, así como aquellas que puedan influir en la elección del tratamiento de la fase aguda. Éstas incluyen glucemia, electrolitos, recuento y fórmula, hemograma, plaquetas, tiempo protrombina, TTP, estudios de función renal y hepática, así como, según los datos de la historia clínica, investigación de tóxicos, alcoholemia y test del embarazo. La gasometría arterial se realizará sólo si se sospecha hipoxia.

A continuación se describen las determinaciones analíticas que pueden estar indicadas en los pacientes con ictus.

Pruebas hematológicas

Deben incluir las siguientes determinaciones: hemograma completo, VSG, plaquetas, tiempo de protrombina, TTP, fibrinógeno y homocisteína plasmática.

Debido a la falta de datos definitivos que apoyen la asociación entre la mayoría de las coagulopatías y el ictus isquémico en poblaciones no seleccionadas, los estudios hematológicos no específicos se reservarán sólo para casos particulares en los que se sospeche un estado trombofílico (Tabla 1) (2).

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 Leyden), mutación gen de la protrombina, Acs anticardiolipina (ACL), anticoagulante lúpico (AL) (APTT alargado), glucoproteína b2 (b2 GPI). Si los parámetros anteriores son normales, se completará el estudio con el análisis de: cofactor II heparina, plasminógeno, sistema fibrinolítico (t-PA, PAI).

Estas determinaciones se harán cuando el paciente ya no se encuentre en un estado trombótico activo y los factores de coagulación y fibrinolíticos se hayan estabilizado, lo cual ocurre normalmente a partir de las 6-8 semanas tras el episodio trombótico. Es importante tener presente una serie de consideraciones en la realización de estas pruebas analíticas:



TABLA 1. Indicaciones del estudio de trombofilia.

1. Menores de 50 años sin una causa manifiesta de la enfermedad tromboembólica.
2. Trombosis venosa previa, especialmente en localizaciones inusuales (venas hepática, mesentérica y axilar).
3. Historia familiar de trombosis.
4. Infartos cerebrales múltiples sin causa conocida.
5. Alteraciones en la analítica habitual.
6. Necrosis cutánea inducida por warfarina (déficit de proteína C o S).
7. Resistencia a la heparina (déficit de AT-III).
8. Sospecha de síndrome antifosfolípido (trombocitopenia idiopática, abortos múltiples, lívedo reticularis, endocarditis aséptica con embolia).

- Realizarlas al menos dos meses después de un estado trombótico activo.
- El paciente no debe estar tomando tratamiento anticoagulante oral desde al menos dos semanas antes.
- Si los resultados son patológicos, se repetirán las determinaciones semanas o meses después para su confirmación. También se repetirá el estudio de ACL, LA y b2 GPI si la determinación inicial ha sido normal pero persiste la sospecha de síndrome antifosfolípido o lupus eritematoso sistémico.
- Considerar la realización del estudio a los otros miembros de la familia.

En algunos casos está indicada la práctica de otros estudios hematológicos, dependiendo de la sospecha diagnóstica: inmunoelectroforesis, electroforesis Hb (especialmente en personas de raza negra) y morfología en sangre periférica.

Pruebas bioquímicas

Se deben realizar sistemáticamente los siguientes análisis bioquímicos:

- Función renal: urea, creatinina, ionograma, osmolaridad.

- Calcemia y fosforemia.
- Función hepática: AST, ALT, fosfatasa alcalinas, G-GT.
- Creatinina.
- Glucemia y hemoglobina glucosilada.
- Perfil lipídico: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, lipoproteína A.
- Ácido úrico.
- Proteína C reactiva.
- Proteinograma.

En los casos indicados también se determinarán los niveles de vitamina B₁₂, ácido fólico y homocisteinemia.

Estudios endocrinológicos

Según la sospecha diagnóstica (fibrilación auricular, feocromocitoma, etc.) se incluirán en el estudio analítico algunas determinaciones endocrinológicas, como el estudio de las hormonas tiroideas, catecolaminas y sus metabolitos, o la determinación de ácido láctico basal en pacientes menores de 50 años.

Estudios inmunológicos y serológicos

Están indicados fundamentalmente en casos de sospecha de arteritis o vasculitis.

Estudios histológicos

Su práctica está indicada en caso de sospecha de arteritis/vasculitis, enfermedad metabólica o hereditaria, y algunas enfermedades hematológicas.

- Biopsia de piel: enfermedad de Fabry, CADASIL, síndrome de Sneddon (biopsia de vasos digitales).
- Biopsia de músculo y nervio: vasculitis sistémica, citopatía mitocondrial.



- Biopsia leptomenígea y parenquimatosa: vasculitis primaria del SNC o enfermedades neoplásicas de estirpe linfocítica, como la angioendoteliosis maligna.
- Biopsia de la arteria temporal: sospecha de arteritis de células gigantes.
- Biopsia de la médula ósea: enfermedades hematológicas.

Estudio genético

Está indicado en casos de historia familiar muy sugerente, como por ejemplo: cavernomatosis familiar, CADASIL, polimorfismos del factor de Von Willebrand, etc. Los estudios genéticos que se realizan con más frecuencia en la actualidad son:

- Mutación noct cromosoma 19p13, sospecha de CADASIL.
- Análisis de polimorfismos del Fc V.
- Análisis de polimorfismos de la protrombina.

Líquido cefalorraquídeo

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido mediante punción lumbar tiene en el ictus dos indicaciones fundamentales: la sospecha de arteritis o vasculitis, infecciosa o no, y la sospecha de una hemorragia subaracnoidea en pacientes con TC craneal normal. En esta última indicación es aconsejable dejar pasar doce horas desde el inicio de la clínica.

La presencia de hipertensión intracraneal o alteraciones de la hemostasia contraindica la punción lumbar. En pacientes que estén recibiendo tratamiento anticoagulante con heparinas no fraccionadas, se interrumpirá su administración y se practicará la punción lumbar sólo tras comprobar que el TTP está normalizado (generalmente, seis horas después). Si se trata de heparinas de bajo peso molecular, se retirarán éstas al menos doce horas antes de la punción. Si el paciente está recibiendo dicumarínicos, también hay que suspender su administración y se practicará la punción lumbar sólo tras comprobar que el tiempo de protrombina se ha normalizado (generalmente, 48 horas después). Cualquier tratamiento anticoagulante puede reiniciarse una hora después de la punción.

Las determinaciones incluyen:

- Bioquímica: proteínas, glucosa, pigmento xantocrómico.
- Citología, para descartar infiltración meníngea.
- Serologías: sífilis, brucelosis, borreliosis, herpes, etc.
- Cultivos.

Radiografía de tórax

Es útil para la valoración de la silueta cardiaca, aportando indicios de la posible existencia de cardiopatías embolígenas (valvulopatías, miocardiopatía dilatada, etc.), y de la aorta torácica. También ofrece información sobre posibles complicaciones del ictus (neumonía aspirativa, edema pulmonar, etc.). Se realizará a todos los pacientes.

Neuroimagen

Exploración neurorradiológica

Del conjunto de pruebas diagnósticas que se deben realizar en la fase aguda de un ictus, destacan las neurorradiológicas, que son de vital importancia para excluir lesiones de origen no vascular y diferenciar los ictus isquémicos de los hemorrágicos. Es, por tanto, obligado obtener un estudio neurorradiológico en estos pacientes antes de decidir el tratamiento más adecuado en la fase aguda.

Tomografía computarizada craneal

Tomografía computarizada del ictus isquémico

Por su amplia disponibilidad, rapidez de ejecución y probada eficacia, la TC craneal simple sigue siendo en la mayoría de los hospitales el examen neurorradiológico de primera elección en todo paciente que presenta un déficit neurológico focal de instauración aguda. Esta exploración debe realizarse lo más rápidamente posible en todos los pacientes tras su ingreso en urgencias y siempre durante las primeras 24 horas, estrategia que ha demostrado la mejor relación coste-



efectividad (3). La TC debe hacerse de forma especialmente inmediata en pacientes con:

- Indicación de tratamiento trombolítico.
- Tratamiento anticoagulante o tendencia hemorrágica conocida.
- Nivel de conciencia deprimido, con progresión o fluctuación inexplicada de los síntomas.
- Papiledema, rigidez de nuca o fiebre.
- Indicación de anticoagulación precoz.
- Deterioro tras el tratamiento fibrinolítico.

La TC permite diferenciar con gran precisión un ictus isquémico de uno hemorrágico y descartar la presencia de lesiones intracraneales de origen no vascular causantes del cuadro ictal, como tumores o hematomas subdurales. Además, la TC craneal permite identificar infartos crónicos, cuyas características topográficas pueden ayudar a establecer el diagnóstico etiopatogénico del ictus actual, y evaluar la presencia y extensión de leucoaraiosis, hallazgo que se ha considerado un factor de riesgo de muerte vascular (4).

El desarrollo técnico experimentado en los últimos años por los equipos de TC ha facilitado el reconocimiento de *signos precoces de infarto cerebral*. Estos signos, que pueden identificarse durante las primeras seis horas en aproximadamente el 50% de los ictus isquémicos, tienen un origen controvertido (5). Clásicamente se han atribuido a la aparición temprana de edema citotóxico como consecuencia de la lesión isquémica, que induciría una disminución en la atenuación a los rayos X. Esta alteración es más evidente en aquellos tejidos cerebrales que tienen normalmente una densidad más alta, como la sustancia gris. Recientemente se ha sugerido que los signos precoces que muestra la TC se deberían, al menos en parte, a una disminución del volumen sanguíneo y, por tanto, a una hipoperfusión del tejido infartado que produce una hipodensidad de la sustancia gris (normalmente la más profunda) y, consecuentemente, una pérdida del contraste con la sustancia blanca (5). Los signos precoces de isquemia que pueden detectarse con la TC son:

- Hipodensidad del núcleo lenticular, que afecta tanto al pálido como al putamen, si bien en el primero lo hace de forma más temprana.

- ❑ Desaparición del ribete insular a causa de la hipodensidad del córtex insular, que da lugar a una pérdida de la distinción entre la cápsula externa/extrema y el córtex insular.
- ❑ Borramiento de los surcos de la convexidad, expresión de edema cerebral focal.
- ❑ Hipodensidad del parénquima cerebral, afectando tanto la sustancia gris como la blanca.

De estos signos precoces, únicamente la hipodensidad extensa del parénquima cerebral (cuando afecta más del 33% del territorio silviano), puede utilizarse como contraindicación al tratamiento con fibrinólisis intravenosa, ya que se asocia a un elevado riesgo de transformación hemorrágica y a una alta mortalidad.

El signo de la arteria cerebral media hiperdensa en la TC, que no es estrictamente un signo temprano de infarto, representa la presencia de un trombo o émbolo intraarterial. Su localización más frecuente es el primer segmento (M1) de la arteria cerebral media, pero también puede identificarse en otros segmentos arteriales. Aunque este signo tiene una alta especificidad, su sensibilidad es baja. Ocasionalmente, este signo puede ser falsamente positivo, especialmente cuando se presenta de forma bilateral y en pacientes con calcificación de arterias ateroscleróticas o hematocritos altos (6). Si bien este signo se asocia a déficit neurológicos iniciales graves, a la existencia de signos precoces de infarto, 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 administrados por vía intravenosa (7, 8).

Los estudios de TC tienen, sin embargo, importantes limitaciones que la convierten en una técnica subóptima en la selección de pacientes candidatos a la administración de tratamiento fibrinolítico (9). Las tres *limitaciones* principales son:

- ❑ La excesiva variabilidad en la identificación de los signos precoces de infarto, que puede mejorarse significativamente con una preparación adecuada, tal como se ha demostrado en el ensayo ECASS 2, en el que la incidencia de violaciones a los criterios de exclusión por infravaloración de los hallazgos de la TC se redujo hasta el 4,6%, en comparación con el 8,4% que se observó en el ECASS 1 (10-12).



- ❑ Su escasa sensibilidad para la detección temprana del tejido isquémico. De hecho, hasta el 60% de los estudios son estrictamente normales en las primeras 3-6 horas tras el inicio del cuadro clínico (11, 13). Una forma sencilla de incrementar esta sensibilidad es la utilización de ventanas y niveles variables para la visualización de las imágenes. Así, la utilización de parámetros de visualización fijos tiene una sensibilidad y especificidad en la detección de signos de isquemia precoz del 57% y el 100%, respectivamente, mientras que la utilización de ventanas variables incrementa esta sensibilidad al 71%, sin que ello conlleve pérdida de especificidad (14).
- ❑ 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.

En la actualidad, con la progresiva implantación de TC helicoidales o multicorte, es posible obtener estudios de TC angiográfica y TC de perfusión que permiten obtener respectivamente información sobre la presencia de lesiones estenótico-oclusivas arteriales y sobre el estado hemodinámico del parénquima cerebral. La utilización de estas técnicas en los estudios de TC realizados en la fase muy precoz de un ictus, si bien podría mejorar la correcta selección de los pacientes candidatos a tratamientos de reperfusión, incrementa los tiempos de exploración y del análisis de las imágenes, requiere la administración de contraste intravenoso y su eficacia en la selección de pacientes aún está por demostrar.

Tomografía computarizada de perfusión en el ictus isquémico

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

La primera de las técnicas de TC de perfusión, denominada *de infusión lenta o cerebral completa*, es la que se obtiene tras una perfusión de contraste endovenoso de forma lenta en una vena periférica, y permite realizar un estudio multicorte que abarca todo el parénquima cerebral. Esta técnica tiene el inconveniente de no aportar información temporal sobre el paso de contraste por la red capilar del tejido cerebral, por lo que, si bien hace posible una cuantificación

relativa del volumen sanguíneo cerebral, no permite obtener información sobre el tiempo de tránsito circulatorio ni sobre el flujo sanguíneo cerebral, parámetros hemodinámicos de gran relevancia en el estudio de la isquemia cerebral aguda. Tiene, sin embargo, la ventaja de que puede adquirirse de forma simultánea con el estudio de TC angiográfica, reduciendo la dosis de radiación, el tiempo de exploración y el volumen del contraste que es necesario inyectar. Con esta técnica es posible obtener mapas de volumen sanguíneo cerebral que, junto a la TC angiográfica, permiten establecer un diagnóstico relativamente preciso y precoz de la extensión del infarto y de la lesión arterial que lo ha causado.

La segunda técnica de TC de perfusión, llamada *de primer paso*, se obtiene a partir de la realización de rápidos cortes seriados sobre el parénquima cerebral en una misma posición anatómica adquiridos inmediatamente después de la administración de un bolo de contraste intravenoso. Esta técnica ofrece información temporal del paso del contraste a través de la red capilar del tejido cerebral y, por tanto, permite calcular mapas hemodinámicos cuantitativos en los que participa el factor tiempo, como son los derivados del flujo sanguíneo cerebral y del tiempo de tránsito medio. Uno de los inconvenientes de esta técnica es que los mapas obtenidos están forzosamente limitados a un grosor determinado de tejido cerebral (habitualmente entre 2 y 4 centímetros), por lo que, en la práctica, sólo es posible estudiar la isquemia dependiente de la circulación anterior. Otro inconveniente de esta técnica es que no puede obtenerse al mismo tiempo que la TC angiográfica, lo cual incrementa el tiempo de exploración y la dosis de contraste y radiación que recibe el paciente.

Estudios recientes muestran cómo los estudios de TC de perfusión con técnica de primer paso son altamente sensibles en la detección precoz de la isquemia cerebral y capaces de ofrecer una aproximación a la extensión de tejido en penumbra isquémica similar a la obtenida con los estudios de RM que combinan secuencias de difusión y perfusión (15, 16). Así, las alteraciones identificadas con los mapas de volumen sanguíneo cerebral se corresponden con regiones de isquemia irreversible identificadas con la difusión en RM, y una aproximación a la penumbra isquémica se puede obtener a partir de la discordancia en el volumen de las alteraciones identificadas en los mapas de volumen sanguíneo cerebral y de tiempo de tránsito medio.



Tomografía computarizada en el ictus hemorrágico

La TC craneal es la técnica de primera elección para el diagnóstico de la hemorragia intraparenquimatosa aguda. Permite establecer el diagnóstico nosológico, conocer el tamaño, la localización y la posible extensión a los espacios intraventricular y/o subaracnoideo, y en ocasiones aporta datos sobre su etiología. La TC, sin embargo, no detecta lesiones hemorrágicas antiguas, hallazgo que podría ser un factor de riesgo para las complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento trombolítico.

La TC craneal permite observar con elevada sensibilidad la existencia de una *transformación hemorrágica del infarto cerebral* durante los primeros días siguientes a éste, circunstancia que se produce de forma espontánea hasta en el 65% de infartos cerebrales y hasta en el 90% de los de origen cardioembólico. Esta transformación hemorrágica puede clasificarse mediante la TC craneal en cuatro tipos (17, 18):

- HI1, infarto hemorrágico petequeal no confluyente.
- HI2, infarto hemorrágico petequeal confluyente.
- PH1, hematoma intraparenquimatoso que no excede el 30% del área infartada y con cierto efecto de masa.
- PH2, hematoma intraparenquimatoso que afecta más del 30% del área infartada con importante efecto de masa y desplazamiento de la línea media.

De todos ellos, sólo el tipo PH2 se asocia a un deterioro neurológico temprano y a una mayor mortalidad.

La TC sin contraste también es la técnica de primera elección ante la sospecha de hemorragia subaracnoidea, debiendo realizarse de forma urgente para confirmar la presencia y localización del sangrado y descartar la existencia de hidrocefalia aguda. Debe tenerse en cuenta que la sensibilidad de la TC en la identificación de la hemorragia subaracnoidea disminuye con el tiempo, siendo del 95% el primer día y del 50% tras la primera semana.

Resonancia magnética craneal

Resonancia magnética en el ictus isquémico

La RM convencional no ha demostrado mayor sensibilidad que la TC en la detección temprana de la isquemia cerebral (7, 12, 19). Sin embargo, la RM convencional es más sensible y específica que la TC en la identificación precisa de la presencia, topografía y extensión de algunos infartos y en determinar su mecanismo causante, por lo que su utilización puede recomendarse en los ictus isquémicos de tipo lacunar, en los que afecten al territorio vertebrobasilar, en aquellos cuyo origen se sospeche que puede ser una trombosis venosa o una disección arterial o cuando, después de un estudio inicial de TC, el diagnóstico sea incierto.

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 puede identificar signos precoces de infarto, como la ausencia de señal de flujo en los vasos arteriales y el aumento de señal del parénquima, que se manifiesta especialmente en las secuencias ponderadas en densidad protónica o T2-FLAIR (20). El primero de estos signos aparece de forma inmediata, mientras que el segundo lo hace durante las primeras 8 horas. La utilización de contraste intravenoso, que produce un aumento de señal en las arterias distales a la oclusión atribuible a la existencia de circulación colateral leptomenígea, facilita la identificación del territorio afectado por la isquemia. Este signo es positivo en las primeras 2-4 horas en el 75% de los infartos corticales (21).

La RM también puede identificar directamente la presencia de un trombo intraluminal a partir del denominado signo de la susceptibilidad magnética (22), el cual se define como el incremento de la hiposeñal de una arteria, en comparación con la contralateral, producido por el efecto paramagnético de la hemoglobina desoxigenada que contiene el material trombótico. Este signo, que se observa cuando se obtienen imágenes ponderadas en T2* (mediante secuencias en eco de gradiente), es más sensible y específico que el signo de la arteria cerebral media hiperdensa en la detección de la oclusión aguda de este vaso, y además predice la extensión de las alteraciones hemodinámicas que ponen de manifiesto las secuencias de perfusión por RM (23).



Resonancia magnética en el ictus hemorrágico

La RM tiene al menos la misma sensibilidad que la TC en la detección de la hemorragia intracraneal aguda, mientras que es superior en la detección de hemorragias no recientes y antiguas (24). Esta sensibilidad de la RM se consigue utilizando secuencias ponderadas en T2* obtenidas con eco de gradiente (25). Por tanto, no se considera necesario realizar una TC previa a una RM, cuando esta última técnica se vaya a utilizar en la selección de pacientes para terapia trombolítica.

No está bien establecida la precisión diagnóstica de la RM en la detección de la hemorragia subaracnoidea, por lo que la TC sigue siendo la técnica de primera elección ante su sospecha clínica. La RM, especialmente utilizando secuencias Flair, ha demostrado, sin embargo, una elevada sensibilidad en la detección de la hemorragia subaracnoidea no reciente, por lo que esta técnica puede realizarse en casos de alta sospecha clínica y TC negativa, situación especialmente frecuente en fases tardías.

La RM también está indicada en el estudio de determinados hematomas intracerebrales (especialmente los de localización lobular), ya que con relativa frecuencia es capaz de identificar la patología causante que subyace (malformaciones vasculares, tumores) y, utilizando secuencias ponderadas en T2*, detectar hemorragias intracraneales subclínicas antiguas, cuya presencia es altamente orientativa de la existencia de una microangiopatía amiloide o hipertensiva como causa de las mismas.

Difusión por resonancia magnética en el ictus isquémico

Los estudios de difusión por RM (dRM) son sensibles al movimiento browniano de las moléculas de agua extracelular en el espacio intersticial del tejido cerebral a través de la aplicación de un gradiente de campo magnético que causa un desfase intravoxel y, por tanto, una disminución en la intensidad de señal. Esta intensidad va a depender, entre otros factores, del coeficiente de difusión, que es menor en aquellas zonas donde el movimiento está restringido, las cuales se muestran hiperintensas en relación con el tejido normal. A partir de esta variación en la señal de resonancia se puede calcular el coeficiente de difusión aparente (CDA) o porcentaje neto de traslación de las moléculas de agua por segundo, que es una variable que define las características físicas de los tejidos y mide la eficacia del movimiento browniano.

Las secuencias que se emplean para la obtención de las imágenes de difusión son secuencias ecoplanares que permiten valorar todo el parénquima cerebral en tiempos muy reducidos, lo cual es muy importante cuando se trata de estudiar pacientes en situación inestable.

La mayor utilidad clínica de la dRM es su capacidad para detectar lesiones isquémicas en fase temprana (26) gracias al edema citotóxico que se desarrolla y que induce una disminución de aproximadamente el 50% de los valores del CDA. En modelos experimentales se han objetivado restricciones en la difusión a los 45 minutos después de la oclusión permanente de la arteria cerebral media (27, 28), mientras que utilizando secuencias ponderadas en T2 sólo es detectable la lesión isquémica a partir de las 2-3 horas.

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 isquémico agudo (29, 30). Los escasos falsos negativos suelen deberse a ictus causados por lesiones lacunares de pequeño tamaño situadas en el tronco encefálico o a que el estudio se ha realizado tan precozmente que no ha dado tiempo para que la lesión desarrolle suficiente edema citotóxico para ser identificado. En este último supuesto suele existir, sin embargo, una alteración hemodinámica en los estudios de perfusión. Sin embargo, en casi la mitad de los casos en que el estudio de dRM es negativo en el contexto de un cuadro neurológico focal agudo, el origen del mismo no es vascular (31).

La restricción de la difusión tisular de las moléculas de agua que caracteriza las lesiones isquémicas agudas presenta importantes variaciones temporales, de tal forma que es muy marcada en las primeras horas tras la instauración del cuadro clínico, para mantenerse estable durante varios días, mostrar una seudonormalización a los 10-15 días y, finalmente, disminuir de forma progresiva coincidiendo con el desarrollo de edema vasogénico y necrosis tisular (32). Por consiguiente, la dRM no sólo es capaz de detectar de forma temprana la presencia de tejido isquémico, sino también de diferenciar entre lesiones agudas (disminución del CDA) y antiguas (aumento del CDA) (33, 34), lo que ha convertido a esta técnica en esencial no sólo en la identificación de la existencia de tejido isquémico agudo, sino también en determinar su topografía y extensión. Además, la dRM efectuada en la fase aguda/subaguda del ictus isquémico permite obtener información relevante para establecer su mecanismo etiopatogénico (35). Así, las lesiones aisladas pequeñas y profundas sugieren una oclusión de arterias perforantes; las



lesiones corticales o subcorticales únicas o múltiples agrupadas en un mismo territorio arterial apuntan a un origen aterotrombótico y las lesiones múltiples distribuidas en diferentes territorios vasculares deben hacer pensar en un origen cardioembólico.

Se ha demostrado, en modelos animales, una reversibilidad de las lesiones identificadas en los estudios de dRM en el contexto de un cuadro ictal. Este fenómeno es muy infrecuente en humanos, por lo que en estudios clínicos se considera que las áreas con restricciones en la difusión corresponden a infartos irreversibles (36). Sin embargo, recientemente se ha demostrado una resolución parcial o completa de estas lesiones en aquellas situaciones en las que se produce una restauración temprana del flujo sanguíneo, tal como se ha observado en algunos ictus en los que el tratamiento trombolítico ha conseguido una recanalización rápida y temprana del vaso ocluido y en aproximadamente el 50% de las lesiones isquémicas agudas identificadas en pacientes con accidente isquémico transitorio (37).

La restricción en la difusión tisular no es un fenómeno exclusivo de la isquemia aguda y también se observa en otros procesos, como el estado epiléptico, la mielolisis pontina, procesos encefalíticos, abscesos, placas agudas de esclerosis múltiple y en algunos tumores de alta celularidad, como los linfomas (38, 39). También se ha observado una restricción en la difusión de carácter transitorio en estados de hipoglucemia grave, migraña hemipléjica y amnesia global transitoria (40).

Perfusión por resonancia magnética en el ictus isquémico

A partir de la administración de contraste paramagnético por vía intravenosa y en forma de bolo, en combinación con la obtención ultrarrápida de imágenes ponderadas en T2*, es posible obtener información sobre el estado de la microcirculación cerebral. Esta técnica es la base para los estudios de perfusión por RM (pRM) (41).

Al igual que ocurre con la dRM, la forma de conseguir una mejor resolución temporal y, por tanto, mejor información hemodinámica, es mediante la utilización de secuencias ecoplanares, que permiten obtener estudios multicorte en 1-2 segundos, y un estudio dinámico completo, que incluye la obtención de 30 a 60 imágenes por nivel de corte, con un tiempo total aproximado de 1 minuto.

La información obtenida a partir de estos estudios dinámicos de la microcirculación cerebral puede analizarse de diversas formas. Las tres más utilizadas son la obtención de mapas de volumen sanguíneo cerebral relativo (VSCr), de flujo sanguíneo cerebral relativo (FSCr) y de tiempo de tránsito medio (TTM) (42).

Los estudios de pRM no sólo son los más sensibles y precoces en la detección de la isquemia cerebral, sino que además lo hacen de forma directa. El alargamiento del TTM es el parámetro hemodinámico más sensible y temprano para el reconocimiento de la isquemia aguda y refleja el grado de resistencia que existe en el árbol arterial (43, 44). El valor de VSCr es relativamente inespecífico en la isquemia aguda, ya que tanto puede permanecer inalterado, como aparecer aumentado como resultado de la vasodilatación compensadora o disminuido por el colapso o la oclusión del sistema arterial. El FSCr está constantemente disminuido, a menos que haya reperfusión con hiperemia.

Estudios combinados de difusión y perfusión por resonancia magnética en el ictus isquémico

La combinación en un mismo paciente de estudios de dRM y pRM ofrece información hemodinámica útil para determinar el tratamiento más adecuado en cada caso. Existe, por lo general, una diferencia en el área de isquemia detectada por pRM y dRM: la primera detecta un área más extensa, mientras que la segunda infravalora el tamaño final del infarto. La diferencia o discordancia entre estas dos áreas es una aproximación a la extensión de la penumbra isquémica y se correlaciona con el progresivo aumento en el volumen del infarto. Así, se ha demostrado un incremento en las primeras horas del volumen lesional detectado con dRM hasta en el 43% de los pacientes, siendo especialmente frecuente y extenso en los que inicialmente presentaban una mayor discordancia entre las áreas lesionales identificadas en la dRM y la pRM (45).

La existencia en una lesión de un área de hipoperfusión más extensa que la de restricción en la difusión apuntaría a una posible reversibilidad de la misma y, por tanto, indicación para el tratamiento de reperfusión con fibrinolíticos. En aquellos casos en que tanto la dRM como la pRM muestren áreas lesionales con una extensión concordante, el tratamiento de reperfusión no sería efectivo, ya que no existirían áreas de penumbra isquémica potencialmente salvables



tras su reperusión. Finalmente, la detección en los mapas hemodinámicos de alteraciones no asociadas a lesiones isquémicas agudas en la dRM, indicaría tratamiento trombolítico, siempre y cuando se objetive mediante alguna técnica angiográfica una oclusión arterial concordante anatómicamente con el defecto hemodinámico, y que además la zona hipoperfundida se correlacionara con el cuadro clínico agudo. Otras posibles combinaciones, que en la práctica se consideran muy poco probables en la fase hiperaguda del ictus, son que sólo existiera una restricción en la difusión o que ésta fuera más extensa que la zona de hipoperfusión, en cuyo caso el único tratamiento potencialmente efectivo sería la neuroprotección. Estos dos últimos tipos de lesión isquémica son los más frecuentes en las fases tardías de los infartos, lo que indica que se ha sobrepasado la ventana terapéutica y, sobre todo, que ha existido una recanalización del vaso ocluido o que se ha desarrollado una circulación colateral efectiva.

La utilización de la RM, combinando secuencias de dRM, pRM y RM angiográfica tiene un gran potencial en la individualización del tratamiento más adecuado en la fase temprana del ictus isquémico y en la ampliación de la ventana terapéutica. Sin embargo, hay que tener en cuenta las limitaciones de esta técnica que hacen que, en la práctica, esté aún poco extendida. Estas limitaciones incluyen una 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 que presenten contraindicaciones a su obtención (marcapasos) (46).

Estudios angiográficos craneocervicales en el ictus

La información aportada por los estudios vasculares en el contexto de un cuadro ictal de origen vascular incrementa la especificidad diagnóstica y mejora la selección de pacientes candidatos a terapia trombolítica. En la actualidad, la técnica angiográfica de referencia sigue siendo la angiografía por sustracción digital. Sin embargo, con la progresiva utilización de técnicas no invasivas, como las angiografías por TC y RM, que alcanzan aceptables niveles de precisión diagnóstica, se han reducido significativamente los procedimientos angiográficos invasivos con fines puramente diagnósticos.

Angiografía por tomografía computarizada

La angiografía por TC es una técnica que puede complementar a la TC sin contraste en el estudio de la enfermedad cerebrovascular y que se realiza en pocos minutos mediante equipos helicoidales o multicorte. Estos estudios se llevan a cabo inmediatamente después de la administración intravenosa de contraste yodado, mediante la obtención rápida de secciones tomográficas finas en el plano transversal, que abarcan un volumen relativamente amplio. A partir de estas imágenes transversales, se registran imágenes tridimensionales selectivas del árbol vascular aplicando una técnica especial de reconstrucción denominada *proyección de máxima intensidad*, que utiliza selectivamente la señal proveniente de los píxeles con mayor densidad, entre los que se incluyen los vasos que contienen contraste. En la angiografía por TC, la imagen depende sólo de la presencia de contraste en el interior del vaso, y no está influenciada por la dinámica ni por la velocidad del flujo. Es por ello que los resultados obtenidos no se ven afectados por la existencia de flujo turbulento, factor de gran importancia en la valoración precisa de estenosis, aneurismas o malformaciones vasculares (47).

La TC angiográfica ha demostrado una aceptable sensibilidad en la detección de aneurismas mayores de 3 mm (48) y en la caracterización de estenosis de los troncos supraaórticos (49, 50), si bien tiene limitaciones en la diferenciación entre estenosis moderadas y graves. La sensibilidad y especificidad de esta técnica en el reconocimiento de oclusiones arteriales intracraneales proximales es del 83%-100% y del 99%-100%, respectivamente. Sin embargo, estos niveles de precisión diagnóstica disminuyen significativamente en las oclusiones distales.

La angiografía por TC puede utilizarse opcionalmente y de forma complementaria a la TC sin contraste en el estudio del origen de la hemorragia subaracnoidea, mientras que es un obligado complemento a la TC de perfusión cuando se considere utilizar esta técnica en la selección de pacientes candidatos a terapia trombolítica.

Angiografía por resonancia magnética

La angiografía por RM permite el estudio no invasivo de las arterias y venas intracraneales y cervicales. Los estudios intracraneales se llevan a cabo habitualmente utilizando técnicas denominadas *en tiempo de vuelo*, que no requieren la admi-



nistración de contraste intravenoso. Mediante esta técnica se obtienen imágenes en las que se minimiza la señal proveniente del tejido estacionario y se resalta la que se origina en el tejido en movimiento (sangre circulante). Posteriormente, y al igual que se hace con la angiografía por TC, se aplica el programa de reconstrucción de proyección de máxima intensidad, que finalmente obtiene imágenes angiográficas tridimensionales. Con respecto a la TC angiográfica, tiene las ventajas de no requerir la administración de contraste, visualizar de forma selectiva las venas y arterias, y no distorsionarse por el efecto del calcio de las placas ateromatosas o de las estructuras óseas. Por el contrario, la RM angiográfica obtenida con la técnica de tiempo de vuelo tiene la desventaja de sobrevalorar las estenosis y no valorar correctamente zonas con flujos turbulentos o arterias distales, ya que la señal obtenida es dependiente de la dinámica y la velocidad del flujo. Por otro lado, las imágenes obtenidas con la RM angiográfica requieren tiempos de adquisición relativamente largos (3-10 minutos) y están fuertemente ponderadas en T1, lo cual produce que determinadas lesiones con un T1 muy corto (especialmente hemorragias no recientes) produzcan artefactos en las imágenes angiográficas obtenidas. Es por ello que la angiografía por TC se considera superior a la angiografía por RM para la detección de aneurismas o malformaciones vasculares en pacientes con hemorragias subaracnoideas o intraparenquimatosas.

La sensibilidad y especificidad de la angiografía por RM en la detección de oclusiones arteriales intracraneales es del 100% y del 95%, respectivamente, mientras que para la detección de estenosis de arterias proximales ambas son del 89%. La RM angiográfica puede utilizarse de forma complementaria a otras secuencias de RM en el estudio de la patología isquémica cerebral, tanto aguda/subaguda como crónica, con el objeto de identificar lesiones estenótico-occlusivas de las arterias intracraneales.

Debido a la sobrevaloración del grado de estenosis que producen los estudios de angiografía por RM obtenidos con la técnica de tiempo de vuelo, ésta está prácticamente en desuso en el estudio de la patología estenótico-occlusiva de los troncos supraaórticos. En esta situación deben utilizarse técnicas de RM angiográfica con contraste intravenoso (ARM-Gad), que se obtienen a partir de secuencias coronales ponderadas en T1 que utilizan tiempos ultracortos (segundos) y que se adquieren pocos segundos después de la administración de contraste intravenoso en forma de bolo. Al igual que ocurre con la angiografía por TC, la imagen angiográfica obtenida depende de la presencia de

contraste en el interior del vaso y no de las características del flujo, lo cual evita los errores en la caracterización de las estenosis por efecto de turbulencias o flujo lento. La ARM-Gad puede considerarse una opción, generalmente complementaria a la ecografía Doppler, en la identificación de estenosis carótideas candidatas a tratamiento recanalizador, reduciendo el número de procedimientos diagnósticos invasivos necesarios (angiografía por sustracción digital) (51).

Angiografía por sustracción digital

La angiografía por sustracción digital (ASD) es la técnica de referencia en el estudio vascular intracraneal y cervical. Los estudios angiográficos obtenidos con esta técnica se adquieren inyectando de forma directa contraste yodado en la luz arterial, por lo que se requiere la cateterización previa de la arteria de interés (52). Las ventajas de esta técnica son su elevada resolución espacial y temporal, la posibilidad de estudiar de forma selectiva y superselectiva un territorio arterial, la óptima delineación de la luz arterial y, sobre todo, la posibilidad de realizar procedimientos terapéuticos oclusivos o recanalizadores. La elevada resolución espacial y temporal de las imágenes obtenidas permite visualizar ramas distales de muy pequeño calibre y valorar la existencia de los diferentes tipos de circulación colateral.

La actual utilización de equipos que obtienen imágenes angiográficas a las que digitalmente se les sustraen las estructuras óseas (sustracción digital) y que disponen de tubos de rayos X montados en arcos que giran a alta velocidad permite reducir la dosis de radiación y de contraste utilizados. Sin embargo, es una exploración invasiva con una morbimortalidad no despreciable, la cual se ve significativamente influenciada por la experiencia del neurorradiólogo, por el tiempo utilizado en el procedimiento y por la existencia de patología aterosclerótica.

A pesar de la eficacia diagnóstica que han alcanzado los estudios vasculares no invasivos, la ASD sigue teniendo un papel esencial en el diagnóstico y caracterización de aneurismas intracraneales y malformaciones vasculares, y en la valoración previa a un posible tratamiento recanalizador de lesiones estenótico-oclusivas de los troncos supraaórticos cuando los estudios angiográficos no invasivos sean discrepantes o no concluyentes.



Estudio neurovascular por ultrasonidos

En la determinación de las causas de la enfermedad cerebrovascular clásicamente se recurría a la arteriografía para valorar la existencia de lesiones arteriales que justificaran la aparición de la clínica. El desarrollo creciente de las técnicas ultrasonográficas y la mejora del *software* para el estudio vascular han supuesto un avance muy importante en el diagnóstico etiológico de estos pacientes. Estas técnicas, a diferencia de las técnicas radiológicas convencionales, incluida la arteriografía por sustracción digital, permiten un estudio dinámico continuo del vaso y, lo que es más importante, de la pared arterial, especialmente de las características de la placa ateromatosa. Este conocimiento se asocia a una mejor valoración del riesgo vascular en el paciente con enfermedad cerebrovascular, más allá de la simple medida de la estenosis arterial. Otra ventaja es su carácter no invasivo, que permite, por una parte, repetir las pruebas tantas veces como se desee y, en caso necesario, su realización a la cabecera del paciente. Finalmente, la inversión necesaria para su adquisición es modesta si se compara con la requerida para la implantación de otras técnicas (angiografía por sustracción digital o por RM).

Aunque cualquier técnica diagnóstica depende del operador, en el caso de los estudios por ultrasonidos este hecho se ha recalcado especialmente y obliga a realizar un aprendizaje adecuado de la técnica antes de poder evaluar estudios de forma aislada. No obstante, existen pocos datos basados en evidencias irrefutables, ensayos clínicos aleatorios y ciegos, que permitan valorar adecuadamente su rendimiento y su relación coste-beneficio. Por lo tanto, la mayor parte de las opiniones incluidas y referidas se basan en documentos de consenso, generalmente elaborados por expertos en la técnica y, por tanto, sesgados a favor de ésta (53-55).

Clásicamente se ha dividido este apartado en dos técnicas separadas: el estudio de troncos supraaórticos y el estudio DTC. Pensamos que se trata de una división artificial, puesto que en cualquier texto dedicado a las bases del uso del DTC la primera recomendación recogida es la de disponer de un adecuado estudio de troncos supraaórticos. Por otra parte, una correcta valoración de una estenosis carotídea debe incluir una evaluación de su repercusión distal (circuitos de suplencias abiertos, presencia de microembolias distales o test de reserva cerebral), aspectos que pueden contribuir en muchos casos a la toma de decisiones terapéuticas, más allá de la magia de un número definido por un ensayo clínico.

Por tanto, creemos que es indispensable referirse a él como *estudio neurovascular por ultrasonidos* englobando ambos aspectos, el estudio de troncos supraaórticos y el de la circulación intracraneal. Las indicaciones del Doppler de troncos supraaórticos y el transcraneal están expuestas en la Tabla 2.

TABLA 2. Indicaciones del estudio neurovascular mediante ultrasonidos.

Dúplex de troncos supraaórticos

1. Valoración de la pared arterial en ejes carotídeos.
2. Caracterización de la placa de ateroma en ejes carotídeos.
3. Cuantificación del grado de estenosis de lesiones ateromatosas carotídeas.
4. Disección carotídea.
5. Valoración del grosor íntima-media como marcador de riesgo vascular global.
6. Estenosis en origen de arteria vertebral.

Doppler transcraneal

1. Valoración de estenosis intracraneales (vasos del polígono de Willis, arterias vertebrales y arteria basilar).
2. Valoración de circuitos de suplencia intracraneales en estenosis carotídeas.
3. Valoración de reserva vascular cerebral.
4. Detección de microembolias.
5. Detección de comunicación derecha-izquierda.
6. Detección de vasoespasmo.
7. Diagnóstico de muerte encefálica.
8. Valoración hemodinámica de malformaciones arteriovenosas.
9. Valoración de afectación de vasos de pequeño calibre intracraneales.
10. Monitorización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos.
11. Monitorización indirecta de presión intracraneal.



Estudio de troncos supraaórticos

Aunque inicialmente se utilizaba el estudio Doppler ciego mediante sondas de 4 MHz de Doppler continuo, actualmente esta técnica ha sido desplazada mayoritariamente por el uso de estudios dúplex, habitualmente dúplex color, que combinan el uso de ecografía y Doppler pulsado. Aunque no han demostrado superioridad clara en la medición de la estenosis por velocimetría, la imagen ecográfica contribuye a la adecuada caracterización de la morfología, ecogenicidad y estructura de la placa de ateroma y mejora el poder predictivo del estudio en el pronóstico del riesgo vascular global del paciente.

Una técnica que se ha introducido en los últimos años es la medición del grosor de la íntima-media (56). La técnica utilizada por diferentes autores ha sido muy diversa, desde medidas simples en un punto a sofisticados paquetes de *software* que miden porciones largas del complejo íntima-media. Asimismo, sigue siendo un tema discutido qué lugar hay que valorar. Aunque la medida en la carótida interna parece ser más precisa, la medición en la pared lejana de la carótida común cercana al bulbo es mucho más sencilla y reproducible. Existen diferentes consensos en fase de desarrollo y pendientes de publicación. Mientras tanto, las indicaciones realizadas por el grupo de Róterdam se consideran las más fiables (Grado C). Su interés fundamental se centra en la valoración del riesgo vascular global y en su utilización como marcador subrogado en estudios de nuevos fármacos en ensayos clínicos de prevención de enfermedades vasculares.

En el diagnóstico etiológico de los paciente con ictus, el interés fundamental del estudio carotídeo es la valoración de la existencia de estenosis hemodinámicamente relevantes. En cuanto a la valoración de la estenosis, es importante destacar que las estimaciones en estenosis inferiores al 50% son poco precisas. Por otra parte, la modificación del criterio terapéutico a partir del 70% de estenosis —médico frente a quirúrgico— ha llevado recientemente a publicar unos criterios estrictos para la estimación de estos grados de estenosis que simplifican la estimación (57)

Recogemos sus recomendaciones en aras de conseguir una mayor estandarización en el estudio de carótidas en nuestro medio que permita una mayor homogeneidad en los estudios (Tabla 3). En cualquier caso recomendamos la lectura de este documento de consenso para ampliar información sobre este tema.

TABLA 3. Criterios de consenso sobre el estudio de carótidas mediante ultrasonidos (53).

Recomendación	
Ángulo de estudio	60°. Si no se mantiene fijo, al menos nunca debe superarse dicho ángulo.
Posición del volumen de muestra	Debe rastrearse toda el área de la estenosis buscando el punto de máxima velocidad.
Razones anatómicas	Debe señalarse la existencia de dificultades anatómicas en algunos pacientes.
Equipamiento	Sería deseable una unificación en las especificaciones técnicas de los aparatos disponibles.
Gradación de la estenosis	Es preferible realizarla en forma de intervalos y no como valores absolutos.
Estratos recomendados	<50%, 50%-70%, >70% pero no crítica, crítica y oclusión.
Estudios a realizar	Eco en escala de grises, dúplex color y valoración espectral de la velocidad.
Datos a reseñar	Velocidad pico sistólica y presencia de placas.
Otros datos recomendables	Índice entre velocidades pico sistólicas en CC y CI. Velocidad telediastólica.
Valores de referencia	Ver Tabla 2.
Estudio de referencia	Angiografía medida mediante método NASCET. Sin embargo, dado que la cantidad de arteriografías realizadas ha disminuido, entre otras razones por motivos éticos, el control de calidad de estenosis < 50% es prácticamente imposible.

Categoría	Criterios			
	VPS	Placas o engrosamiento de la íntima	Índice CI/CC	Velocidad diastólica
Normal	< 125 cm/seg	Ausente	< 2	< 40 cm/seg
Estenosis < 50%	< 125 cm/seg	Presente	< 2	< 40 cm/seg
Estenosis 50-70%	125-230 cm/seg	Presente	2-4	40-100 cm/seg
Estenosis 70% (no crítica)	> 230 cm/seg	Claramente visible	> 4	> 100 cm/seg
Estenosis crítica	No aplicable	Gran estrechamiento	No aplicable	No aplicable
Oclusión	No aplicable	Ausencia de señal doppler (power y color)	No aplicable	No aplicable



Estudio Doppler transcranel

Un complemento ideal, y en nuestra opinión imprescindible, para una adecuada caracterización de la carótida es el estudio Doppler transcraneal de la hemodinámica intracraneal. En nuestro medio, la técnica más habitualmente utilizada es el DTC ciego, si bien existen grupos de estudio que preconizan el uso del dúplex transcraneal (dúplex TC) (58, 59).

Recientemente se ha publicado una extensa revisión por parte de un subcomité de la Academia Americana de Neurología con recomendaciones sobre los usos del DTC y el dúplex TC. (60). La principal conclusión que se deriva de su lectura es que esta técnica ha demostrado su capacidad para poner de manifiesto múltiples hallazgos patológicos, en diferentes situaciones clínicas, si bien su correlación con la clínica o su repercusión sobre la toma de decisiones pronósticas o terapéuticas está pendiente de evaluación. Las únicas dos situaciones clínicas en las que de la aplicación de la técnica se derivan directamente consecuencias clínicas o terapéuticas son la anemia falciforme en niños (2-16 años) y la detección y seguimiento del vasoespasmo en la hemorragia subaracnoidea. En este mismo informe se refleja que, en el estudio del foramen oval permeable, el DTC ha demostrado su utilidad aunque se sitúa en un plano inferior al de la ecocardiografía transesofágica. En nuestra opinión, esta afirmación olvida diferentes aspectos de la cuestión. En primer lugar, la ecocardiografía transesofágica no puede considerarse como un patrón de referencia irrefutable, puesto que presenta un número de falsos negativos variable según el protocolo de estudio de cada centro y la experiencia del explorador. Por otra parte, es cierto que la ETE evalúa la presencia de otras alteraciones cardíacas asociadas, lo cual se consigue mediante una técnica, sin duda, molesta para el paciente, el cual en muchos casos precisará una sedación superficial. Por tanto, creemos que el papel del DTC en el diagnóstico del foramen oval permeable es básico, siempre complementado con una técnica que permita valorar correctamente la anatomía cardíaca. Una adecuada normalización de este estudio es clave para obtener la máxima sensibilidad con la técnica (61).

Esta técnica ha demostrado su utilidad en otros casos, si bien las consecuencias que se derivan de su aplicación no han sido evaluadas satisfactoriamente hasta el momento. En estos aspectos destaca la valoración de la repercusión intracraneal de la estenosis carotídea. Son tres los aspectos que resulta relevante abordar: la valoración de los circuitos de suplencia, la reserva vascular cerebral

mediante test de vasorreactividad y la presencia de señales microembólicas. Remitimos al lector interesado en profundizar en el tema al informe de la Academia Americana de Neurología (60).

El papel del estudio neurosonológico en la fase aguda del ictus es clave para detectar de forma no invasiva la oclusión de alguna de las grandes arterias cerebrales o bien identificar patrones de reperfusión (62) o valorar la presencia de circulación colateral. Dichos hallazgos, en general, se han correlacionado con el pronóstico de los pacientes con un ictus agudo cuando se realiza el estudio dentro de las seis primeras horas (60). Muy recientemente se ha sugerido, además, la posibilidad de que la insonación continuada durante la trombolisis intravenosa aumente la frecuencia y precocidad de reperfusión (63). Estos resultados preliminares abren una puerta importante hacia el futuro para esta técnica que, de confirmarse en un ensayo de grandes proporciones, supondrían probablemente el espaldarazo final para su implantación.

Igualmente permite el estudio y valoración de la progresión de estenosis intracraneales, las cuales suponen la causa de alrededor de un 10% del global de ictus y accidente isquémico transitorio. Aunque existen publicaciones recientes que apuntan en esta dirección (64-66), todavía no se pueden considerar adecuadamente definidos los criterios diagnósticos para las estenosis y tampoco los criterios de progresión de éstas.

Otras situaciones en las que se ha utilizado el DTC es la monitorización de endarterectomías y angioplastias, la monitorización durante la cirugía para el implante de puentes coronarios, la monitorización en unidades de cuidados intensivos neuroquirúrgicas, el estudio del aumento de presión intracraneal y la muerte cerebral. Por su parte, el estudio mediante dúplex TC se ha aplicado tanto a la patología isquémica como a la hemorrágica, sea para identificar aneurismas, sea para valorar hematomas intraparenquimatosos. En este contexto clínico, la situación de la neurosonología dista mucho de alcanzar los resultados obtenidos con otras técnicas y a los autores nos resulta difícil imaginar que en los próximos años la resolución de los equipos mejore lo bastante como para poder superar, especialmente, la resolución de la RM.

En la Tabla 4 recogemos los datos y recomendaciones del informe del grupo de evaluación de tecnología de la Academia Americana de Neurología (60) con pequeñas modificaciones a la luz de artículos publicados más recientemente.



TABLA 4. Recomendaciones para el estudio neurovascular mediante ultrasonidos (60).

Indicación	Técnica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Comunicación derecha-izquierda	DTC con contraste salino con Valsalva	II	A
Oclusiones/estenosis arteriales intracraneales	DTC	III	C
	Du TC	II-IV	B
Infarto cerebral agudo	Estudio precoz DTC ordinario	II-III	B
	Du TC (estudio vascular)	II-IV	B
Estenosis extracraneales	DTC ordinario	II-III	C
	Test de vasorreactividad	II-III	B
	Detección de microembolias	II-IV	B
Monitorización de intervenciones o técnicas	Enderectomía	II-III	B
	Angioplastia	II-IV	B
	Cirugía con circulación extracorpórea	II-III	B-C
	Trombolisis cerebral	II	B
	HSA espontánea: vasoespasmó	I-II	A
	HSA traumática	I-II	B
Hemorragia intracerebral	Aumento de PIC y muerte cerebral	II	A
	DuTC (estudio de parénquima)	III-IV	C

Evaluación cardíaca

Electrocardiograma

El ECG debe realizarse de forma sistemática en todos los pacientes que sufren un ictus, dada la elevada incidencia de patología cardíaca como posible causa de ictus isquémico. Es útil para la detección y/o evaluación de arritmias cardíacas, para valorar la coexistencia de una cardiopatía isquémica, que puede complicar la evolución en fase aguda del ictus hasta en un 10% de los pacientes, o

para evaluar la aparición de trastornos del ritmo cardiaco secundarios a la lesión isquémica, especialmente en infartos del córtex insular.

Debe realizarse al ingreso y repetirse a las 24 horas. En casos seleccionados en los que exista enfermedad cardiaca previa, historia de arritmias, tensión arterial inestable o que sufran un infarto cerebral extenso, es deseable la monitorización ECG continua durante 48-72 horas (67).

Electrocardiograma – Holter

Existe bastante controversia acerca de la utilidad del estudio Holter ambulatorio, dada su baja rentabilidad y la elevada variabilidad inter e intraobservador, que puede alcanzar hasta un 25% para un mismo registro en la evaluación de arritmias ventriculares. Estas limitaciones son aún mayores en la evaluación de arritmias auriculares, la mayoría de las implicadas en la búsqueda etiológica de un ictus cardioembólico, dada la menor amplitud de la actividad eléctrica, que puede requerir técnicas de análisis especiales.

No está indicado el estudio Holter ambulatorio de forma indiscriminada. Se aconseja su realización cuando exista una sospecha elevada de arritmia cardiaca y el ECG habitual no permita el diagnóstico. Aunque hay muy pocos estudios que analicen la sensibilidad, especificidad y coste/eficacia del estudio Holter ambulatorio en pacientes con ictus, su rentabilidad parece realmente baja. El electrocardiograma inicial de 12 derivaciones detecta una fibrilación auricular en un 4%-23% de pacientes con ictus, según diversos estudios. El estudio Holter ambulatorio, incluso en pacientes seleccionados, registra una fibrilación auricular pasada por alto en el electrocardiograma inicial en tan sólo un 1%-5% de los pacientes con ictus. Por otro lado, el registro Holter suele limitarse a 24 horas, por lo que un resultado normal no excluye la existencia de una arritmia cardiaca paroxística mayor. Pese a ello, no se aconseja la realización seriada de estudios Holter ambulatorios. Probablemente, en pacientes ingresados y monitorizados en unidades de ictus agudos durante varios días no sería necesaria la realización de un Holter ambulatorio.

Ecocardiografía

La prevalencia de ictus isquémico de mecanismo embólico de origen cardíaco se estima en un 15%-20%, porcentaje que es claramente superior en pacientes



jóvenes (menores de 45 años) donde alcanza una prevalencia del 25%-50%. Las alteraciones cardíacas más frecuentemente asociadas con embolia cerebral son la fibrilación auricular no valvular (45%), el infarto agudo de miocardio (15%), la disfunción ventricular izquierda (10%), la enfermedad valvular reumática (10%) y las prótesis valvulares cardíacas (10%). No hay recomendaciones bien establecidas referentes a la indicación del estudio ecocardiográfico en el ictus isquémico y las existentes a menudo no coinciden (68, 69, 70). Recogemos las indicaciones más aceptadas, recomendadas por el GEECV de la SEN y basadas en la clasificación etiopatogénica del ictus.

Ecocardiografía transtorácica

La ecocardiografía transtorácica (ETT) estará indicada en el ictus criptogénico de cualquier edad, siendo especialmente sensible para evaluar las estructuras valvulares, las cavidades cardíacas y la función ventricular. Debe realizarse siempre que se plantee la conveniencia de administrar tratamiento anticoagulante a un paciente sin una indicación previa definida. Podría obviarse si ya existe una causa conocida que determina una indicación clara de anticoagulación (por ejemplo, fibrilación auricular con dilatación auricular izquierda y/o disfunción ventricular conocidas previamente), debiendo indicarse en el resto de pacientes (por ejemplo, fibrilación auricular detectada al ingreso, donde se requerirá evaluar la coexistencia de anomalías estructurales asociadas que puedan requerir la modificación del tratamiento). Un 10% de los pacientes con fibrilación auricular y sin sospecha de cardiopatía tienen una anomalía estructural en el ecocardiograma.

Estudio ecocardiográfico con segundo armónico:

Segundo armónico de contraste y segundo armónico de tejidos

El *segundo armónico de contraste* aprovecha la propiedad no lineal de las microburbujas de contraste. Cuando una sonda emite en una determinada frecuencia, por ejemplo, 2 MHz (frecuencia fundamental), la señal que retorna lo hace no sólo a la frecuencia fundamental (2 MHz en nuestro caso), sino también al doble (segundo armónico), triple (tercer armónico), cuádruple (cuarto armónico), etc., de esa frecuencia fundamental, como un tren de ondas en el que la frecuencia de cada componente sinusoidal es múltiplo entero de la frecuencia fundamental. Mediante la utilización de determinados filtros, puede seleccionarse y crearse la imagen utilizando exclusivamente el segundo armónico y, por tanto, eliminando o

reduciendo enormemente la señal y los artefactos procedentes de otras estructuras que no contengan ecocontraste.

La administración endovenosa de ecopotenciadores permite mejorar notablemente la relación señal/ruido, al opacificar el miocardio y mejorar la evaluación del límite endotelial de la cavidad cardíaca. La administración de ecocontraste no es una técnica habitual, sino que está reservada para aquellas ocasiones en que es necesario mejorar la calidad de la señal en pacientes con condiciones anatómicas adversas (obesidad) o comorbilidad (por ejemplo, enfermedad pulmonar) que limiten la calidad del estudio ecocardiográfico estándar (72). Su administración ha comenzado a utilizarse recientemente en el estudio de la perfusión miocárdica en reposo o durante un test de esfuerzo.

Aunque de forma menos notable, también se generan armónicos cuando se propaga el ultrasonido a través de un tejido, sin necesidad de utilizar contrastes ultrasonográficos. El *segundo armónico sin contraste (segundo armónico de tejidos)* presenta igualmente propiedades muy útiles que permiten mejorar la calidad de la imagen cardíaca en determinadas circunstancias. La utilización de la imagen generada a través de la frecuencia armónica de tejidos elimina, por una parte, los ecos procedentes de la pared torácica, que originan la mayor parte de los artefactos que existen en los pacientes con mala ventana ultrasonográfica, y por otra parte reduce el efecto de las bandas laterales que acompañan a la parte central del haz de ultrasonidos, causante de la pérdida de resolución lateral del estudio ecocardiográfico.

Actualmente, la mayoría de los equipos de ecocardiografía transtorácica trabajan de ordinario con el segundo armónico de tejidos; no así los de ecocardiografía transesofágica (ETE). Aunque la calidad de la señal y fiabilidad de la exploración mejora notablemente, la indicación de ETT y ETE en el diagnóstico etiológico del ictus criptogénico continúa siendo la misma que antes de su introducción. La ETT con segundo armónico de tejido es más sensible en la detección de fuentes menores como el ASA y el foramen oval permeable. Sin embargo, el abordaje anatómico no ha variado y, por tanto, no deben modificarse los criterios de indicación de la ETE. Como comentábamos, la utilización del segundo armónico tras la administración de ecocontraste endovenoso no es una técnica de uso habitual en el diagnóstico etiológico del ictus isquémico.



Propuesta de algoritmo diagnóstico. Ecocardiografía en el ictus agudo.

ECO-C durante el ingreso hospitalario

- Edad <45 años.* Excepto en casos evidentes de etiología no cardíaca.
- Ictus criptogénico (IC): infarto no lacunar con estudio Doppler/dúplex de TSA y ECG normales
 - >60 años* y
 - Ateromatosis carotídea no estenosante* o
 - Cardiopatía isquémica*
 → ETE (pacientes con posible ateromatosis del arco aórtico como fuente embólica)

 Resto IC → ETT
 - Normal → ETE ambulatoriamente
 - Patológico → ETE opcional
- ACxFA no conocida previamente (según edad y/o sospecha de cardiopatía estructural) preferiblemente ingresado, puede realizarse ambulatoriamente.
- Cardiopatía embolígena sospechada (no detectada ni estudiada con anterioridad):
 - Soplo cardíaco.**
 - Clínica de insuficiencia cardíaca.**
 - Dolor sugestivo de cardiopatía isquémica.**
 - Alteraciones en el ECG: bloqueo de rama, Q de isquemia en ritmo sinusal.**
- Cardiopatía embolígena conocida previamente:

La indicación está basada en la sospecha de cambio terapéutico tras el resultado de la ECO-C.

 - Prótesis valvular.**
 - Fiebre (sospecha de endocarditis)**
 - ACxFA conocida, no estudiada: preferiblemente ingresado, puede realizarse ambulatoriamente.**
 - Historia de cardiopatía isquémica.**
 - Miocardiopatía dilatada con FE previa >35%.**

ECO-C ambulatoria

Su indicación se basa en la coexistencia de fuentes embolígenas que pueden indicar un cambio terapéutico en caso de fracaso del tratamiento iniciado durante el ingreso.

- Cardiopatía conocida no incluida en los supuestos anteriores.**
- ShDI masivo (DTC)*

*Está indicada la realización de un ETE, habitualmente precedido de un ETT.

**Se realizará ETT. Según resultado de ETT podría plantearse la realización de ETE.

Ecocardiografía transesofágica

No está justificada la utilización sistemática de la ecocardiografía transesofágica (ETE) en el paciente con un ictus isquémico de causa indeterminada. Pese a la mayor sensibilidad de la ETE frente a la ETT (71), su bajo cociente coste-beneficio y su escasa repercusión en el establecimiento de la terapia en pacientes no seleccionados hacen desaconsejable su utilización indiscriminada. Además, la ETE es una técnica invasiva, con un riesgo bajo, pero existente, por lo que debería reservarse para aquellos casos en que el estudio por ETT resulte insuficiente y los posibles hallazgos de la ETE tengan implicaciones terapéuticas.

La ETE está indicada en pacientes jóvenes (menores de 45 años) con un ictus criptogénico y estudio por ETT normal, especialmente cuando se pretenda evaluar el tabique interauricular (foramen oval permeable y aneurisma del septo interauricular), la orejuela izquierda o el arco aórtico.

El estudio mediante ETE debe considerarse también en el diagnóstico y la evaluación de la endocarditis y sus complicaciones, ante la sospecha de disección aórtica y en la valoración de patología valvular, incluyendo la disfunción de prótesis valvulares. Debe realizarse ante la sospecha de vegetaciones valvulares no visibles en la ETT. Hasta un 30% de pacientes anticoagulados correctamente presentan trombos en la orejuela izquierda.

Detección de miocardiopatía silente: Estudios de perfusión miocárdica (Tallo 201) y función ventricular (Gated-Spect)

La evaluación de la perfusión miocárdica es de vital importancia, no sólo para el diagnóstico de la miocardiopatía isquémica, sino también para evaluar el pronóstico funcional y vital del paciente. En pacientes seleccionados, con sospecha de ictus cardioembólico e isquemia miocárdica silente, puede evaluarse la perfusión miocárdica realizando una prueba de esfuerzo con Tallo-201 como marcador. El estudio de *perfusión miocárdica con Tallo-201* consiste en la realización de una prueba de esfuerzo, administrando por vía endovenosa el marcador en el momento de máximo esfuerzo, una circunstancia que frecuentemente es difícil o imposible en pacientes que han sufrido un ictus. En estos casos pueden utilizarse fármacos, como el dipiridamol, que provocan una vasodilatación coronaria en las arterias sanas pero no en las estenosadas, no requiriendo la realización del esfuerzo físico.



El estudio de la *función ventricular mediante radioisótopos* permite valorar la función sistólica y diastólica ventricular, la fracción de eyección de ambos ventrículos, los volúmenes ventriculares, la fracción de eyección regional del ventrículo izquierdo y la contractilidad regional. Queda igualmente restringido a pacientes seleccionados por una sospecha clínica adecuada. El estudio GATED-SPECT permite evaluar simultáneamente la perfusión miocárdica y la función ventricular, sin necesidad de realizar una prueba de esfuerzo.

Recientemente, el ecocardiograma con armónico de contraste está permitiendo estudiar la perfusión miocárdica de forma incruenta, sencilla, económica y fiable, siendo superior a la coronariografía en la evaluación de la circulación colateral y habiendo sido validado con respecto a las técnicas isotópicas previamente mencionadas. La concordancia es superior al 90%, tanto cuando se compara con los resultados obtenidos en los estudios de perfusión con Talio-201 como con los obtenidos con SPECT.

Bibliografía

1. Álvarez Sabín J, Molina C, Rovira A. Proceso diagnóstico y técnicas complementarias en el paciente con ictus. En: Díez Tejedor E (ed.). Ictus. Una cadena asistencial. Barcelona. Ediciones Mayo 2004: 109-130.
2. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies en patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 3067-3078.
3. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004; 35: 2477-2483
4. Montaner J, Álvarez Sabín J, Neuroimagen en el ictus isquémico. *Neurología* 1999; 14(Suppl 2): 13-21.
5. Zimmerman RD. Stroke Wars: Episode IV. CT Strikes Back. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1304-1309.
6. Toni D, Fiorelli M, Zanette EM, et al. Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients. A serial study with transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1998; 29: 1144-1148.
7. Tomsick TA, Brott TG, Olinger CP, et al. Hyperdense middle cerebral artery: incidence and quantitative significance. *Neuroradiology* 1939; 31: 312-315.
8. Von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205: 327-333.

9. Castillo M. Prethrombolysis brain imaging. Trends and controversies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1830-1834.
10. Grotta JC, Chiu D, Lu M, et al. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke* 1999; 30: 1528-1533.
11. 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: 1017-1025.
12. Von Kummer R. Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998; 51 (Suppl): S50-S52.
13. Inoue Y, Takemoto K, Miyamoto T, et al. Sequential compute tomography scans in acute cerebral infarct. *Radiology* 1980; 135: 655-662.
14. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, et al. Acute stroke; improved nonenhanced CT detection: benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology* 1999; 213: 150-155
15. Wintermark M, Reichert M, Thiran JP, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002; 51: 417-432.
16. Na DG, Ryoo JW, Lee KH, et al. Multiphasic perfusion computed tomography in hyperacute ischemic stroke: comparison with diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. *J Comp Assit Tomography* 2003; 27: 194-206.
17. Manefefe C, Larrue V, Von Kummer R, et al. Association of hyperdense middle cerebral artery sign with clinical outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 1999; 30: 769-772.
18. Pessin M, Del Zoppo G, Estol C. Thrombolytic agents in the treatment of stroke *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 271-289.
19. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, Killian JM, Preziosi TJ, Rosario JA. Diagnosis of acute cerebral infarction : comparison of CT and MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 611-620.
20. Mohr JP, Biller J, Hilal SK, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995; 26: 807-812.
21. Yuh WTC, Crain MR, Loes DJ, Greene G, Ryals T, Sato Y. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 621-629.



22. Flacke S, Urbach H, Keller E, et al. Middle cerebral artery (CMA) susceptibility sign at susceptibility-based perfusion MR imaging: clinical importance and comparison with hyperdense MCA sign at CT. *Radiology* 2000; 215: 476-482.
23. Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabín J, et al. Middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging in hyperacute ischemic stroke. *Radiology* 2004; 232: 466-473.
24. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292: 1823-1830.
25. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; 35: 502-506.
26. Elster AD, Moody DM. Early cerebral infarction: gadopentetate dimeglumine enhancement. *Radiology* 1990; 177: 627-632.
27. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37: 231-241.
28. Mosely ME, Cohen H, Kucharczyk J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *Am J Neuroradiol* 1990; 11: 423-429.
29. Seega J, Elger B. Diffusion and T2-weighted imaging: evaluation of oedema reduction in focal cerebral ischemia by the calcium and serotonin antagonist levoropami. *Magn Reson Imag* 1993; 11: 401-409.
30. 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: 155-162.
31. Singer MB, Chong J, Lu D, Schoneville WJ, Turhim S, Atlas SW. Diffusion-weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke* 1998; 29: 133-136.
32. Ay H, Buonanno FS, Rordorf G, et al. Normal diffusion-weighted MRI during stroke-like deficits. *Neurology* 1999; 52: 1784-1792.
33. Schlaug G, Siewert B, Benfield A, Edelman RR, Warach S. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology* 1997; 49: 113-1139.
34. Kumon Y, Zenke K, Kusunoki K, et al. Diagnostic use of isotropic diffusion-weighted MRI in patients with ischaemic stroke: detection of the lesion responsible for the clinical deficit. *Neuroradiology* 1999; 41: 777-784.

35. Lee LJ, Kidwell ChS, Alger J, et al. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 2000; 31: 1081-1089.
36. Fitzek C, Tintera J, Müller-Forell W, et al. Differentiation of recent and old cerebral infarcts by diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 1998; 40: 778-782.
37. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174-1180.
38. Lecouvert FE, Duprez TPJ, Raymackers JM, Peeters A, Cosmard G. Resolution of early diffusion-weighted and FLAIR MRI abnormalities in a patient with TIA. *Neurology* 1999; 52: 1085-1087.
39. Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T, et al. Role of diffusion-weighted echoplanar MRI in distinguishing between brain abscess and tumor: a preliminary report. *Neuroradiology* 1999; 41: 171-174.
40. Deamaerel P, Heiner L, Robberecht W, Sciort R, Wilms G. Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1999; 52: 205-208.
41. Hasegawa Y, Formato JE, Latour LL, et al. Severe transient hypoglycemia causes reversible change in the apparent diffusion coefficient of water. *Stroke* 1996; 27: 1648-1656.
42. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, et al. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34: 1084-1104.
43. Röther J, Gückel F, Neff W, Schwartz A, Hennerici M. Assessment of regional cerebral blood volume in acute human stroke by use of single-slice dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Stroke* 1996; 27: 1648-1656.
44. Beauchamp NJ, Barker PB, Wang PY, Van Zijl PCM. Imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology* 1999; 212: 307-324.
45. Soher BJ, Gillard JH, Bryan Rn, Oppenheimer SM, Barker PB. MR perfusion imaging in acute middle cerebral artery stroke: comparison of blood volume and bolus arrival time. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998; 7: 17-23.
46. Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Neumann-Haefelin T. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology* 2004; 62: 1848-1849.
47. Broderick JP, Adams HP, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A statement for the Healthcare Professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 905-915.



48. Zouaoui A, Sahel M, Marro B, et al. Three-dimensional computed tomographic angiography in detection of a cerebral aneurysms in acute subarachnoid hemmorrhage. *Neurosugery* 1997; 41: 125-130.
49. Sameshima F, Futami S, Morita Y, et al. Clinical usefulness of and problems with three-dimensional CT angiography for the evaluation of atherosclerotic stenosis of the carotid artery: comparison with conventional angiography, MRA, and ultrasound sonography. *Surg Neurol* 1999; 51: 300-309.
50. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. CR angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke* 2000; 31: 2168-2174.
51. U-King-Im JM, Trivedi RA, Graves MJ, et al. Contrast-enhanced MR angiography for carotid disease. Diagnostic and potential clinical impact. *Neurology* 2004; 62: 1282-1290.
52. Gil Peralta A, Sánchez Huelva AM. Angiografía. En: Castillo J, Álvarez Sabin J, Martí-Vilalta JL, Martínez-Vila E, Matías-Guiu J, editores. *Manual de enfermedades vasculares cerebrales*. 2ª. ed. Barcelona: Prous Science, 1999; pp. 283-291.
53. JM de Bray, B. Glatt. For the International Consensus Conference, Paris, December, 2-3, 1994. Quantification of atheromatosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 414-426.
54. JM de Bray, JM Baud, M Dazat on behalf of the Consensus Conference, Paris, December, 13-14, 1996.
55. Consensus concerning the morphology and the risk of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 289-296.
56. Bots, ML, Evans, GW, Riley WA, Grobbee, DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies. Design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* 2003; 34: 2985-2994.
57. Grant EC, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: Gray scale and doppler US diagnosis -Society of Radiologists in ultrasound consensus conference. *Radiology* 2003; 229: 340-346.
58. Gerriets T, Goertler M, Stolz E, et al. Feasibility and validity of transcranial duplex sonography in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 17-20.
59. Baumgartner RW. Transcranial color duplex sonography in cerebrovascular disease: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 4-13.

60. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al on behalf of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1468-1481.
61. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002; 33: 2211-2216.
62. 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.
63. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170-2178.
64. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of greater than/equal to 50% and less than 50% intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke* 1999; 30: 87-92.
65. Schwarze JJ, Babikian VL, DeWitt LD, et al. Longitudinal monitoring of intracranial arterial stenoses with transcranial Doppler ultrasonography. *J Neuroimag* 1994; 4: 182-187.
66. Arenillas JF, Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Gonzalez-Sanchez MA, Alvarez-Sabin J. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke* 2001; 32: 2898-2904.
67. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, et al. for the European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European stroke initiative recommendations for stroke management - Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-337.
68. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 1990; 82: 2323-2345.
69. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. From the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks of the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 1320-1335.



70. Evangelista A, Alonso AM, Martín R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en ecocardiografía. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 663-683.
71. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gómez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 66-72.
72. Bell Ch, Kapral M with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Use of ambulatory electrocardiography for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with stroke. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 25-31.



CAPÍTULO 3

GUÍA DE ACTUACIÓN CLÍNICA EN EL ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO

J. Tejada, J. Maestre, J. Larracochea, J. Gállego e I. Casado; por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

Definición

El ataque isquémico transitorio (AIT) es una disfunción neurológica focal de causa vascular con un perfil temporal definido y con características etiopatogénicas similares al infarto cerebral. La duración clásica aceptada de 24 horas se determinó de forma arbitraria (1, 2), por lo cual recientemente un grupo de expertos (TIA Working Group) ha propuesto una nueva definición. Fundamentándose en datos clínicos recientes y en un mejor conocimiento fisiopatológico de la isquemia cerebral, consideran el AIT como un episodio breve de disfunción focal originado por isquemia cerebral o retiniana, cuyos síntomas suelen durar menos de una hora y sin evidencia de infarto cerebral (3). Con esta redefinición, según los autores, se cumplen los principales objetivos que deben guiar la asistencia a pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda. Así, se le da más valor al hecho biológico de objetivar una lesión isquémica cerebral, y por tanto se debe contar con una exploración urgente de imagen que analice dicha posibilidad. Además se establece una analogía con la isquemia cardíaca, en la cual el factor temporal no es el elemento que distingue la angina del infarto, sino la evidencia de daño miocárdico (3).

Clasificación

Al tratarse de un fenómeno temporal con una amplia variabilidad clínica, el AIT se puede clasificar considerando diferentes perspectivas.

En función del territorio vascular afectado, se habla de AIT carotídeo, vertebro-basilar, de localización indeterminada y posible AIT. La definición de posible AIT es aplicable en aquellas situaciones en las cuales la sintomatología no permite hacer un diagnóstico firme de enfermedad cerebrovascular y tampoco existe una alternativa diagnóstica (1).

Aunque es reconocido un solapamiento de síntomas entre la circulación anterior y la posterior (sólo la amaurosis fugaz es exclusiva del sistema carotídeo), según

las manifestaciones clínicas se diferencian varios subtipos de AIT: retiniano, hemisférico cortical, subcortical o lacunar y atípico (4-6).

Por último, siguiendo la clasificación etiopatogénica común a la isquemia cerebral, los AIT pueden clasificarse en aterotrombóticos, cardioembólicos, lacunares, de causa rara y de causa indeterminada.

Historia natural y pronóstico

Hay pruebas reconocidas en numerosos estudios de ámbito comunitario y hospitalario de que el AIT es un predictor clínico de episodios vasculares graves (infarto cerebral, cardiopatía isquémica, muerte por causa vascular y hospitalización por enfermedad vascular). Por este motivo, la atención a los pacientes que presentan un AIT es una de las intervenciones más importantes en prevención secundaria.

Los pacientes con diagnóstico de AIT tienen un riesgo elevado a corto y largo plazo de presentar un ictus. El periodo de mayor riesgo está en el primer año, y especialmente durante los 30 días tras el episodio; se ha determinado un riesgo del 4,4% al 11,5% en el primer mes (7-9). Y lo que es de gran importancia en la atención urgente, el periodo en que más se concentra el riesgo es en el transcurso de las 48 horas posteriores, situándose en el 5,5% para el AIT de origen hemisférico (10) y el 5% para el AIT en general (9). El riesgo anual de presentar un infarto cerebral tras un AIT determinado en estudios comunitarios está entre el 2,4% y el 6,7% (11-13). Los estudios basados en cohortes procedentes de registros hospitalarios dan resultados similares (14-16).

El riesgo de ictus tras un AIT, además de depender del tiempo, está relacionado con la sintomatología del déficit y con la coexistencia de factores. Los síntomas reconocidos como asociados a un mayor riesgo son la duración del AIT superior a diez minutos (9), historia de múltiples episodios en las últimas dos semanas (17), presencia de déficit motores o de síntomas corticales (afasia, negligencia, hemianopsia) durante el episodio (9, 10, 17, 18), AIT hemisférico frente a retiniano (20) y patrones *in crescendo* (21). Algunos síntomas ictales, como los síndromes sensitivos aislados, se han reconocido como de menor riesgo (18). Entre las causas que incrementan el riesgo se incluyen edad superior a 60 años, diabetes, estenosis carotídea crítica sintomática, embolia asintomática detectada por Doppler transcaneal, enfermedad ateromatosa intracraneal, enfermedad cardia-



ca (coronariopatía o insuficiencia cardiaca), cardiopatía embolígena mayor, infartos silentes o leucoaraiosis (10, 22-25). Asimismo, existen otros factores etiológicos cuya presencia o sospecha clínica es indicativa de mayor riesgo: disecciones arteriales, estados de hipercoagulabilidad, vasculopatías inflamatorias, uso de fármacos vasoactivos y trombosis venosa cerebral (26). Recientemente se ha publicado un sencillo sistema de puntuaciones que podría ser útil para identificar los pacientes con alto riesgo de presentar un ictus tras un AIT (27).

El riesgo está directamente relacionado con la necesidad de hospitalización y evaluación urgente (7, 8). Aún no existe información suficiente para diferenciar con seguridad los pacientes con alto o bajo riesgo. Los AIT son atendidos sobre todo en los primeros niveles de asistencia médica de los sistemas de salud (atención primaria y servicios de urgencia) (9, 28, 29). La intervención del neurólogo en la valoración es importante, tanto en su fase inicial de diagnóstico diferencial con otros procesos como en la toma de decisiones terapéuticas (27, 29, 30), proporcionando calidad en la asistencia de los pacientes que consultan por un AIT, ya que muchas consideraciones acerca de los diferentes pasos en la evaluación de este episodio exigen conocimientos y experiencia clínica en la enfermedad cerebrovascular.

Actualmente la red sanitaria española garantiza la evaluación correcta del AIT en el paciente hospitalizado, por lo cual es la vía recomendable frente al estudio ambulatorio (31).

Recomendaciones para la evaluación del AIT

- ❑ El AIT requiere una valoración rápida que exige la hospitalización, donde se realizarán las exploraciones complementarias básicas que permitan diagnosticar la etiología y evaluar el riesgo de recurrencia, a fin de indicar al paciente un tratamiento específico (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).
- ❑ Los pacientes con AIT deben ser evaluados por un neurólogo (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

Evaluación paraclínica del AIT

El criterio diagnóstico estándar para el AIT es el juicio clínico. No existe ninguna prueba que de por sí permita descartar o confirmar la presencia de esta enfer-

medad; las que se pueden realizar tienen una sensibilidad y especificidad determinadas para diagnosticar procesos que subyacen al AIT (lo causan o lo simulan). Sin embargo, no sólo son importantes los valores de sensibilidad y especificidad inherentes a cada prueba, sino su valor predictivo positivo (para confirmar) o negativo (para excluir) al aplicar las pruebas en situaciones clínicas concretas; estos valores dependen en gran medida de la probabilidad previa de cada diagnóstico que se plantea, en función de la cual se deben ordenar dichos estudios para obtener su máximo rendimiento.

Uno de los principales riesgos en el diagnóstico del AIT es su “trivialización”, o consideración inapropiada de proceso “benigno” una vez identificado (32). Conviene precisar que el diagnóstico de AIT no cierra un caso, sino que se trata de un punto de partida que exige en muchas ocasiones un estudio neurovascular extenso. Se ha dicho que este episodio constituye una oportunidad de oro para la prevención de un ictus establecido; de una forma pragmática y por los riesgos que implica, el AIT se debe analizar con la misma urgencia y profundidad que si tratara de un ictus (7, 19, 33). Estos ensayos deben servir al clínico de ayuda para responder a cinco preguntas esenciales (34) para el tratamiento de cada caso: 1) ¿Se trata de un AIT, esto es, de un cuadro de naturaleza isquémica que duró o durará menos de 24 horas? 2) ¿Qué factores de riesgo existen? 3) ¿Cuál es la topografía? 4) ¿Cuál es su mecanismo más probable? 5) ¿Cuánto riesgo existe de que se produzcan nuevos episodios vasculares o la muerte? Las últimas cuatro preguntas son comunes al estudio de todo ictus isquémico.

Para responder a las dos primeras cuestiones y hacer de paso una evaluación global del estado clínico del paciente, en todo AIT se debe realizar de forma urgente un hemograma, un análisis de bioquímica sanguínea (glucemia y perfil lipídico en concreto), un estudio básico de coagulación, una radiografía de tórax, un electrocardiograma (35) y una TC sin contraste; si bien es cierto que el impacto de estas pruebas es bajo si se mide como cambios útiles tras su realización, no deben ser omitidas por su bajo coste y por la importancia de la información que proporcionan para detectar factores de riesgo y otros procesos que pueden requerir un tratamiento específico (36). La TC sigue siendo el estudio de neuroimagen recomendado, tanto para excluir procesos que simulan un AIT (37-39), como por su valor para delimitar una posible lesión isquémica establecida, contribuyendo así a un diagnóstico positivo, a la orientación etiopatogénica y al pronóstico (40). Sin embargo, en los últimos años se han acumulado numerosas



pruebas a favor de la RM, especialmente cuando incluye secuencias sensibles a la hemorragia y secuencias de difusión (41-51). La RM, que resulta patológica en más de la mitad de AIT recientes al mostrar imágenes de lesión tisular aguda, aventaja a la TC en la localización de la lesión, orientación hacia su etiología y valor pronóstico, por lo que ya puede decirse que será el método de neuroimagen de elección cuando su disponibilidad sea mayor, sobre todo si su mayor capacidad diagnóstica se traduce efectivamente en eficacia terapéutica (52). La ventaja de la RM sobre la TC es incuestionable en los AIT que se deben a enfermedad de pequeño vaso, cuya lesión subyacente escapa con mayor frecuencia al poder de resolución de la TC que las lesiones corticales.

El resto de estudios que se ponen en marcha en la evaluación del AIT, además de la RM para el de tipo lacunar, buscan indagar en su etiología y mecanismo, de forma que sea posible establecer tratamientos preventivos específicos, más allá del control de los factores de riesgo vascular y de la antiagregación que serán comunes después de todo episodio de este tipo. Cuando las circunstancias lo requieran, y en realidad sólo ante la consideración de dichos tratamientos, está justificada la realización de exámenes complementarios específicos (53). Así, con respecto al mecanismo aterotrombótico, debe buscarse de forma sistemática la presencia de estenosis significativas de troncos supraaórticos en los pacientes que se supongan candidatos a la corrección quirúrgica o endovascular, preferentemente mediante dúplex transcraneal (DTC), con valores de sensibilidad y especificidad equiparables a los de la angiografía por TC y por RM (Tabla 1) y mejor relación coste-efectividad (34, 54). La angiografía diagnóstica queda restringida hoy a los pacientes que plantean duda entre oclusión y pseudoocclusión, o a aquellos que van a ser intervenidos quirúrgicamente (55). La detección de estenosis intracraneales puede también modificar el tratamiento, por lo cual deben analizarse mediante Doppler o DTC, técnicas que siguen compitiendo con ventaja frente a la TC o la RM angiográficas (34). Incluso en los casos de AIT en los que se sospecha la existencia de un mecanismo aterotrombótico, sólo de forma excepcional estará justificado investigar la existencia de ateromatosis aórtica grave mediante ecocardiografía transesofágica (56) o la realización de estudios de reserva hemodinámica con SPECT o DTC, para afinar la selección de pacientes a los que cabe aplicar tratamiento invasivo (57).

El mecanismo cardioembólico puede ser evidente desde la evaluación inicial por la presencia de una cardiopatía estructural embolígena o una fibrilación auricular; si no es así y la sospecha es fuerte, sea por el perfil clínico o por la neuroimagen,

TABLA 1. Sensibilidad y especificidad de algunos test diagnósticos para la detección de estenosis y oclusión arterial (141).

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Falsos positivos (%)
Dúplex carotídeo			
Estenosis carotídea >70%	87-95	86-97	
Oclusión carotídea			2-7,5
Doppler transcraneal			
Estenosis intracraneal >50%	89-98	87-96	
Angiografía por TC			
Estenosis carotídea >70%	74-100	83-100	
Oclusión carotídea			0
Estenosis intracraneal >70%	78		
Angiografía por RM			
Estenosis carotídea >70%	83-95	89-94	
Oclusión carotídea			2
Estenosis intracraneal >50%	85-88	96-97	

hay que recurrir a la ecocardiografía transtorácica o transesofágica, con tanto más énfasis en función de los hallazgos obtenidos, o modificar de manera efectiva la estrategia de profilaxis secundaria (56, 58). Otro tanto cabe decir del estudio de arritmias paroxísticas (59). Mientras no se defina claramente la actitud ante procesos tales como el foramen oval permeable, el aneurisma de *septum* o las hebras de fibrina, posiblemente no esté justificada una indagación exhaustiva de éstos mediante un procedimiento invasivo como la ecocardiografía transesofágica, pero en algunos casos la aportación del ecocardiograma puede ser excepcionalmente importante (60); cabe recordar que el DTC con contraste aerosalino es muy sensible para detectar una anastomosis derecha-izquierda (61, 62).

Finalmente, la sospecha de mecanismos poco habituales debe conducir a la realización de estudios específicos, ya sean de neuroimagen (disecciones), hematológicos (discrasias, trombofilias, dímero-D, etc.), analíticos de sangre o líquido cefalorraquídeo (colagenosis, vasculitis, etc.), anatomopatológicos o genéticos (63, 64).



Conviene resaltar que no debe considerarse inadecuado diagnosticar un AIT como criptogénico o indeterminado cuando de una filiación más precisa no se desprenda ninguna modificación relevante para el tratamiento posterior, y por tanto no conlleve ningún beneficio para el paciente; esto es especialmente cierto si se introducen criterios de rendimiento en el estudio, como es conveniente.

Puesto que un AIT constituye un importante factor de riesgo para nuevos episodios vasculares y muerte vascular (7, 32, 33), debe considerarse de urgencia un estudio orientado a la puesta en marcha de las mejores estrategias profilácticas, en régimen hospitalario si la infraestructura ambulatoria es deficiente, e incluso cuando existan infraestructuras *ad hoc* (65). Hay indicios de que los AIT con lesión visible establecida en los estudios de neuroimagen (10, 47) conllevan mayor riesgo que aquellos que no dejan huella, lo que justificaría aun más su análisis con las técnicas más sensibles si están disponibles.

La Tabla 2 recoge los estudios complementarios a realizar en el AIT general y en los contextos clínicos más habituales.

Modificación de los factores de riesgo

Desde la publicación de la anterior *Guía para el tratamiento y prevención del ictus* (66) han surgido nuevos datos acerca del beneficio de ciertas intervenciones en la prevención secundaria de los pacientes con AIT o ictus, los cuales ya se han recogido en diversas referencias (67). Además, se dispone de información novedosa sobre los factores de riesgo en la enfermedad cerebrovascular (68).

A pesar de todo, no parece que estas recomendaciones se establezcan de forma suficiente en la práctica clínica (69), y ello a pesar del elevado riesgo que tiene un paciente con AIT de desarrollar precozmente un ictus (8).

Hipertensión arterial

La Hipertensiónj arterial (HTA) es un factor de riesgo independiente para la recurrencia del ictus (70). Los pacientes hipertensos con antecedentes de un AIT o ictus tienen un mayor riesgo de muerte precoz. En un metaanálisis de nueve estudios, la recurrencia de un nuevo ictus, mortal o no, se redujo de forma significativa (RR: 0,72) en los hipertensos tratados frente a los controles que no recibieron tratamiento (71). Una revisión sistemática más reciente de los ensayos clínicos aleatorizados, cuyo objetivo fue el efecto de la disminución de la presión

TABLA 2. Estudios complementarios en el AIT según la situación clínica.

Estudios básicos (a realizar en todos los casos):

- Hemograma, VSG, glucemia, urea, electrolitos, lípidos
- Estudio de coagulación
- Electrocardiograma
- Radiografía de tórax
- TC sin contraste (la RM, incluyendo secuencias sensibles al sangrado y “de difusión”, puede ser de elección si está disponible)
- Estudio neurosonológico (Doppler continuo/dúplex TSA/DTC)

Estudios a realizar en función de la sospecha diagnóstica:

- AIT posiblemente por enfermedad de pequeño vaso (lacunar)¹
 - RM
- AIT posiblemente aterotrombótico^{1, 2}
 - Angiografía por TC³
 - Angiografía por RM³
 - Estudios de “reserva hemodinámica” (mediante DTC, SPECT o PET)
 - Angiografía convencional (si los estudios no invasivos son discordantes entre sí)
- AIT posiblemente cardioembólico¹
 - Ecocardiografía transtorácica/transesofágica
 - Estudio de arritmias
- AIT criptogénico en paciente joven o recurrente
 - RM
 - Autoanticuerpos
 - Anticuerpos antifosfolípidos
 - Cribaje de estados trombofílicos: dímero-D
 - Lactato sérico
 - Homocisteína sérica
 - Serología de sífilis
 - Estudio del líquido cefalorraquídeo
 - Ecocardiografía transtorácica/transesofágica
 - Estudio de arritmias
 - Test de anastomosis derecha-izquierda mediante DTC
 - Angiografía convencional: venografía
 - Estudios genéticos (MELAS, CADASIL, etc.)
 - Estudios biopsicos

¹ Estas posibilidades no se excluyen entre sí; los estudios deben secuenciarse o simultanearse en función de la probabilidad de cada opción diagnóstica y de sus implicaciones para el manejo terapéutico.

² Aplicable también a otras enfermedades que dan lugar a estenosis arterial aguda (disecciones) o crónica.

³ Valores de sensibilidad y especificidad en la Tabla 1.



arterial (PA) sobre la recurrencia de eventos vasculares con ictus o AIT, establece que el descenso de la PA con diversos fármacos reduce la recurrencia de un ictus mortal o no (OR: 0,76; IC95%: 0,63-0,92), de un ictus no mortal (OR: 0,79; IC95%: 0,65-0,95), de un infarto de miocardio (OR: 0,79; IC95%: 0,63-0,98) y de episodios vasculares totales (OR: 0,79; IC95%: 0,63-0,98) (72). Esto ocurre con independencia de las cifras de PA. Una objeción a dichos ensayos es la imposibilidad de evaluar el efecto del descenso de la PA sobre los distintos tipos de pacientes con ictus o AIT.

No obstante, las pruebas del efecto beneficioso de la reducción de la PA en la prevención secundaria del ictus son tan contundentes que algunas guías actualizadas (73) recomiendan en los pacientes con antecedentes de ictus o AIT clínicamente estables y sin contraindicaciones para el tratamiento antihipertensivo la disminución gradual de la PA, modificando sus hábitos de vida y con medicación antihipertensiva: un diurético y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), con independencia de las cifras que tengan y a fin de conseguir la menor PA que toleren (realmente la diana estaría en 130/80 mmHg). En pacientes sintomáticos con estenosis carotídea unilateral o bilateral significativa (>70%), pero no en los que presentan oclusión carotídea unilateral, se debe tener precaución y no seguir pautas de descenso drástico de la PA (74).

Enfermedad cardíaca

Diversas enfermedades cardíacas aumentan el riesgo de presentar un AIT o ictus, siendo la fibrilación auricular la más importante (75). Es curiosa la baja frecuencia de AIT en pacientes con fibrilación auricular y la poca documentación que existe sobre el pronóstico y la eficacia de la terapia antitrombótica en estos casos, debido al relativamente escaso número de ellos incluidos en los ensayos de prevención secundaria. Recientemente se han publicado dos referencias que establecen con claridad el beneficio del tratamiento continuo con anticoagulantes orales (INR 2-3) en la prevención secundaria de las personas con AIT y FA (76, 77).

Como quiera que tras un AIT existe un elevado riesgo de morbilidad cardiovascular a corto plazo (35), sobre todo si hay signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular o trastornos de la conducción auriculoventricular, conviene resaltar que recientemente se ha publicado una recomendación de consenso acerca de la evaluación del riesgo coronario en pacientes con AIT o ictus isquémico (78).

Hipercolesterolemia

Aunque se mantienen enfrentadas las posiciones acerca de si el colesterol es un factor de riesgo para el AIT o el ictus isquémico, parece que se acepta fundamentalmente que la administración de estatinas a los pacientes con antecedentes de AIT o ictus isquémico reduce el riesgo de recurrencias (79).

Basándose en los resultados de varios ensayos clínicos se han publicado unas recomendaciones de consenso (80, 81), en las cuales se establece que la mayoría de los pacientes con estos antecedentes pueden beneficiarse de las estatinas.

Recomendaciones

Para el control de los factores de riesgo modificables se seguirán las recomendaciones recogidas en el capítulo “Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral”.

Tratamiento antitrombótico en el AIT

El tratamiento médico de los AIT se basa en la terapia antitrombótica. Después de un episodio de este tipo, la prevención debe iniciarse lo antes posible, debido al riesgo de recidiva y la probada eficacia de los fármacos antitrombóticos en prevención secundaria (82). Hay dos tipos de agentes de esta clase: antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Hoy en día existen cinco antiagregantes distintos: el ácido aceilsalicílico, el triflusal, el dipiridamol, la ticlopidina y el clopidogrel. Los anticoagulantes disponibles son la heparina sódica por vía intravenosa y los dicumarínicos por vía oral, que pueden ser el acenocumarol o la warfarina, siendo más frecuente el acenocumarol en nuestro medio. Todos estos medicamentos se han estudiado en numerosos ensayos clínicos y han demostrado su eficacia en la prevención secundaria del ictus en pacientes que han tenido un primer AIT o un infarto cerebral. La decisión de cuál de ellos administrar depende de la interpretación de los ensayos que han utilizado ese agente en concreto. De todas formas, el más empleado sigue siendo el ácido acetilsalicílico, seguramente por su rapidez de acción y por razones económicas. Otro criterio que se utiliza para la selección del fármaco es la etiopatogenia del AIT, como se verá más adelante.

Antes de concretar las indicaciones específicas, es útil conocer las características de cada uno de estos fármacos y algunos puntos controvertidos.



Antiagregantes

Ácido acetilsalicílico y dosis óptima

El ácido acetilsalicílico (AAS) actúa inhibiendo la ciclooxigenasa, con lo cual evita la agregación plaquetaria. La controversia sobre la dosis ideal sigue en discusión. No hay datos definitivos sobre las posibles diferencias de efectividad de dosis tan bajas como 30 mg/día o tan altas como 1500 mg/día (83-87). Las dosis superiores a 350 mg/día han demostrado causar efectos secundarios.

Actualmente se recomienda la utilización de 50 a 325 mg/día (87) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Triflusal

El triflusal es un AAS trifluorado ampliamente difundido en España y comercializado en diversos países. Al igual que el AAS, inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria, pero, a diferencia de aquél, su efecto sobre la ciclooxigenasa vascular es inapreciable. Por otra parte, tanto el triflusal como su principal metabolito HTB son inhibidores del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), por lo cual pueden incrementar los valores intraplaquetarios de AMPC hasta concentraciones terapéuticas. Los últimos estudios han demostrado que su administración a la dosis habitual de 300 mg/12 horas tiene una eficacia similar a la del AAS, con menos complicaciones hemorrágicas a largo plazo. (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (89, 90).

Dipiridamol y combinación dipiridamol-AAS

El dipiridamol es una sustancia que inhibe la fosfodiesterasa, y su efecto antiagregante se consigue manteniendo elevado el AMPC plaquetario. En un metaanálisis reciente de datos sobre pacientes individuales obtenido de estudios aleatorizados controlados, se ha demostrado que el dipiridamol (frente al placebo), sobre todo en combinación con AAS (frente al AAS solo), reduce la recurrencia en pacientes que han sufrido previamente un ictus isquémico o AIT (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (91). Por lo tanto, este fármaco tiene un papel importante en la prevención secundaria del ictus, como se recomienda en las guías actuales (88, 92, 93). En España, en la práctica clínica no se usa el dipiridamol solo. Ha surgido mucha controversia sobre la combinación de ambos

medicamentos. En un principio, la asociación no había demostrado ventaja adicional frente al empleo de AAS en los diversos análisis realizados (94, 95). Aunque el estudio ESPS-2 (96) halló un beneficio estadísticamente significativo, los errores metodológicos ponen en duda este resultado. En nuestro país no se comercializa la combinación dipiridamol-AAS. Para contar con una opinión definitiva habrá que esperar los resultados de los estudios ESPRIT y PRoFESS (97, 98).

Ticlopidina

Es una tienopiridina que actúa bloqueando los receptores ADP. Ha demostrado ser algo más eficaz que el AAS a dosis altas en la prevención secundaria del ictus, el AIT y otras enfermedades cardiovasculares agudas (99, 100). El fármaco se emplea a dosis de 500 mg/día repartido en dos tomas. La posible aparición de neutropenia como efecto adverso obliga a controles hematológicos frecuentes durante el primer año. Se indicaba como primera elección (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), o bien como alternativa en pacientes con intolerancia al AAS, recidivas a pesar del tratamiento con este último o en enfermos de alto riesgo. Sin embargo, en la actualidad, desde que está disponible el clopidogrel, sólo se usa en las personas que ya estaban tomando dicho fármaco y no en los *de novo*.

Clopidogrel

Esta molécula es muy parecida a la ticlopidina y su mecanismo de acción se asemeja mucho. Su ventaja radica en que tiene una mayor rapidez de acción y menos efectos secundarios. El estudio Caprie (101) demuestra para el clopidogrel (75 mg/día) una reducción del riesgo relativo de ictus, infarto de miocardio y muerte vascular del 8,7% frente al AAS, causando menos hemorragias digestivas y con menor riesgo de neutropenia. Además, en el subgrupo de pacientes con historia previa de episodios vasculares (íctus o infarto de miocardio), el beneficio absoluto del clopidogrel frente al AAS es mayor (102). Por tanto, se indica como antiagregante de primera elección, especialmente en pacientes de alto riesgo vascular o en caso de intolerancia al AAS (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).



Asociación clopidogrel-AAS

En el AIT y también en el ictus isquémico, el recientemente publicado estudio MATCH (103) (clopidogrel y AAS frente a clopidogrel y placebo), realizado en pacientes con antecedentes de ictus o AIT, no ha mostrado beneficio y sí un incremento significativo del riesgo de hemorragia. Sin embargo, el estudio apunta hacia una tendencia beneficiosa de la combinación cuando el tratamiento se instaura en los primeros días o semanas. Este trabajo, que ha sido muy criticado por su diseño, plantea la necesidad de otros ensayos diseñados de forma diferente. Los estudios SPS 3, CHARISMA, ACTIVE, ATARI, ARCH y FASTER aportarán información acerca de si esta combinación es eficaz en la prevención secundaria del ictus isquémico en distintos escenarios (104). Por el momento, la asociación dipiridamol-AAS no se puede recomendar como tratamiento preventivo.

Anticoagulantes

Dentro de los anticoagulantes contamos con la heparina por vía intravenosa y los anticoagulantes orales.

AIT secundario a arteriosclerosis de gran vaso y enfermedad de pequeño vaso

El estudio SPIRIT (105) en pacientes con infarto cerebral no cardioembólico se interrumpió de forma prematura debido al exceso de hemorragias cerebrales en los pacientes tratados con anticoagulantes, probablemente porque mantuvieron unas cifras de anticoagulación altas (INR 3-4,5). Actualmente se está llevando a cabo el estudio ESPRIT en Europa y Australia, con INR <3,5, que también evalúa la asociación de AAS y dipiridamol (106).

El estudio WARSS en pacientes con isquemia cerebral aterotrombótica no ha hallado diferencias significativas entre el AAS y la warfarina (INR 1,4-2,8) (107), por lo cual desaconseja el uso de anticoagulantes orales en este tipo de pacientes. En algunos casos en que existe contraindicación o tolerancia al AAS u otros antiagregantes se puede considerar como una alternativa adecuada a la anticoagulación oral con INR bien controlado. Por lo tanto, según estos datos, actualmente no se recomienda la anticoagulación oral en la prevención secundaria de los pacientes con AIT de origen no cardioembólico (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

El AIT que se pueda producir por una estenosis intracraneal también fue objeto de varios estudios. Un estudio retrospectivo (108) sugería una mayor eficacia de la warfarina frente al AAS en la prevención de episodios vasculares en pacientes con estenosis sintomática de las arterias intracraneales (8,4% frente al 18,1%) y de isquemia cerebral (3,6% frente al 10,4%), así como una relación riesgo-beneficio favorable. Sin embargo, el WASID, un ensayo de gran relevancia publicado en 2005, ha demostrado que la warfarina estaba asociada a un alto porcentaje de efectos adversos, sobre todo de riesgo hemorrágico, y que no muestra beneficio sobre el AAS en este estudio. Se recomienda la administración de AAS en vez de warfarina en pacientes con estenosis arteriales intracraneales (109-111) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

AIT de origen cardioembólico

En general, se plantea que la anticoagulación oral es más eficaz que el AAS en cualquier AIT de origen cardíaco, pero no hay estudios aleatorios realizados para todas las cardiopatías que pueden ser embolígenas.

La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes que tienen fibrilación auricular no valvular y que han sufrido un AIT o un ictus isquémico. Como prevención secundaria, y basándose en estudios como el EAFT y el SPAF-III (112, 113), se demuestra una reducción de la tasa de recurrencia de isquemia cerebral en un 66% en el grupo tratado con anticoagulación oral, frente al 15% del grupo tratado con AAS. Se recomienda la anticoagulación oral (INR 2-3) en los pacientes con fibrilación auricular que hayan presentado isquemia cerebral o un AIT (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Para el resto de cardiopatías se deben seguir las indicaciones recogidas en el capítulo “Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral”.

AIT en diversas situaciones

La anticoagulación podría estar indicada en los pacientes que ya reciben antiagregación y tienen un nuevo episodio de AIT o un AIT *in crescendo*.

El tratamiento con anticoagulantes también se emplea en los pacientes con AIT en procesos tales como disecciones de la arteria carótida extracraneal, esteno-



sis carotídea grave antes de proceder a la cirugía, síndrome del anticuerpo anti-fosfolípido o trombosis venosas cerebrales.

En tales situaciones, algunas muy frecuentes en la asistencia clínica, no existen datos procedentes de estudios aleatorizados que avalen este proceder terapéutico.

Recomendaciones del tratamiento antitrombótico en el AIT

Inicio del tratamiento

Se recomienda iniciar el tratamiento médico antitrombótico tan pronto como sea posible (nivel de evidencia II, grado de recomendación C).

AIT secundario a arteriosclerosis de gran vaso y enfermedad de pequeño vaso

La anticoagulación puede ser una opción en pacientes que tienen AIT repetidos a pesar de estar en tratamiento con antiagregantes plaquetarios (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

Para el resto de recomendaciones, véase el capítulo “Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral”.

AIT de origen cardioembólico

En caso de fibrilación auricular no valvular, está indicada la anticoagulación a largo plazo (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

El AAS sólo se recomienda cuando el paciente tiene una contraindicación real a la anticoagulación (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

Tratamiento quirúrgico: angioplastia

Las placas de ateroma tienen predilección por determinadas localizaciones arteriales, siendo especialmente frecuentes en la bifurcación carotídea, extracraneal, preferentemente en el seno carotídeo. Las placas ateromatosas crecen hasta llegar a estenotar o trombosar la luz, causando una disminución del flujo sanguí-

neo o cambios morfológicos, como ulceraciones que pueden dar lugar a embolias de localización distante (114).

Endarterectomía

Los resultados de los ensayos NASCET y ECST demostraron claramente la eficacia de la endarterectomía frente al mejor tratamiento médico en pacientes con AIT o ictus no invalidantes y estenosis carotídea >70%, al reducir de forma significativa el riesgo de ictus (115, 116). En estos estudios se utilizaron diferentes parámetros para calcular el grado de estenosis en la arteriografía, con sobreestimación de ésta en el ECST. Aunque es posible establecer una equivalencia entre ambos métodos, en la actualidad la medida más utilizada es la del NASCET (117).

El estudio ECST reclutó 3024 pacientes con AIT o ictus menor dentro de los seis primeros meses, y el NASCET incluyó 2885 pacientes que presentaban un AIT o ictus no invalidante durante los 120 días posteriores al episodio. En ambos la selección fue rigurosa, excluyendo los casos de cardiopatía embolígena, enfermedad grave con limitación de la expectativa de vida en los cinco años siguientes, factores de riesgo mal controlados, estenosis intracraneal de mayor significación que la extracraneal y, concretamente en el NASCET, los mayores de 80 años.

En pacientes con estenosis del 70% al 99%, el NASCET mostró una reducción del riesgo absoluto de ictus ipsilateral del 17% a los dos años (reducción del riesgo relativo del 65%), siendo necesario intervenir quirúrgicamente a seis de ellos para prevenir un ictus en un periodo de dos años. El resultado también fue positivo cuando se valoró cualquier tipo de ictus o muerte. Conviene remarcar que estos resultados se lograron con una morbimortalidad perioperatoria del 5,5% (2,1% de ictus grave o muerte) (118-123). En esta cifra no se incluían las complicaciones de la angiografía, cifradas en torno al 1% (115, 116). El análisis ulterior de los datos del estudio ha permitido comprobar que el beneficio de la cirugía en pacientes sintomáticos persiste más allá de los cinco años (117).

A pesar de que en el ECST la morbimortalidad perioperatoria fue discretamente más alta, los resultados fueron similares en los sujetos sintomáticos con estenosis superior al 70%, con una reducción del riesgo absoluto del 13% a los dos años, siendo necesaria la cirugía en ocho casos para evitar un ictus o una muerte en el mismo periodo de tiempo. En estos dos estudios queda patente que los grupos de pacientes con mayor grado de estenosis se benefician aún más de la endarterectomía (118-120).



En estenosis sintomáticas moderadas (50%-69%), tanto el NASCET como el ECST obtuvieron resultados similares, con una reducción del riesgo absoluto del 6,5% (reducción del riesgo relativo del 29%) para cualquier ictus ipsolateral en un periodo de cinco años. El beneficio global es escaso, con una disminución del riesgo anual del 1,3%. Se precisaría intervenir quirúrgicamente a 19 pacientes en dos años y a 15 en cinco años para prevenir un ictus ipsolateral (118, 119). Los dos ensayos demostraron que la cirugía en pacientes con estenosis inferiores al 50% no aporta beneficio alguno (115, 116).

Como se ha comentado anteriormente, ambos estudios hicieron una rigurosa selección de pacientes, centros y equipos quirúrgicos, con unas tasas de morbi-mortalidad perioperatoria de ictus o muerte difíciles de obtener de forma general (estenosis sintomática significativa del 5,8% y estenosis moderada sintomática del 6,9% (115, 116). No obstante, es importante recordar que con una morbi-mortalidad perioperatoria mayor del 7% el resultado de la cirugía no superaría al tratamiento médico, y por tanto la intervención no estaría indicada en pacientes con estenosis mayor del 70%. El pequeño beneficio de la cirugía en las estenosis sintomáticas moderadas desaparecería con cifras de morbi-mortalidad perioperatoria superiores al 2%. Es importante recordar que en la práctica la morbi-mortalidad perioperatoria suele ser superior a la descrita y aconsejada en los ensayos (124-127). Los hospitales en los que se practica la cirugía carotídea deberían tener auditorías que demostraran los resultados, con una tasa de complicaciones perioperatorias inferiores al 7% y el 3% en estenosis significativas y moderadas, respectivamente (128).

En ambos estudios, los pacientes susceptibles de obtener los mejores resultados con el tratamiento quirúrgico son los que presentan estenosis del 70% al 99% y un AIT reciente. El riesgo es más alto dentro de los seis primeros meses y mucho menor a partir de los dos años (129). En las estenosis moderadas (50% al 69%), el NASCET demostró un beneficio mayor en los pacientes con síntomas hemisféricos respecto a los que manifiestan síntomas retinianos, más con ictus no invalidante que con AIT, en hombres y en presencia de estenosis intracraneal (130). En el ECST se constata que la cirugía es más beneficiosa en los hombres y que la morbi-mortalidad es menor en los jóvenes (120).

Por el contrario, los pacientes con síntomas hemisféricos, oclusión carotídea contralateral, lesión isquémica ipsolateral en la TC craneal al ingreso, estenosis mayor del 70% con pobre circulación colateral y placa ulcerada e irregular, leu-

coarctosis y con lesión carotídea izquierda mostraron un incremento del riesgo perioperatorio de ictus o muerte. Aunque menos significativos, la edad inferior a 65 años, un AIT hemisférico frente a un ictus no invalidante, la diabetes y la hipertensión diastólica fueron factores de mayor riesgo perioperatorio (129). Los pacientes con un ictus lacunar tuvieron un beneficio menor con la cirugía que los que presentaban un infarto no lacunar (131). Un reciente análisis de los ensayos más importantes en pacientes sintomáticos concluye que la endarterectomía en casos de estenosis pseudooclusivas o preoclusivas muestra un menor beneficio, con una reducción del riesgo absoluto de ictus del 7,9%, además de beneficios marginales a corto plazo e inciertos a largo plazo (132). La oclusión de la arteria carótida contralateral conlleva un mayor riesgo quirúrgico. La presencia de un trombo intraluminal no contraindica de forma absoluta la cirugía, aunque los enfermos deben ser informados acerca del mayor riesgo perioperatorio (133). No conocemos si el tratamiento previo con anticoagulantes o antiagregantes disminuye el riesgo quirúrgico. En un análisis pormenorizado del NASCET y el ECST se ha demostrado que el beneficio de la endarterectomía depende no solamente del grado de estenosis y de los factores antes analizados, sino de que esta técnica se realice dentro de un tiempo breve después del episodio isquémico. En el estudio de Rothwell y cols. se establece que la endarterectomía tiene un mayor efecto beneficioso cuanto más son los pacientes aleatorizados dentro de las dos semanas de déficit neurológico, y que, por el contrario, el beneficio va disminuyendo según se retrasa la intervención. Esta circunstancia es especialmente clara en los pacientes con estenosis moderadas, del 50% al 69%, y obliga a revisar a la baja el periodo antes establecido de seis meses para la cirugía (134, 135).

Aunque el NASCET incluyó pacientes con menos de 80 años, los resultados en los mayores de esa edad sometidos a endarterectomía carotídea son similares (136). El beneficio de la endarterectomía en la estenosis sintomática del anciano se mantiene, aunque existe un mayor riesgo perioperatorio de muerte (137). No obstante, es preciso valorar con rigor la relación riesgo-beneficio en sujetos de este grupo de edad.

Finalmente, se puede concluir que el beneficio de la cirugía es menor conforme se reduce el grado de estenosis; a menor estenosis, la presencia o ausencia de factores de riesgo es determinante de la evolución o el resultado ulterior. Además del grado de estenosis, es importante considerar aspectos como la edad, el sexo, las manifestaciones clínicas del AIT (hemisférico o retiniano), el tipo de



lesión en la angiografía (ulcerada), el tiempo de demora para la cirugía y el comportamiento dinámico de estenosis (monitorización de microembolias mediante Doppler transcraneal y estudio de reserva hemodinámica cerebral) (138, 139).

Angioplastia transluminal percutánea con endoprótesis vascular

Se practica en pacientes con contraindicaciones médicas o quirúrgicas para la cirugía, o con comorbilidad asociada que incremente significativamente el riesgo potencial de la endarterectomía. Las principales ventajas son que no requiere anestesia general, no causa lesiones de los nervios craneales y evita los trastornos derivados de la cirugía. Por el contrario, la disección de la íntima y rotura de placa, y la reestenosis constituyen las principales complicaciones.

La angioplastia con protección distal permite el tratamiento de lesiones no accesibles con la cirugía, como el segmento distal de la carótida interna cervical, y constituye la terapia de elección para las estenosis postendarterectomía y post-radioterapia (120). Es el procedimiento estándar en los pacientes con elevado riesgo quirúrgico (140, 141). Aunque la principal limitación frente a la endarterectomía carotídea sigue siendo la falta de estudios con un número amplio de pacientes y un seguimiento prolongado, los resultados de grandes series demuestran que las tasas de complicaciones son comparables a las que se registran con la endarterectomía (142, 143). La angioplastia es una clara alternativa terapéutica en pacientes con AIT vertebrobasilar y estenosis del ostium de la arteria vertebral. A la espera de los resultados de ensayos clínicos en curso, la indicación debe cimentarse en criterios estrictos, consensuados por un equipo multidisciplinar y en centros con experiencia contrastada (140-148).

Recomendaciones

La endarterectomía carotídea está indicada en pacientes con AIT ipsolateral, reciente (preferiblemente dentro de las dos primeras semanas) y estenosis carotídea extracraneal entre el 70% y el 99%, después de una cuidadosa selección y en centros acreditados, con una morbilidad perioperatoria inferior al 6% (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

La endarterectomía en pacientes con AIT ipsolateral reciente (preferiblemente dentro de las dos primeras semanas) y estenosis carotídea extracraneal entre el 50% y el 69% ofrece un margen de beneficio inferior, pero podría ser contem-

plada en centros con una morbimortalidad perioperatoria inferior al 3% (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). El subgrupo de pacientes con mayor beneficio quirúrgico son los varones con AIT hemisféricos. Las mujeres con amaurosis fugaz y las sintomáticas con un AIT sin enfermedad intracraneal responden mejor al tratamiento médico.

Para las recomendaciones correspondientes a la angioplastia carotídea, véase el capítulo “Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral”.

Bibliografía

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.
2. Mohr JP. Historical perspective. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 6): S3-S6.
3. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack — Proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713-6.
4. Hankey GJ, Warlow CP. Lacunar transient ischaemic attacks: A clinically useful concept? *Lancet* 1991; 337: 335-338.
5. Kappelle LJ, van Latum JC, Koudstaal PJ, van Gijn J for the Dutch TIA Study Group. Transient ischaemic attacks and small-vessel disease. *Lancet* 1991; 337: 339-341.
6. Koudstaal PJ, Algra A, Pop GAM, Kapelle LJ, van Latum JC, van Gijn J. Risk of cardiac events in atypical transient ischaemic attack syndromes. *Lancet* 1992; 340: 630-633.
7. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, Bamford J, Warlow CP, Rothwell PM. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34: e138-e40.
8. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. A population based study of the early risk of stroke after a transient ischaemic attack or minor stroke: Implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 328: 326-8.
9. Johnston S, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901-6.
10. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJM, for the NASCET Group. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* 2004 30; 170: 1105-9.
11. Terént A. Survival after stroke and transient ischemic attacks during the 1970s and 1980s. *Stroke* 1989; 20: 1320-1326.



12. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1990; 21: 848-53.
13. Ricci S, Cantisani AT, Righetti E, Duca E, Spizzichino L. Long-term follow-up of TIAS: The SEPIVAC Study. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 31-54.
14. Hankey GJ, Slattery JM, Warlow CP. The prognosis of hospital-referred transient ischemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 793-802.
15. Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, Haynes CS, Utley CM, Rosati RA. Risk of ischaemic heart disease in patients with TIA. *Neurology* 1984; 34: 626-630.
16. Carolei A, Candelise L, Fiorelli M, Francucci BM, Motolese M, Fieschi C. Long-term prognosis of transient ischemic attacks and reversible ischemic neurologic deficits: A hospital-based study. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2: 266-272.
17. Evans BA, Sicks JD, Whisnant JP. Factors affecting survival and occurrence of stroke in patients with transient ischemic attacks. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 416-421.
18. Claiborne Johnston S, Sidney S, Berstein AS, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology* 2003; 60: 280-285.
19. Johnston Dean CC, Hill MD. The patient with transient cerebral ischemia: A golden opportunity for stroke prevention. *CAMJ* 2004; 170: 1134-1137.
20. Benavente OR, Eliasziw M, Streifler JY, et al. Prognostic after transient monocular blindness associated with internal carotid artery stenosis. *N Eng J Med* 2001; 345: 1084-1090.
21. Rothrock JF, Lyden PD, Yee J, Wiederholt WC. "Crescendo" transient ischemic attacks: Clinical and angiographic correlations. *Neurology* 1988; 38: 198-201.
22. Hankey GJ, Dennis MS, Slattery JM, Warlow CP. Why is the outcome of transient ischemic attacks different in different groups of patients? *BMJ* 1993; 306: 1107-1011.
23. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999; 30: 1440-1443.
24. Corea F, Hénon H, Milia P, Amici S, Leys D. Silent infarcts and outcome. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (suppl 4): 42-44.
25. Brown RD, Evans BA, Wiebers DO, Petty GW, Meissner I, Dalle AJD. Transient ischemic attack and minor ischemic stroke: An algorithm for evaluation and treatment. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1027-1039.

26. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischemic attack. *Lancet* 2005; 366: 29-36.
27. Goldstein LB, Bian J, Samsa GP, Bonito AJ, Lux LJ, Matchar DB. New transient ischemic attack and stroke: Outpatient management by primary care physicians. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2941-2946.
28. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Hamilton CA. Emergency physicians: Accuracy in the diagnosis of stroke. *Stroke* 1995; 26: 2238-2241.
29. Ferro JM, Falcao I, Rodrigues G, et al. Diagnosis of transient ischemic attack by the nonneurologist: A validation study. *Stroke* 1996; 27: 2225-2229.
30. Albers GW, Hart RG, Lutset HL, Newell DW, Sacco RL. Supplement to the guideline for the management of transient ischemic attacks. A Statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the management of transient ischemic attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 2502-2511.
31. Álvarez-Sabín J. Accidente isquémico transitorio ¿Diagnóstico en régimen de hospitalización o ambulatorio? *Rev Neurol* 1997; 25: 1104-1109.
32. Gladstone DJ, Kapral MK, Fang J, Laupacis A, Tu JV. Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario. *CMAJ*. 2004 30; 170: 1099-1104.
33. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004; 35: 2453-8.
34. Flemming KD, Brown RD Jr, Petty GW, Huston J 3rd, Kallmes DF, Piepgras DG. Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1071-86.
35. Elkins JS, Sidney S, Gress DR, Go AS, Bernstein AL, Johnston SC. Electrocardiographic findings predict short-term cardiac morbidity after transient ischemic attack. *Arch Neurol* 2002; 59: 1437-41.
36. Bamford J. Assessment and investigation of stroke and transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (suppl I): i3-i6.
37. García-Monco JC, Marrodan A, Foncea Beti N, Gómez Beldarrain M. Condiciones que simulan un ictus y un ataque isquémico transitorio: Análisis prospectivo de los factores de riesgo y perfil clínico en un hospital general. *Neurología* 2002; 17: 355-60.
38. Ribó M, Montaner J, Molina C, Abilleira S, Arenillas J, Álvarez Sabín J. Hematoma subdural crónico simulando un AIT. Implicaciones en el tratamiento del déficit neurológico transitorio. *Neurología* 2002; 17: 342-4



39. García Pastor A, Iniesta López I, de Andrés C. Tumores intracraneales que se manifiestan simulando ataques isquémicos transitorios. *Rev Neurol* 2001; 33: 839-42.
40. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC. Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34: 2894-8.
41. Gass A, Ay H, Szabo K, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted MRI for the “small stuff”: The details of acute cerebral ischaemia. *Lancet Neurol* 2004; 3: 39-45.
42. Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Álvarez Sabín J. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* 2004; 35: 2313-9.
43. Restrepo L, Jacobs MA, Barker PB, Wityk RJ. Assessment of transient ischemic attack with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1645-52.
44. Schulz UG, Briley D, Meagher T, Molyneux A, Rothwell PM. Diffusion-weighted MRI in 300 patients presenting late with subacute transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2004; 35: 2459-65.
45. Winbeck K, Bruckmaier K, Etgen T, von Einsiedel HG, Rottinger M, Sander D. Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing early diffusion-weighted imaging signal intensity changes. *Stroke* 2004; 35: 1095-9.
46. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: Correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003; 34: 932-7.
47. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, et al. ‘Footprints’ of transient ischemic attacks: A diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14: 177-86.
48. Marx JJ, Mika-Gruettner A, Thoemke F, et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of reversible ischaemic deficits of the brainstem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 572-5.
49. Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, Grive E, Molina C, Álvarez Sabín J. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 77-83.
50. Saver LS, Kidwell Ch. Neuroimaging in TIAs. *Neurology* 2004; 62: S22-S25.
51. Wardlaw JM. Radiology of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (Suppl 1): i7-i11.
52. Silver B. Editorial comment—neuroimaging after TIA: A crystal ball? *Stroke* 2003; 34: 2898-9.

53. Jespersen HF, Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Olsen TS. Carotid Doppler – costs and need after stroke or TIA. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 1-4.
54. Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs-Van Der Woude T, et al. Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: Cost-effectiveness of diagnostic strategies. *Radiology* 2004; 233: 101-12.
55. Paciaroni M, Caso V, Cardaioli G, et al. Is ultrasound examination sufficient in the evaluation of patients with internal carotid artery severe stenosis or occlusion? *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 173-6.
56. Cerrato P, Imperiale D, Priano L, et al. Tansoesophageal echocardiography in patients without arterial and major cardiac sources of embolism: Difference between stroke subtypes. *Cerebrovascular Dis* 2002; 13: 174-83.
57. Martí-Fabregas JA, Catafau AM, Mari C, et al. Cerebral perfusion and haemodynamics measured by SPECT in symptom-free patients with transient ischemic attack: Clinical implication. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1828-35.
58. Stoddard MF, Singh P, Dawn B, Longaker RA. Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003; 145: 676-82.
59. Barthelemy JC, Feasson-Gerard S, Garnier P, et al. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 194-9.
60. Álvarez Sabin J, Lozano M, Sastre-Garriga J, et al. Transient ischemic attack: A common initial manifestation of cardiac myxomas. *Eur Neurol* 2001; 45: 165-70.
61. Yeung M, Khan KA, Shuaib A. Transcranial Doppler ultrasonography in the detection of venous to arterial shunting in acute stroke and transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 445-449.
62. Anzola GP, Zavarize P, Morandi E, Rozzini L, Parrinello G. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003; 10: 129-35.
63. Brown MB. Identification and management of difficult stroke and TIA syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (Suppl I): i17-i22.
64. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke* 2004; 35: 2820-5.
65. Widjaja E, Salam SN, Griffiths PD, Kamara C, Doyle C, Venables GS. Is the rapid assessment stroke clinic rapid enough in assessing transient ischemic attack and minor stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 145-146.



66. Tejada J, Maestre J, Larracochea J, Gállego J. Guía de actuación clínica en el ataque isquémico transitorio. *Neurología* 2002; 17 (Supl 3): 30-42.
67. European Stroke Initiative (EUSI). Stroke prevention by the practitioner. Bogousslavsky J (eds). *Cerebrovasc Dis* 2003; 15 Suppl 2.
68. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: Unifying mechanisms in ischemic stroke. Pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002; 33: 862-875.
69. Mouradian MS, Majumdar SR, Senthilselvan A, Khan K, Shuaib A. How well are hypertension, hyperlipidemia, diabetes and smoking managed after a stroke or transient ischemic attacks? *Stroke* 2002; 33: 1656-1659.
70. Rodgers A, McMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C, for the United Kingdom Transient Ischemic Attacks Collaborative Group. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ* 1996; 313: 147.
71. Gueyffier F, Boissel JP, Boutite F, Pocock S, Coope J, Cutler J. Effect of anti-hypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA Projects Collaborators. *Stroke* 1997; 28: 2557-2562.
72. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A Systematic Review. *Stroke* 2003; 34: 2741-2749.
73. International Society of Hypertension Writing Group. ISH: Statement of blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens* 2003; 21: 651-653.
74. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD for the Carotid Endarterectomy Trialist' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003; 34: 2583-2592.
75. Sacco R L, Benjamin E J, Broderick JP, et al. Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507-1517.
76. Hart RG, Pearce L A, Koudstaal P J. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation implication for secondary prevention: The European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Trial. *Stroke* 2004; 35: 948-951.
77. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulant for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Stroke* 2004; 35: 1647-1651.
78. Robert J. Adams, Marc I. Chimowitz, Joseph S. Alpert, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: A

- scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 2310 – 2322.
79. Donan GA, Davis SM (eds). *Controversies in stroke*. *Stroke* 2004; 35: 1523-1526.
 80. Olsen TS. High cholesterol and its management. *Cerebrovasc Dis* 2003;15 (suppl 2): 31-36.
 81. AHA/ASA Scientific Advisory. Statins after ischemic stroke and transient ischemic attacks. *Stroke* 2004; 35: 1023.
 82. Albuquer JF, Martel P, Mas JL. Clinical practice guidelines: Diagnosis and immediate management of transient ischemic attacks in adults. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 220-225.
 83. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth LE. A metaression analysis of the dose response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1248-1253.
 84. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor stroke. *N Eng J Med* 1991; 325: 1261-1266.
 85. UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-1054.
 86. The SALT collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345-1349.
 87. Hart RG, Harrison MJR. Aspirin Wars. The optimal dose of aspirin to prevent stroke. *Stroke* 1996; 27: 585-587.
 88. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. The Seven ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 486S-512S.
 89. Matias-Guiu J, Ferro JM, Álvarez-Sabín J, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction the tacip study: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2003; 34: 840-848.
 90. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, et al. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: A randomized stroke study. *Neurology* 2004; 62: 1073-80.
 91. Leonardi-Bee J, Bath M.W. Philip, et al. on behalf of the Dipyridamol in Stroke Collaboration (DISC). *Stroke* 2005; 36: 162-168.



92. Bogousslavsky J, Kaste M, Olsen TS, Hacke W, Orgogozo J-M. Risk factors and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis.* 2000; 10 (Suppl 3): 12-21.
93. The Intercollegiate Working Party for Stroke. National Clinical Guidelines for Stroke. Update 2002. London: Royal College of Physicians; 2002.
94. Bousser Mg, Eschwege E, Haguenu M, et al. AICLA controlled trial of aspirin and dipyridamol in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 5-14.
95. American-Canadian Co-Operative Study Group. Persantine aspirin trial in cerebral ischemia. 2. Endpoints results. *Stroke* 1985; 16: 406-415.
96. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius VJ, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
97. De Schryver EL. Design of ESPRIT: An international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) group. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 147-150.
98. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, PROFESS Steering Committee and Study Group. Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes (PROFESS). 29th International Stroke Conference. San Diego: American Stroke Association; 2004: CTP18.
99. Hass WK, Easton DJ, Adams HP Jr, et al. A randomized trial comparing ticlopidin hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *New Engl Med J* 1989; 321: 501-507.
100. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Stroke* 1988, 19: 1203-1210.
101. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
102. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsh AT, Topol EJ, Hacke W, for the CAPRIE investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified with history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528-532.
103. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-37.

104. Hankey GJ. Ongoing and planned trials of antiplatelet therapy in acute and long-term management of patients with ischaemic brain syndromes: Setting a new standard of care. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 Suppl 3: 11-66.
105. The Stroke prevention In Reversible Ischaemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-865.
106. De Schryver EL, on behalf of the European/ Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial Study Group. Design of ESPRIT: An international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 147-150.
107. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarine and aspirin for the prevention of recurrent ischaemic stroke. *N Engl Med* 2001; 345: 1444-1451.
108. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S. The warfarine-aspirin symptomatic intracranial disease study. *Neurology* 1995; 45: 1488-1493.
109. Warfarine-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Design, progress and challenges of a double-blind trial of warfarine versus aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *Neuro-epidemiology* 2003; 22: 106-17.
110. Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H, et al. for the WASID investigators Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial: Final Results. 29 Stroke Conference. San Diego, California, February 2004.
111. Chimowitz MI et al., for the Warfarine-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-1316.
112. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. European atrial fibrillation trial: Secondary prevention of vascular events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
113. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638.
114. Grotta JC, Bigelow RH, Hu U, Hankins L, Fields WS. The significance of carotid stenosis or ulceration. *Neurology* 1994; 34: 437-442.
115. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid



- endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-1425.
116. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (CEST). Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MCR European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-1387.
 117. Rothwell PM, Warlow CP. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: A risk modelling study. *Lancet* 1999; 353: 2105-2107.
 118. Barnett H, Meldrum HE. Carotid endarterectomy a neurotherapeutic advance. *Arch Neurol* 2000; 57: 40-45.
 119. Kistler JP, Furie KL. Carotid endarterectomy revisited. *N Engl J Med* 2000; 342: 1693-700.
 120. Gil Peralta A. Enfermedad carotídea. *Neurología* 1999; 14(s) : 31-41.
 121. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Oddone EZ. Multicenter review of preoperative risk factors for endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 1998; 29: 750-753.
 122. Hartmann A, Hupp H, Koch HC, et al. Prospective study on the complications rate of carotid surgery. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 152-156.
 123. Chaturvedi S, Aggarwal Murugappan A. Results of carotid endarterectomy with prospective neurologist follow up. *Neurology* 2000; 55: 769-772.
 124. O'Neill L, Lanska JD, Hartz A. Surgeon characteristics associated with mortality and morbidity following carotid endarterectomy. *Neurology* 2000; 55: 773-781.
 125. Barnett HJM, Broderick JP. Carotid endarterectomy. Another wake-up call. *Neurology* 2000; 55: 746-747.
 126. Paciaroni M, Eliasziw M, Sharpe BL, Kappelle J, Chaturvedi S, Meldrum H, Barnett HJM. Long-term clinical and angiographic outcomes in symptomatic patients with 70% to 99% carotid artery stenosis. *Stroke* 2000; 31: 2037-2042.
 127. Barnett HJM, Meldrum HE. The outlook for patients with carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (suppl 4): 30-35.
 128. Bogousslavsky J, Kaste M, Olsen TS, Hacke W, Orgogozo JM, for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (suppl 3): 12-21.
 129. Endarterectomy for carotid stenosis: new approaches in patient selection. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (suppl 1): 105-111.
 130. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe, Barnett HJM For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group:

- Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. *Stroke* 1999; 30: 282-286.
131. Bamford J. Risk stratification and carotid surgery: New technology but old trials. *Brain* 2001; 124: 455-6.
 132. Barnett HJM, Meldrum HE, Eliasziw M, for the Nort American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. *CMAJ* 2002; 166: 1169-1179.
 133. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107-116
 134. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery *Lancet* 2004; 363: 915-24.
 135. Fairhead JF, Rothwell PM. The need for urgency in identification and treatment of symptomatic carotid stenosis is already established. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 355-358.
 136. Cartier B. Carotid surgery in octogenarians: Why not?. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 751-755.
 137. Bond R, Rekansem K, Cuffe R, Rothwell PM. A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 69-77
 138. Goldstein LB. Extracranial carotid artery Stenosis. *Stroke* 2003; 34: 2767-2773.
 139. Chatuverdi S, Bruno A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy-An evidence-based review. Report of the therapeutics and thecnology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65: 794-801.
 140. Brown MM, Hacke W Carotid artery stenting: The need for randomised trials. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 57-61.
 141. Blacker DJ, Flemming KD, Link MJ, Brown RD. The preoperative cerebrovascular consultation: Common cerebrovascular questions before general or cardiac surgery. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 223-229.
 142. Brott T G; Brown RD; Meyer FB; Miller DA; Cloft HJ; Sullivan TM. Carotid revascularization for prevention of stroke: Carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79: 1197-1208.



143. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): A randomised trial. *Lancet*. 2001 2; 357: 1729-37.
144. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD000515. Review.
145. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ; ICSS Investigators International carotid stenting study. Protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 69-74.
146. Pro-CAS. A Prospective Registry of Carotid Angioplasty and Stenting Wolfram Theiss, MD; Peter Hermanek, MD; Klaus Mathias, MD; Ramazanali Ahmadi, MD; Lothar Heuser, MD; Franz-Josef Hoffmann, MD; Rüdiger Kerner, MD; Franz Leisch, MD; Horst Sievert, MD; Stefan von Sömmogy, MD, for the German Societies of Angiology and Radiology. *Stroke* 2004; 35: 2134.
147. Brown MM, Hacke W. Carotid artery stenting: The need for randomised trials. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 57-61.
148. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B. EVA-3S Investigators Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: Clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke* 2004; 35:



CAPÍTULO 4

GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL AGUDO

J.A. Egido, M. Alonso de Leciana, E. Martínez Vila y E. Díez Tejedor; por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

Desde la publicación de las últimas recomendaciones por parte del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (1) se han producido avances sustanciales en algunos aspectos del manejo agudo de los pacientes con isquemia cerebral. En este capítulo se actualizan las recomendaciones en lo que se refiere a los cuidados generales del paciente con ictus en fase aguda, así como al tratamiento específico de la isquemia.

Sistemática asistencial

El ictus es una urgencia neurológica. El desarrollo de tratamientos con estrecho margen terapéutico y la evidencia de que los resultados dependen del momento en que se inicie el tratamiento obligan a coordinar los diferentes niveles asistenciales para asegurar el mínimo tiempo de respuesta que permita la evaluación y el tratamiento del paciente en el medio hospitalario. En este sentido, se ha mostrado útil la implantación del llamado «código ictus» para coordinar los servicios extrahospitalarios de transporte urgente con los servicios hospitalarios (equipos-unidades de ictus) (2-5) (niveles de evidencia III-V).

La primera evaluación diagnóstica conlleva la realización de algunas pruebas complementarias imprescindibles, y por lo tanto debe realizarse en un hospital (1, 6-12). En función de los primeros hallazgos, se diseñará el estudio diagnóstico apropiado según una sistemática dirigida a establecer en lo posible la etiología del ictus (Tabla 1). La rápida asistencia especializada por el neurólogo es un factor que mejora el pronóstico e influye en la efectividad del tratamiento (10, 11, 13) (nivel de evidencia III). La mayoría de los pacientes con ictus precisan ingreso hospitalario, exceptuando a los pacientes con demencia, con una enfermedad terminal previamente diagnosticada o aquellos que expresan su deseo de no ser ingresados, siempre suponiendo que pueda asegurarse un cuidado adecuado fuera del hospital (12).

Está demostrado que el ingreso en unidades especializadas en el tratamiento de los pacientes con ictus (unidades de ictus) en la fase aguda de la enfermedad descende la mortalidad y las secuelas (14-19) (nivel de evidencia I). La infraestructura de la unidad especializada se encuentra determinada por la población

TABLA 1. Sistemática diagnóstica.

Estudios generales que se deben realizar en la urgencia:

- TC craneal sin contraste
- Electrocardiograma
- Radiografía de tórax
- Estudio hematológico:
 - Recuento celular
 - Plaquetas
 - Actividad de protrombina
 - Tiempo parcial de tromboplastina activada
 - Bioquímica
- Otras, en función de la sintomatología (gasometría arterial, punción lumbar si se sospecha hemorragia subaracnoidea, etc.)

Estudios específicos dirigidos a concretar la etiología:

- Estudio neurovascular no invasivo (ultrasonografía)
- Estudio cardiológico: ecocardiografía (transtorácica/transesofágica); Holter
- Arteriografía
- Estudio inmunológico, serológico (sangre, líquido cefalorraquídeo)
- Estados procoagulantes
- Otros

que atienda y por la dimensión del servicio de neurología en el que se ubique. Deben contar con camas específicas para recibir a los pacientes directamente desde el servicio de urgencias. Es imprescindible que estas unidades estén coordinadas por neurólogos expertos en el tratamiento del ictus, con la colaboración de residentes de la especialidad de neurología y de otras especialidades relacionadas con el tratamiento de estos pacientes (rehabilitación, cuidados intensivos). El personal de enfermería debe estar específicamente preparado, tener conocimientos de semiología neurológica, ser capaz de detectar precozmente las complicaciones y disponer de un fisioterapeuta a diario que inicie la rehabilitación inmediata del paciente. Las recomendaciones de dotación adecuada para las unidades de ictus se han publicado previamente (20).



Se considera que cumplen los criterios de ingreso hospitalario los pacientes con ictus en fase aguda (< 48 horas de evolución), con déficit neurológico leve o moderado, o con accidente isquémico transitorio (AIT), sin límite de edad. Constituyen criterios de exclusión: lesión cerebral irreversible, demencia o dependencia previa, enfermedades concurrentes graves o mortales y traumatismo craneal agudo.

Recomendaciones

- ❑ Se recomienda reducir al mínimo la demora en el inicio del tratamiento y establecer sistemas de coordinación de asistencia intra y extrahospitalaria específicos (código ictus) (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda la asistencia urgente a todos los pacientes con ictus agudo en un centro hospitalario (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda la inmediata evaluación por parte del especialista en neurología (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda el ingreso en unidades de ictus agudo con la dotación necesaria (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Cuidados generales

Hay una serie de cuidados generales que pueden prevenir las complicaciones y mejorar el pronóstico en cuanto a mortalidad y morbilidad a medio plazo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con ictus presentan deterioro en las primeras 48 horas, y en la práctica es difícil predecir su magnitud, por lo que todos deben considerarse en riesgo. Los signos vitales y el estado neurológico del paciente deben examinarse muy frecuentemente en las primeras 48 horas.

Mantener la vía respiratoria permeable es una de las prioridades en el tratamiento general de estos pacientes. En la mayoría de los casos es suficiente con colocarlos en una posición semiincorporada. Sin embargo, en los pacientes con disminución del nivel de conciencia o con infartos del territorio vertebrobasilar en los que esté afectada la función respiratoria es necesaria la intubación orotraqueal y, en algunos casos, la asistencia respiratoria (21) (nivel de evidencia III).

La hipoxia debida a una obstrucción parcial de la vía respiratoria, neumonía o hipoventilación puede aumentar el área lesionada y empeorar el pronóstico. No

existen datos que avalen la administración sistemática de oxígeno (22), pero si se detecta hipoxia (saturación de oxígeno $[SaO_2] < 95\%$) debe instaurarse oxigenoterapia (6-9) (niveles de evidencia III-V).

La hipertensión arterial (HTA) es muy frecuente en la fase aguda de un ictus, y puede resultar del estrés del propio proceso, o bien del desarrollo de hipertensión intracraneal, aparición de dolor, HTA previa o ser una respuesta fisiológica tendente a mantener la presión de perfusión en el área isquémica. En muchos casos se produce un descenso espontáneo de la presión arterial en los primeros días.

En la mayoría de los pacientes, la HTA no requiere tratamiento (23, 24) (nivel de evidencia III). En los casos de HTA grave, los antihipertensivos deben administrarse con precaución, ya que el descenso de la presión de perfusión puede deteriorar el estado neurológico, y además la respuesta a los fármacos puede ser exagerada. Asimismo, descensos de más del 20% en la PAS se asocian a un peor pronóstico en las primeras 24 horas del ictus (25). En la mayoría de los casos se prefiere la vía oral, con fármacos con poco efecto sobre el flujo sanguíneo regional, como bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueadores β . Si se precisa la vía intravenosa, deben utilizarse fármacos de acción previsible y fácilmente reversible como labetalol (1-5 mg/min en infusión continua o bien bolos de 10-20 mg cada 20 minutos hasta 150-300 mg, según respuesta) o urapidil (10-50 mg seguidos de 6-8 mg/h). No deben utilizarse antagonistas del calcio por vía sublingual por la hipotensión brusca que producen. Los niveles de PA que precisan tratamiento no están bien establecidos. En el infarto cerebral, en los últimos años se recomendaba tratar la PAS > 220 mmHg, la PAD > 120 mmHg o la PA media > 130 mmHg (1, 6-9) (nivel de evidencia V). Sin embargo, existen datos que sugieren que una PAS elevada puede tener también efectos perniciosos (26, 27). Datos del estudio TICA (Presión Arterial en el Ictus Cerebral Agudo), sugieren que una PA > 180 mmHg supone también un aumento del riesgo de que se produzca una mala evolución (28) (niveles de evidencia III-V). En caso de que el paciente vaya a recibir trombólisis debe iniciarse el tratamiento con PAS > 185 mmHg o PAD > 105 mmHg, y se considerará contraindicado si persiste una HTA fuera de estos límites (29, 30) (nivel de evidencia V). En un estudio con candesartán para el inicio precoz del tratamiento antihipertensivo en las primeras 24 horas, se estableció el límite para comenzarlo en 200/110 mmHg. El estudio se interrumpió por el claro beneficio del grupo tratado, con menos episodios vasculares a 12 meses, por lo que podría considerarse seguro iniciar tratamiento a partir de 200/110 mmHg en las primeras 24 horas (31). No



obstante, no se produjeron diferencias significativas en los valores de PA en los primeros días, ni se facilitaron datos sobre el resultado funcional. En un metaanálisis sobre 11.500 pacientes de 65 ensayos clínicos se concluye que no existe evidencia suficiente sobre la influencia en el desenlace de las intervenciones destinadas a elevar o reducir la PA en la fase aguda (32). En cualquier caso, existen excepciones que modifican el valor de PA en el que se supone que está indicado el tratamiento, como puede ser la coexistencia de isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, disección aórtica o encefalopatía hipertensiva.

Aunque existen datos experimentales a favor de la HTA inducida mediante fármacos para el tratamiento del infarto cerebral, sólo hay algunos estudios de seguridad (33, 34), por lo que no se puede recomendar esta práctica.

La hipotensión es poco frecuente tras un ictus. Su causa suele ser la hipovolemia y, si se presenta, deben descartarse complicaciones como infarto de miocardio, disección de aorta, embolia pulmonar o hemorragia digestiva. Además de tratar la causa, la hipotensión debe corregirse mediante reponedores de la volemia y, ocasionalmente, fármacos vasopresores.

Datos experimentales demuestran que la hipotermia reduce el tamaño del infarto. Además, la hipertermia parece tener un efecto negativo sobre el pronóstico del infarto cerebral (35-37) o ser un marcador de daño cerebral extenso (38). Existen estudios de seguridad, pero no hay datos que avalen la utilidad de la hipotermia inducida en el tratamiento de la isquemia cerebral (39, 40). Ante la presencia de fiebre, debe investigarse su causa y aplicar tratamiento con paracetamol o metamizol si la temperatura axilar es superior a 37,5°C (nivel de evidencia V). No hay datos suficientes para recomendarlo en pacientes afebriles (41, 42)

Varios estudios relacionan la hiperglucemia inicial con un peor pronóstico (43, 44). Mientras no se disponga de más información se recomienda tratar la hiperglucemia intentando mantener la normoglucemia (45) (nivel de evidencia V). En este sentido, datos del estudio GLIA (Glucemia en el Ictus Agudo) sugieren que glucemias superiores a 150 mg/dl en los primeros días presentan un peor pronóstico (46). La hipoglucemia puede producir síntomas focales que remeden un ictus, que deben corregirse con la administración de sueros glucosados.

La nutrición es un importante objetivo del tratamiento. La desnutrición tras el ictus facilita las complicaciones (47, 48). Los pacientes pueden tener importantes dificultades de nutrición debido a disfagia o bajo nivel de conciencia. La capacidad

deglutoria debe examinarse diariamente para prevenir el riesgo de aspiración. En caso necesario se recomienda instaurar alimentación enteral, mejor con sonda nasogástrica que con gastrostomía (nivel de evidencia I) (49). En cuanto al tiempo de instauración de la alimentación, la instauración precoz (menos de 7 días) disminuye la mortalidad sin afectar al resultado funcional en cuanto a dependencia (nivel de evidencia II) (49).

La movilización precoz reduce la incidencia de otras complicaciones: hombro doloroso, úlceras por decúbito, contracturas, parálisis de presión, etc. (50) (nivel de evidencia I). Los trabajos existentes, así como los metaanálisis, indican que la fisioterapia y la rehabilitación son eficaces en la recuperación funcional a medio plazo, y que esta eficacia es mayor cuando el tratamiento se instaura precozmente y de forma específica para el reentrenamiento en tareas concretas (50-53) (nivel de evidencia II).

No existen datos que permitan realizar una recomendación en cuanto a la duración de los programas de rehabilitación. La rehabilitación domiciliaria puede ser una alternativa válida en algunos casos (54, 55).

Recomendaciones

- ❑ Se recomienda la intubación y la asistencia respiratoria en los pacientes con compromiso de la vía respiratoria y administración de oxígeno a los pacientes con hipoxia ($\text{SaO}_2 < 95\%$). No hay datos para su recomendación con carácter general (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).
- ❑ En la mayoría de los pacientes, la HTA no debe ser tratada. Se recomienda el uso cauteloso de antihipertensivos en HTA con PAS > 185 mmHg y PAD > 110 mmHg. Se deben evitar descensos de más del 20% en las primeras 24 horas (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda el uso de antipiréticos en los pacientes con temperatura axilar superior a $37,5^\circ\text{C}$ (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda el tratamiento de la hiperglucemia por encima de 150 mg/dl y de la hipoglucemia durante la fase aguda del ictus, procurando mantener al paciente normoglucémico. No se deben administrar soluciones glucosadas salvo que exista hipoglucemia (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).



- ❑ Se recomienda evitar la desnutrición y considerar la necesidad de alimentación enteral con sonda nasogástrica mejor que con gastrostomía (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ Debe evaluarse la presencia de disfagia para prevenir la posibilidad de broncoaspiración (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ Se recomienda la movilización precoz, junto con un adecuado cuidado de la piel, para prevenir complicaciones de la inmovilidad (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ Se recomienda el empleo precoz de técnicas de fisioterapia y rehabilitación (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

Prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas más frecuentes son el edema y la hipertensión intracraneal, las crisis epilépticas y la conversión hemorrágica del infarto cerebral.

El edema cerebral postisquémico con hipertensión intracraneal puede conducir a la herniación cerebral con compresión del tronco y suele ser causa de muerte durante la primera semana. El tratamiento consiste inicialmente en una moderada restricción de líquidos, evitando la administración de soluciones hipoosmola-res (como las glucosadas al 5%), el tratamiento de los trastornos asociados que podrían empeorar el edema (hipoxia, hipercapnia, hipertermia) y elevación de la cabecera de la cama a 30°, para mejorar el retorno venoso y disminuir la hipertensión intracraneal (aunque en pacientes sin hipertensión intracraneal, posiciones más bajas podrían mejorar la perfusión cerebral) (56, 57) (nivel de evidencia III). En los pacientes en los cuales el edema conduce a deterioro neurológico existen diferentes medidas de tratamiento. Los corticosteroides en dosis elevadas no consiguen ni una menor mortalidad ni menor número de secuelas, y en cambio favorecen las infecciones y dificultan el control de la glucemia, por lo que no están indicados en el ictus isquémico (58-60) (nivel de evidencia I). Tampoco están indicados los barbitúricos (61). El manitol, en dosis de 0,25 a 0,5 g/kg de peso por vía intravenosa en 20 minutos desciende rápidamente la hipertensión intracraneal, y puede administrarse cada 6 horas. Es conveniente mantener la osmolaridad del plasma entre 300 y 320 mOsm/l (62). No hay pruebas de que disminuya ni la mortalidad ni las secuelas, e incluso existen dudas sobre su seguridad (63). El gli-

cerol al 10% puede reducir la mortalidad en pacientes con grandes infartos, pero sin efecto a largo plazo. El pequeño número de pacientes y las diferencias metodológicas entre los distintos estudios hacen imposible extraer una conclusión definitiva en cuanto a su efectividad (64) (nivel de evidencia II).

La hiperventilación es una medida que hace descender muy rápidamente la presión intracraneal. Aunque su utilidad es discutible, se sigue aplicando en casos de sujetos jóvenes en los que el edema cerebral no cede con osmotherapia. La disminución de la hipertensión intracraneal es transitoria y puede usarse como medida previa a otras. Sin embargo, la hipocapnia produce vasoconstricción, que podría perjudicar la perfusión cerebral.

En presencia de hidrocefalia, la inserción de un catéter de drenaje ventricular reduce rápidamente la presión. En pacientes con grandes infartos hemisféricos, la craneotomía descompresiva o la descompresión del lóbulo temporal se han utilizado como medida de control de la presión intracraneal. Aunque puede aumentar la supervivencia, los déficit neurológicos residuales son por lo general graves. Sin embargo, si se realiza precozmente los resultados pueden ser buenos (nivel de evidencia III) (65). Se precisan más datos en cuanto a la calidad de vida de los supervivientes y respecto al tiempo adecuado para realizarla en caso de ser necesaria. En el resultado funcional parece ser un factor determinante la edad (66). En el caso de los grandes infartos cerebelosos que produzcan hidrocefalia obstructiva o afectación del tronco cerebral, la ventriculostomía y la craneotomía suboccipital (67) son eficaces para el tratamiento de la hidrocefalia y la compresión del tronco cerebral, respectivamente (nivel de evidencia III).

La determinación invasiva de la presión intracraneal no ha demostrado su utilidad como guía del tratamiento y no está exenta de complicaciones (68).

Las crisis epilépticas pueden complicar la fase aguda de un ictus, con más frecuencia en las hemorragias que en el infarto cerebral. Lo más frecuente es que sean parciales, con o sin generalización secundaria. Se ha discutido si las crisis empeoran o no el pronóstico del ictus (69, 70). El índice de recurrencia es bajo en las de aparición precoz tras el ictus, pero más elevado en las que aparecen de forma tardía (70, 71). No existen datos específicos sobre la eficacia de los anticomiciales después de un ictus, y se sigue la recomendación general en el tratamiento de las crisis en cualquier enfermedad neurológica aguda (nivel de evidencia I). El tratamiento anticomicial sólo debe utilizarse en las crisis recu-



rrentes y no está indicado como profilaxis en los pacientes que no tengan crisis. Se recomienda monoterapia. Las crisis únicas no deben tratarse. En el estatus epiléptico, si se presenta, el tratamiento es el mismo que en el estatus de cualquier otra causa.

Recomendaciones

- ❑ Se recomienda el uso de diuréticos osmóticos en los pacientes cuya situación neurológica se deteriora debido al edema cerebral. La hiperventilación puede ser útil en casos seleccionados en los que la osmoterapia no sea suficiente (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ Los corticosteroides no deben emplearse en el tratamiento del infarto cerebral (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ Se recomienda el drenaje ventricular en los pacientes con hipertensión intracraneal debida a hidrocefalia (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda la descompresión quirúrgica y evacuación de infartos cerebrosos con sufrimiento de tronco cerebral por compresión (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).
- ❑ En pacientes seleccionados con infartos cerebrales malignos puede estar indicada la descompresión quirúrgica por craniectomía (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda la administración de anticonvulsivos a los pacientes que hayan presentado crisis comiciales repetidas (nivel de evidencia III, grado de recomendación C). No está indicado su uso profiláctico en pacientes sin crisis (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).

Prevención y tratamiento de complicaciones no neurológicas

La neumonía es una importante causa de muerte en los pacientes con ictus. Generalmente se produce en pacientes con un nivel de conciencia o reflejo tusígeno alterado. La presencia de fiebre obliga a descartar una neumonía y, en caso de sospecha, debe instaurarse tratamiento antibiótico precozmente.

La infección urinaria es una complicación frecuente en los pacientes con ictus agudo. En un porcentaje cercano al 5% desarrollan sepsis de origen urinario. En

ocasiones es necesario volver a emplear un catéter vesical para el tratamiento de la retención urinaria o la incontinencia, pero debe evitarse en lo posible o sustituirlo por protocolos de cateterización intermitente, para reducir el riesgo de infección.

La trombosis venosa profunda es asimismo una complicación frecuente. En algunos casos es origen de una tromboembolia pulmonar, que es la causa de la muerte en el 25% de los ictus. La administración de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) es eficaz en la prevención de la trombosis venosa (72, 73) (nivel de evidencia I). El ácido acetilsalicílico (AAS) también ha demostrado ser eficaz en la prevención de la tromboembolia pulmonar (74, 75) (nivel de evidencia I). En los pacientes en los que exista alguna contraindicación se pueden utilizar medias de compresión intermitente (76) (nivel de evidencia II).

Recomendaciones

- ❑ Se recomienda el empleo precoz de antibióticos para las complicaciones infecciosas (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda el uso de HBPM o AAS para prevenir la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar en los pacientes inmovilizados (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ En aquellos pacientes en los que esté contraindicada la medicación anti-trombótica se deben emplear medias de compresión intermitente (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

Tratamiento específico de la isquemia cerebral en la fase aguda

Según los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la isquemia cerebral, pueden plantearse dos tipos de intervenciones para reducir el daño cerebral: mejorar o restablecer el flujo sanguíneo cerebral en la zona isquémica y aplicar medidas farmacológicas citoprotectoras específicas dirigidas a inhibir los trastornos celulares y moleculares causantes del desarrollo del daño por isquemia-reperusión (77). Ambas estrategias terapéuticas deben llevarse a cabo de manera precoz, ya que el concepto de penumbra isquémica es crucial en los modernos enfoques terapéuticos de la isquemia (78).



Medidas dirigidas a mejorar o restablecer el flujo sanguíneo cerebral

En la zona isquémica, el flujo sanguíneo cerebral puede mejorarse, en primer lugar, asegurando una adecuada presión de perfusión. Sin embargo, la eliminación del trombo mediante trombolíticos o el control de su progresión con agentes antitrombóticos es lo que mejor permite la restitución del flujo sanguíneo cerebral. Estudios previos sobre los efectos de la hipertensión inducida, así como de agentes hemorreológicos (pentoxifilina) o de hemodilución para disminuir la viscosidad sanguínea, o de fármacos con posible acción vasodilatadora sobre arterias cerebrales (prostaciclina) no ofrecen resultados positivos o fiables como para recomendar su uso (79).

Antitrombóticos

Si bien estos agentes han demostrado su eficacia en la prevención de complicaciones como la trombosis venosa profunda, la utilidad de la anticoagulación y la antiagregación en la fase aguda de la isquemia cerebral, con el fin de evitar la progresión del trombo o la aparición de recidivas precoces y mejorar así la evolución de los pacientes, es un tema controvertido. En este momento no hay datos que permitan recomendar con suficiente nivel de evidencia el uso de la anticoagulación precoz en una mejor evolución de los pacientes con ictus isquémico.

Heparina no fraccionada

Existen varios estudios que utilizan distintas dosis, vía y pauta de administración de heparina, sin que esté claro cuál es el mejor régimen ni cuáles son los factores que determinan un incremento del riesgo de hemorragia (como la gravedad de los síntomas o el tamaño del infarto en la TC).

Los resultados del International Stroke Trial (IST) muestran que la administración de heparina cálcica por vía subcutánea en dosis de 5.000 U o 12.500 U dos veces al día no ofrece ningún beneficio en la evolución de los pacientes a los seis meses del ictus y, aunque previene las recidivas precoces, este efecto es contrarrestado por la producción de hemorragias, especialmente en el caso de la dosis más alta o si se asocia a la administración de AAS (nivel de evidencia I) (74). Es necesario señalar que en este estudio se incluyeron algunos pacientes sin TC previo a la aleatorización y que no se controlaba el grado de anticoagulación obtenido. Tras el metaanálisis de los demás estudios (niveles de evidencia II-V)

(80) no se puede extraer conclusiones definitivas acerca de la utilidad de la heparina a diversas dosis o pautas de administración como tratamiento general del infarto cerebral agudo en casos no seleccionados.

En pacientes con infarto cerebral de origen cardioembólico, la anticoagulación previene las recidivas a largo plazo, pero no hay datos concluyentes en lo que se refiere a la prevención de recidivas precoces. Aunque algunos estudios sugieren eficacia de la heparina sódica intravenosa a dosis suficiente para mantener el tiempo de cefalina (TTPA) entre 1,5 y 2 veces el control (81) (nivel de evidencia II), según otros el beneficio se encuentra contrarrestado por un aumento de la incidencia de hemorragias (82) (nivel de evidencia V).

Tampoco hay datos claros en cuanto a la utilidad del uso de heparina por vía intravenosa para el tratamiento del infarto cerebral progresivo; los estudios muestran resultados contradictorios (83-87) (niveles de evidencia III-V).

Heparinas de bajo peso molecular y heparinoides

Por su efecto antitrombótico selectivo, presentan menos riesgo de hemorragia que la heparina no fraccionada. En el estudio clínico TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), con danaparoides sódico intravenoso en pacientes con infarto cerebral de menos de 24 horas de evolución, se encontró una mejor evolución de los pacientes tratados en los primeros siete días, aunque la diferencia no se mantenía a los tres meses, y además se produjo un mayor número de complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados. Sólo se observa beneficio en cuanto a la prevención de trombosis venosa profunda (88). En un estudio con nadroparina se encontró una mejora en la evolución a los seis meses de los pacientes tratados (89) (nivel de evidencia II). Estos resultados no han sido confirmados en un segundo ensayo clínico europeo (FISS bis) (90). Los metaanálisis de los estudios con heparinoides y HBPM demuestran que, si bien reducen la incidencia de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, no producen efecto en la evolución y pueden aumentar las hemorragias intracraniales (73, 91).

Hipofibrinogemiantes (Ancrod®)

Es una fracción proteínica procedente de veneno de víbora que causa hipofibrinogenemia, por lo que, además del efecto hipocoagulante, reduce la viscosidad sanguínea. Posee también un efecto trombolítico dependiente de la activación



local del activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) (92). Existen dos grandes ensayos aleatorizados y controlados con Ancrod® en el infarto cerebral agudo, el STAT (Stroke Trial Ancrod Treatment), que incluye pacientes en las primeras tres horas desde el inicio de los síntomas y el ESTAT (European Stroke Trial Ancrod Treatment) que retrasa el tratamiento hasta seis horas. La dosis de Ancrod® es la necesaria para disminuir el fibrinógeno plasmático hasta 1,18 a 2,03 mmol/l. Los resultados del estudio STAT muestran un mayor número de pacientes con evolución favorable en el grupo tratado con Ancrod® que en el grupo placebo, sin diferencias en la mortalidad, pero con un mayor número de hemorragias totales relacionadas con el tratamiento (93). El estudio ESTAT se interrumpió antes de finalizar y el análisis intermedio confirmó la falta de eficacia y el incremento de hemorragias cerebrales (94).

Antiagregantes plaquetarios

Sólo hay estudios publicados sobre AAS en la fase aguda de la isquemia cerebral. En el International Stroke Trial (IST) (74) y el Chinese Acute Stroke Trial (CAST) (75) se demuestra un efecto beneficioso del AAS a dosis de 300 mg/día en la evolución de los pacientes a los seis meses, así como una reducción de recidivas precoces y de mortalidad. El metaanálisis de ambos estudios pone de manifiesto el beneficio del tratamiento con AAS en las primeras 48 horas tras un ictus isquémico, con una reducción de recurrencias del 7‰ y de 4‰ muertes. El incremento de hemorragias es sólo del 2‰. El beneficio global es una reducción del 9‰ del riesgo de muerte o recurrencia de ictus (nivel de evidencia I) (95). Posteriormente se ha publicado un estudio aleatorizado controlado con placebo de AAS 325 mg/día en pacientes con ictus agudo (96) y otro con AAS asociado a HBPM (97) que no encuentran beneficio en la evolución de los pacientes tratados, pero estos estudios no tienen la potencia suficiente para reproducir el beneficio observado en los estudios previos. Por lo tanto, se aconseja el tratamiento con AAS, aunque no debe iniciarse hasta descartar la indicación de trombólisis y, en el caso de que se administre, comenzar 24 horas después del tratamiento.

Otros fármacos antiagregantes, como el abciximab o el tirofibrano, se han estudiado en monoterapia o en combinación con trombólisis para evitar la reoclusión en el infarto cerebral agudo (98, 99). Hay un estudio aleatorizado en fase II en pacientes con infarto cerebral agudo. Se observa una tasa de hemorragias en los pacientes tratados similar a la del grupo placebo y una tendencia no signifi-

cativa a la mejoría en aquellos que recibieron abciximab (100) (nivel de evidencia II). Actualmente se está desarrollando un estudio con abciximab en fase III (ABBEST-II) en pacientes con ictus agudo de hasta seis horas de evolución y otro en fase II de la combinación de abciximab y reteplasa por vía intravenosa (ROSIE) (101).

Recomendaciones

- ❑ Se recomienda iniciar rápidamente el tratamiento con AAS tras un infarto cerebral (en las primeras 48 horas) salvo que exista alguna contraindicación (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En los pacientes que hayan recibido terapia trombolítica se aconseja no iniciar el tratamiento con AAS hasta 24 horas después del inicio de aquélla.
- ❑ No hay datos suficientes para recomendar o no el uso sistemático de anticoagulantes en el tratamiento general del infarto cerebral agudo en los pacientes no seleccionados. Las HBPM y los heparinoides no mejoran la evolución de los pacientes y aumentan el riesgo de hemorragia cerebral (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Trombolíticos

En este momento hay pruebas suficientes procedentes de estudios aleatorizados (ECASS, NINDS, ATLANTIS) (102-105) y de metaanálisis tanto de estudios aleatorizados (2, 106) como de práctica clínica tras la comercialización (107, 108), para recomendar el tratamiento trombolítico por vía intravenosa con rt-PA (0,9 mg/kg) en pacientes con infarto cerebral agudo de menos de tres horas de evolución que cumplan criterios de selección estrictos (Tabla 2) puesto que el tratamiento mejora la evolución clínica y funcional a los tres meses (nivel de evidencia I) (1, 2, 6, 28, 109). Las complicaciones hemorrágicas, y en concreto la hemorragia cerebral sintomática, son el principal riesgo del tratamiento con rt-PA. Un metaanálisis de los estudios poscomercialización indica que, en la práctica habitual, el riesgo de hemorragia es del 5,2% (108), pero la tasa de complicaciones hemorrágicas disminuye y el tratamiento tiene un margen de seguridad adecuado si se siguen estrictamente las recomendaciones de administración y los criterios de selección de los pacientes (108, 110). Hay pruebas de que los beneficios de la trombólisis son mayores cuanto antes se administre el tratamiento (2). Por ello se debe evitar cualquier retraso innecesario (nivel de evidencia I), pero hay



TABLA 2. Tratamiento trombolítico con activador tisular del plasminógeno recombinante

Criterios de inclusión

- Pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 3 horas de evolución en los que no concurra alguno de los siguientes criterios de exclusión

Criterios de exclusión

- Hemorragia intracraneal en TC
- Evolución de los síntomas superior a 3 horas o desconocimiento de la hora de inicio
- Síntomas menores o en mejoría franca antes del inicio de la infusión
- Ictus grave según criterios clínicos (NIHSS > 25) o de neuroimagen
- Crisis comiciales al inicio del ictus
- Síntomas indicativos de hemorragia subaracnoidea aunque la TC sea normal
- Tratamiento con heparina en las 48 horas previas y TTPA elevado
- Ictus previo en cualquier momento e historia de diabetes
- Ictus en los 3 meses previos
- Recuento de plaquetas por debajo de 100.000
- Glucemia por debajo de 50 mg/dl o por encima de 400 mg/dl
- PAS > 185 mmHg, PAD > 110 mmHg o necesidad de medidas drásticas para bajar la PA a estos límites
- Diátesis hemorrágica conocida
- Tratamiento con anticoagulantes orales. Podría considerarse tratamiento con rtPA si INR < 1,7
- Hemorragia grave reciente o manifiesta
- Historia de hemorragia intracraneal
- Antecedentes de hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática
- Historia de lesión del sistema nervioso central (aneurismas, neoplasias, cirugía intracraneal o espinal)
- Retinopatía hemorrágica (p. ej., retinopatía diabética)
- Antecedentes de masaje cardíaco, parto o punción en vaso sanguíneo no accesible en los 10 días previos
- Endocarditis bacteriana y pericarditis
- Pancreatitis aguda
- Enfermedad ulcerativa gastrointestinal documentada en los 3 meses previos. Varices esofágicas. Malformaciones vasculares intestinales conocidas
- Neoplasia con aumento del riesgo de hemorragia
- Enfermedad hepática grave (insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, hepatitis activa)
- Cirugía mayor o traumatismo significativo en los 3 meses previos

TABLA 2. (Continuación)

Pauta de administración de rt-PA

- Se administrarán 0,9 mg/kg, siendo la dosis máxima 90 mg
- El 10% de la dosis total se administra en bolo durante un minuto
- El resto de la dosis se administra en perfusión continua durante una hora

Recomendaciones sobre tratamiento general y tratamientos concomitantes

- No se administrará heparina o anticoagulantes orales en las siguientes 24 horas porque pueden aumentar el riesgo de hemorragia cerebral
- Se debe ser cauto en pacientes en tratamiento antiagregante previo, ya que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia cerebral, aunque este riesgo se correlaciona más con el tamaño y la gravedad del infarto
- El paciente debe ser monitorizado, preferiblemente en una unidad de ictus
- Se realizará una exploración neurológica cada 15 minutos durante la perfusión, a las 2 horas y a las 24 horas, y en cualquier momento en que haya un deterioro.
- La perfusión debe ser interrumpida si existe sospecha clínica de hemorragia (cefalea intensa, vómitos, disminución del nivel de conciencia, empeoramiento del déficit) y se realizará TC craneal urgente
- Si está disponible, se puede realizar estudio Doppler transcraneal y sonotrombólisis
- Se ha de evitar en lo posible o retrasar al máximo la colocación de sondas urinarias o nasogástricas y punciones arteriales
- En el caso de sobredosificación suele producirse consumo de fibrinógeno y otros factores de coagulación. Generalmente es suficiente con esperar la regeneración fisiológica de estos factores. Si se produce hemorragia, seguir las recomendaciones para este caso
- Si se produce una reacción anafiláctica (infrecuente), suspender la perfusión e iniciar las medidas oportunas
- Se monitorizará la PA cada 15 minutos durante la infusión y la primera hora siguiente, cada 30 minutos durante las siguientes 6 horas y cada hora hasta completar 24 horas. La frecuencia de los controles debe ser mayor si PA > 180/105 mmHg

Control de la PA

- La PA debe ser inferior a 185/110 mmHg antes de iniciar la infusión
- Si la PA > 185/110 mmHg en dos determinaciones separadas 5-10 minutos administrar uno o dos bolos de 10-20 mg de labetalol intravenoso separados 20 minutos y/o parche de nitroglicerina por vía subcutánea. Si con estas medidas no baja la PA, no debe administrarse trombólisis. Si la elevación se produce una vez iniciada la perfusión y no se consigue que descienda, se debe interrumpir la infusión



TABLA 2. (Continuación)

Tratamiento de la hemorragia tras trombólisis

- Debe sospecharse hemorragia cerebral cuando aparece deterioro neurológico, cefalea intensa, vómitos o elevación aguda de la PA
- Puede producirse hemorragia sistémica visible u oculta (alteración hemodinámica)
- Detener la infusión de rt-PA
- Realizar TC craneal urgente (para la hemorragia cerebral)
- Determinar tiempos de coagulación, fibrinógeno y recuento plaquetario y realizar pruebas cruzadas
- Administrar inmediatamente Haemocomplementan P[®] para reponer fibrinógeno: 1-2 viales de 1 g. La dosis máxima es de 2-3 g/día
- Los crioprecipitados ricos en factor VIII y plaquetas, plasma fresco o sangre fresca no se recomiendan, dado que no son útiles, pues en estos casos no se consumen estos factores sino fibrinógeno
- Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico: Amchafibrin[®]) pueden producir fenómenos trombóticos

datos que sugieren que el margen terapéutico en el tiempo podría extenderse hasta 4,5 horas desde el inicio de los síntomas (2), motivo por el cual se está llevando a cabo un estudio clínico aleatorizado controlado (ECASS III) (101) para comprobar la eficacia y seguridad de rt-PA entre 3 y 4,5 horas. Otros agentes trombolíticos más antiguos utilizados por vía sistémica no se recomiendan en el tratamiento del infarto cerebral agudo porque presentan una elevada tasa de complicaciones hemorrágicas (nivel de evidencia I) (1, 6, 108).

Hasta un tercio de los pacientes tratados con trombólisis intravenosa presentan una reoclusión arterial. Esto es más frecuente en aquellos casos en los que se produce una recanalización incompleta (111). Se han estudiado diversas estrategias para mejorar la tasa de recanalización tras la trombólisis intravenosa y para reducir la frecuencia de reoclusión. El estudio CLOTBUST demuestra que la aplicación de ultrasonidos sobre la arteria ocluida de forma simultánea con la administración de rt-PA mejora la tasa de recanalización y la evolución de los pacientes (112) (nivel de evidencia II). Otros tratamientos, como la asociación de anticoagulantes como el tirofibrano o el argatrobano o antiplaquetarios de acción rápida como el abciximab o la eptifibatida con el rt-PA para evitar la reoclusión,

muestran resultados prometedores, aunque los datos son limitados y hay aún estudios en marcha (101, 113, 114).

Se están estudiando otros nuevos trombolíticos de síntesis modificados para mejorar la capacidad trombolítica y la afinidad y selectividad por el sustrato con el fin de reducir las complicaciones hemorrágicas asociadas (desmoteplasa, reteplasa, tenecteplasa). Todavía están en fase de investigación en ensayos clínicos (101, 115, 116).

Los resultados de estudios que evalúan la utilidad de la trombólisis intraarterial sola o en combinación con trombólisis intravenosa son prometedores, pero todavía escasos, y aún se está investigando su utilidad en ensayos clínicos (117). Con los datos existentes se puede afirmar que la trombólisis intraarterial con prourocinasa recombinante consigue una recanalización eficaz de las arterias ocluidas por un trombo y aumenta el porcentaje de pacientes independientes a los tres meses. Aumenta el riesgo de hemorragias cerebrales, pero no la mortalidad (118, 119). El procedimiento lleva implícito un mayor retraso en la administración del tratamiento. Por el momento, no hay datos para asegurar que la trombólisis intraarterial ofrezca mejores resultados que la intravenosa (niveles de evidencia I y II).

Los datos existentes acerca de la combinación de trombólisis intravenosa e intraarterial son escasos, aunque indican que el tratamiento puede ser seguro (120-122). Hay ensayos en marcha (101).

También es posible realizar una trombólisis mecánica mediante dispositivos intraarteriales que realizan la fragmentación y extracción del coágulo con buenos resultados, como se muestra en el estudio MERCI (123).

Recomendaciones

- ❑ Se recomienda el tratamiento trombolítico con rt-PA por vía intravenosa a dosis de 0,9 mg/kg para el tratamiento del infarto cerebral agudo de menos de tres horas de evolución. La administración se realizará lo antes posible. La selección debe ser cuidadosa, siguiendo estrictamente los criterios establecidos (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ El tratamiento trombolítico sólo debe ser indicado y administrado por un neurólogo experto en el tratamiento del paciente con ictus y en la interpretación de la TC craneal (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).



- ❑ El tratamiento trombolítico sólo será administrado en centros con medios suficientes para el cuidado específico de estos pacientes, preferiblemente en la unidad de ictus, así como para el tratamiento de las posibles complicaciones (nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C).
- ❑ En los pacientes tratados con trombólisis intravenosa se recomienda no utilizar antitrombóticos (heparina o AAS) hasta 24 horas después del inicio del tratamiento (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ La trombólisis intraarterial, por el momento, sólo se puede recomendar en centros con experiencia en intervencionismo y preferiblemente bajo protocolo de estudio clínico (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).

Neuroprotectores

La neuroprotección tiene como objetivo primario interferir con las alteraciones bioquímicas que se producen en el «área de penumbra» con el fin de bloquear la denominada *cascada isquémica* para evitar o retrasar la evolución hacia la muerte celular. Las principales sustancias propuestas como posibles agentes neuroprotectores (Tablas 3 y 4), su eficacia en los modelos experimentales de isquemia cerebral y los resultados de los estudios clínicos en pacientes con infarto cerebral han sido objeto de numerosas revisiones (124-132).

Las enormes expectativas planteadas a lo largo de años de conseguir un tratamiento neuroprotector en la fase aguda del ictus isquémico se basaron en los excelentes resultados obtenidos en los modelos experimentales de infarto cerebral. Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos en pacientes con infarto cerebral, utilizando los mismos fármacos, fueron sistemáticamente negativos (124-126, 131, 133). En esencia, puede decirse que la causa más importante de esta discrepancia de resultados radica en que las condiciones en que los neuroprotectores fueron eficaces en los modelos experimentales no se correspondían en absoluto con lo que sucedía en los ensayos clínicos (124, 134-142). Como consecuencia, un grupo de expertos (Stroke Therapy Academic Industry Roundtable–STAIR-) ha establecido una serie de recomendaciones para guiar el diseño de los nuevos estudios, como emplear márgenes terapéuticos temporales de menos de 3-6 horas, fármacos cuyo perfil de seguridad y tolerabilidad permita emplear dosis elevadas, seleccionar pacientes con tejido en penumbra potencialmente recuperable (por ejemplo, *mismatch DWI/PWI* en resonancia magnética [RM]), congruencia entre el mecanismo de acción y el sustrato bioló-

TABLA 3. Estrategias neuroprotectoras en isquemia cerebral

A. Acción sobre canales iónicos

1. Antagonistas de canales de calcio dependientes de voltaje
 - a. Dihidropiridínicos
 - b. No dihidropiridínicos*
2. Antagonistas de los canales de sodio
3. Agonistas de los canales de potasio

B. Acción sobre neurotransmisión

1. Glutamato
 - a. Antagonistas de receptor
 - NMDA
Competitivos
No competitivos
 - AMPA/Kainato*
 - b. Moduladores de la activación del receptor
 - Antagonistas del sitio de glicina*
 - Antagonistas del sitio de poliaminas
 - c. Inhibidores de la liberación presináptica
 - Inhibidores de la glutamina sintetasa*
 - Inhibidores de los canales de sodio
2. Otros neurotransmisores
 - a. Adenosina*
 - b. Ácido gammaaminobutírico (GABA)
 - c. Serotonina*

C. Inhibidores de radicales libres (antioxidantes)

D. Moduladores de la respuesta inflamatoria

E. Reparadores de la membrana plasmática

F. Factores neurotróficos

G. Actuación sobre los mecanismos de apoptosis*

H. Actuación sobre la síntesis de óxido nítrico*

I. Inhibidores de endotelina*

J. Otros agentes citoprotectores

*Agentes utilizados sólo en estudios experimentales y no ensayados en clínica.



TABLA 4. Neuroprotección en isquemia cerebral. Ensayos clínicos.

Fármacos	Mecanismo de acción	Resultado
Antagonistas de los canales del calcio		
Nimodipino	Dihidropiridínico	Neutro, efecto pernicioso si uso intravenoso: hipotensión
Flunarizino	Dihidropiridínico	Neutro
Isradipino	Dihidropiridínico	Neutro
Bloqueadores de otros canales iónicos		
BMS-204352	Agonista canal maxi potasio	Neutro
Antagonistas de receptor NMDA/AMPA		
Selfotel	Antagonista NMDA competitivo	Efectos adversos
Aptiganel	Antagonista NMDA no competitivo	Efectos adversos
Cerestat	Antagonista NMDA no competitivo	Estudio en fase II
Dizolcipina	Antagonista NMDA no competitivo	Efectos adversos
Dextrorfan	Antagonista NMDA no competitivo	Efectos adversos
Racemide	Antagonista NMDA no competitivo	Pendiente de fase III
Magnesio	Antagonista NMDA no competitivo	Estudio en fase III
NBQX	Antagonista receptor AMPA	Efectos adversos
Gavestinel	Antagonista lugar de glicina	Neutro
Eliprodil	Antagonista lugar de poliamina	Neutro
Inhibidores de la liberación presináptica de glutamato		
Lubeluzol	Bloqueo canal de sodio. Modula NOS	Neutro
Fosfenitoína	Modula canal de sodio	Neutro
Propentofilina	Inhibe transporte de adenosina	Efectos adversos
Inhibidores de otros neurotransmisores		
Clometiazol	Agonista GABA. Modula canal de cloro	Sólo eficacia en TACI
Bay 3702	Agonista 5-HT	Estudio en fase II
Nalmefene	Antagonista opiáceo kappa-selectivo	“
Antioxidantes. Inhibidores de los radicales libres		
Tirilazad	Inhibe la peroxidación lipídica	Mayor mortalidad a los 3 meses
Ebselen	Acción tipo glutatión peroxidasa	Eficacia cuestionable
NXY-059	Captador de radicales libres	Favorable

TABLA 4. (Continuación)

Fármacos	Mecanismo de acción	Resultado
Moduladores de la respuesta inflamatoria		
Enlimomab	Anticuerpos antiadhesión	Peor evolución a los 3 meses
Hu23F2G	Anticuerpos antiadhesión	Neutro
Reparadores de membrana		
Piracetam	Nootropo	Neutro. Posible eficacia en afasia
Citicolina	Precursor de fosfatidil colina	Neutro a los 3 meses
	Estabilizador de membrana	Beneficio en ictus moderado-grave. Posible reducción del infarto
Factores neurotróficos		
BFGF (Trafermin®)	Factor de crecimiento	Suspender si efectos adversos
GM-1	Antagonista no MDA	Neutro
Hemodilución		
DCLHb	Sustituto sanguíneo	Estudio en fase I

gico, procurar una muestra de pacientes suficiente y homogénea (localización y tipo del infarto, gravedad del déficit, etc.), conjugar escalas de valoración funcional y de medida del infarto para evaluar la eficacia del tratamiento, etc. (143, 144).

Entre los fármacos neuroprotectores, la citicolina en las primeras 24 horas del infarto cerebral moderado-grave se asocia con una probabilidad significativamente mayor de recuperación completa a los tres meses respecto al placebo (145). Como estos datos proceden de un metaanálisis, se ha diseñado un ensayo multicéntrico, doble ciego de citicolina oral (1 g cada 12 horas) comparado con placebo, intentando confirmar los resultados (estudio ICTUS).

Recientemente, se han comunicado los primeros resultados del estudio SAINT, un ensayo clínico en fase III con NXY-059, un quelante de radicales libres, sobre 1.700 pacientes. La perfusión intravenosa de NXY-059 se inició en las primeras 6 horas del infarto cerebral y se mantuvo durante 72 horas. El grupo tratado presentó una mejoría estadísticamente significativa en la evolución funcional (escala de Rankin modificada) respecto al grupo placebo (Preliminary Report, European Stroke Conference, Bruselas, 16-20 mayo, 2005). El diseño y desarrollo clínico



del estudio SAINT ha tomado como guía las recomendaciones del grupo STAIR (143, 144).

Otras estrategias para la neuroprotección en isquemia cerebral

El considerar que un solo fármaco pueda bloquear la cascada metabólica y evitar la muerte celular inducida por la isquemia parece poco realista, dado que los mecanismos involucrados son muy variados (146). Es probable que la estrategia neuroprotectora en el ictus requiera en el futuro la combinación de distintos fármacos neuroprotectores que bloqueen la cascada isquémica en diferentes puntos, o bien un único fármaco que asocie distintos mecanismos de acción y actúe de forma simultánea en varios puntos de la cascada isquémica (132, 147).

En un intento de iniciar la neuroprotección lo antes posible, se ha planteado el concepto de *neuroprotección profiláctica*, limitada a grupos muy seleccionados de pacientes con riesgo muy alto de sufrir un infarto cerebral a corto plazo, pero no hay todavía estudios sobre este procedimiento (148). En la misma línea, estaría la neuroprotección prehospitalaria, cuya finalidad es la administración del neuroprotector a domicilio o en la ambulancia, asegurando una acción ultraprecoz.

Las estrategias que combinan fármacos neuroprotectores y tratamiento trombolítico representan una alternativa prometedora, ya que permiten una acción sinérgica, facilitan la acción del fármaco neuroprotector y pueden evitar las lesiones por reperfusión (148, 149).

Recomendaciones

Por el momento, no hay datos suficientes que avalen el uso sistemático de neuroprotectores en el tratamiento del infarto cerebral. Podrían utilizarse sustancias que hayan probado su seguridad y demostrado algún grado de eficacia de forma estrictamente protocolizada (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

Tratamiento de la trombosis venosa cerebral

Las trombosis venosas cerebrales tienen diversas presentaciones clínicas, que pueden incluir cefalea, déficit focal, crisis, alteración del nivel de conciencia y papiledema, con inicio brusco o progresivo (150). El diagnóstico de trombosis venosa, aunque con frecuencia puede sospecharse por la TC, se basa en el

hallazgo de hiperseñal tanto en T1 como en T2 en RM y en RM por angiografía. Rara vez es necesaria la realización de angiografía convencional (151).

En cuanto al tratamiento, se han llevado a cabo dos pequeños estudios clínicos aleatorizados. Uno comparó heparina no fraccionada ajustada por dosis (TTPA al menos dos veces el control) frente a placebo en 20 pacientes y fue interrumpido prematuramente por falta de eficacia de la heparina (152). En esta misma publicación, los autores comunicaron un estudio retrospectivo adicional con 43 pacientes con trombosis de senos duros con hemorragia intraparenquimatosa, 27 de los cuales recibían heparina ajustada. La tasa de mortalidad fue del 15% en el grupo tratado con heparina, frente al 69% en el grupo sin heparina (nivel de evidencia III).

El otro estudio aleatorizado (153) comparó nandroparina (90 antiXa U/kg b.i.d.) frente a placebo administrados durante tres semanas. Al cabo de 12 semanas, el 13% de los pacientes (3 de 30) del grupo en anticoagulación y el 21% (6 de 29) del grupo placebo presentaron peor evolución, con un beneficio absoluto del 7% y una reducción del riesgo relativo del 38% en el grupo tratado con nandroparina, diferencia que no alcanzó significación estadística. Se produjeron dos muertes menos en el grupo de nandroparina (2 frente a 4) y no se observaron nuevas hemorragias cerebrales sintomáticas. Además, el doble de los pacientes presentaron hipertensión intracraneal aislada en el grupo placebo frente al de nandroparina (28% frente a 13%).

En función de estos estudios, un metaanálisis y los resultados de estudios observacionales, se puede considerar que las heparinas no fraccionadas y las HBPM son seguras y probablemente eficaces en la trombosis de senos duros (nivel de evidencia II). Otras posibilidades, como la perfusión local dentro del trombo de agentes trombolíticos junto con heparina intravenosa se encuentran en investigación y no hay estudios aleatorizados, por lo que no puede llevarse a cabo una recomendación al respecto (154, 155).

Recomendaciones

Se recomienda el tratamiento con heparina no fraccionada como primera elección o, en su defecto, HBPM durante la fase aguda de la trombosis de senos duros, incluso en presencia de infarto hemorrágico, seguido de anticoagulación oral durante 3-6 meses (índice normalizado internacional [INR]: 2,0-3,0) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).



Consideraciones

En los últimos años se han producido notables avances en el tratamiento del infarto cerebral agudo y en las pruebas que sustentan las diferentes medidas terapéuticas. Esto no debe hacernos olvidar que el tratamiento más eficaz consiste en la organización adecuada de la asistencia a pacientes con ictus y la aplicación rigurosa de los cuidados generales. La certeza de que algunos tratamientos muy eficaces deben aplicarse en un corto espacio de tiempo debe estimular el cambio necesario en la estructura asistencial para ofrecer el mejor tratamiento con los conocimientos actuales.

Bibliografía

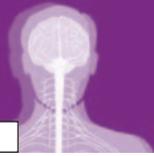
1. Egido JA, Alonso de Leciñana M, Martínez-Vila E, Díez-Tejedor E, en representación del comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología* 2002; 17 (Suppl 3): 43-60.
2. Hacke W, Donan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled análisis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
3. Belvis R, Cocho D, Marti-Fabregas 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.
4. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Abilleira S, et al. Impacto del código ictus en la eficacia del tratamiento trombolítico. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 47-51.
5. Gomez CR, Malkoff MD, Sauer CM, Tulyapronchote R, Burch CM, Banet GA. Code stroke. An attempt to shorten in-hospital therapeutic delays. *Stroke* 1994; 25: 1920-3.
6. Adams HP, Adams JR, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-1083.
7. European Stroke Initiative Executive Committee and Writing Committee. The European stroke initiative recommendations for stroke management. Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-318.
8. Klijn CJM, Hankey GJ. Management of acute ischemic stroke: new guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Initiative. *Lancet Neurol* 2003; 2: 698-791.

9. Alonso de Lecañana-Cases M, Pérez G, Díez Tejedor E, en nombre de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular. Recomendaciones para el tratamiento y prevención del ictus, 2004. *Rev Neurol* 2004; 39: 465-486.
10. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E, for the Cerebrovascular Disease Study Group of the Spanish Society of Neurology. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke* 1995; 26: 2233-2237.
11. Smith MA, Shahar E, McGovern PG, et al. HMO membership and patient age and the use of specialty care for hospitalized patients with acute stroke: the Minnesota Stroke Survey. *Med Care* 1999; 37: 1186-1198.
12. Lanska DJ, and the Task Force on Hospital Utilization for Stroke of the American Academy of Neurology. Review criteria for hospital utilization for patients with cerebrovascular disease. *Neurology* 1994; 44: 1531-1532.
13. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD. VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003; 61: 792-796.
14. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, et al. Benefit of a Stroke Unit: A randomized controlled trial. *Stroke* 1991; 22: 1026-1031.
15. Lanthorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993; 342: 395-398.
16. Egido JA, González JL, Varela de Seijas E. Experiencia de una Unidad de Ictus en el Hospital Clínico de Madrid. *Rev Neurol* 1995;23:381-384.
17. Lara M, Díez Tejedor E, Tatay J, Barreiro P. Duración y objetivos del ingreso hospitalario en unidades de ictus. *Rev Neurol* 1997; 25: 1113-1115.
18. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: Do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl 1): 31-39.
19. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD000197.
20. Comité Ad Hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. Unidades de ictus. Recomendaciones 2003. Madrid: Emsa; 2003.
21. Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, Schellinger P, Holle R, Hacke W. Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit. *Stroke* 1997; 28: 711-715.
22. Roming OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999; 30: 2033-2037.



23. Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM, et al. Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993; 50: 855-862.
24. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993; 43: 461-467.
25. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520-527.
26. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med* 2004; 255: 257-265.
27. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension: Statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21: 665-672.
28. Rodríguez-Yañez M, Ustell X, Díez-Tejedor E, et al, por el Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. *Neurología*. En prensa 2005.
29. Adams HP, Brott T, 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, AHA. *Stroke* 1996; 27: 1711-1718.
30. Practice advisory: thrombolytic therapy for acute ischemic stroke—summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 47: 835-839.
31. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-1703.
32. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 2; CD000039. DOI: 10.1002/14651858.
33. Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology* 2001; 56: 1210-1213.
34. Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 236-246.

35. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996; 347(8999): 422-425.
36. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 2455-2460.
37. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000; 31: 404-409.
38. Boysen G, Christensen H. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke* 2001; 32: 413-417.
39. Kammergaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, et al. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2000; 31: 2251-2256.
40. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 1847-1854.
41. Kasner SE, Wein Th, Piriawat P, et al. Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke. A randomized clinical trial. *Stroke* ???
42. Dippel DW, van Breda EJ, van der Worp HB, et al; PISA-Investigators. Effect of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen on body temperature in acute ischemic stroke PISA, a phase II double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2003; 3: 2.
43. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a longterm follow up study. *Br Med J* 1997; 314: 1303-1306.
44. Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208-2214.
45. Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GK, O'Connell JE; GIST Collaboration. Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 2004; 35: 122-126.
46. Díez Tejedor E, Fuentes B, Dávalos A, et al, on behalf of Stroke Project-Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. Glucose levels in acute stroke: The GLIA Study. Preliminary analysis on 250 patients. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 (Suppl 5): 2.
47. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996; 27: 1028-1032.



48. FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003; 34: 1450-1456.
49. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C; FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9461): 764-772.
50. Sunderland A, Tinson DJ, Bradley EL, et al. Enhanced physical therapy improves recovery of arm function after stroke. A randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 530-535.
51. Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke* 1997; 28: 1550-1556.
52. Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996; 1: 75-88.
53. Langhorne P, Duncan P. Does the organization of postacute stroke care really matter? *Stroke* 2001; 32: 268-274.
54. Gladman J, Whynes D, Lincoln N. Cost comparison of domiciliary and hospitalbased stroke rehabilitation. DOMINO Study Group. *Age Ageing* 1994; 23: 241-245.
55. Early Supported Discharge Trialists. Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD000443.
56. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of body position on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with large hemispheric stroke. *Stroke* 2002; 33: 497-501.
57. Wojner-Alexander AW, Garami Z, Chernyshev OY, Alexandrov AV. Heads down. Flat positioning improves blood flow velocity in acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 64: 1354-1357.
58. Bauer RB, Tellez H. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. A controlled study of acute cerebral infarction. *Stroke* 1973; 4: 547-555.
59. Norris JW, Hachinski V. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J* 1986; 292: 21-23.
60. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000064.
61. Schwab S, Spranger M, Schwarz S, Hacke W. Barbiturate coma in severe hemispheric stroke: Useful or obsolete? *Neurology* 1997; 48: 1608-1613.

62. Bereczki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I. Cochrane report: a systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 2719-2722.
63. Bereczki D, Mihálka L, Szatmári S, et al. Mannitol use in acute stroke: case fatality at 30 days and 1 year. *Stroke* 2003; 34: 1730-1735.
64. Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD000096.
65. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 1888-1893.
66. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004; 35: 539-543.
67. Jensen MB, St Louis EK. Management of acute cerebellar stroke. *Arch Neurol* 2005; 62: 537-544.
68. Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology* 1996; 47: 393-398.
69. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, et al. Seizures in acute stroke: Predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 1585-1589.
70. Arboix A, García-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28: 1590-1591.
71. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617-1622.
72. Turpie ACG, Gent M, Cote R, et al. A low molecular weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 353-357.
73. 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; 3: 1770-1778.
74. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.



75. CAST (Chinese Acute Strke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-1649.
76. Black PMcL, Crowell RM, Abbott WM. External pneumatic calf compression reduces deep venous thrombosis in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1986;18:25-28.
77. Díez-Tejedor E, Alonso de Leciana M, Carceller F, et al. Fisiopatología de la isquemia cerebral: el daño de isquemia-reperusión. *Rev Clin Esp* 1996, Monográfico 3: 14-19.
78. Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture. *Stroke* 2003; 34: 214-223.
79. Díez-Tejedor E, Alonso de Leciana M, Hachinski VC. Manejo del paciente con infarto cerebral en fase aguda. *Rev Neurol* 1996, 24: 40-54.
80. Hankey GJ, Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 1571-1572.
81. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation and embolic stroke. A randomized trial. *Stroke* 1983; 14: 668-676.
82. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation and embolic stroke. Brain Hemorrhage and management options. *Stroke* 1984; 15: 779-789.
83. Fisher CM. Anticoagulant therapy in cerebral thrombosis and cerebral embolism: a national cooperative study. Interim report. *Neurology* 1961; 11: 132-138.
84. Baker RN, Broward JA, Fang HC, Fisher CM, Groch SN, Heyman A. Anticoagulant therapy in cerebral infarction. *Neurology* 1962; 12: 823-835.
85. Fisher CM. The "herald hemiparesis" of basilar artery occlusion. *Arch Neurol* 1988; 45: 1301-1303.
86. Duke RJ, Bloch RF, Turpie AG, Trebilcock R, Bayer N. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke. *Ann Int Med* 1986; 105: 825-828.
87. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. Failure of heparin to prevent progression in progressing ischemic infarction. *Stroke* 1988; 19: 10-14.
88. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1265-1272.

89. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333: 1588-1593.
90. Hommel M for the FISS Investigators group. Fraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS bis). *Cerebrovasc Dis*, 1998; 8 (Suppl 4): 1-103.
91. Sandercock P, Counsell C, Stobbs S. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2): CD000119.
92. Atkinson RP. Ancrod in the treatment of acute ischaemic stroke. *Drugs* 1997; 54 (Suppl 3): 100-108.
93. Sherman OG, Atkinson RP, Chippeudale T, et al, for STAT_Intravenous Ancrod for treatment of Acute Ischaemic Stroke. The STAT Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2395-2403.
94. Orgogozo JM, Verstraete M, Kay R, Hennerici M, Lenzi GL. Outcomes of ancrod in acute ischemic stroke. Independent Data and Safety Monitoring Board for ESTAT. Steering Committee for ESTAT. European Stroke Treatment with Ancrod Trial. *JAMA* 2000; 284: 1926-1927.
95. Zheng MC, Sandercock P, Hong CP, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40,000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000; 31: 1240-1249.
96. Roden-Jullig A, Britton M, Malmkvist K, Leidj B. Aspirin in the prevention of progressing stroke. *J Intern Med* 2003; 254: 584-590.
97. Sarma GR, Roy AK. Nadroparin plus apirin versus aspirin alone in the treatment of acute ischemic stroke. *Neurol India* 2003; 51: 208-210.
98. Morris DC, Silver B, Mitsias P, et al. Treatment of acute stroke with recombinant tissue plasminogen activator and abciximab. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 1396-1399.
99. Staun S, Junghans U, Jivanovic V, et al. Systematic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofibrin in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004; 35: 705-709.
100. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic sStroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 2000; 31: 601-609.
101. The Internet stroke center. Stroke trials. Disponible en: <http://www.stroke-center.org/trials>.
102. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al, for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemi-



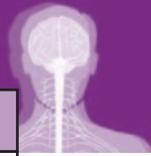
- spheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.
103. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333: 1581-1587.
 104. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352(9136):1245-1251.
 105. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, for the ATLANTIS Study Investigators. 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: 2019-2026.
 106. Hacke W, Brodt T, Caplan L, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: Controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 4): 3-14.
 107. Schmulling S, Grond M, Rudolf J, Heiss WD. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rt-PA in clinical routine. *Stroke* 2000; 31: 1552-1554.
 108. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34: 2847-2850.
 109. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke. 2005 Guidelines Update. A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36: 916-921.
 110. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM; Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003; 34: 799-800.
 111. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002; 59: 862-867.
 112. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al; CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170-2178.
 113. Morris DC, Silver B, Mitsias P, et al. Treatment of acute stroke with recombinant tissue plasminogen activator and abciximab. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 1396-1399.

114. Straub S, Junghans U, Jovanovic V, Wittsack HJ, Seitz RJ, Siebler M. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004; 35: 705-709.
115. Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM; TNK in Stroke Investigators. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 607-612.
116. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al; DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36: 66-73.
117. Lisboa R, Jovanovic B, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intraarterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2866-2871.
118. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M and the PROACT Investigators. (PROACT): A phase II randomized trial of recombinant prourokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998; 29: 4-11.
119. Furlan A, Higashida R, Weschler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2003-2011.
120. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, et al. Acute intravenous—intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 279-282.
121. Suarez JL, Zaidat OO, Sunshine JL, Tarr R, Selman WR, Landis DM. Endovascular administration after intravenous infusion of thrombolytic agents for the treatment of patients with acute ischemic strokes. *Neurosurgery* 2002; 50: 251-259.
122. Zaidat OO, Suarez JL, Santillan C, et al. Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1821-1826.
123. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, et al. MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke* 2004; 35: 2848-2854.
124. Martinez-Vila E, Sieira PI. Current status and perspectives of neuroprotection in ischemic stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 Suppl 1: 60-70.



125. Castillo J, Alvarez-Sabin J, Davalos A, et al. Consensus review. Pharmacological neuroprotection in cerebral ischemia: Is it still a therapeutic option? *Neurologia* 2003; 18: 368-384.
126. Devuyst G, Bogousslavsky J. Clinical trial update: neuroprotection against acute ischaemic stroke. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 73-79.
127. Labiche LA, Grotta JC. Clinical trials for cytoprotection in stroke. *NeuroRx* 2004; 1: 46-70.
128. Danton GH, Dietrich WD. The search for neuroprotective strategies in stroke. *AJNR* 2004; 25: 181-194.
129. Lutsep HL, Clark WM. Neuroprotection in acute ischaemic stroke. Current status and future potential. *Drugs RD* 1999; 1: 3-8.
130. Neuroprotection as initial therapy in acute stroke. Third Report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting. The European Ad Hoc Consensus Group. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 59-72.
131. Devuyst G, Bogousslavsky J. Recent progress in drug treatment for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl 1): 71-79.
132. Lindsberg PJ, Roine RO, Tatlisumak T, Sairanen T, Kaste M. The future of stroke treatment. *Neurol Clin* 2000; 18: 495-510.
133. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 439-445.
134. Cheng YD, Al Khoury L, Zivin JA. Neuroprotection for ischemic stroke: Two decades of success and failure. *NeuroRx* 2004; 1: 36-45.
135. Gladstone DJ, Black SE, Hakim AM. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. *Stroke* 2002; 33: 2123-2136.
136. Grotta J. Neuroprotection is unlikely to be effective in humans using current trial designs. *Stroke* 2002; 33: 306-307.
137. Lees KR. Neuroprotection is unlikely to be effective in humans using current trial designs: an opposing view. *Stroke* 2002; 33: 308-309.
138. Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies—the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 Suppl 1: 153-166.
139. Grotta J. Why do all drugs work in animals but none in stroke patients? 2. Neuroprotective therapy. *J Intern Med* 1995; 237: 89-94.
140. Kidwell CS, Liebeskind DS, Starkman S, Saver JL. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke* 2001; 32: 1349-1359.

141. Alonso de Leciñana M, Diez-Tejedor E, Carceller F, Roda JM. Cerebral ischemia: from animal studies to clinical practice. Should the methods be reviewed? *Cerebrovasc Dis* 2001;11 (Suppl 1): 20-30.
142. De Keyser J, Sulter G, Luiten PG. Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci* 1999; 22: 535-540.
143. Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke* 1999; 30: 2752-2758.
144. Recommendations for clinical trial evaluation of acute stroke therapies. *Stroke* 2001; 32: 1598-1606.
145. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33: 2850-2857.
146. Yakovlev AG, Faden AI. Mechanisms of neural cell death: Implications for development of neuroprotective treatment strategies. *NeuroRx* 2004; 1: 5-16.
147. Sacchetti ML, Toni D, Fiorelli M, Argentino C, Fieschi C. The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. *Neurology* 1997; 49 (5 Suppl 4): 70-74.
148. Fisher M, Jonas S, Sacco RL, Jones S. Prophylactic neuroprotection for cerebral ischemia. *Stroke* 1994; 25: 1075-1080.
149. Grotta J. Combination Therapy Stroke Trial: recombinant tissue-type plasminogen activator with/without lubeluzole. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 258-263.
150. Bousser MG, Chiras J, Bories J. Cerebral venous thrombosis: A review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16: 199-213
151. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke* 1999; 30: 481-483.
152. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W. Heparin treatment in sinus venous treatment thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597-600.
153. de Bruijn FTM; Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484-488.
154. Frey JL, Muro GJ, McDougall CG. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999; 30: 489-494.
155. Ciccone A, Canho P, Falcao F, Ferro JM, Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003693.



CAPÍTULO 5

GUÍA PARA EL TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL

B. Fuentes, E. Díez Tejedor, A. Gil Núñez, A. Gil Peralta y J. Matías Guiu; por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en varones en España (1) y representan el mayor motivo de incapacidad, ya que hasta el 90% de los pacientes sufren secuelas, que en el 30% de los casos inhabilitan al individuo para realizar las actividades cotidianas. Por ello, es de gran importancia disminuir su incidencia en el ámbito de la prevención primaria, reconociendo y actuando sobre los factores de riesgo vascular en la población general, principalmente la hipertensión arterial (HTA). La prevención secundaria está encaminada a evitar las recurrencias en pacientes que ya han sufrido algún episodio, pero también debe tenerse en cuenta que tras el ictus existe un riesgo vascular muy elevado, con un gran riesgo de infarto de miocardio y muerte vascular, por lo que tienen que considerarse también medidas destinadas a reducir el riesgo vascular global en estos pacientes (2).

Prevención primaria

La prevención primaria está orientada a la actuación sobre los factores de riesgo vascular modificables o potencialmente modificables (3-6) (Tablas 1 y 2). Se recurre al uso de fármacos, como antihipertensivos, especialmente aquellos que bloquean el sistema renina-angiotensina con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) y diuréticos, pues un tratamiento adecuado y controlado reduce el riesgo de ictus; y con anticoagulantes, que han demostrado una eficacia indiscutible en los ictus de origen cardioembólico. El papel de los antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria del ictus es una cuestión controvertida. En los varones no se obtienen beneficios en la reducción de ictus, aunque sí en la de infarto de miocardio, mientras que los últimos datos en mujeres señalan el efecto opuesto, es decir, una reducción del riesgo de ictus, sin efecto sobre el riesgo de cardiopatía isquémica, aunque con un significativo incremento del riesgo de hemorragias digestivas que requieren transfusión. Por otra parte, los fármacos hipolipemian-

Tabla 1. Factores de riesgo de infarto cerebral [modificada de Sacco et al. (3)]

Factores de riesgo bien documentados o confirmados	Factores de riesgo menos documentados o posibles
<p>1. Modificables:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hipertensión arterial – Cardiopatía: Fibrilación auricular – Endocarditis infecciosa – Estenosis mitral – Infarto de miocardio reciente – Tabaquismo – Anemia de células falciformes – Ictus o AIT previos – Estenosis carotídea asintomática – Hipercolesterolemia – Consumo de alcohol <p>2. Potencialmente modificables</p> <ul style="list-style-type: none"> – Diabetes mellitus – Hiperhomocisteinemia – Estados de hipercoagulación – Hipertrofia ventricular izquierda <p>3. No modificables</p> <ul style="list-style-type: none"> – Edad – Sexo – Factores hereditarios – Raza/etnia – Localización geográfica – Nivel sociocultural 	<p>1. Potencialmente modificables:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cardiopatía: <ul style="list-style-type: none"> • Miocardiopatía • Discinesia de la pared ventricular • Endocarditis no bacteriana • Calcificación del anillo mitral • Estenosis aórtica • Prolapso mitral • Foramen oval permeable • Aneurisma del septo auricular • Contraste ecocardiográfico espontáneo – Uso de anticonceptivos orales – Consumo de drogas – Inactividad física – Obesidad – Hematócrito elevado – Factores dietéticos – Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina – Desencadenantes agudos: estrés – Infecciones – Migraña – Procesos subclínicos <p>2. No modificables</p> <ul style="list-style-type: none"> – Estación y clima

tes, en concreto las estatinas, son adecuados en los casos con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, hipertensión de alto riesgo y diabetes. La endarterectomía carotídea también puede resultar útil en casos seleccionados.



Tabla 2. Factores de riesgo modificables [modificada de Golstein et al. (4)]

Factor	Prevalencia	Riesgo relativo	Reducción del riesgo con tratamiento
<i>HTA</i>	68%		
50 años	20%	4,0	
60 años	30%	3,0	
70 años	40%	2,0	
80 años	55%	1,4	
90 años	60%	1,0	
<i>Tabaco</i>	25%	1,8	50% en 1 año
<i>Diabetes</i>	20%	1,8-6	Reducción en pacientes diabéticos e hipertensos con control de presión arterial (IECA)
<i>Estenosis carotídea asintomática</i>	2%-8%	2,0	50%
<i>Hiperlipemia</i>	8%-9% adultos < 35 años	1,8 si colesterol 240-279	20%-30% en pacientes con cardiopatía isquémica
	25% hombres 55 años	2,6 si colesterol > 280	
	40% mujeres 65 años		

Hipertensión arterial

La HTA es el factor de riesgo de ictus más importante, y se estima que causa del 25% al 50% de los casos (7). Por otra parte, el ictus es la complicación vascular más frecuente en los pacientes hipertensos, representando el 57% de los episodios vasculares (8). La relación dosis-respuesta entre la HTA y el riesgo de ictus es continua a lo largo del rango de valores de presión arterial (PA) y tanto el aumento de las cifras de presión arterial sistólica (PAS) como diastólica (PAD) incrementan el riesgo de ictus (9). El riesgo de mortalidad por ictus es mayor a partir de cifras de PA de 115/75 mmHg, valores hasta ahora considerados óptimos (< 120/80 mmHg), como muestran estudios observacionales prospectivos (10). Del mismo modo, diversos estudios y metaanálisis han demostrado que la

reducción de 10-12 mmHg en la PAS y 5-6 mmHg en la PAD representa un descenso del riesgo de ictus de hasta el 38% (9, 11-12). Por estos motivos, la definición actual de hipertensión está cuestionada y se considera que en pacientes con PAS de 120-139 mmHg o PAD de 80-89 mmHg se deben iniciar medidas de modificación de hábitos de vida como prevención primaria del ictus y los episodios coronarios (13).

De forma general, el objetivo será mantener la PA en valores inferiores a 140/90 mmHg, mientras que en los pacientes hipertensos y con diabetes o nefropatía asociadas, deben mantenerse por debajo de 130/80 mmHg. Inicialmente se deben aplicar medidas educacionales, como régimen dietético con restricción de sal, reducción de peso, práctica de ejercicio moderado y, por último, utilización de fármacos antihipertensivos (5, 6, 13, 14) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En el siguiente escalón, de tratamiento farmacológico, se recomienda la administración de diuréticos tiazídicos solos o combinados con otras familias de fármacos en la mayoría de los pacientes con hipertensión no complicada. Los estudios HOPE, LIFE y SCOPE (15-17) con IECA y ARA II, que bloquean el sistema renina-angiotensina han apuntado una mayor eficacia en la prevención primaria del ictus en comparación con el mejor tratamiento convencional (HOPE, SCOPE) o con atenolol (LIFE), lo cual parece indicar un beneficio relacionado no sólo con la reducción de la PA (18). Sin embargo, en el estudio VALUE con valsartán frente a amlodipino no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos y la reducción de eventos vasculares se asoció al control de la PA (19). Más recientemente, el estudio ASCOT-BPLA señala un mayor beneficio en la prevención de ictus del tratamiento basado en amlodipino (combinado con perindopril) que con atenolol (combinado con diuréticos) (20). En el caso de pacientes hipertensos con diabetes mellitus, aunque en principio cualquier fármaco hipotensor reduciría el riesgo de ictus, se recomienda la administración de IECA o ARA II, que frenan la progresión de la nefropatía diabética y la albuminuria (13).

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus presentan una mayor predisposición a desarrollar arteriosclerosis y una mayor prevalencia de HTA, obesidad y dislipidemia, de manera que actualmente la diabetes mellitus se considera como un equivalente al riesgo de la enfermedad coronaria y, por lo tanto, se le aplican las medidas de prevención secundaria (13, 21). Aunque se ha demostrado el gran riesgo



de ictus que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (incremento de 2-6,5 veces en mujeres y 1,5-2 en hombres) (22), no hay pruebas de que el control de la hiperglucemia disminuya la incidencia de ictus (23). No obstante, es indudable que se debe recomendar un estrecho control para evitar otras complicaciones asociadas a la diabetes mellitus (nivel de evidencia III, grado de recomendación C). Por otra parte, estudios recientes han demostrado que el estrecho control de la PA (< 130-80 mmHg) en los pacientes con diabetes mellitus determina una reducción del riesgo relativo de ictus de hasta el 44% (10, 24).

Dislipemia

Aunque es un factor de riesgo demostrado para la cardiopatía isquémica, su relación con el ictus isquémico es controvertida y confusa debido a que los estudios epidemiológicos iniciales no se diseñaron para analizar este aspecto, e incluían individuos con edad de riesgo propia de cardiopatía isquémica. El ictus se analizó como evento secundario, evaluando sólo ictus mortal, sin diferenciar entre ictus isquémico y hemorrágico ni los diferentes subtipos etiológicos de ictus isquémicos, e incluyendo diferentes concentraciones de colesterol (25, 26). En estudios más recientes sí se ha sugerido una relación de riesgo entre valores elevados de colesterol e ictus isquémico y todavía mayor entre concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) e ictus aterotrombótico, así como entre valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (inversa), índice LDL/HDL y lipoproteína (a) e ictus isquémico (27). Los beneficios de las estatinas en la reducción del riesgo de ictus, observados en los estudios de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica (CARE, LIPID y 4S), se aproximan a una reducción del riesgo relativo del 30% (28, 29) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En los últimos años se han publicado diversos estudios que refuerzan este aspecto. El Heart Protection Study (HPS), con 40 mg/día de simvastatina, en pacientes con alto riesgo vascular y antecedentes de cardiopatía isquémica, ictus / accidente isquémico transitorio (AIT), enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus o HTA tratada, muestra unos beneficios significativos, con una reducción del riesgo relativo del 24% en episodios vasculares (episodios coronarios, ictus o revascularización), del 25% en ictus (mortal o no), del 27% en episodios coronarios (muerte coronaria o infarto de miocardio), del 17% en muerte vascular y del 13% en muerte de cualquier origen, siendo este beneficio significativo en todos los subgrupos de enfermos (incluidos por ictus/AIT), edad superior a 75 años, mujeres y concentraciones de colesterol total o colesterol LDL normales o bajas

(30). Por otra parte, el estudio PROSPER, con pravastatina, realizado en pacientes ancianos de 70-82 años y un seguimiento de 3,2 años, encontró una reducción del riesgo relativo significativa en el objetivo primario del 15%. Sin embargo, en este estudio no se observó un beneficio significativo en la reducción del riesgo de ictus, seguramente debido a diversos factores, como un insuficiente poder estadístico del estudio y un seguimiento del paciente demasiado corto (3,2 años) (31). También el estudio ASCOT-LLA, en el que se administraron 10 mg/día de atorvastatina a pacientes hipertensos con al menos tres factores de riesgo de enfermedad vascular, ha demostrado una reducción del riesgo relativo de ictus (mortal o no) del 27% (32). Más recientemente se han comunicado los datos del estudio CARDS en pacientes con diabetes mellitus tipo II, con atorvastatina 10 mg/día, mostrando una reducción del riesgo relativo del 37% para episodios primarios, y del 48% para ictus (33).

Probablemente el beneficio del tratamiento con estatinas se deba a la reducción de los episodios coronarios y, en consecuencia, de ictus cardioembólicos secundarios, así como de los de origen aterotrombótico, no sólo por el efecto hipolipemiante, sino también por su efecto en la estabilización y regresión de la placa aterosclerótica, además de por los efectos antiinflamatorios y antitrombóticos (25, 34). Dada la relación entre dislipemia y arteriosclerosis en general, parece razonable tratar este factor de riesgo, sobre todo en los casos en que coexistan otros. En este sentido, se aconsejan las recomendaciones del National Cholesterol Education Program ATP III (NCEP-APT III) (21) y su actualización (35), en las cuales, según el nivel de riesgo vascular de los pacientes (determinado en función de la presencia de los siguientes factores: tabaquismo, HTA $\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento], HDL < 40 mg/dl, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura y edad en varones ≥ 45 años y en mujeres ≥ 55 años), se establece el valor de LDL en el que aplicar tratamiento. De esta forma, en pacientes con ningún o un factor de riesgo (riesgo coronario bajo), se debe iniciar tratamiento con cifras de LDL ≥ 190 mg/dl (opcional 160-189 mg/dl); en el caso de dos o más factores de riesgo (riesgo coronario moderado a 10 años $< 10\%$) a partir de LDL ≥ 160 mg/dl y si el riesgo es moderado-alto (riesgo coronario moderado a 10 años del 10%-20%), se recomienda iniciar tratamiento farmacológico con LDL ≥ 130 mg/dl (opcional 100-129 mg/dl). En los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, o equivalentes de riesgo (riesgo coronario a 10 años $> 20\%$), como arteriopatía periférica, aneurisma de aorta abdominal, estenosis carotídea sintomática (ictus/AIT) o estenosis de carótida de más del 50%, diabetes mellitus



o múltiples factores de riesgo, se debe instaurar tratamiento con valores de LDL ≥ 100 mg/dl (opcional < 100 mg/dl).

Antiagregantes plaquetarios

Los estudios clínicos realizados hasta el momento con ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención primaria de ictus, en los que se incluyeron predominantemente varones (tres de ellos sólo incluyeron hombres), así como los metaanálisis realizados, no encuentran beneficio en la reducción del riesgo relativo de ictus, aunque sí de cardiopatía isquémica (36-42). Por el contrario, en mujeres, la utilización a días alternos de 100 mg de AAS podría ser eficaz, con el 17% de reducción del riesgo relativo de ictus (en especial, ictus isquémico, con una reducción del riesgo relativo del 24%), sin modificación del riesgo de cardiopatía isquémica o muerte de origen vascular según se desprende del recientemente publicado estudio WHS, que incluyó más de 39.000 mujeres sanas mayores de 45 años, con un seguimiento de 10 años (43). Este beneficio es mayor en el grupo de mujeres mayores de 65 años, en el que se reduce también el riesgo de cardiopatía isquémica y de muerte de origen vascular. Sin embargo, se aprecia un incremento del riesgo de hemorragia digestiva que requiere transfusión. No obstante, hay que considerar que el estudio WHS se diseñó para detectar diferencias en el riesgo de episodios cardiovasculares mayores (infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte de causa cardiovascular), aspecto en el que resultó negativo, y el análisis del riesgo de ictus fue sólo un objetivo secundario. En consecuencia, parece prudente esperar la realización de nuevos estudios confirmatorios sobre el beneficio del AAS en mujeres antes de establecer una recomendación al respecto. En pacientes con alto riesgo vascular, HTA o diabetes mellitus, no se ha demostrado que la administración de AAS se asocie a una reducción significativa del riesgo de ictus (44, 45). No hay datos disponibles de otros fármacos antiagregantes plaquetarios en prevención primaria, aunque se encuentra en desarrollo el estudio CHARISMA, que compara la combinación de AAS y clopidogrel frente a AAS en pacientes con alto riesgo vascular (46).

Cardiopatías embolígenas

Fibrilación auricular

Es la cardiopatía más importante como factor de riesgo de ictus y causa aproximadamente la mitad de los infartos cerebrales de origen cardioembólico (3-6, 47).

Tabla 3. Indicaciones sugeridas de anticoagulación oral en la prevención del infarto cerebral

PREVENCIÓN PRIMARIA: en las siguientes cardiopatías embolígenas:

- Fibrilación auricular¹
- Estenosis mitral
- Prótesis valvular
- Síndrome del seno enfermo¹
- Miocardiopatía dilatada
- Infarto de miocardio reciente con trombo ventricular izquierdo
- Prolapso de la valvula mitral¹

PREVENCIÓN SECUNDARIA:

- Cardiopatías embolígenas descritas previamente
- Estados protrombóticos:
 - Déficit de proteínas C y S, antitrombina III
 - Síndrome antifosfolípídico¹
 - Mutación del factor V de Leyden¹
- Infarto criptogénico recurrente (si falla el tratamiento antiagregante)²
- Placa de ateroma en cayado aórtico²
- Lesión arterial inducida por radiación²
- Foramen oval permeable¹
- Aneurisma del septo auricular¹
- Trombo en ventrículo izquierdo
- Disección arterial (cervical y cerebral)²

¹Indicado en pacientes de alto riesgo.

²Utilidad controvertida.

Modificada de Hart (44).

El riesgo aumenta con la edad: se calcula de un 1,5% entre los 50 y 59 años y asciende al 23,5% entre los 80 y 89 años (3). Se consideran factores predictores de alto riesgo de embolia la edad (hombres > 65 años; mujeres > 75 años), la HTA, la disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 30%), la dilatación de la aurícula izquierda > 50 mm, la cardiopatía isquémica, la diabetes mellitus y la embolia previa de cualquier localización. Los hallazgos por ecocardiografía transesofágica de trombos en la aurícula izquierda, contraste ecocardiográfico espontáneo o disfunción mecánica de aurícula izquierda, también se asocian a un mayor riesgo de embolia (48). Se han realizado diferentes estudios de prevención prima-



ria de ictus en los pacientes con fibrilación auricular no valvular en los que se ha encontrado una menor incidencia en el grupo tratado con anticoagulantes orales frente a los pacientes tratados con AAS y en los tratados con cualquiera de ellos respecto al grupo placebo (BAATAF, SPAF II, SPAF III, AFASAK, SPINAF, CAFA) (49-54). El análisis combinado de estos estudios muestra una reducción del riesgo relativo de ictus del 68% en los pacientes tratados con warfarina frente al 21% en el grupo de AAS (55). Basándose en estos estudios, actualmente se recomienda tratamiento anticoagulante en todos los pacientes con fibrilación auricular y se aconseja mantener un índice normalizado internacional (INR) de 2-3 de forma prolongada (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), excepto en los menores de 60-65 años con fibrilación auricular aislada (sin otros factores de riesgo), en los que se recomienda la administración de 300 mg/día de AAS o no aplicar tratamiento. Asimismo, como segunda posibilidad en aquellos en los que esté contraindicada la anticoagulación oral se puede optar por 300 mg/día de AAS (56) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Aunque no se ha demostrado en estudios aleatorizados, en pacientes mayores de 65 años sin factores de riesgo podría indicarse tanto anticoagulación oral como 300 mg de AAS (6, 57) (Tabla 4).

El estudio SPORTIF III (58), que compara el ximelagatrán, un inhibidor directo de la trombina, con warfarina, en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo para ictus, encuentra un beneficio significativo con una reducción del riesgo relativo de ictus y embolia sistémica del 41% (reducción del riesgo absoluto del 0,7%). Las hemorragias menores y graves son significativamente menos frecuentes ($p = 0,007$) en el grupo de ximelagatrán. Los resultados del SPORTIF III y V observan equivalencia en el beneficio con disminución del riesgo de hemorragias (RR del 26%), aunque con un incremento transitorio de las transaminasas (6%) (59). El ximelagatrán se perfila como una alternativa a los anticoagulantes orales tradicionales, sin sus interacciones con fármacos o alimentos, que no precisa terapia puente con heparina ni requiere determinar el INR, aunque es necesario esperar los resultados de futuros estudios para poder establecer una recomendación al respecto.

Valvulopatías

Algunas valvulopatías, como la estenosis mitral, presentan un elevado riesgo de ictus embólicos por la frecuente coexistencia de fibrilación auricular. Se considera indicada la anticoagulación oral (INR: 2-3) en los pacientes con valvulopatía mitral con una o más de las siguientes situaciones clínicas: fibrilación auricular

Tabla 4. Prevención de embolia cerebral de origen cardíaco

Diagnóstico	Elección	Segunda opción
1. Fibrilación auricular no valvular		
Prevencción primaria		
• < 60/65 años		
Aislada	AAS 300 mg/Sin tratamiento	
FRV+	ACO INR: 2-3	AAS 300 mg/día
• 65-75 años		
Aislada	AAS 300 mg/día o ACO INR: 2-3	AAS 300 mg/día
FRV+	ACO INR: 2-3	AAS 300 mg/día
• > 75 años	ACO INR 2-3	AAS 300 mg/día
Prevencción secundaria	ACO INR: 2-3	+ AAS 100 mg/día
2. Prótesis valvular		
2.1 Mecánica		
Sin fibrilación auricular		
• Prevencción primaria		
• 3 meses	ACO INR: 2,5-3,5	AAS 100-300 mg/día
• Posteriormente		
FRV-; moderna, aórtica	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
FRV+; mitral, múltiple	ACO INR 2,5-3,5	AAS 100-300 mg/día
• Prevencción secundaria	ACO INR: 2,5-3,5	+AAS 100 mg/día
Con fibrilación auricular	ACO INR: 2,5-3,5	AAS 300 mg/día
2.2 Biológica		
Prevencción primaria		
3 meses	ACO INR: 2-3	AAS 80-100 mg/día
Posteriormente	AAS 300 mg/día	ACO INR: 2-3*
Prevencción secundaria	ACO INR: 2-3	
3. Estenosis mitral		
Prevencción primaria y secundaria	ACO INR 2-3 ACO INR 2,5-3	+AAS 100 mg/día
4. Prolapso mitral		
Prevencción primaria		
• < 65 años + signos ETT gravedad y ritmo sinusal	AAS 100-300 mg/día	
• > 65 años + fibrilación auricular, insuficiencia mitral, insuficiencia cardíaca	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
Prevencción secundaria		
• < 65 años	AIT	AAS 100-300 mg/día
Ictus previo	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
• > 65 años		
Ictus previo, AIT recurrente	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día

*Si fibrilación auricular, embolia previa, trombo en arteria izquierda, dilatación de arteria izquierda, disfunción ventricular, trombofilia.



Tabla 4. (Continuación)

Diagnóstico	Elección	Segunda opción
5. Cardiopatía isquémica		
Infarto agudo de miocardio		
Alto riesgo de embolia: IAM extenso, anterior, trombo intraventricular, embolia previa: (< 4 semanas) + ACO INR: 2-3 (3 meses)	heparina i.v. (TTPA 1,5-2)	AAS 100-300 mg/día
IAM con dilatación de ventrículo izquierdo, discinesia ventricular, FE < 30% o ICC	ACO INR: 2-3	
Aneurisma ventricular		
Prevención primaria y secundaria	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
Acinesia segmentaria de VI		
Prevención primaria	AAS 300 mg/día	
Prevención secundaria	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
6. Miocardiopatía dilatada		
Prevención primaria		
Sin factores de riesgo isquemia cerebral descompensada, embolia previa, fibrilación auricular	AAS 300 mg/día	
Prevención secundaria	ACO INR: 2-3 ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
7. Mixoma auricular		
Prevención primaria y secundaria	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
8. Foramen oval permeable/aneurisma del septo auricular		
Prevención primaria	AAS 300 mg/día	
Prevención secundaria		
Foramen oval permeable aislado + AAS 300 mg posteriormente	ACO INR 2-3 (3 meses)	AAS 300 mg/día
Foramen oval permeable + aneurisma del septo auricular Ictus recurrente	ACO INR: 2-3 Cierre percutáneo/ACO INR: 2-3	AAS 300 mg/día

ACO: anticoagulantes orales; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; heparina BPM: heparina de bajo peso molecular; FRV: factores de riesgo vascular (HTA, diabetes mellitus, ICC, cardiopatía isquémica, AIT e ictus); VI: ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda

crónica o paroxística (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), embolia sistémica previa (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) o aurícula mayor de 50 mm en el ecocardiograma, aun en ritmo sinusal (nivel de evidencia III, grado de recomendación C) (60, 61) (Tabla 4).

Prótesis valvular

En las prótesis mecánicas está indicado el tratamiento anticoagulante oral durante los primeros tres meses tras el recambio con INR de 2,5-3,5 (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), para posteriormente continuar con INR de 2-3 en aquellos pacientes con prótesis aórticas modernas (prótesis bivalva o Medtronic-Hall) y sin factores de riesgo asociados. Para otros modelos de prótesis aórticas (prótesis de disco o Starr-Edwards), con factores de riesgo asociados, prótesis en posición mitral o sustitución valvular múltiple, se recomienda continuar con un INR de 2,5-3,5 (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En las bioprótesis se recomienda anticoagulación oral durante los primeros tres meses tras la implantación con un INR de 2-3 y continuar luego con 80-100 mg/día de AAS en pacientes sin factores de riesgo asociados (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En pacientes con fibrilación auricular, disfunción ventricular izquierda, tromboembolia previa o estados de hipercoagulación, se aconseja mantener anticoagulación oral con INR de 2-3 en recambio valvular aórtico y de 2,5-3,5 si es en posición mitral (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (60, 61) (Tabla 4).

Prolapso de válvula mitral

Las recomendaciones de tratamiento se estratifican en función de la edad y de la asociación de otros factores de riesgo: en pacientes menores de 65 años y prolapso de válvula mitral en ritmo sinusal se recomiendan 100-300 mg/día de AAS, al igual que en los pacientes con signos ecocardiográficos de gravedad; en los mayores de 65 años está indicada la anticoagulación con INR de 2-3 si presentan también fibrilación auricular, insuficiencia mitral o insuficiencia cardíaca (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (60, 61) (Tabla 4).

Cardiopatía isquémica

En el caso del infarto de miocardio reciente, el riesgo de ictus se deriva fundamentalmente de la formación de trombos murales en el ventrículo izquierdo. Este



riesgo es mayor en los primeros tres meses, y luego baja la frecuencia, excepto si se desarrolla una dilatación del ventrículo izquierdo, con una fracción de eyección inferior al 30%. En los pacientes con un gran riesgo de presentar una embolia sistémica (infarto agudo de miocardio anterior y/o extenso, aneurisma ventricular izquierdo, presencia de trombo intraventricular y embolia previa) (niveles de evidencia I y II) se recomienda la administración de heparina intravenosa durante 7-10 días con determinación de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) entre 1,5-2 y posteriormente continuar con anticoagulantes orales (INR: 2-3) durante 3 meses (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En caso de dilatación de ventrículo izquierdo, discinesia ventricular, fracción de eyección inferior al 30% o insuficiencia cardíaca, se recomienda la anticoagulación permanente (niveles de evidencia III, IV; grado de recomendación C). La administración de AAS, al menos 75 mg/día, se recomienda en todos los pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria, ya que se ha demostrado que la administración de AAS en bajas dosis reduce la mortalidad total, cardiovascular, por infarto y reinfarto de miocardio y por ictus (62-64).

Miocardiopatía dilatada

Aproximadamente el 20% de los pacientes con miocardiopatía dilatada presentan trombos intracardiacos en los estudios ecocardiográficos. En pacientes sin otros factores de riesgo o ausencia de embolia previa se recomiendan 300 mg/día de AAS (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). La utilización de anticoagulantes orales está justificada en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, antecedentes de episodios embólicos o que estén en fibrilación auricular (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (65) (Tabla 4).

Embolia paradójica: foramen oval permeable y aneurisma del septo auricular

Si bien el papel o la implicación del foramen oval permeable como causa de ictus ha sido muy discutido, cada vez es más evidente su importancia, sobre todo en pacientes jóvenes. Un metaanálisis de estudios de casos y controles demuestra una asociación significativa entre foramen oval permeable y aneurisma del septo auricular con infarto cerebral en pacientes menores de 55 años (66). Más recientemente, un estudio multicéntrico de casos y controles ha demostrado que la presencia de aneurisma del septo auricular es un factor predictor independiente

de embolia (67). Aunque no existen estudios que evalúen la eficacia del tratamiento médico en prevención primaria, se recomienda la administración de 300 mg/día de AAS (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C) (Tabla 4).

Estenosis carotídea asintomática

Se recomienda una exploración neurológica, control de los factores de riesgo asociados y utilización de antiagregantes plaquetarios en los casos de alto riesgo y sólo en casos seleccionados debe considerarse la posibilidad de una endarterectomía. Los primeros estudios realizados no mostraron ventajas significativas con la realización de endarterectomía (68-70). En el ACAS (71) la endarterectomía en pacientes con estenosis superior al 60% redujo el riesgo absoluto de insuficiencia cardíaca o de isquemia retiniana en el 1% anual tras un seguimiento de 2,7 años, si bien la reducción del riesgo de un episodio cerebrovascular ipsolateral grave no fue estadísticamente significativa y no demostró ningún beneficio en mujeres, probablemente por la mayor morbilidad perioperatoria. Aunque el riesgo quirúrgico fue bajo (2,3%), el riesgo angiográfico es elevado (1,4%). Un metaanálisis de cinco estudios de endarterectomía en la estenosis carotídea asintomática concluyó que, aunque la intervención quirúrgica reduce la incidencia de ictus ipsolateral, el beneficio absoluto es escaso, ya que la prevalencia de ictus en el grupo de tratamiento médico es pequeña (72). Además, aproximadamente el 50% de los ictus en los pacientes con estenosis carotídea asintomática son de origen cardioembólico o lacunar (73).

Más recientemente se han publicado los datos del estudio ACST, que demuestra una reducción del riesgo absoluto de ictus del 5,4%, en 5 años, en pacientes con estenosis carotídea medida igual o superior al 70%, con un riesgo quirúrgico (muerte o ictus) a los 30 días del 3,1% (74). Con los datos del ACAS se consigue un mayor beneficio en pacientes con los requisitos previos, varones y con un grado de estenosis del 80%-99%. Aunque todavía no se han publicado análisis por subgrupos de pacientes en el estudio ACST, éste coincide con el ACAS en el menor beneficio en el grupo de mujeres (75). Por lo tanto, si se combinan los resultados de los estudios ACAS y ACST, la endarterectomía carotídea es eficaz en pacientes seleccionados con estenosis carotídea asintomática superior al 70%, por lo que se puede indicar bajo estas condiciones de criterios de selección, y en centros acreditados con riesgo quirúrgico igual o inferior al 3%.



El Stroke Council de la American Heart Association (AHA) elaboró en 1998 unos criterios de endarterectomía en los sujetos con estenosis carotídea asintomática según el riesgo quirúrgico (76), estableciendo indicación en pacientes con estenosis asintomática del 60%-99% cuando la morbimortalidad quirúrgica sea inferior al 3% y la esperanza de vida sea superior a 5 años. Muy recientemente la American Academy of Neurology ha publicado una revisión actualizada y basada en la evidencia de las indicaciones y beneficios de la endarterectomía carotídea en la que se estima razonable la consideración de ésta en pacientes con edades comprendidas entre 40 y 75 años con estenosis carotídea asintomática del 60%-99% si el paciente tiene una esperanza de vida superior a 5 años y en centros documentados con riesgo de ictus o muerte perioperatoria menor del 3% (77) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Los datos disponibles sobre la eficacia de la angioplastia como alternativa a la cirugía convencional en pacientes con estenosis asintomática de carótida aún son insuficientes y precisan ser validados en estudios clínicos (78).

El tratamiento médico con antiagregantes plaquetarios es una opción para los pacientes con estenosis carotídea asintomática del 60%-99%.

Otros factores de riesgo vascular

Hábitos tóxicos

Un metaanálisis de 32 estudios ha puesto de manifiesto que el riesgo de ictus en personas de ambos sexos de cualquier edad es el 50% superior en fumadores que en no fumadores (79). El estudio Framingham demostró que el abandono del tabaco reduce este riesgo en 2-4 años (80). Numerosos estudios han demostrado que el consumo excesivo de alcohol se asocia a un mayor riesgo de ictus (3, 81-86). Se recomiendan medidas educativas en atención primaria para el cese del consumo de tabaco y el consumo excesivo de alcohol; no más de dos bebidas al día en varones y una en mujeres (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C) (4-6).

Sedentarismo

Recientemente se han publicado los resultados de un metaanálisis que establece que la práctica de actividad física moderada (caminar deprisa) o intensa (jog-

ging) se asocia a una reducción del riesgo de ictus isquémicos y hemorrágicos (87). Aunque no hay datos procedentes de ensayos clínicos, se recomienda realizar ejercicio físico moderado, de forma regular y de tipo aeróbico entre 30-60 minutos cinco veces a la semana.

Hiperhomocisteinemia

Es uno de los nuevos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de aterosclerosis, enfermedad vascular e ictus (88). Algunos estudios sugieren que la utilización de dietas ricas en, o suplementos de vitamina B₆, B₁₂ y ácido fólico, que disminuyen los valores séricos de homocisteína, reducen el riesgo de cardiopatía isquémica e ictus. El estudio de cohorte NHEFS, en pacientes sin historia de enfermedad vascular, muestra una significativa reducción del riesgo relativo de ictus, del 21%, y de episodios cardiovasculares, del 14%, en los individuos con ingesta en la dieta de 405 µg/día de folato en comparación con aquellos en que la ingesta era de 99 µg/día, lo cual parece indicar que una dieta que aporte 300 µg/día de folatos reduce el riesgo vascular con un nivel de evidencia intermedio (89). Sin embargo, el estudio VISP no ha encontrado ningún beneficio, posiblemente debido a la fortificación de los alimentos en Estados Unidos, aunque sí confirma la relación entre ictus y concentración de homocisteína (90). Estudios en marcha, como VITATOPS y Bergen Vitamin Study, con suplementos de vitaminas B y ácido fólico, podrán aclarar la eficacia de éstos en la reducción de ictus, aunque ya podría ser razonable utilizar dietas o suplementos para asegurar esta ingesta de folatos diarios en los pacientes con hiperhomocisteinemia.

Tratamiento hormonal sustitutivo

Aunque inicialmente algunos estudios epidemiológicos señalaron un posible beneficio con el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en la prevención de episodios vasculares, los ensayos clínicos de prevención primaria realizados en mujeres sanas (WHI) (91, 92) y en mujeres con antecedentes de cardiopatía isquémica (HERS) (93) no han conseguido demostrar ninguna eficacia en la prevención del ictus, e incluso se señala un incremento del riesgo de ictus isquémico (91-94). Recientes metaanálisis (95, 96) confirman el incremento del riesgo de ictus isquémico en las mujeres en THS, por lo que, con los conocimientos actuales, no se debe recomendar este tratamiento en la prevención primaria del ictus (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).



Recomendaciones

- ❑ Se recomienda vigilar la presión arterial en adultos, como mínimo a partir de los 40 años y al menos cada dos años. Deben instaurarse medidas de modificación de hábitos si la PAS = 120-139 mmHg o la PAD = 80-89 mmHg. Puede añadirse tratamiento farmacológico si la PA > 140/90 mmHg, excepto en los pacientes con diabetes mellitus o nefropatía, en los que el objetivo es alcanzar 130/80 mmHg (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Se recomienda la utilización de diuréticos tiazídicos, IECA o ARA II (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ Actualmente no hay pruebas de que el control de la hiperglucemia en la diabetes mellitus disminuya la incidencia de ictus.
- ❑ Respecto al uso de hipolipemiantes, el tratamiento con estatinas de pacientes con isquemia miocárdica, enfermedad arterial periférica, HTA de alto riesgo o diabetes mellitus, independientemente de los valores de LDL, reduce de manera significativa el riesgo de ictus. La dislipidemia debe tratarse con estatinas en pacientes con otros factores de riesgo vascular según su nivel de riesgo (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ No hay base para recomendar de forma sistemática antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria del ictus (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ Acción sobre las cardiopatías embolígenas:
 - Fibrilación auricular: tratamiento anticoagulante (INR: 2-3) excepto en los menores de 60-65 años y sin factores de riesgo en los que se recomienda 100-300 mg/día de AAS o no instaurar ningún tratamiento. Igualmente, en aquellos pacientes en los que esté contraindicada la anticoagulación se recomienda antiagregación con 300 mg/día de AAS (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
 - Valvulopatía mitral reumática: anticoagulación oral (INR: 2-3) con una o dos de las siguientes circunstancias: fibrilación auricular crónica o paroxística (nivel de evidencia I, grado de recomendación A); embolia sistémica previa (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), o aurícula superior a 50-55 mm aun en ritmo sinusal (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

- **Prótesis valvulares:** en las mecánicas está indicado el tratamiento anticoagulante oral inicialmente con INR de 2,5-3,5, y posteriormente ajustar el grado de anticoagulación en función de la localización y el modelo de la válvula, así como de la presencia de factores de riesgo. En las bioprótesis se recomienda la anticoagulación oral durante los primeros 3 meses tras la implantación con INR de 2-3 y continuar luego con 80-100 mg/día de AAS en pacientes sin factores de riesgo asociados (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- **Prolapso de la válvula mitral:** en pacientes menores de 65 años y en ritmo sinusal o con signos ecocardiográficos de gravedad se recomiendan 300 mg/día AAS; en los mayores de 65 años está indicada la anticoagulación con INR de 2-3 si se asocia fibrilación auricular, insuficiencia mitral o insuficiencia cardíaca.
- **Cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio:** en los pacientes con alto riesgo de presentar una embolia sistémica (infarto agudo de miocardio anterior y extenso, aneurisma ventricular izquierdo, presencia de trombo intraventricular y embolia previa), administrar heparina por vía intravenosa en dosis terapéuticas durante 7-10 días (TTPA: 1,5-2) y continuar con anticoagulantes orales (INR: 2-3) durante 3 meses (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En caso de dilatación del ventrículo izquierdo, discinesia ventricular, fracción de eyección superior al 30% o insuficiencia cardíaca, se recomienda la anticoagulación a largo plazo (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).
- **Miocardopatía dilatada:** en pacientes sin otros factores de riesgo o ausencia de embolia previa se recomiendan 300 mg/día de AAS (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). La utilización de anticoagulantes orales está justificada en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, antecedentes de episodios embólicos o que se encuentren en fibrilación auricular (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- **Foramen oval permeable o aneurisma del septo auricular:** se recomienda iniciar tratamiento con 300 mg/día de AAS (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- **Estenosis carotídea asintomática del 60%-99%:** se recomienda evaluación neurológica, control de los factores de riesgo asociados y, en casos bien



seleccionados, debe considerarse la posibilidad de endarterectomía, que se podría indicar en pacientes menores de 80 años y con expectativa de vida superior a cinco años, con estenosis del 60%-99%, en centros con experiencia acreditados como de bajo riesgo quirúrgico (< 3%) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

- Modificación de hábitos: se recomienda cesar el consumo de tabaco y el consumo excesivo de alcohol, que no debe exceder el equivalente de dos copas de vino al día (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).
- En pacientes con hiperhomocisteinemia podría obtenerse beneficio con suplementos de ácido fólico (300 mg/día) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).

Prevención secundaria

El mecanismo patogénico y la presentación clínica de cada tipo de isquemia cerebral condicionan diferentes opciones preventivas, por lo que se van a analizar de forma independiente. En general, además de actuar sobre los factores de riesgo modificables, en el ataque isquémico transitorio (AIT), la isquemia cerebral de origen aterotrombótico y la enfermedad oclusiva de pequeños vasos están indicados los antiagregantes plaquetarios, y en los de origen cardioembólico los anticoagulantes orales, cuyas indicaciones en la prevención primaria y secundaria se recogen en la Tabla 4 (97). Además, las intervenciones quirúrgicas carotídeas están indicadas en las estenosis importantes y la angioplastia carotídea en los casos en que la intervención no sea posible y en otras indicaciones que se detallarán en el apartado correspondiente.

Acción sobre factores de riesgo modificables

Hipertensión arterial y nivel de presión arterial

La reducción brusca de las cifras de PA en la fase aguda de la isquemia cerebral puede ser transitoria, pero después el riesgo de recurrencia de ictus es inversamente proporcional al valor de la PA, al menos a partir de 130/60 mmHg (98, 99). Son pocos los estudios que han demostrado beneficio significativo con el tratamiento con fármacos antihipertensivos tras el ictus (100). Los datos del estudio HOPE (con 10 mg/día de ramipril) en pacientes hipertensos o normotensos con

alto riesgo vascular apuntan también al beneficio en pacientes con ictus en la prevención secundaria con una reducción no significativa del riesgo relativo de recurrencias del 17% (15). El estudio PROGRESS (101) ha demostrado la eficacia del tratamiento combinado con perindopril (4 mg/día) más indapamida (2,5 mg/día) en la prevención secundaria del ictus, con una reducción del riesgo del 43% en pacientes hipertensos y normotensos, sin que hubiera eficacia al considerar el tratamiento sólo con perindopril. El estudio MOSES ha demostrado la superioridad del tratamiento con eposartán en comparación con nitrendipino en la prevención secundaria del ictus en pacientes hipertensos (102). El metaanálisis de los estudios realizados con fármacos hipotensores para disminuir las recurrencias de ictus señala que la magnitud de la reducción de la PA es probablemente el factor más importante en estos pacientes (100). Con respecto a la elección del fármaco hipotensor, la combinación de diurético e IECA o el tratamiento con ARA II han demostrado una mayor eficacia en la reducción de ictus, cardiopatía isquémica y episodios vasculares, por lo que se debe considerar la primera posibilidad terapéutica en estos pacientes.

Por otra parte, se han señalado beneficios adicionales con el tratamiento hipotensor en pacientes con ictus previo. Es conocida la relación de cifras elevadas de PA con lesiones vasculares silentes o de sustancia blanca, y como factor de riesgo de deterioro cognitivo y demencia (18). Los estudios Syst-Eur (103) y HOPE (15) en prevención primaria y el estudio PROGRESS (104) en prevención secundaria han puesto de manifiesto beneficios significativos en la prevención del deterioro cognitivo y la demencia, lo que abre una nueva vía estratégica en pacientes con o sin ictus, aspecto actualmente poco valorado. El estudio PROGRESS ha demostrado además que la combinación de perindopril e indapamida reduce de manera significativa el riesgo de incapacidad o dependencia a largo plazo (105).

En cambio, aunque no hay pruebas claras de que exista una curva J en la reducción de la PA y la isquemia cerebral, salvo en la fase aguda, un metaanálisis ha mostrado que en los pacientes con estenosis de carótida bilateral igual o superior al 70% puede no estar indicada una reducción drástica hasta que sean intervenidos (106).

En conclusión y basándonos en los datos de los estudios HOPE (15), PROGRESS (101), MOSES (102) y el metaanálisis de Rhasid et al. (100), se recomienda la reducción paulatina de la PA en los pacientes con ictus (hipertensos o normotensos), preferiblemente utilizando la combinación de perindopril 4 mg e



indapamida 2,5 mg (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) o ARA II (preferiblemente eposartán) según la tolerancia del paciente y las enfermedades asociadas, situando el objetivo terapéutico de la PA en valores inferiores a 130/80 mmHg, y siendo el óptimo inferior a 120/80 mmHg, según las recientes guías de tratamiento de la HTA (107-109) (Tabla 5).

Tabla 5. Recomendaciones actuales de manejo de la presión arterial en prevención secundaria de ictus.

Guías	Valor de PA al iniciar fármacos	Fármacos Prevención secundaria	Objetivo terapéutico
ESH/ESC	> 120/80 mmHg	Perindopril ± Indapamida	<120/80 mmHg
JNC	140/90 mmHg (130/80 en diabetes mellitus)	Perindopril + Indapamida	<140/90 mmHg
EUSI	Cualquier valor	Diurético ± IECA	–
WHO-ISH	Alto riesgo normotensos	Diurético/IECA	–
Third Joint Task Force	Cualquier valor	IECA + Diurético	<130/80 mmHg
BHS	Cualquier valor	IECA/diurético	130/80 mmHg
GECCV-SEN	Cualquier valor	Perindopril+ Indapamida ARA II	<130/80 mmHg

PA: presión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Dislipidemia

En función de los estudios anteriormente mencionados, CARE, 4S y LIPID (29), y los más recientes MIRACL (110), HPS (30), PROSPER (31), ASCOT-LLA (32) y CARDS (33), que encuentran un beneficio significativo en la reducción de todo tipo de episodios vasculares en pacientes con síndrome coronario agudo, alto riesgo vascular, ancianos, hipertensos y con diabetes mellitus tipo 2, y el estudio PROVE-IT en el que el tratamiento más intenso (LDL final 62-96 mg/dl) fue más beneficioso (111), el NCEP-ATP III ha adaptado recientemente las recomendaciones de tratamiento de la dislipidemia (35).

Las estatinas se consideran indicadas en la prevención secundaria del AIT y del ictus isquémico en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, o equivalentes de riesgo coronario como arteriopatía periférica, aneurisma de aorta abdominal, estenosis carotídea sintomática (AIT/ictus) o estenosis de carótida superior al 50%, diabetes mellitus o múltiples factores de riesgo con riesgo coronario a 10 años superior al 20%, si el LDL \geq 100 mg/dl (opcional $<$ 100 mg/dl, es decir, normolipémicos) con el objetivo terapéutico de LDL $<$ 100 mg/dl (en pacientes con riesgo muy alto $<$ 70 mg/dl) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Por lo tanto, la gran mayoría de los pacientes con AIT e ictus isquémicos cumplen estos criterios de tratamiento (112, 113). En los pacientes con ictus y riesgo coronario a 10 años del 10%-20%, se recomienda iniciar terapia con estatinas con valores de LDL \geq 130 mg/dl (opcional 100-129 mg/dl), con el objetivo terapéutico de LDL $<$ 130 mg/dl (opcional $<$ 100 mg/dl) (Tabla 6).

Tabla 6. Indicaciones de estatinas en prevención secundaria del ictus según los valores de LDL

Tipo de ictus	Nivel de inicio de estatina (mg/dl)	Objetivo terapéutico (mg/dl)
Infarto cerebral aterotrombótico	LDL \geq 100	LDL $<$ 100
Infarto cerebral asociado a cardiopatía isquémica, EAP, diabetes mellitus o riesgo coronario $>$ 20%	Opcional LDL $<$ 100	Opcional $<$ 70
Infarto cerebral asociado a riesgo coronario (10-20%)	LDL \geq 130	LDL $<$ 130
	Opcional 100-129	Opcional $<$ 100

Estas recomendaciones están basadas en los estudios realizados en pacientes con alto riesgo vascular, principalmente con cardiopatía isquémica. Actualmente está en marcha un ensayo clínico con atorvastatina en la prevención secundaria de ictus (SPARCL) que podría aclarar mejor estas indicaciones (114).

Tratamiento hormonal sustitutivo y anticonceptivos

El considerable interés sobre el efecto protector del THS en las mujeres posmenopáusicas se ha ensombrecido con la publicación de los resultados del estudio WEST, que no sólo no demostró beneficios del THS en el objetivo primario (ictus



o muerte), sino que encontró un incremento del riesgo de muerte relacionada con ictus. Posteriores metaanálisis confirman el aumento del riesgo de ictus con el THS en mujeres con ictus previo (95, 96). Con respecto al tratamiento con anticonceptivos orales, un metaanálisis actualizado señala un aumento del riesgo de ictus (115). Por todo ello se recomienda no utilizar el THS en la prevención secundaria del ictus y desaconsejar los anticonceptivos orales en mujeres con antecedentes de AIT o ictus (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Recomendaciones

- ❑ Iniciar tratamiento hipotensor en los pacientes con ictus (una vez pasada la fase aguda), tanto en los hipertensos como en los normotensos, con el objetivo terapéutico de PA < 130/80 mmHg, preferiblemente mediante tratamiento con IECA combinado con un diurético o ARA II (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ La mayoría de los pacientes con AIT o ictus se beneficiarían del tratamiento con estatinas, incluidos los normolipémicos, con el objetivo terapéutico de, como mínimo, unos valores de LDL < 100 mg/dl (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Isquemia cerebral asociada a arteriosclerosis de grandes vasos y enfermedad de pequeños vasos

Además de la modificación de los factores de riesgo, se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios y, ocasionalmente, endarterectomía.

Antiagregantes

Ácido acetilsalicílico

El AAS es un inhibidor de la ciclooxigenasa, que consigue una reducción del riesgo absoluto de ictus, infarto de miocardio o muerte de causa vascular respecto al placebo de aproximadamente el 25%. En pacientes con antecedentes de ictus previo, la reducción del riesgo de ictus no mortal es del 23% y de muerte vascular del 14% (116-118). No existen datos definitivos sobre posibles diferencias de efectividad de dosis tan bajas como 30 mg/día o tan altas como 1.300 mg/día

(119-122). Actualmente se recomienda la utilización de 100-300 mg/día (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Ticlopidina

Es una tienopiridina que actúa bloqueando los receptores de trifosfato de adenosina (ADP). Los estudios iniciales demostraron una reducción del riesgo relativo de ictus del 21% respecto a AAS (123) y del 23,3% frente a placebo (124). La posible aparición de neutropenia como efecto adverso obliga a realizar determinaciones hematológicas frecuentes durante el primer año. Se indicaba como primera elección (nivel de evidencia I; grado de recomendación A) o bien como alternativa en pacientes con intolerancia a AAS, recidiva a pesar del tratamiento con AAS o en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, actualmente, desde que se dispone del clopidogrel, sólo se usa en pacientes que ya la estaban tomando y no en los *de novo*.

Clopidogrel

Es una nueva tienopiridina con la ventaja de una mayor rapidez de acción. El estudio CAPRIE (125) demuestra para clopidogrel (75 mg/día) una reducción del riesgo relativo combinado de ictus, infarto de miocardio y muerte vascular del 8,7% frente al AAS, y produce menos hemorragias digestivas con idéntico riesgo de neutropenia. Además, en el subgrupo de pacientes con historia previa de episodios vasculares (ictus o infarto de miocardio), el beneficio absoluto del clopidogrel frente al AAS es mayor (126). Por lo tanto, se indica como antiagregante de primera elección, sobre todo en pacientes con alto riesgo vascular, o en casos de intolerancia al AAS (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Triflusal

Es un AAS trifluorado que actúa inhibiendo la ciclooxigenasa plaquetaria, con mínimos efectos sobre la ciclooxigenasa vascular, e inhibe la fosfodiesterasa del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), incrementando los valores intraplaquetarios de AMPc. Su administración en dosis de 300 mg cada 12 horas ha demostrado una eficacia similar al AAS (127, 128), con un menor número de complicaciones hemorrágicas a largo plazo (nivel de evidencia I, grado de reco-



mendación A), que en el caso del AAS aumentan de forma exponencial con los años. Por todo ello también podría considerarse como antiagregante de primera elección o alternativa al AAS.

Antagonistas orales del receptor GP IIb/IIIa

No existen estudios en prevención secundaria del ictus con antagonistas orales del receptor GP IIb/IIIa (sibrafibano, xemilobafibano y orbofibano). Por ahora no han demostrado ningún beneficio frente al AAS en los síndromes coronarios.

Asociación de antiagregantes

La combinación de AAS y dipiridamol no había demostrado ventaja adicional frente al empleo de AAS en los diversos análisis realizados (129, 130). Aunque el estudio ESPS2 (131) encontró un beneficio estadísticamente significativo con la asociación de ambos fármacos (400 mg de dipiridamol + 50 mg de AAS), sus errores metodológicos hacen dudoso este resultado. Para tener una opinión definitiva debe esperarse a los resultados de los estudios ESPIRIT y PROFESS, actualmente en desarrollo.

Tratamiento combinado de tienopiridinas y AAS

La combinación de ticlopidina y AAS ha demostrado ser eficaz en pacientes con endoprótesis vascular coronaria frente a AAS, warfarina o heparina (132-135). Sin embargo, no existen estudios en prevención secundaria de la isquemia cerebral, por lo que no es posible establecer una recomendación al respecto.

La combinación clopidogrel más AAS frente a ticlopidina más AAS tras la implantación de una endoprótesis vascular coronaria presenta un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, con una eficacia similar (136). En pacientes con síndromes coronarios agudos (infarto de miocardio no Q y angina inestable), el estudio CURE ha demostrado que la combinación de AAS y clopidogrel, frente a AAS y placebo, se asocia a una reducción significativa, del 20%, del riesgo relativo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus, en 3-12 meses de tratamiento, aunque con un exceso de riesgo absoluto hemorrágico del 1% (137). Sin embargo, el recientemente publicado estudio MATCH (138) (clopidogrel y AAS frente a clopidogrel y placebo), realizado en pacientes con antecedentes de ictus

o AIT, no ha mostrado beneficio y sí un incremento significativo del riesgo de hemorragia. Los estudios SPS3, CHARISMA, ACTIVE, ATARI, ARCH y FASTER, darán información sobre si esta combinación es eficaz, en diferentes situaciones, en la prevención secundaria del ictus isquémico (139).

Anticoagulantes

El estudio SPIRIT (140), en pacientes con infarto cerebral no cardioembólico se interrumpió de forma prematura a causa del exceso de hemorragias cerebrales en los pacientes en tratamiento anticoagulante, probablemente debido a que mantuvieron unas concentraciones de anticoagulación elevadas (INR: 3,0-4,5). Actualmente se está llevando a cabo el estudio ESPIRIT en Europa y Australia, con INR inferior a 3,5, y que también evalúa la asociación de AAS y dipiridamol (141). El estudio WARSS en pacientes con infarto cerebral de origen aterotrombótico no ha encontrado diferencias significativas entre AAS y warfarina (INR 1,4-2,8) (142), lo que no aconseja el uso de anticoagulantes orales en este tipo de pacientes. Sin embargo, en pacientes seleccionados con contraindicación o intolerancia a AAS u otros antiagregantes, se puede considerar la anticoagulación oral, con INR bien controlado, como una alternativa adecuada. Existen factores que permiten predecir el riesgo de hemorragias, como son la enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso y la leucoaraiosis. Siguiendo estos datos, no se recomienda actualmente la anticoagulación oral en la prevención secundaria de los pacientes con infarto cerebral de origen no cardioembólico (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Por otra parte, en la estenosis de arterias intracraneales, inicialmente un estudio retrospectivo (143) sugería una mayor eficacia de la warfarina frente al AAS en la prevención de episodios vasculares en pacientes con estenosis de arterias intracraneales sintomática (8,4% frente a 18,1%) y de infarto cerebral (3,6% frente a 10,4%), así como una relación riesgo-beneficio favorable. Sin embargo, en el estudio WASID el tratamiento con warfarina no encontró ningún beneficio y sí un incremento significativo del riesgo hemorrágico (144).

Endarterectomía carotídea

En la estenosis carotídea sintomática superior al 70%, la endarterectomía ha demostrado conseguir un mayor beneficio que el tratamiento médico (145, 146).



En el estudio NASCET, éste fue del 17% a los dos años y en el ECST, del 14% a los tres años. No se ha demostrado mejora en las estenosis moderadas (30%-69%) (147), ni en las leves (< 30%). Posteriores análisis han demostrado que los pacientes con estenosis del 50%-69% con alto riesgo vascular obtienen un beneficio evidente con la endarterectomía (148). Por otra parte, datos recientes procedentes de un metaanálisis que incluye los datos de los estudios ECST y NASCET señalan que el beneficio de la endarterectomía es mayor en los varones, en los pacientes de 75 años o más, y si se realiza en las primeras dos semanas tras el ictus o AIT, perdiendo eficacia posteriormente (149).

Actualmente la endarterectomía carotídea se considera indicada en los pacientes menores de 80 años con estenosis carotídea del 70%-99% sintomática (AIT o ictus en los seis meses anteriores), con una expectativa de vida de más de cinco años y una tasa de morbilidad quirúrgica inferior al 6% (76, 77) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En los pacientes con estenosis carotídea del 50%-69% sintomática se podría considerar la realización de endarterectomía carotídea, pero teniendo en cuenta variables clínicas y angiográficas que pueden condicionar la relación riesgo-beneficio: el sexo femenino, en el que no se ha demostrado un claro beneficio en los estudios clínicos; la manifestación inicial como AIT o infarto cerebral hemisférico obtiene mejores resultados que los episodios isquémicos retinianos; la presencia de una oclusión carotídea contralateral se asocia a un mayor riesgo perioperatorio aunque mantiene el beneficio (76, 77) (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C). Por otra parte, en los pacientes con estenosis importante y un AIT o infarto cerebral leve y clínicamente reversible se recomienda practicar la endarterectomía preferiblemente en las dos semanas posteriores al episodio isquémico (76, 77) (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

Angioplastia transluminal percutánea

Se puede considerar una alternativa de tratamiento en la enfermedad estenosante arteriosclerótica (150) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C), y también ha conseguido buenos resultados en la displasia fibrosa, las lesiones por radioterapia o la reestenosis postendarterectomía. El estudio CAVATAS (151) ha demostrado resultados similares a los de la endarterectomía, tanto en eficacia como en seguridad, y continúa en desarrollo para obtener resultados más consistentes (152). En el estudio SAPPHERE (angioplastia con endoprótesis

vascular y protección distal frente a endarterectomía) se ha demostrado un beneficio significativo en el objetivo primario combinado (infarto de miocardio, ictus o muerte) tanto a los 30 días como al año a favor del grupo de angioplastia con endoprótesis (153). Por otra parte, en el registro español de angioplastias y endoprótesis vasculares (REACT) (154), con 728 procedimientos, se obtiene una morbilidad a los 30 días (muerte o ictus total) del 3,4%, inferior a la comunicada en el estudio SAPPHIRE.

A la espera de resultados de los ensayos en curso: EVA 3S (155), CREST (156), SPACE (157), ICSS o CAVATAS-2 (152), entre otros, es de extrema importancia que la indicación del tratamiento sea estricta, en centros acreditados, con un riesgo del procedimiento adecuado (78). En el momento actual puede considerarse una indicación recomendable en todos aquellos casos en los que se crea necesaria una intervención y no pueda realizarse la endarterectomía carotídea: pacientes de alto riesgo quirúrgico, rechazo de intervención quirúrgica o elección del paciente, reestenosis postendarterectomía y, además, en la displasia fibrosa, las lesiones por radioterapia o cervicales altas (nivel de evidencia III, grado de recomendación C), en ensayos clínicos y también en las estenosis topográficamente no abordables por cirugía (arterias intracraneales, arterias vertebrales y arteria basilar).

Recomendaciones

- ❑ Se recomienda la antiagregación oral en la prevención secundaria de la isquemia cerebral con 100-300 mg/día de AAS, 75 mg/día de clopidogrel o 300 mg de triflusal cada 12 horas como primera elección o alternativa según el riesgo vascular, efectos adversos o recurrencias. En los países en los que se encuentra disponible, se podría indicar la combinación de AAS (25 mg) y dipiridamol (200 mg) dos veces al día (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ No se recomienda la anticoagulación oral en la prevención secundaria de los pacientes con infarto cerebral de origen aterotrombótico, ya que no aporta ventajas sobre el tratamiento antiagregante con AAS y aumenta el riesgo hemorrágico. Únicamente se utilizará como alternativa en pacientes con intolerancia o contraindicación a los antiplaquetarios, fracaso terapéutico de éstos o coexistencia con cardiopatía embólica (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).



- ❑ Se recomienda la endarterectomía carotídea en los pacientes menores de 80 años con estenosis carotídea ipsolateral del 70%-99% que hayan presentado AIT, amaurosis fugaz o infarto cerebral con secuelas menores en los seis meses anteriores y se debería mantener una tasa de morbimortalidad quirúrgica inferior al 6%. En los pacientes con estenosis importante y un AIT o infarto cerebral leve y clínicamente reversible se aconseja realizar la endarterectomía preferiblemente en las dos semanas posteriores al episodio isquémico (nivel de evidencia III, grado de recomendación C). Puede indicarse en pacientes con estenosis del 50%-69%, varones con factores de riesgo y con síntomas hemisféricos recientes. Los casos de estenosis inferiores no deben someterse a este tratamiento (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ La angioplastia transluminal percutánea puede realizarse en los casos de estenosis carotídea superior al 70% con alto riesgo para ser sometidos a endarterectomía, dificultades técnicas, reestenosis tras endarterectomía o estenosis posradioterapia (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Constituye una posibilidad en la displasia fibrosa, las estenosis marcadas carotídeas altas, de arterias intracraneales y vertebrales y en casos con oclusión de la arteria carótida contralateral (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

Isquemia cerebral de etiología cardioembólica

Los anticoagulantes orales han adquirido una gran importancia en la isquemia de esta etiología, tanto en la prevención primaria como en la secundaria. En la Tabla 4 se reflejan las indicaciones y niveles recomendados de anticoagulación determinados mediante el INR para cada una de las etiologías cardioembólicas consideradas.

Fibrilación auricular no valvular

Como prevención secundaria y basándose en estudios como el EAFT (156) en el que se demuestra una reducción de la tasa de recurrencia de infarto cerebral del 66% en el grupo tratado con anticoagulación oral frente al 15% del grupo AAS, se recomienda la anticoagulación oral (INR: 2-3) en los pacientes con fibrilación auricular que hayan presentado isquemia cerebral (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (48, 56) (Tabla 4).

Cardiopatía reumática

En pacientes en los que no se haya iniciado el tratamiento anticoagulante como prevención primaria, se recomienda anticoagulación oral con INR de 2-3. Si se producen recurrencias a pesar de seguir una adecuada anticoagulación oral se aconseja mantener el INR en el límite alto (2,5-3), o bien añadir 100 mg/día de AAS (nivel de evidencia III y IV, grado de recomendación C). Si a pesar de ello se repiten los episodios embólicos, está indicado el tratamiento quirúrgico: comisurotomía o recambio valvular (60, 61) (Tabla 4).

Prótesis valvulares

En las prótesis valvulares mecánicas con embolias recurrentes está indicada la anticoagulación con INR de 2,5-3,5, o la asociación de 80-100 mg/día de AAS (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). En el caso de bioprótesis, está indicada la anticoagulación oral permanente (en válvulas en posición aórtica INR: 2-3; en posición mitral INR: 2,5-3,5) para prevenir recidivas (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C) (60, 61) (Tabla 4).

Cardiopatía isquémica

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que presenten isquemia cerebral debe considerarse la anticoagulación oral permanente si existe dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo (63, 64) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

Prolapso de la válvula mitral

Tras un episodio de infarto cerebral se recomienda anticoagulación oral (INR: 2-3), aunque en los pacientes con AIT sin otros factores de riesgo pueden prescribirse 100-300 mg/día de AAS a largo plazo. Se debe administrar anticoagulantes orales cuando exista recidiva a pesar del tratamiento con AAS, embolia sistémica previa, fibrilación auricular crónica o paroxística asociada o dilatación de la aurícula izquierda (60, 61) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).



Foramen oval permeable

Hasta hoy no se han llevado a cabo estudios aleatorizados específicamente diseñados para evaluar las distintas posibilidades terapéuticas utilizadas en la prevención secundaria del ictus asociado a foramen oval permeable con o sin aneurisma del septo auricular: AAS, anticoagulantes orales o cierre endovascular.

El papel del foramen oval permeable como causa de ictus criptogénico recurrente continúa siendo objeto de debate, con estudios que señalan que no existe un mayor riesgo de recurrencias en los pacientes en tratamiento médico (AAS o warfarina) (159, 160) y otros que demuestran que la presencia de un foramen oval permeable, aislado o asociado a aneurisma del septo auricular, es un factor predictor independiente de embolia en pacientes con ictus reciente (161). Con respecto al tratamiento médico, se han comunicado resultados contradictorios de diferentes estudios que comparan AAS y warfarina. Un estudio de casos y controles multicéntrico de un año de seguimiento obtuvo una tasa de recurrencias significativamente menor con anticoagulación oral frente a AAS (5% frente a 13%; $p < 0,02$) (162). Por el contrario, ni el estudio Lausanne con seguimiento de una cohorte de pacientes durante 36 meses con asignación no aleatorizada de tratamientos, ni el subestudio PICSS del estudio clínico WARSS (AAS frente a warfarina, aleatorizado y doble ciego) encuentran diferencias significativas en la reducción de recurrencias, pero sí observan un discreto aumento de las complicaciones hemorrágicas leves con warfarina (160, 163). Por último, el cierre percutáneo es una posibilidad todavía controvertida (164-166), pero que ha demostrado ser segura y al menos tan eficaz como el tratamiento médico en la reducción de recurrencias (167), por lo que se considera una indicación de tratamiento en los pacientes con embolias recurrentes asociadas a foramen oval permeable (168). En la decisión terapéutica es necesario tener en cuenta que los pacientes con foramen oval permeable asociado a aneurisma del septo auricular presentan un mayor riesgo de recurrencias (159) que pueden deberse a la formación de trombos *in situ*. En conclusión, y a falta de estudios aleatorizados diseñados específicamente, se recomienda, por consenso de expertos, el tratamiento anticoagulante durante los primeros tres meses tras el ictus en los casos en los que se demuestre o haya una sospecha fundada de trombosis venosa profunda, y posteriormente continuar con AAS en los casos de foramen oval permeable aislado. Si coexiste un aneurisma del septo auricular, dado el mayor riesgo de recurrencia que presenta, se puede contemplar el tratamiento anticoagulante prolonga-

do, y en caso de ictus recurrente podría realizarse el cierre percutáneo (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).

Recomendaciones

- ❑ Fibrilación auricular: se recomienda la anticoagulación oral (INR: 2-3) en los pacientes que hayan presentado isquemia cerebral (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ Valvulopatía reumática y embolias recurrentes: se aconseja mantener el INR en el límite superior (2,5-3), o bien asociar 100 mg/día de AAS (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Prótesis valvulares: en las mecánicas con episodios embólicos está indicada la anticoagulación con un INR en el límite superior (3,5-4) o la asociación de 80-100 mg/día de AAS (nivel de evidencia III y IV, grado de recomendación C). En las bioprótesis está indicada la anticoagulación oral permanente para evitar recidivas (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).
- ❑ Cardiopatía isquémica: en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio e isquemia cerebral debe considerarse la anticoagulación oral permanente si existe dilatación y disfunción de ventrículo izquierdo (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ Prolapso mitral: en pacientes con AIT previo se recomienda la antiagregación con 100 mg/día de AAS. Si hay recurrencias, embolia sistémica previa, fibrilación auricular o dilatación de aurícula izquierda se debe iniciar anticoagulación oral con un INR de 2-3 (niveles de evidencia II y IV, grado de recomendación C).
- ❑ Foramen oval permeable: tratamiento anticoagulante durante los primeros tres meses tras el ictus en los casos en los que exista una trombosis venosa profunda y posteriormente continuar con AAS en los casos de foramen oval permeable aislado. Si coexiste un aneurisma del septo auricular se puede contemplar el tratamiento prolongado con anticoagulantes orales. En los pacientes con ictus recurrente se debería considerar el cierre percutáneo del foramen oval permeable (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).



Infarto de causa no habitual

Se van a considerar aquí únicamente las principales etiologías en el infarto de causa no habitual, como la disección arterial, los estados protrombóticos, las placas de ateroma en cayado aórtico, la dolicoectasia de la arteria basilar y, finalmente, la trombosis de senos derales.

Disección arterial

La disección arterial carotídea es la causa de ictus en aproximadamente el 2,5% del total de los casos y hasta del 13% en el grupo de pacientes jóvenes (< 45 años). En la disección extracraneal algunos autores han recomendado inicialmente la anticoagulación con heparina sódica y posteriormente con anticoagulantes orales durante 3 meses (169, 170), aunque no existen estudios que demuestren su utilidad, por lo que hoy en día es una indicación controvertida (nivel de evidencia III y IV, grado de recomendación C). Otros autores recomiendan la antiagregación (con idéntico nivel de evidencia). De hecho, un reciente metaanálisis Cochrane señala que no hay datos concluyentes en el tratamiento de la disección carotídea extracraneal y que el análisis de los estudios realizados hasta el momento con AAS o con anticoagulantes orales (no aleatorizados) no demuestra diferencias significativas entre ellos (171). Es necesario un estudio aleatorizado que compare la eficacia entre estos dos tratamientos para poder establecer una recomendación al respecto (172). En los casos de disección intracraneal, se debe comprobar mediante una punción lumbar la ausencia de hemorragia subaracnoidea, dada su frecuente asociación, antes de la anticoagulación. Se han comunicado casos aislados de disección arterial cervical tratados con angioplastia con endoprótesis vascular que sugieren que el procedimiento es seguro, aunque no existen datos suficientes para confirmar este aspecto, ni para evaluar su eficacia (173).

Estados protrombóticos

En aproximadamente el 1% de todos los pacientes con infarto cerebral y hasta en el 4% de los pacientes jóvenes con este cuadro se encuentra como factor desencadenante un trastorno hematológico o alguna forma de coagulopatía predisponente a la trombosis (174). En el déficit de proteína C, S y antitrombina III se recomienda el tratamiento anticoagulante oral, sobre todo en las situaciones de

mayor riesgo, así como en la prevención secundaria. En el caso de anticoagulante lúpico en prevención secundaria se indica el tratamiento anticoagulante, si bien no existen estudios adecuadamente diseñados que evalúen su eficacia frente al tratamiento antiagregante. Únicamente se dispone de los resultados de un subanálisis del estudio WARSS en el que la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos no se relacionó con un incremento del riesgo de ictus recurrente ni con una respuesta diferente al tratamiento antiagregante o anticoagulante (175) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).

Placas de ateroma en cayado aórtico

En los últimos años existe un creciente interés en la asociación etiológica entre las placas de ateroma en el cayado aórtico y el riesgo de ictus. Se estima que el cociente de probabilidad de episodios recurrentes es superior a 4 en las grandes placas y mayor de 12 en el caso de que éstas sean móviles. El tratamiento más utilizado es la antiagregación plaquetaria, aunque se han señalado mejoras con estatinas, anticoagulantes e incluso con endarterectomía aórtica. Sin embargo, en el momento actual no hay consenso acerca de la prevención secundaria de ictus en estos pacientes (6) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C). Se encuentra en desarrollo el estudio ARCH (multicéntrico, aleatorizado y controlado) que compara la warfarina frente a la combinación de AAS y clopidogrel (176).

Dolicoectasia de la arteria basilar

Habitualmente se administran antiagregantes. Algunos estudios retrospectivos han señalado el posible beneficio del tratamiento anticoagulante (6) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).

Trombosis de venas cerebrales y senos duros

Para evitar la retrombosis tras el tratamiento anticoagulante en la fase inicial, debe mantenerse el tratamiento con anticoagulantes orales durante 3-6 meses, manteniendo un INR de 2-3 (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). En aquellos pacientes en los que se detecte un estado protrombótico, debe prolongarse el tratamiento anticoagulante según las recomendaciones recogidas en el epígrafe correspondiente.

Recomendaciones



- ❑ En la disección arterial, se recomienda antiagregación plaquetaria o anticoagulación (inicialmente con heparina sódica y posteriormente con anticoagulantes orales durante tres meses) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).
- ❑ En el déficit de proteína C, S y antitrombina III, y en casos de anticoagulante lúpico positivo, se recomienda el tratamiento anticoagulante en prevención secundaria (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).
- ❑ En las placas de ateroma en cayado aórtico, dolicoestasia de la arteria basilar y estenosis intracraneal se recomienda antiagregación plaquetaria, aunque en caso de recurrencias podría ser útil el tratamiento anticoagulante (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).
- ❑ En la trombosis de venas cerebrales y senos duros se recomienda tratamiento con anticoagulantes orales durante 3-6 meses (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

Infarto de etiología no determinada

Se consideran tres categorías: infarto criptogénico, infarto de origen indeterminado por estudio incompleto e infarto con varias etiologías posibles.

En el infarto criptogénico se recomienda la antiagregación plaquetaria como primera medida terapéutica. Algunos autores aconsejan el tratamiento anticoagulante cuando se producen recurrencias a pesar de la antiagregación.

En el infarto de etiología no determinada por estudio incompleto éste se debe completar para poder iniciar el tratamiento más adecuado, y en el caso del infarto con varias etiologías posibles se debe aplicar el tratamiento según la etiología de mayor riesgo de recurrencia y, si es posible, actuar sobre todos ellos.

Recomendaciones

- ❑ En el infarto de origen indeterminado se recomienda completar el estudio y, si se identifica más de una causa, tratar al menos la de mayor riesgo de recurrencia. En caso de infarto criptogénico se usan antiagregantes (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2001. Disponible en: www.ine.es, 26 de Diciembre 2003.
2. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 2310-2322.
3. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, et al. Risk Factors. AHA Conference Proceedings. *Stroke* 1997; 28: 1507-1517.
4. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-1120.
5. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 32: 163-182.
6. Leys D, Kwiecinsky H, Bogousslavsky J, et al, for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee. Prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (Suppl 2): 15-29.
7. Gorelick PB. Stroke prevention: windows of opportunity and failed expectations? A discussion of modifiable cardiovascular risk factors and a prevention proposal. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 163-173.
8. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hipertensión; analysis based on 11 major randomized trials. *Blood Press* 2001; 10: 190-192.
9. Law N, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technology Assesment* 2003; 7.
10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
11. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-298.
12. Lawes CMM, Bennet DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke. An overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 1024-1033.



13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
14. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 2191-1297.
15. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J* 2000; 342: 145-153.
16. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. The LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
17. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al, for the SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886.
18. Gil Núñez AC. New therapeutic approaches in stroke prevention. *Rev Neurol* 2002; 35: 801-804.
19. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al, VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
20. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ACOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
22. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death. A population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1422-1426.

23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
24. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
25. Gil Núñez A, García Pastor A. Beneficio de las estatinas en la prevención del ictus isquémico y de la enfermedad arterial periférica. *Rev Esp Cardiol* 2003; 3 (Supl): 60C-73C.
26. Díez-Tejedor E, Egido Herrero JA, Gil Núñez AC, et al. Are statins indicated in the prevention of cerebral infarct? *Rev Neurol* 2000; 30: 671-693.
27. Gil-Nuñez AC, Villanueva JA. Advantages of lipid-lowering therapy in cerebral ischemia. Role of HMG-CoA reductase inhibitors. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl 1): 85-95.
28. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al, for PPP Investigators. Reduction of stroke with pravastatina. The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001; 103: 387-392.
29. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 85-92.
30. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatina in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
31. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, on behalf of the PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
32. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
33. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
34. Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 Suppl 1: 81-88.



36. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN B, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
37. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-316.
38. Steering Committee of The Physicians'Health Study Research Group: Final report of the ongoing physicians health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-135.
39. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
40. The Medical Research Council's general Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral coagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233-241.
41. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. .Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: A randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
42. Bredie SJ, Wollersheim H, Verheugt FW, Thien T. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 177-184.
43. Hart RG, Halperin JL, McBride BS, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events. Meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurology* 2000; 57: 326-332.
44. Ridker PM, Cook NR, Lee MI, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304.
45. Lip G, Felmeden D. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003186.
46. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3264-3272.
47. Bhatt DL, Topol EJ; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee.

- Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004; 148: 263-268.
48. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke. Concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32: 803-808.
 49. Almendral Garrote J, Marín Huerta E, Medina Moreno O, et al; Sociedad Española de Cardiología. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 307-367.
 50. The BAATAF investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.
 51. investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
 52. SPAF investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1994; 348: 633-638.
 53. Petersen P, Boisen G, Godtfredsen J, Anderson ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFA-SAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
 54. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-1412.
 55. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
 56. The Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation :analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Ach Intern Med* 1997; 157: 1237-1240.
 57. Fuster V, Ryde'n LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop



- Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 2001; 104: 2118-2150.
58. Laucipacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Jacobson A, Singer D. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114: 579-589.
 59. Executive Steering Committee, on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-1698.
 60. Hankey GJ, Klijn CJM, Eikelboom JW. Ximelagatran or warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Stroke* 2004; 35: 389-391.
 61. Azpitarte J, Alonso AM, García Gallego F, González Santos JM, Paré C, Tello A. Sociedad Española de Cardiología. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en valvulopatías. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1209-1278.
 62. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-1984.
 63. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 2751-2753.
 64. Prevention of coronary heart disease in clinical practice Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
 65. Aros F, Loma-Osorio A, Alonso A, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 919-956.
 66. Galve Basilio E, Alfonso Manterola F, Ballester Rodes M, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 360-393.
 67. Overwell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal anomalies and stroke. *Neurology* 2000; 55: 1172-1179.
 68. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G. Atrial Septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. *Eur Heart J* 2001; 22: 261-268.
 69. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid

- stenosis. Mayo Clin Proc 1992; 67: 513-518.
70. Hosbon RW, Weiss G, Fields WS, et al., and the Veterans Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. N Engl Med J 1993; 328: 221-227.
 71. The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. Stroke 1991; 22: 1229-1235.
 72. Executive Committee for The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995; 273: 1421-1428.
 73. Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: A meta-analysis. BMJ 1998; 317: 1477-1480.
 74. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al., for The North American Symptomatic Carotid endarterectomy Trial (NASCET) Group: The causes and risk of stroke in subjects with an asymptomatic internal carotid artery stenosis. N Engl J Med 2000; 342: 1693-1700.
 75. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al.; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. Lancet. 2004 ; 363: 1491-1502.
 76. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic Carotid Stenosis. Asymptomatic Carotid Surgery Trial.COMPLETAR
 77. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for Carotid Endarterectomy. A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of The Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1998; 29: 554-562.
 78. Chatuverdi S, Bruno A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy-an evidence-based review. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005; 65: 794-801.
 79. Gil AC; en nombre del comité *ad hoc* de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, Grupo Español de Neurorradiología Intervencionista de la Sociedad Española de Neurorradiología y Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Atherothrombotic carotid disease: towards a consensus on its prevention. Neurologia 2004; 19: 193-212.
 80. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1999; 298: 789-794.



81. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025-1029.
82. Reynolds K, Lewis LB, Nolen JD, Kinney GL, Sathya Bm He J. Alcohol consumption and risk of stroke. A meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 579-588.
83. Djoussé L, Curtis R, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke. The Framingham Study. *Stroke* 2002; 33: 907-912.
84. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, et al. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005; 142: 11-19.
85. Emberson JR, Shaper AG, Wannamethee SG, Morris RW, Whincup PH. Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality: accounting for intake variation over time. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 856-863.
86. Nielsen NR, Truelsen T, Barefoot JC, et al. Is the effect of alcohol on risk of stroke confined to highly stressed persons? *Neuroepidemiology* 2005; 25: 105-113.
87. Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS, et al. Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. *Stroke* 2005; 36: 1830-1834.
88. Lee DG, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. A meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475-2482.
89. Gil Núñez A. Homocisteína ¿factor de riesgo vascular? *Neurología* 2004; 19: 1-4.
90. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Stroke* 2002; 33: 1183-1189.
91. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-575.
92. Writing group of the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
93. Writing group of the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy.

- JAMA 2004; 291: 1701-1712.
94. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al.; the HERS Research Study Group. Postmenopausal hormonal therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin replacement study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-642.
 95. Brass LM. Hormone replacement therapy and stroke. *Clinical trials review. Stroke* 2004; 35: 2644-2647.
 96. Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 342.
 97. Gabriel SR, Carmona L, Roque M, Sanchez GL, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18 (2): CD002229.
 98. Hart RG. Oral anticoagulants for secondary prevention of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7 (Suppl 6): 24-29.
 99. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C, for the UKTIA Group. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ* 1996; 313: 147.
 100. Friday G, Alter M, Lai SM. Control of hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke* 2002; 33: 2652-2657.
 101. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741-2749.
 102. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
 103. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al., for the MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eposartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-1226.
 104. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351.
 105. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with Perindopril and Indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069-1075.
 106. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) Collaborative Group. Effects of a Perindopril-based blood pressure-lowering



- regimen on disability and dependency in 6105 patients with cerebrovascular disease. A randomized controlled trial. *Stroke* 2003; 34: 2333-2338.
107. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003; 34: 2583-2590.
 108. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
 109. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens* 2003; 21: 651-663.
 110. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
 111. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al., for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
 112. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
 113. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, et al. Coronary Risk Evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 2310-2322.
 114. The Stroke Council Statins After Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. An Advisory Statement From the Stroke Council, American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke* 2004; 35: 1023.
 115. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS, et al.; SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive

- reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 16: 389-395.
116. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72-78.
 117. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
 118. Algra A, Van Gijn J, Koudstaal. Secondary prevention after cerebral ischaemia of presumed arterial origin: is aspirin still the touchstone? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 557-559.
 119. Algra A, Van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 255.
 120. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-1266.
 121. UK-TIA Study Group: United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-1054.
 122. The SALT collaborative Group: Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345-1349.
 123. Hart RG, Harrison MJR. Aspirin wars. The optimal dose of aspirin to prevent stroke. *Stroke* 1996; 27: 585-587.
 124. Hass WK, Easton DJ, Adams HP Jr, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *New Engl Med J* 1989; 321: 501-507.
 125. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Stroke* 1988; 19: 1203-1210.
 126. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
 127. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W, for the CAPRIE investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528-532.
 128. Matías-Guio J, Ferro JM, Álvarez-Sabín J, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction



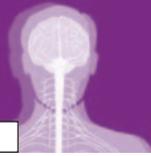
- The TACIP Study: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2003; 34: 840-848.
129. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, et al.; TAPIRSS investigators. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: A randomized stroke study. *Neurology* 2004; 62:1073-1080.
 130. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, et al. AICLA controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 5-14.
 131. American-Canadian Co-Operative Study Group. Persantine aspirin trial in cerebral ischemia. 2. Endpoint results. *Stroke* 1985; 16: 406-415.
 132. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius VJ, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
 133. Shömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomised comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089.
 134. Bertrand MD, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus aspirin plus ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-1603.
 135. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: The multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2116-2132.
 136. Leon MB, Baim DS, Pompa JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671.
 137. Bertrand ME, Rupprecht H-J, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
 138. The Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.

139. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337.
140. Hankey GJ. Ongoing and planned trials of antiplatelet therapy in the acute and long-term management of patients with ischaemic brain syndromes: setting a new standard of care. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (Suppl 3): 11-16.
141. The Stroke prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-865.
142. De Schryver EL, on behalf of the European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial Study Group. Design of ESPRIT: an international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 147-150.[
143. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al., for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-1451.
144. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S. The warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease study. *Neurology* 1995; 45: 1488-1493.
145. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al.; Warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1305-1316.
146. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-453.
147. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial : interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243.
148. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1996; 347: 1591-1593.
149. Rothwell PM, Warlow CP. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk modelling study. *Lancet* 1999; 353: 2105-2107.
150. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. *Lancet* 2004; 363: 915-



- 924.
151. Gil-Peralta A, Mayol A, Gonzalez Marcos JR. Percutaneous transluminal angioplasty of the symptomatic atherosclerotic carotid arteries. *Stroke* 1996; 27: 2271-2273.
 152. The CAVATAS investigators: Results of the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) in patients randomised between angioplasty and surgery for carotid artery stenosis. *Lancet* 2001; 357: 1729-1737.
 153. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ; ICSS Investigators. International carotid stenting study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 69-74.
 154. Yadav J, Ouriel K. Impact of medical vs anatomic risk factors on 30 day and 1-year outcomes in the SAPPHIRE trial. *Circulation*. 2003; 108 (Suppl IV): 603 [Abstract].
 155. Vivanco J, Gil Núñez A, Gil Peralta A, et al., en nombre del Proyecto Ictus del GEECV-SEN. Registro Español de Angioplastias Carotídeas y otros Troncos Supraaórticos (REACT). *Procedimientos Carotídeos. Neurología* 2003; 18: 554.
 156. EVA-3S Investigators. Endarterectomy vs. angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 62-65.
 157. Hobson RW 2nd. CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial): Background, design, and current status. *Semin Vasc Surg* 2000; 13: 139-143.
 158. Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR, Hennerici MG, et al.; Steering Committee of the SPACE Study. The Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery vs. Endarterectomy Trial. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 66-68.
 159. European Atrial Fibrillation Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 34: 1255-1262.
 160. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1042-1050.

161. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-2631.
162. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, et al.; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1740-1746.
163. Labovitz AJ, for the STEPS Investigators. Transesophageal echocardiography and unexplained cerebral ischemia: A multicenter follow-up study. *Am Heart J* 1999; 137: 1082-1087.
164. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxical embolism Study Group. *Neurology* 1996; 46: 1301-1305.
165. Furlan AJ. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure is the best option: yes. *Stroke* 2004; 35: 803-804.
166. Tong DC, Becker KJ. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure is the best option: no. *Stroke* 2004; 35: 804-805.
167. Donnan GA, Davis SM. Patent foramen ovale and stroke: closure by further randomized trial is required!. *Stroke* 2004; 35: 806.
168. 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: 750-758.
169. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003; 107: 5-9.
170. Ast G, Woimant F, Georges B, Laurian C, Haguénau M. Spontaneous dissection of the internal carotid artery in 68 patients. *Eur J Med* 1993; 2: 466-472.
171. Pérez Errazquin F, Gil-Peralta A. Accidente cerebrovascular secundario a disección arterial. *Neurología* 1997; 12: 5-15.
172. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Stroke* 2004; 35: 613-614.
173. Beletsky V, Nadareishvili Z, Lynch J, Shuaib A, Woolfenden A, Norris JW, for the Canadian Consortium. Cervical Artery dissection. Time for a therapeutic trial? *Stroke* 2003; 34: 2856-2860.
174. Butterworth RJ, Thomas DJ, Wolfe JH, Mansfield AO, Al-Kutoubi A. Endovascular treatment of carotid dissecting aneurysms. *Cerebrovasc Dis*



- 1999; 9: 242-247.
175. Barinagarrementeria F, González-Duarte A, Cantú-Brito C. Estados pro-trombóticos e isquemia cerebral. *Rev Neurol* 1998; 26: 85-91.
 176. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL for the APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-584.
 177. Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 408-414.



CAPÍTULO 6

GUÍA DE ACTUACIÓN CLÍNICA EN LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

J.M. Láinez, A. Pareja, R. Leira, J. Martí-Fábregas y J. Castillo; por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

Introducción

La hemorragia intracerebral (HIC) es una colección de sangre dentro del parénquima cerebral, producida por una rotura vascular espontánea, no traumática. Puede estar contenida totalmente en el interior del tejido cerebral, o abrirse al sistema ventricular o al espacio subaracnoideo, pero el epicentro es siempre el tejido nervioso, lo que la diferencia de la hemorragia subaracnoidea y de la hemorragia intraventricular primaria.

Se clasifican como primarias o secundarias según la causa del sangrado. Las primarias son las más frecuentes (78%-88%) y se deben a la rotura de cualquier vaso de la red vascular normal del encéfalo, cuya pared se ha debilitado por procesos degenerativos habitualmente secundarios a hipertensión arterial o una angiopatía amiloide. Las secundarias se asocian a tumores, malformaciones arteriovenosas, alteraciones en la coagulación, abuso de drogas o hemorragias en el interior de una isquemia, y están producidas por la rotura de vasos congénitamente anormales, neoformados o con inflamación de su pared o por alteraciones en el sistema de coagulación (1). Las HIC secundarias son menos frecuentes, pero es necesario identificarlas, puesto que requieren un tratamiento específico (2).

La incidencia de la HIC varía en función del país, la raza y el sexo, y se relaciona estrechamente con la prevalencia de la hipertensión arterial. Su incidencia en Europa es aproximadamente de 15 casos por cada 100.000 habitantes (3). Es menos frecuente que el ictus isquémico, representando alrededor del 15% de las enfermedades cerebrovasculares (4, 5), pero se asocia a una mayor mortalidad (35%-52% a los 30 días) y morbilidad (sólo el 10% de pacientes lleva una vida independiente al cabo de un mes de la HIC y el 20% a los 6 meses) (6-8).

El factor de riesgo más importante de las HIC para todos los grupos de edad, sexo y raza es la hipertensión arterial. La hipertensión arterial sistólica y diastólica es la que conlleva un riesgo más elevado de HIC, seguida de la elevación aislada de la presión arterial sistólica. Otro factor de riesgo importante de HIC es el

alcohol, que actúa de manera dependiente de la dosis, en probable relación con su asociación con la hipertensión arterial y coagulopatía por afectación hepática. También incide más en fumadores (9). En los últimos años se aprecia una disminución de la mortalidad por HIC, posiblemente relacionada con el mejor control de la HTA y por el aumento de su incidencia en pacientes de más edad, con mayor grado de atrofia cerebral. Sin embargo, a pesar del mejor control de alguno de los factores de riesgo, su incidencia tiende a aumentar, en asociación con el aumento de edad de la población.

Etiología

La causa más frecuente de HIC es la hipertensión arterial, que está presente en al menos el 60% de los casos. La hipertensión arterial crónica condiciona alteraciones degenerativas de la pared de las arteriolas, denominadas genéricamente *arteriosclerosis*. Este proceso degenerativo incluye un conjunto de lesiones histológicas, como la hialinosis, la necrosis fibrinoide, la lipohialinosis, la microateromatosis y los microaneurismas de Chacot-Bouchard. Estas alteraciones de la pared arteriolar favorecen la obstrucción vascular, la cual produce infartos lacunares, isquemia de la sustancia blanca periventricular y subcortical profunda (leucoaraiosis), así como rotura vascular con HIC (10). La hipertensión arterial también puede ocasionar HIC de forma aguda, al incidir sobre pequeñas arteriolas no protegidas por la hipertrofia de sus paredes y ésta es la causa de hemorragias como las provocadas por algunas drogas o las que siguen a la endarterectomía (11).

Las coagulopatías congénitas, como la hemofilia, o adquiridas, como la púrpura trombocitopénica idiopática, son causa del 6% al 20% de las HIC. También es causa de HIC la administración de fármacos antitrombóticos, especialmente los anticoagulantes orales y los fibrinolíticos (12). Los antiagregantes plaquetarios también se asocian con una mayor tendencia a la HIC.

La angiopatía cerebral amiloidea es otra causa de HIC. Es un proceso degenerativo que afecta a pequeñas arterias y arteriolas situadas en las leptomeninges y la corteza cerebral. En España, la forma esporádica de esta angiopatía cerebral es causa de un 5%-10% de las HIC. Este tipo de hemorragias son subcorticales, frecuentemente recidivantes y múltiples, y aparecen en ancianos (13). Otras causas menos frecuentes de HIC son las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas, algunos tumores intracraneales y las vasculitis.



Fisiopatología

Cuando se produce la rotura de la pared de una arteria, por cualquiera de las causas anteriormente mencionadas, se produce un aumento brusco y localizado de la presión, que afecta a las arteriolas y capilares próximos, originando también una lesión en su pared. Esto ocasiona un efecto avalancha en los vasos de la periferia de la hemorragia, lo que condiciona su aumento de volumen de forma gradual y progresiva. Este aumento del tamaño de la hemorragia, que se ha constatado en el 15%-30% de los casos, se correlaciona clínicamente con el empeoramiento de los síntomas y signos hasta que el hematoma alcanza su tamaño final (14, 15).

La HIC causa un aumento brusco de la presión intracraneal. Debido a ello, y para mantener una perfusión cerebral adecuada en todo el parénquima cerebral, se produce una subida de la presión arterial, que no refleja las cifras tensionales que previamente tenía el paciente.

El empeoramiento clínico de los pacientes con HIC durante las primeras 24-48 horas después del inicio puede deberse al crecimiento de la hemorragia, al edema perilesional, a las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral, a los desplazamientos y hernias cerebrales y, excepcionalmente, al desarrollo de una hidrocefalia obstructiva.

El crecimiento de las HIC justifica aproximadamente la mitad de los casos de deterioro neurológico y se debe, probablemente, a la rotura progresiva de arteriolas y capilares. Otra causa del crecimiento de las HIC puede ser la acumulación de agua en el interior del hematoma debida al efecto osmótico de la sangre y a la persistencia del sangrado. El edema perilesional a la HIC justifica el deterioro en otro 50% de pacientes que empeoran neurológicamente durante las primeras 24-48 horas de evolución (16). Sin embargo, existe una gran disparidad pronóstica del edema perilesional; algunas veces, la hipodensidad persiste meses después del inicio de los síntomas y se asocia con importantes secuelas neurológicas, mientras que otras veces esta imagen desaparece por completo y el paciente permanece asintomático. La explicación más probable es que el edema perilesional es consecuencia de dos mecanismos fisiopatológicos diferentes: la acumulación de agua debida al aumento de la presión oncótica y a la retracción del coágulo, o a la isquemia del tejido cerebral periférico al hematoma (17, 18). En modelos animales se ha podido demostrar que la isquemia que rodea al hematoma se debe a la compresión de los vasos periféricos por el efec-

to masa y a la respuesta inflamatoria que aparece como resultado de la estimulación de la sangre y la liberación de sustancias vasoactivas que ocasionan vasoconstricción periférica (19, 20).

En función del tamaño y la localización del hematoma se pueden producir desplazamientos de las estructuras cerebrales que pueden comprimir o romper otras arterias, causantes de la aparición de infartos o hemorragias secundarias. Los infartos se originan con mayor frecuencia en el lóbulo temporal, por compresión de la arteria cerebral posterior sobre la tienda del cerebelo, y en el lóbulo frontal, por compresión de la arteria cerebral anterior sobre la hoz del cerebro. La compresión del tronco cerebral contra la tienda del cerebelo puede originar pequeñas hemorragias mesencefálicas o protuberanciales denominadas *hemorragias de Düret*.

Valoración inicial y diagnóstico etiológico

Los objetivos fundamentales de la evaluación inicial pueden resumirse como sigue: a) estabilización hemodinámica y cardiorrespiratoria inmediata; b) confirmar la naturaleza hemorrágica del ictus y diferenciarlo de la isquemia u otras lesiones cerebrales; c) obtener información sobre la etiología de la HIC; d) prevenir las posibles complicaciones, y e) iniciar el tratamiento adecuado.

Clásicamente, una HIC se presenta como un déficit neurológico focal de inicio rápido, acompañado de cefalea (40% frente al 17% en los isquémicos), náuseas, vómitos, disminución precoz del nivel de conciencia (50%, excepcional en los isquémicos) y aumento de la presión arterial (casi en el 90% de los casos) (21). Comienza habitualmente en vigilia.

La historia clínica debe incluir: los antecedentes de traumatismo craneal, hipertensión arterial, terapia con antitrombóticos o trombolíticos, consumo de tóxicos, drogas o fármacos (tabaco, alcohol, cocaína, anfetaminas, descongestionantes nasales, píldoras adelgazantes), enfermedades sistémicas (vasculitis, tumores, discrasias sanguíneas), enfermedades neurológicas (crisis epilépticas y estado neuropsicológico previo) e historia familiar de enfermedades neurológicas, incluyendo malformaciones arteriovenosas y aneurismas intracraneales.

En la exploración inicial, además de evaluar el déficit neurológico, debe valorarse la respiración y el estado hemodinámico. Una exploración física detallada ayuda muchas veces al diagnóstico etiológico; en ésta nunca deben faltar el examen



cardiovascular y el de fondo de ojo. En los casos en que el paciente haya permanecido inmóvil durante períodos prolongados no debemos olvidar evaluar la posible existencia de algunas complicaciones, como úlceras de decúbito, síndromes compartimentales, rabdomiólisis o lesiones traumáticas (8).

El diagnóstico de la HIC se hace por TC. Esta técnica permite identificar la localización precisa de la hemorragia y sus efectos (efecto masa, edema, extensión ventricular y subaracnoidea). El uso de contraste ofrece además la posibilidad de diagnosticar algunas causas de HIC, como las secundarias a malformaciones arteriovenosas o tumores (22).

La imagen característica de la HIC en la TC en las primeras horas de evolución es el aumento homogéneo de la densidad en el parénquima cerebral, con valores de atenuación entre 40 y 90 unidades Hounsfield. Esta elevada densidad es debida a la hemoglobina que contiene la sangre extravasada. Esto explica que, en pacientes muy anémicos, la HIC pueda no presentar la característica imagen de hiperdensidad en la TC y aparecer isodensa o incluso hipodensa. En ocasiones, durante las primeras horas puede verse un nivel hemático debido a que la sangre no está coagulada. Esta imagen también puede aparecer en HIC ocasionadas por el uso de anticoagulantes.

En los días siguientes, el hematoma está habitualmente rodeado de un halo de hipodensidad que representa edema o suero extravasado. Después de unas semanas, la densidad elevada del hematoma comienza a disminuir, siempre desde la periferia al centro. Dependiendo del volumen de la HIC, el hematoma se hace isodenso en un período comprendido entre las dos semanas y los dos meses. El estado final de la evolución de la HIC en la TC es la reabsorción completa del tejido necrótico y hemorrágico, lo que origina una cavidad residual, indistinguible de un infarto cerebral antiguo (23).

Apuntamos aquí algunos datos respecto a la localización y morfología de la HIC que pueden ser importantes en el diagnóstico etiológico. Si la lesión es única y homogénea, su localización es el dato fundamental. La localización más común en las HIC hipertensivas es el putamen (30%-50%), seguido de la sustancia blanca subcortical (30%) o el cerebelo (16%). Si la localización de la HIC es lobular, el papel de la HTA es menos significativo, aparece sólo en el 31% de los casos (comparado con el 81% de las HIC gangliotalámicas) (24). A nivel lobular adquieren significación otras etiologías: malformaciones arteriovenosas (7%-14%), tumores (7%-9%) y discrasias sanguíneas, incluyendo terapia anticoagulante

(5%-20%). En esta localización, la angiopatía amiloide es una de las causas frecuentes de HIC, sobre todo en pacientes mayores de 60 años con cierto grado de deterioro cognitivo (24).

La RM permite añadir información sobre el momento evolutivo de la HIC. Esta ventaja se debe a las diferentes imágenes que ofrece el catabolismo de la hemoglobina. En las HIC hiperagudas (horas) el hematoma es rico en hemoglobina saturada de oxígeno (oxihemoglobina) y la RM muestra imágenes de hiposeñal en T1 e hiperseñal en T2. En las HIC agudas (días), la oxihemoglobina se va reduciendo, desde el centro a la periferia, a desoxihemoglobina, lo cual se aprecia en la RM como una imagen de hiposeñal en T2, rodeada de un anillo de hiperseñal que corresponde al edema. En esta fase, la hiposeñal en T2 coincide con la hiperdensidad en la TC.

En las HIC subagudas (semanas), la desoxihemoglobina se va transformando en metahemoglobina desde la periferia hasta el centro. Como resultado, se aprecia en la RM una hiperseñal periférica en T1, que progresivamente va afectando a la totalidad del hematoma.

En las HIC crónicas (meses) todas las moléculas de hemoglobina se han transformado en hemosiderina y esta modificación bioquímica se correlaciona con una marcada hiposeñal en las imágenes ponderadas en T2. La RM tiene la ventaja añadida de visualizar, con mayor precisión que en la TC, malformaciones arteriovenosas o tumores subyacentes a las HIC (25).

Recientemente se han desarrollado secuencias de RM que permiten una gran especificidad diagnóstica en hemorragias agudas (<6 horas) (21). Estas secuencias de gradiente eco detectan el efecto paramagnético de la desoxihemoglobina y metahemoglobina (26). Estas lesiones hiperagudas se ven típicamente como un núcleo de intensidad heterogénea, que corresponde a la sangre extravasada más recientemente, la cual contiene una importante cantidad de oxihemoglobina, rodeado por un ribete de hipodensidad que corresponde a la sangre que contiene más desoxihemoglobina y, por lo tanto, mayor efecto paramagnético. Esta secuencia tiene además una alta sensibilidad para la detección de pequeñas hemorragias crónicas parenquimatosas (<0,5 cm), llamadas *microhemorragias*. Estas lesiones tienen un aspecto puntiforme y homogéneamente hipointenso y representan depósitos crónicos de hemosiderina (27). La presencia de microhemorragias apoya el diagnóstico de angiopatía hipertensiva y permite el diagnóstico diferencial con la angiopatía amiloide (28). También es de gran utilidad en el



diagnóstico de las lesiones vasculares, ya que tanto la RM como la angiografía por resonancia permiten descubrir la presencia de aneurismas o malformaciones arteriovenosas. La sensibilidad es buena, del 90%, comparada con la angiografía convencional (aneurismas >3 mm, malformaciones arteriovenosas >5 mm). La RM es claramente superior a la TC y a la arteriografía para la detección de cavernomas (29). Por todo ello, parece lógico utilizarla como método de cribado en HIC, especialmente en los casos de sospecha de hemorragia no hipertensiva.

En lo que se refiere al papel de la arteriografía en el diagnóstico de la HIC se han efectuado dos estudios prospectivos de interés. En el de Halpin et al., si la TC inicial presentaba signos que pudiesen sugerir lesión subyacente (sangre subaracnoidea o intraventricular, calcificaciones intracraneales, estructuras vasculares prominentes, o una localización característica de la lesión) y el estado clínico del paciente era adecuado, la arteriografía era positiva en el 84% de los casos. Por el contrario, si la TC craneal no presentaba estos signos, la arteriografía sólo era positiva en el 24% de los casos (30). En el estudio de Zhu et al., con 206 casos, la arteriografía fue positiva en el 49% de los casos con hematoma lobular y en el 65% con HIC pura y prácticamente no aportó datos significativos en pacientes hipertensos mayores de 45 años con hemorragias en putamen, tálamo o fosa posterior (31). Con el desarrollo de la angiografía por RM, sus indicaciones son muy limitadas y la mayoría de ellas ligadas a las técnicas intervencionistas.

Otras exploraciones complementarias que se requieren para ayudar al diagnóstico etiológico y valorar las posibles complicaciones son función renal y hepática, electrolitos, glucemia, radiografía de tórax y ECG, que nos pueden permitir identificar hipertensos sin historia conocida, diagnosticar algunos tumores y evaluar la situación cardiorrespiratoria. El hemograma y el estudio de coagulación pueden revelar la existencia de enfermedades hematológicas.

Recomendaciones para el diagnóstico

- ❑ La TC craneal es la técnica de neuroimagen de elección en la valoración inicial de un paciente en el que se sospeche HIC. La RM, incluyendo secuencia de difusión, T2 y eco de gradiente, en las 6 primeras horas es tan precisa como la TC para el diagnóstico de hemorragia (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

- ❑ La angiografía por RM puede ser útil y evitar la arteriografía en algunos pacientes. Debe valorarse en HIC lobulares en pacientes normotensos, sobre todo si son susceptibles de cirugía, para descartar cavernomas y como método de cribado en ancianos no hipertensos y/o con hemorragias lobulares (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ La arteriografía debe valorarse en todos los pacientes con HIC de etiología no aclarada que puedan ser candidatos a cirugía, sobre todo si son jóvenes y están clínicamente estables. El momento de realización de la arteriografía depende del estado clínico del paciente y de la urgencia del acto quirúrgico (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ La angiografía no es necesaria en pacientes hipertensos mayores de 45 años que no presenten en la TC signos sugerentes de lesión estructural (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).

Tratamiento en la fase aguda

El tratamiento inicial del paciente con HIC va a ser fundamentalmente médico. Numerosos estudios han demostrado que la evacuación quirúrgica se asocia con más mortalidad y dependencia funcional, debido a una mayor pérdida de neuronas durante la cirugía, y más recurrencia de la hemorragia, como consecuencia de la pérdida del efecto hemostático que produce el tejido que rodea al hematoma. Los aspectos en los que se fundamenta el tratamiento médico son: soporte vital, monitorización neurológica, mantenimiento de la homeostasis y prevención de las complicaciones (32). En un número seleccionado de casos deberemos indicar el tratamiento quirúrgico.

Los pacientes con HIC pequeñas, sin hipertensión intracraneal, no suelen requerir tratamientos específicos. Los pacientes en coma, con HIC muy grandes, tienen muy mal pronóstico y no suelen responder al tratamiento médico ni quirúrgico. Por ello, los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento son los que presentan HIC de tamaño intermedio y los que presenten deterioro neurológico después del ingreso.

Todo paciente con HIC debe ser asistido en un hospital que cuente con neurólogo, neurocirujano y Unidad de Cuidados Intensivos 24 horas al día. Si el paciente no requiere respiración asistida, las medidas de soporte deben llevarse a cabo en una unidad de ictus (33), siempre y cuando se disponga de la posibilidad de



consulta con un neurocirujano y de traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos las 24 horas del día.

Tratamiento médico

Soporte vital

El primer aspecto a tener en cuenta es la estabilización de la respiración y la circulación. La intubación precoz puede ser útil en muchos casos de grandes HIC en los que existe un bajo nivel de conciencia y la disminución de los reflejos que protegen la vía aérea facilita la aparición de neumonías aspirativas. En general, en pacientes con escala de Glasgow inferior a 8 está indicada la intubación endotraqueal y la aspiración de contenido gástrico. La intubación endotraqueal debe realizarse después de la administración de fármacos que bloqueen el reflejo traqueal (por ejemplo: tiopental o lidocaína intravenosa), que condiciona un aumento de la presión intracraneal y un agravamiento de la lesión neurológica.

Monitorización neurológica

Debido al elevado porcentaje de pacientes que se deterioran en las primeras horas, el nivel de conciencia y el déficit neurológico debe valorarse periódicamente, al menos durante las primeras 72 horas de evolución. La escala neurológica del Instituto de Salud Americano (NIHSS) (34) para el déficit neurológico y la escala de Glasgow para el nivel de conciencia son las escalas más recomendables, tanto por su sencillez, como por su fiabilidad (35).

Mantenimiento de la homeostasis

El término *mantenimiento de la homeostasis* se refiere a todas aquellas estrategias encaminadas a estabilizar al paciente crítico para evitar problemas sistémicos que pueden influir negativamente sobre la evolución del ictus hemorrágico. Los aspectos sobre los que debemos incidir son los siguientes:

- ❑ *Gases sanguíneos.* La hipoxia empeora la presión intracraneal al originar aumento del flujo sanguíneo cerebral, por lo que es necesaria una adecuada oxigenación en los pacientes con disminución de la P_aO_2 . Esto puede conseguirse con oxígeno por vía nasal o, si está indicado, mediante respiración asistida (36).
- ❑ *Presión arterial.* La mayoría de los pacientes con HIC presentan hipertensión arterial en el momento del ingreso; muchos pacientes son previamente hiper-

tensos y, además, el propio aumento de la presión intracraneal origina hipertensión arterial (efecto Cushing). Sin embargo, las cifras elevadas de presión arterial tienen un efecto beneficioso sobre la perfusión tisular del tejido que rodea al hematoma. Por lo tanto, es difícil establecer unos criterios claros sobre el control de la presión arterial. Aunque no se ha podido demostrar una relación clara entre la presión arterial al ingreso y el riesgo de crecimiento del coágulo, hay algunos estudios que apuntan hacia una relación positiva a partir de cifras superiores a 200 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) (28) e incluso a partir de cifras de PAS mayores de 160 mmHg si se comparaban con cifras por encima de 150 (29). La presión arterial adecuada en cada paciente depende de factores como la existencia de HTA crónica, la presencia de aumento en la presión intracraneal (hipertensión intracraneal), la edad, la causa de la HIC y el tiempo transcurrido desde el inicio de la hemorragia. Es difícil establecer una norma general aplicable a todos los pacientes. La American Heart Association recomienda disminuir las cifras de presión arterial media hasta 130 mmHg en pacientes con HTA, y utilizar fármacos intravenosos si la PAS es mayor de 180 y la PAD mayor de 105 mmHg (8, 37) (nivel de evidencia V, grado de recomendación C). El tratamiento debe hacerse con fármacos que no produzcan vasodilatación cerebral, ni originen hipotensión brusca. Los más utilizados en nuestro medio son: labetalol intravenoso (10 mg en bolo seguido de 10 mg i.v. cada 10 minutos hasta un máximo de 300-400 mg/día) o enalapril intravenoso (1 mg en bolo seguido de 1 a 5 mg cada 6 horas en bolo lento). En casos de hipertensión arterial grave puede utilizarse el nitroprusiato sódico intravenoso (una ampolla de 50 mg en 450 ml de suero glucosado al 5% en bomba de infusión comenzando a un ritmo de 5-10 ml/h y aumentando 5 ml/h cada 5 minutos hasta controlarla) (38, 39). (Tabla 1)

- ❑ *Glucemia.* Debe evitarse la hiperglucemia por el riesgo de aumentar el daño cerebral mediado por la glucosa (40). De forma empírica, se recomienda tratar la hiperglucemia por encima de 160 mg/dl con pautas de insulina rápida y tratar la hipoglucemia por debajo de 70 mg/dl con suero glucosado al 10%-20%.
- ❑ *Temperatura.* La fiebre, independientemente de su causa, se asocia a un grave perjuicio neurológico y mal pronóstico (41), por lo que, además de su tratamiento etiológico, requiere un urgente tratamiento sintomático con fármacos antipiréticos como el paracetamol o el metamizol (2 g i.v. cada 8 horas). Algunos estudios recientes han demostrado el efecto beneficioso de la hipotermia moderada en traumatismos craneales graves, pero no está



Tabla 1. Control de la presión arterial.

Fármacos de elección

- Labetalol 20 mg en 1-2 minutos. Repetir cada 10-20 minutos hasta controlar la presión arterial o hasta un máximo de 200-300 mg. Se mantiene con dosis cada 6-8 horas, según necesidades.
- Enalapril 1 bolo de 1 mg. Repetir 1-5 mg cada 6 horas, según cifras de presión arterial.
- Urapidil.
- Nitroprusiato sódico 2 mg/kg/min.

Hipertensión arterial

- Si PAS > 230 mmHg o PAD > 140 mmHg en dos mediciones separadas por más de 5 minutos, iniciar nitroprusiato.
- Si PAS = 180-230, PAD = 105-140 o presión arterial media 130 mmHg en dos mediciones separadas por más de 20 minutos, iniciar labetalol, enalapril u otro fármaco antihipertensivo a dosis bajas y fáciles de administrar (diltiazem, lisinopril o verapamilo).
- Si PAS < 180 mmHg y PAD < 105 mmHg, posponer el tratamiento antihipertensivo.
- Si la presión intracraneal está monitorizada, la PPC debe mantenerse en valores > 70 mmHg.

establecido su beneficio en HIC. Experimentalmente se ha revelado útil para reducir el edema que rodea al hematoma, puesto que disminuye la acumulación de leucocitos en la lesión y la alteración de la BHE (42).

Hemostasia

El crecimiento de la hemorragia puede contribuir a un deterioro neurológico precoz, por lo que debe corregirse rápidamente cualquier alteración de la coagulación. Los pacientes que han recibido heparina intravenosa y tienen un tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado deben ser tratados con sulfato de protamina a dosis de 1 mg por cada 100 unidades internacionales de heparina en plasma; la inyección debe ponerse muy lentamente (10 minutos) y no exceder los 50 mg, por el riesgo de hipotensión arterial grave. Los pacientes tratados con anticoagulantes orales recibirán vitamina K intravenosa y, si es necesario, plasma

fresco (10-20 ml/kg). En pacientes tratados con trombolíticos, puede ser necesaria la administración de 4 a 6 unidades de plasma fresco y una unidad de plaquetas. Como se comenta en el capítulo de isquemia, en las HIC por trombolíticos la administración de ácido aminocaproico no ha demostrado una clara eficacia y presenta un elevado riesgo de trombosis venosas profundas y embolia pulmonar. Los pacientes con trombocitopenia deben recibir unidades de plaquetas (43). En pacientes que no presenten trastornos de la coagulación, teóricamente, un tratamiento hemostático muy precoz puede contribuir a minimizar el incremento del volumen del hematoma y consecuentemente mejorar el pronóstico (44). Diversos agentes, como el plasma fresco congelado, concentrado de protrombina o factor IX, crioprecitados, ácido aminocaproico, ácido traxenámico, aprotinina y factor VII recombinante activado podrían ser útiles. Sin embargo, el único que hasta el momento ha demostrado utilidad es el factor VII recombinante activado administrado en las primeras cuatro horas del inicio de la clínica. Este fármaco ha proporcionado una mejoría clínica y funcional a los tres meses y una reducción en el tamaño del hematoma (respuesta dependiente de la dosis) (45). Se trata de un estudio muy esperanzador, aunque todavía demasiado preliminar para establecer una recomendación para su uso.

Nutrición

Debe instaurarse lo antes posible la dieta, mejor por vía enteral, para evitar la desnutrición, alteraciones inmunológicas y alteraciones tróficas, como las úlceras de decúbito. En pacientes con aumento de la presión intracraneal, las dietas por vía enteral deben llevar poco líquido para evitar el aumento del volumen circulatorio.

Prevención de complicaciones

Durante las primeras 72 horas de una HIC las complicaciones son la principal causa de mortalidad, por lo que estos pacientes deben seguir una estrecha vigilancia con el fin de detectarlas y poder tratarlas.

Hemorragias digestivas

Deben prevenirse con protectores de la mucosa gástrica. Hay que tener en cuenta que la presencia de un pH gástrico muy alcalino favorece la proliferación bacteriana y el riesgo de neumonía por aspiración (46).



Profilaxis de trombosis venosas profundas y tromboembolia pulmonar

Se deben prevenir las tromboflebitis y la tromboembolia pulmonar con heparina cálcica subcutánea a dosis bajas o heparinas de bajo peso molecular administradas precozmente. Esta medida no aumenta el riesgo de resangrado (47).

Tratamiento de las crisis comiciales

Las convulsiones originan un aumento de la demanda metabólica cerebral que empeora la lesión neurológica en pacientes con HIC, por lo que deben ser inmediatamente controladas con diazepam intravenoso, seguido de fenitoína intravenosa. Las convulsiones sólo aparecen en las primeras horas de evolución de la enfermedad y principalmente en HIC lobulares o subcorticales superficiales. La profilaxis primaria se ha planteado en pacientes de alto riesgo, hematomas lobulares y de gran tamaño, dado el aumento de mortalidad observado en los pacientes con crisis, la elevación de la presión intracraneal que producen, la contribución al coma de los estatus no convulsivos y el riesgo de resangrado (48). Ante la inexistencia de estudios, se recomienda la vigilancia del paciente durante las primeras horas de evolución.

Recomendaciones para el tratamiento médico

Soporte vital

Si el pronóstico funcional es bueno, se recomienda la pronta intubación de los pacientes con grandes HIC, en los que el nivel de conciencia es bajo y la disminución de los reflejos que protegen la vía aérea facilita la aparición de neumonías aspirativas (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).

Monitorización neurológica

El nivel de conciencia y el déficit neurológico deben valorarse periódicamente, al menos durante las primeras 72 horas de evolución. La NIHSS para el déficit neurológico y la escala de Glasgow para el nivel de conciencia son las escalas más recomendables (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).

Mantenimiento de la homeostasis

- ❑ *Gases sanguíneos.* En los pacientes con disminución de la P_aO_2 se recomienda la administración de oxígeno por vía nasal o, si está indicado, mediante respiración asistida (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).

- ❑ *Presión arterial.* Las recomendaciones se exponen en la Tabla 1.
- ❑ *Glucemia.* Se recomienda tratar la hiperglucemia por encima de 160 mg/dl con pautas de insulina rápida y la hipoglucemia por debajo de 70 mg/dl con suero glucosado al 10%-20% (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ *Temperatura.* Se recomienda tratar la fiebre urgentemente con fármacos anti-piréticos como paracetamol o metamizol (2 g i.v. cada 8 horas) (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).

Hemostasia

A los pacientes que han recibido heparina intravenosa y tienen un tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado se recomienda tratarlos con sulfato de protamina. A los que estaban recibiendo anticoagulantes orales, se les debe administrar vitamina K intravenosa y, si es necesario, plasma fresco (10-20 ml/kg). En los tratados con trombolíticos, es adecuada la administración de 4 a 6 unidades de plasma fresco y una unidad de plaquetas (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).

Nutrición

Es conveniente instaurar la dieta lo antes posible por vía enteral. En pacientes con aumento de la presión intracraneal, las dietas por vía enteral deben contener poco líquido (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).

Prevención de complicaciones

- ❑ *Hemorragias digestivas.* Se recomienda la utilización de protectores de la mucosa gástrica (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ *Profilaxis de trombosis venosas profundas y tromboembolia pulmonar.* Se recomienda administrar precozmente heparina cálcica subcutánea a dosis bajas o heparinas de bajo peso molecular (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ *Tratamiento de las crisis comiciales.* Se recomienda tratar las convulsiones inmediatamente con diazepam intravenoso, seguido de fenitoína intravenosa; no así la utilización preventiva de anticonvulsivos (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).



Tratamiento del aumento de la presión intracraneal

El control del aumento de la presión intracraneal es uno de los objetivos del tratamiento médico específico de la HIC. Para mantener constante la presión intracraneal en presencia de una masa es necesario implementar mecanismos de compensación, que incluyen la derivación del líquido cefalorraquídeo y de la sangre venosa fuera del espacio intracraneal, para no sobrecargar la distensibilidad de los tejidos intracraneales. Cuando estos mecanismos fallan, se produce el aumento de la presión intracraneal. El tratamiento del aumento de la presión intracraneal se basa en dos aspectos: disminuir activamente la presión intracraneal y prevenir o tratar factores que pueden contribuir a elevarla. Evitar el aumento de la presión intracraneal es fundamental para prevenir el desarrollo de una presión de perfusión cerebral baja (que originará isquemia cerebral), hernias cerebrales y compresión del tronco cerebral (49). Aunque hay una cierta relación entre el nivel de conciencia y la presión intracraneal, en la mayoría de las situaciones clínicas la única forma de conocer la existencia de esta complicación es su detección directa. Si bien no se ha demostrado el beneficio terapéutico de monitorizar la presión intracraneal (50-52), esto puede plantearse en pacientes con sospecha de presión intracraneal aumentada y deterioro del nivel de conciencia, sobre todo si la puntuación en la escala de Glasgow está por debajo de 9. El método utilizado (intraventricular o intraparenquimatoso) depende de la disponibilidad y la experiencia. El doppler tras craneal (DTC) se presenta como método no invasivo para medir de forma indirecta la presión intracraneal. El índice de pulsatilidad medido en el hemisferio no afectado podría tener valor pronóstico (53).

La posición de la cabeza centrada y con la cabecera de la cama elevada en un ángulo de 20° o 30° permite mejorar el retorno venoso y disminuir ligeramente la presión intracraneal. La utilización de corticosteroides no es recomendable, ya que da lugar a mayor número de complicaciones (54).

Hiperventilación

La hiperventilación disminuye la $P_a\text{CO}_2$, originando vasoconstricción cerebral y reducción de la presión intracraneal. La vasoconstricción afecta fundamentalmente a áreas cerebrales sanas y, en menor grado, áreas isquémicas que han perdido sus mecanismos de autorregulación. La hiperventilación mediante respiración asistida tiene por objeto alcanzar una $P_a\text{CO}_2$ entre 28 y 35 mmHg, segui-

da de una $P_a\text{CO}_2$ entre 25 y 30 mmHg si persiste el aumento de la presión intracraneal. La hiperventilación origina una rápida disminución de la presión intracraneal (en menos de 30 minutos), pero sus efectos sólo se mantienen unas horas, ya que el pH del líquido cefalorraquídeo tiende a normalizarse, aunque persista la hipocapnia arterial. Esto obliga a la instauración simultánea de otras medidas terapéuticas para mantener la presión intracraneal controlada. En algunos pacientes, la hiperventilación puede tener un efecto paradójico y aumentar la presión intracraneal; esto puede deberse a la transmisión de ondas de presión positiva desde el pulmón, lo que se controla con la elevación de la posición de la cabeza, y a la hipotensión arterial ocasionada por la disminución de las presiones de llenado de las cavidades cardiacas, lo que se puede prevenir manteniendo un adecuado volumen intravascular (55).

Osmoterapia

La osmoterapia reduce la presión intracraneal aumentando la osmolaridad del plasma, lo que consigue desplazar agua del tejido cerebral sano al compartimento vascular. Los fármacos más frecuentemente usados son el manitol y los diuréticos de asa, como la furosemida. El manitol reduce la presión intracraneal en 10-20 minutos y, al mismo tiempo, origina una disminución de la viscosidad de la sangre que se traduce en un aumento del flujo sanguíneo cerebral y de la presión de perfusión cerebral. Las dosis recomendadas de manitol al 20% oscilan de 0,7 a 1 g/kg (250 ml), seguido de 0,3 a 0,5 g/kg (125 ml) cada 3-8 horas, para mantener una osmolaridad plasmática de 320 mOsm/l en una situación euvolémica. Se debe utilizar en los pacientes que presentan ondas tipo B o valores de presión intracraneal que aumentan progresivamente (si la tenemos monitorizada), o ante la presencia de signos clínicos de deterioro asociados con efecto masa. Para evitar el efecto rebote es conveniente no utilizarlo más de 5 días. La furosemida (10 mg cada 2-8 h) puede utilizarse simultáneamente para mantener el gradiente osmótico. Puede ser útil medir la osmolaridad dos veces al día, para mantenerla en valores ≤ 310 mOsm/l. La furosemida se utilizará si con el manitol solo no se pueden alcanzar los objetivos. Los principales inconvenientes de la osmoterapia, que es necesario controlar y tratar adecuadamente, son las alteraciones en el volumen plasmático y en los electrolitos y la hipotensión arterial. La supresión de la osmoterapia debe hacerse gradualmente, en torno a los cinco días, para evitar un fenómeno de rebote (36, 56).



Sedación

La sedación con fármacos intravenosos como benzodiacepinas, barbitúricos, narcóticos y butirofenonas reduce el metabolismo cerebral y disminuye el flujo sanguíneo en el cerebro y la presión intracraneal; sin embargo, presentan gran cantidad de inconvenientes, como hipotensión arterial, infecciones respiratorias e interferencia con la exploración neurológica. Los barbitúricos son los fármacos más empleados, debido a su eficacia y a que, además, son inhibidores de los radicales libres. El tiopental, a dosis de 1 a 5 mg/kg, disminuye la presión intracraneal en pocos segundos y mantiene su efecto durante unos minutos; la rapidez y brevedad de su efecto lo hace útil para bloquear el aumento de la presión intracraneal en maniobras como la intubación endotraqueal o la aspiración de secreciones. Otras opciones, como la administración de relajantes neuromusculares como el pancuronio o la lidocaína, también pueden utilizarse con este fin. Si es precisa una sedación más prolongada, se utiliza el pentobarbital (57).

Evacuación de líquido cefalorraquídeo

La ventriculostomía y el drenaje del LCR sólo están indicados en pacientes con HIC que presenten un aumento de la presión intracraneal, hidrocefalia y disminución del nivel de conciencia. Las hemorragias intraventriculares, asociadas con una alta mortalidad, a menudo dan lugar a un aumento de la presión intracraneal por hidrocefalia y requieren la colocación de drenajes de LCR. El efecto beneficioso sobre la hidrocefalia y la presión intracraneal se ve contrarrestado por la frecuencia con la que se obstruyen y se infectan los catéteres (58).

Prevención del aumento de la presión intracraneal

Los factores que contribuyen al aumento de la presión intracraneal son la hipertensión arterial, la hipoxia, las convulsiones, la fiebre, la posición horizontal de la cabeza y el aumento de la presión intratorácica. Los procedimientos de control de todos ellos se han descrito anteriormente.

Tratamiento neuroprotector

Al igual que en el ictus isquémico, en el ictus hemorrágico se han probado numerosos fármacos potencialmente neuroprotectores (calcioantagonistas, antagonistas de los receptores del glutamato, neutralizadores de radicales libres, antiinflamatorios, inhibidores de la sintasa del óxido nítrico y factores de crecimiento y

clometiazol) sin que ninguno de ellos se haya revelado eficaz. Un estudio de seguridad con citicolina en HIC supratentoriales se asoció con una tendencia hacia un mejor pronóstico (59).

En la periferia del hematoma, la inflamación parece jugar un papel fundamental en la HIC. Fármacos como el argatrobán, potente inhibidor de la trombina, se plantean como posibles opciones terapéuticas para mejorar el edema secundario a la respuesta inflamatoria inducida por la trombina (60).

Recomendaciones para el manejo de la HIC

- ❑ Como primera opción se recomienda la utilización de diuréticos osmóticos. No deben utilizarse de forma profiláctica (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- ❑ Los corticosteroides no se recomiendan en el manejo de la HIC primaria (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ Se recomienda la hiperventilación en los pacientes que no respondan al tratamiento con diuréticos osmóticos, siempre que tengan un buen pronóstico funcional (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).

Tratamiento quirúrgico

Teóricamente, la evacuación del hematoma parece una técnica atractiva para reducir las consecuencias de la HIC. Sin embargo, en la práctica, los beneficios de la cirugía no compensan en la mayoría de los pacientes el posible daño, por lo que el tratamiento quirúrgico de la HIC todavía está por definir. Desde los trabajos clásicos que concluían que la descompresión quirúrgica de una HIC no mejoraba el pronóstico respecto al tratamiento médico, los avances quirúrgicos y de cuidados intensivos han hecho de la cirugía una alternativa válida en determinados casos. El daño neurológico viene dado por la compresión y la destrucción tisulares; cuando el primero de estos dos mecanismos prevalece, la cirugía proporciona mejores resultados (61). Hasta el momento, sólo se han publicado cuatro estudios de asignación aleatoria que analicen el beneficio de la cirugía. De éstos, uno es muy antiguo (62), de la época anterior a la TC, por lo que los resultados no son aplicables en la actualidad. En los otros la muestra es pequeña: 21 (63), 52 (64) y 100 pacientes (65). Sólo uno demostró una reducción de la



mortalidad y un mejor pronóstico funcional, y sólo los pacientes jóvenes parecían beneficiarse. Los metaanálisis de las diferentes series también han concluido que, con los datos actuales, no puede determinarse la superioridad de un tratamiento sobre el otro, médico o quirúrgico (66-68).

Recientemente se han publicado los resultados del International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH), un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, parcialmente ciego y controlado, en el que se han incluido 1.033 pacientes procedentes de 83 centros en 27 países con HIC primaria de menos de 72 horas de evolución. Los pacientes se asignaban aleatoriamente a cirugía precoz o tratamiento médico (69). Desgraciadamente, las conclusiones no han sido diferentes al estudio de McKissod, publicado hace más de 40 años (62): no se han encontrado diferencias globales significativas entre los dos grupos.

También existen numerosas series clínicas publicadas de las que, en conjunto, se pueden sacar unas consideraciones generales que se deben tener en cuenta a la hora de valorar el tratamiento quirúrgico: a) los pacientes con HIC deben ser cuidadosamente estudiados para diferenciar las hemorragias primarias de las secundarias; b) en cada paciente seleccionado para cirugía se debe realizar una evaluación en términos de supervivencia y función neurológica; c) la indicación final de cirugía debe ser una decisión compleja en la que debemos tener en cuenta una serie de factores, como el tamaño, la afectación neurológica, la edad, la evolución dentro de las primeras seis horas y, sobre todo, la localización. A continuación veremos las actitudes más habituales en función de la localización.

Hemorragias en los ganglios basales

Ésta es la localización más común. Los resultados de la cirugía en este tipo de hemorragias no son concluyentes y la mayoría de los estudios no consiguen demostrar diferencias en los resultados. Las HIC talámicas tampoco parecen beneficiarse de la cirugía, siendo el pronóstico dependiente del tamaño de la hemorragia, con buenos resultados en pacientes con hematomas menores de 1,8 cm. Cualquier acceso transcortical al tálamo requiere una vía quirúrgica muy larga, con posibles secuelas añadidas por la cirugía.

Hemorragias del tronco

En las HIC mesencefálicas y de la protuberancia, no está indicada la cirugía. Las HIC mesencefálicas son muy infrecuentes y su comportamiento es más benigno

que el de las talámicas, con buenos resultados clínicos del tratamiento conservador. Las HIC en la protuberancia pueden expandirse excepcionalmente al espacio subpial, por lo que la cirugía implicaría un daño añadido al tronco cerebral (70).

Hemorragias lobulares

La hipertensión arterial no es la única causa de las HIC lobulares. Es preciso descartar tumores, malformaciones vasculares, vasculitis, angiopatía amiloide y coagulopatías. La actitud a seguir dependerá de la localización y el tamaño de la hemorragia. Los pequeños hematomas con poco efecto masa y que no ocasionen déficit evolutivos, pueden ser tratados médicamente, aunque recientemente algunos autores han demostrado mejores resultados, tanto en supervivencia como en recuperación de déficit, utilizando técnicas microquirúrgicas (71).

Hemorragias cerebelosas

En la HIC cerebelosa, la decisión quirúrgica se basará en el volumen del sangrado, la situación clínica del paciente y su evolución y la presencia o no de hidrocefalia. En pacientes en coma profundo la única actitud es la implantación de un drenaje ventricular externo, ya que la cirugía no ha demostrado ser de utilidad. En pacientes conscientes y con un hematoma menor de 3 cm la actitud debe ser conservadora, con vigilancia intensiva del nivel de conciencia y la presión arterial. Si el hematoma es mayor de 3 cm o el paciente inicia un deterioro clínico, la actitud a seguir es el drenaje quirúrgico del hematoma (72, 73). Antes de la cirugía se puede implantar un drenaje ventricular externo a través de un trépano coronal derecho, con el fin de controlar la presión intracraneal en tanto no se realiza la intervención quirúrgica (74).

Hemorragias intraventriculares

Los estudios referentes a su tratamiento son escasos. En ocasiones requieren drenajes o sistemas permanentes de derivación para el tratamiento del deterioro neurológico secundario a hidrocefalia (75). Los trombolíticos locales (urocinasa, tPA) pueden ser útiles, pero faltan datos: sólo tenemos los resultados positivos de alguna serie corta aislada (76, 77).

Las técnicas para la descompresión y evacuación del hematoma han cambiado a lo largo de los años. Actualmente, la craneotomía y la descompresión estándar



se usan generalmente para hematomas lobulares. La evacuación estereotáxica, con o sin agentes trombolíticos, en hematomas profundos ha resultado poco eficaz y un estudio reciente demuestra su beneficio en la reducción del tamaño del hematoma, pero no en cuanto a la morbimortalidad (78). Las técnicas más novedosas y prometedoras son las pequeñas craneotomías o craneiectomías guiadas por sistemas de neuronavegación con técnicas microquirúrgicas o evacuaciones endoscópicas que demostrarán su eficacia en la evacuación de hematomas lobulares y profundos en un futuro cercano (8).

Recomendaciones del tratamiento quirúrgico descompresivo

No se recomienda cirugía en:

- Pacientes con HIC supratentorial de volumen < 10 ml o con déficit neurológico mínimo (nivel de evidencia II-V, grado de recomendación B).
- Pacientes con puntuación en la escala de Glasgow de 3 o 4, con la excepción de las hemorragias cerebelosas, en las que incluso con estas puntuaciones puede valorarse la cirugía (nivel de evidencia II-V, grado de recomendación B).

Se recomienda cirugía en:

- Pacientes con hemorragia cerebelosa con deterioro neurológico, compresión de tronco o hidrocefalia, que deben operarse de forma urgente (nivel de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- Pacientes con hemorragia lobular de tamaño moderado o grande, sin sospecha de angiopatía amiloide, que presentan deterioro neurológico (nivel de evidencia II-V, grado de recomendación B).
- Casos de lesión estructural asociada que pueda resolverse en el mismo acto quirúrgico (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).

Tratamiento según la etiología

El tratamiento de la causa de la hemorragia evita el resangrado. En los últimos años se ha visto que las HIC en las que se ha descartado lesión subyacente recurren con mucha más frecuencia de la que se creía, hasta un 6,4% (79). Suelen ser secundarias a angiopatía amiloide e hipertensión. El control adecuado de la

presión arterial es el mejor método de evitar las recurrencias. Según la última recomendación del Joint National Committee of High Blood Pressure, actualmente se define la presión sistólica normal como <120 mmHg y la diastólica como <80 mmHg. En cuanto el fármaco de elección, aunque probablemente los pacientes con vasculopatía hipertensiva puedan beneficiarse de la reducción de la presión arterial con cualquier fármaco, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han mostrado una eficacia significativa en estos casos (80). En esta línea también se debe plantear la prevención primaria de la HIC.

El tratamiento específico de las hemorragias producidas por alteraciones de la coagulación ya lo hemos expuesto en el apartado de hemostasia.

En los angiomas cavernosos, si la lesión es accesible quirúrgicamente, recomendamos la cirugía en función del riego de resangrado. Para las lesiones profundas (tálamo, ganglios de la base, tronco) es preferible un estrecho seguimiento, reservando la cirugía para los casos en los que se produzca un déficit progresivo o hemorragias recurrentes. En cuanto a la utilidad de la radiocirugía en las lesiones profundas, es un tema controvertido. En algunas series se ha observado una reducción en la tasa de resangrados, para los localizados en el tronco y en el diencefalo (81). Un estudio reciente recomienda no usarlo, por el alto porcentaje de complicaciones que desarrolla, en comparación con el beneficio obtenido (82).

La razón fundamental para el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas es disminuir el riesgo de nuevas hemorragias, especialmente durante el primer año, seguido de un 2% anual, que en un paciente joven resulta intolerable (83). Disponemos de tres posibilidades para el tratamiento: cirugía, terapia endovascular y radiocirugía. Desde el punto de vista quirúrgico, la localización es uno de los criterios más importantes. Las localizadas en los ganglios de la base, el diencefalo o el tronco se consideran habitualmente inoperables. La forma y el tamaño son el otro factor más importante. La IRM y la angiografía por RM son especialmente útiles para ayudar a la arteriografía a la visualización de las venas de drenaje y la relación con el tejido circundante. La terapia endovascular se desarrolló inicialmente para facilitar la resección de las malformaciones arteriovenosas de gran tamaño o como alternativa a la cirugía de alto riesgo (84). Actualmente, en muchos casos se puede conseguir la oclusión completa sólo con terapia endovascular, como sucede en las malformaciones arteriovenosas pequeñas alimentadas con pocos pedículos (3-5). En las grandes y con múltiples pedículos, el propósito es reducir el tamaño y la comunicación arteriovenosa.



Además, puede eliminar arterias nutrientes localizadas en profundidad. La oclusión parcial de las malformaciones arteriovenosas de gran tamaño puede prevenir la progresión de síntomas en los pacientes que se están deteriorando neurologicamente, pero no hay pruebas de que modifique la historia natural de la malformación en lo que se refiere al resangrado ni a las crisis epilépticas. Tras la embolia puede utilizarse la cirugía o la radiocirugía. Ésta es especialmente útil en las malformaciones arteriovenosas menores de 3 cm (85). Puede intentarse también en aquellas que, a pesar de ser de mayor tamaño, no son accesibles por ninguna otra técnica.

En las HIC secundarias a tumores, en general, el tratamiento será quirúrgico, con extirpación del tumor subyacente. No obstante, dependerá de la situación funcional del paciente tras la hemorragia, así como del tipo y la localización del tumor que ha ocasionado la hemorragia.

En las vasculitis, inflamatoria o secundaria a fármacos, los corticosteroides suelen ser de utilidad.

Bibliografía

1. Kase CS, Caplan LR. Intracerebral hemorrhage. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994; 1-516.
2. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The stroke data bank: design, methods and baseline characteristics. *Stroke* 1988; 19: 547-554.
3. Giroud M, Gras P, Chadan N, et al. Cerebral haemorrhage in a French prospective population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 595-598.
4. Counsell C, Boonyakarnkul S, Dennis M, et al. Primary intracerebral haemorrhage in the Oxfordshire community stroke project. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 26-34.
5. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first ever-stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24: 796-800.
6. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Tew J, Duldner J, Huster G. Management of intracerebral hemorrhage in a large metropolitan population. *Neurosurgery* 1994; 34: 882-887.
7. Anderson CS, Chakera TMH, Stewart-Wynne EG, Jamrozik KD. Spectrum of primary intracerebral haemorrhage in Perth, Western Australia, 1989-90: incidence and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 936-940.

8. Broderick JP, Adams Jr HP, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 905-915.
9. Boonyakarukul S, Dennis M, Sandercock P, Bamford J, Burn J, Warlow O. Primary intracerebral hemorrhage in the Oxfordshire Community Stroke Project. I. Incidence, clinical features and causes. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 343-349.
10. Castillo J, Martínez F, Corredera E, Leira R, Prieto JM, Noya M. Hemorragias intracerebrales espontáneas hipertensivas y no hipertensivas. *Rev Neurol* 1994; 22: 549-552.
11. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 1078-1083.
12. Kase CS. Bleeding disorders. En: Rase OS, Caplan LR (eds). *Intracerebral hemorrhage*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994; 117-151.
13. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: a critical review. *Stroke* 1987; 18: 311-324.
14. Brott T, Broderick T, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1-5.
15. Leira R, Dávalos A, Silva Y, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage. Predictors and associated factors. *Neurology* 2004; 63: 461-467.
16. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997; 28: 2370-2375.
17. Castillo J, Dávalos A, Álvarez-Sabín J, Pumar JM, Leira R, Silva Y. Molecular signatures of brain injury after cerebral hemorrhage. *Neurology* 2002; 58: 624-629.
18. Gebel JM, Brott TG, Sila CA, et al. Decreased perihematomal edema in thrombolysis-related intracerebral hemorrhage compared with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 596-600.
19. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick J, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450-1460.
20. Hoff JT, Xi G. Brain edema from intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 86: 11-15.
21. Caplan LR. General symptoms and signs. En: Kase C, Caplan L. *Intracerebral hemorrhage*. 1ª ed. Newton: Butterworth-Heinemann, 1994; 31-43.



22. Láinez JM, Sancho J, Lluch V, et al. Hematomas cerebrales secundarios a tumores. En: Álvarez Sabin J, Láinez J.M, eds. Hematomas intraparenquimatosos de causa no hipertensiva. Barcelona: J.R. Prous, 1989; 49-69.
23. Herold S, von Kummer R, Jaeger CH. Follow-up of spontaneous intracerebral haemorrhage by computed tomography. *J Neurol* 1982; 228: 267-276.
24. Broderik J, Brott T, Tomsik T, et al. Lobar haemorrhage in the elderly: the undiminishing importance of hypertension. *Stroke* 1993; 24: 49-51.
25. Zyed A, Hayman LA, Bryan RN. MR imaging of intracerebral blood: diversity in the temporal pattern at 0.5 and 1.0 T. *AJNR* 1991; 12: 469-474.
26. Patel MR, Edelman RR, Warach S. Detection of hyperacute primary intraparenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging. *Stroke* 1996; 27: 231-234.
27. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis. *Stroke* 2002; 33: 95-98.
28. Rosand J. Hipertension and the brain. Stroke is just the tip of the iceberg. *Neurology* 2004; 63: 6-7.
29. Dul K, Drayer B. CT and RM imaging of intracerebral hemorrhage. En: Kase CS, Caplan LR, eds. Intracerebral hemorrhage. Vol 5. Boston (Mass): Butterworth-Heinemann, 1994; 73-93.
30. Halpin SF, Britton JA, Byrne JV, Clifton A, Hart G, Moore A. Prospective evaluation of cerebral angiography and computed tomography in cerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1180-1186.
31. Zhu XL, Chan MSY, Poon WX. Spontaneous intracranial haemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography?. A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke* 1997; 28: 1406-1409.
32. Láinez JM, Pareja A, en nombre del Comité de Redacción ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Hemorragia intracerebral. *Neurología* 1998; 13 (suppl. 3): 34-41.
33. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 31-39.
34. Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994; 25: 2220-2226.
35. Broderick J, Brott T, Tomsik T, Tew J, Duldner J, Huster G. Management of intracerebral haemorrhage in a large metropolitan population. *Neurosurgery* 1994; 34: 882-887.

36. Diringer MN. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and management. *Crit Care Med* 1993; 21: 1591-1603.
37. Morgenstern LB, Yonas H. Lowering blood pressure in acute intracerebral hemorrhage safe, but will it help? *Neurology* 2001; 57: 5-6.
38. Terayama Y, Tanahashi N, Fukuuchi Y, Gotoh F. Prognostic value of admission blood pressure in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1185-1189.
39. Leys D, Mounier-Vehier F, Mounier-Vehier C, Carré A. Relationship between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995; 26: 1126-1127.
40. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 74: 450.
41. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000; 54: 354-361.
42. Kawanashi M. Effect of hypothermia on brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. *Acta Neurochir* 2003; 86: 453-456.
43. Fredricksson K, Norrving B, Strömlblad L. Emergency reverseal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992; 27: 972-977.
44. Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 224-229.
45. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005 24; 352: 777-785.
46. Kaufman HH. Treatment of deep spontaneous intracerebral hematomas: a review. *Stroke* 1993; 24: 1-101.
47. Boer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 466-467.
48. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Come E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28: 1590-1594.
49. Wijman CAC, Kase CS. Intracerebral hemorrhage: medical considerations. En: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds). *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. New York: Churchill-Livinstone, 1998; 1359-1372.



50. Papo I, Janny P, Caruselli G, Colnet G, Luongo A. Intracranial pressure time course in primary intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 1979; 4: 504-511.
51. Duff TA, Ayeni S, Levin AB, Javid M. Nonsurgical management of spontaneous intracerebral hematoma. *Neurosurgery* 1981; 9: 387-393.
52. James HE, Lanfitt TW, Kumar V, Ghostine SY. Treatment of intracranial hypertension. Analysis of 105 consecutive continuous recordings of intracranial pressure. *Acta Neurochir* 1977; 36: 189-200.
53. Martí-Fabregas J, Belvis R, Guardia E, et al. Prognostic value of Pulsatility Index in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003; 61: 1051-1056.
54. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987; 316: 1229-1233.
55. Piotrowski WP, Rochowanski E. Operative results in hypertensive intracerebral hematoma in patients over 60. *Gerontology* 1996; 42: 329-347.
56. Yu YL, Kumman CR, Lauder IJ, et al. Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol: a double-blind placebo-controlled, randomized trial. *Stroke* 1992; 23: 967-971.
57. Schwab M, Spranger M, Schwarz S, Hacke W. Barbiturate coma in severe hemispheric stroke: useful or obsolete? *Neurology* 1997; 48: 1608-1613.
58. Adams RE, Diringer MN. Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology* 1998; 50: 519-523.
59. Castillo J, Dávalos A, Álvarez-Sabín J, Rubio F, Secades J, Lozano R. Estudio piloto aleatorizado y controlado por placebo de la eficacia y seguridad de citicolina en el tratamiento, en fase aguda, de la hemorragia intracerebral primaria. *Neurología* 2003; 18: 533.
60. Rincon F, Mayer SA. Novel therapies for intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 94-100.
61. Bambilla GL, Rodríguez L, Sangoivanni G, Rainoldi F, Locatelli D. Spontaneous intracerebral hemorrhage: medical or surgical treatment. *J Neurol Sci* 1983; 58: 838-842.
62. McKissock W, Richardson A, Taylor J. Primary intracerebral hemorrhage: a controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet* 1961; 2: 221-226.
63. Batjer HH, Reisch JS, Allen JS, Plaizier JL, Su CJ. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomized trial. *Arch Neurol* 1990; 7: 1103-1106.

64. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, et al. The treatment of spontaneous intracranial hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg* 1989; 70: 755-758.
65. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 1989; 70: 530-535.
66. Hankey GJ, Hon C. Surgery for primary intracerebral hemorrhage: Is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials. *Stroke* 1997; 28: 2126-2132.
67. Prasad K, Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral hemorrhage (Cochrane review). En: *Cochrane library*, issue 2, 2000. Oxford: Update software.
68. Prasad K, Browman G, Srivastava A, Menon G. Surgery in primary supratentorial intracerebral hematoma: a meta-analysis of randomized trials. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 103-110.
69. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al.; STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 387-397.
70. Crowell RM, Ojemann RG, Ogilvy CS. Intracerebral hemorrhage: surgical considerations. En: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds). *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. New York: Churchill-Livinstone, 1998; 1372-1388.
71. Steiger HJ. Surgical therapy of intracerebral hemorrhages. *Ther Umsch* 1996; 53: 597-599.
72. Kase C. Cerebellar hemorrhage. En: Kase C, Kaplan L.R. *Intracerebral haemorrhage*. 1ª ed. Newton: Butterworth-Heinemann, 1994; 425-445.
73. Kobayashi S, Sato A, Kageyama Y, Nakamura H, Watanabe Y, Yamaura A. Treatment of hypertensive cerebellar haemorrhage, surgical or conservative management? *Neurosurgery* 1994; 34: 246-250.
74. Unwin DH, Batjer HH, Grwwnlee JR. Medical versus surgical therapy for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin North Am* 1992; 3: 533-537.
75. Martí-Fàbregas J, Piles S, Guardia E, Martí-Vilàta JL. Spontaneous primary intraventricular hemorrhage: clinical data, etiology and outcome. *J Neurol* 1999; 246: 287-291.



76. Findlay JM, Grace MG, Weir BK. Treatment of intraventricular hemorrhage with tissue plasminogen activator. *Neurosurgery* 1993; 32: 941-947.
77. Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, et al. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: effects on 30-day survival. *Stroke* 2000; 31: 841-847.
78. Teernstra OPM, Evers SMAA, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of plasminogen activator. A multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke* 2003; 34: 968-974.
79. Neau JP, Ingrand P, Couderp C, et al. Recurrent intracerebral haemorrhage. *Neurology* 1997; 49: 106-113.
80. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
81. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of haemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995; 83: 825-831.
82. Karlsson B, Kihlstrom L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L. Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1998; 88: 293-297.
83. Garf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg* 1983; 58: 331-337.
84. Stein BM. Surgical decisions in vascular malformations of the brain. En: Barnett JM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. *Stroke pathophysiology, diagnosis and management*. 2ª ed. Churchill Livingstone Inc, 1992; 1093-1143.
85. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1997; 40: 425-430.



CAPÍTULO 7

GUÍA DE ACTUACIÓN CLÍNICA EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

J. Vivancos, F. Rubio, L. Soler y N. Vila; por el comité ad hoc del Grupo de Estudios de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es el ictus que cualitativamente presenta una mayor morbimortalidad. Es uno de los tipos de hemorragia intracraneal que se localiza en el espacio subaracnoideo. Representa entre el 4% y el 7% de todos los ictus y, a pesar de la considerable evolución de los procedimientos diagnósticos y las técnicas quirúrgicas, endovasculares y anestésicas, sigue caracterizándose por su elevada morbimortalidad: el 45% de los pacientes fallece en los primeros 30 días y en el 50% de los supervivientes queda algún tipo de secuela irreversible (1, 2).

El objetivo de este trabajo es revisar las pautas de tratamiento de la HSA, estableciendo para cada medida terapéutica y/o diagnóstica recomendaciones actualizadas basadas en los distintos niveles de evidencia científica obtenidos de los resultados de grandes estudios prospectivos de cohortes y de ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos realizados en pacientes con HSA (3).

Las recomendaciones referidas a las medidas diagnósticas se basan en la experiencia acumulada de la práctica clínica, debido a la ausencia de ensayos clínicos que validen cada una de las exploraciones complementarias analizadas.

Este capítulo se centra en el tratamiento de la HSA no traumática o espontánea, y fundamentalmente en la de etiología aneurismática, puesto que ésta constituye la causa más frecuente, con una incidencia del 80% del total. Siempre hay que considerar al paciente de forma individual, pues existen situaciones clínicas específicas que requieren medidas terapéuticas diferentes a las propuestas en el presente trabajo.

La incidencia de la HSA no traumática se estima en torno a 10 casos por 100.000 habitantes/año (1), aunque los diferentes estudios de cohorte de base poblacional encuentran tasas de incidencia muy variables (6-16 casos por 100.000 habitantes/año) (4-6). Las tasas más elevadas corresponden a los estudios realizados en Finlandia y Japón. En este último país se han publicado tasas de incidencia que llegan hasta los 25 casos por 100.000 habitantes (7).

Al contrario de lo que ha sucedido con otros tipos de enfermedades cerebrovasculares, en los últimos años no se ha observado un descenso en el número de casos (8). La causa fundamental en casi el 80% de los casos de HSA es la rotu-

ra de un aneurisma intracraneal, el 20% restante se reparte entre malformaciones arteriovenosas (MAV) (3%-7%), HSA perimesencefálica o idiopática, tumores, discrasias sanguíneas, trombosis venosas, infecciones del sistema nervioso central (SNC), uso de fármacos, angiéitís granulomatosa, etc. (9). Los pacientes que presentan una HSA secundaria a una rotura aneurismática tienen distinto pronóstico, mayores dificultades de tratamiento terapéutico y más probabilidades de presentar complicaciones que los que sufren HSA de distinta etiología (10), lo cual debe considerarse a la hora de diseñar nuevos estudios clínicos (11).

Un importante porcentaje de los casos de HSA no son diagnosticados (12). Hasta el 12% de los pacientes fallecen antes de llegar al hospital (1, 13). La mortalidad a los 30 días alcanza entre el 42% y el 57%, aunque la mayoría se produce en la primera semana, en relación con complicaciones neurológicas (6, 13-17).

La incidencia de HSA aumenta con la edad (edad media alrededor de los 50 años) y es mayor en mujeres que en varones (1).

Entre los factores de riesgo, además de la edad, el sexo y la raza, se encuentran la hipertensión arterial (HTA) y el consumo de tabaco y de alcohol (18). El tratamiento quirúrgico o endovascular es el de elección en la mayoría de los aneurismas, por lo que el control de los factores de riesgo pasa a un segundo plano.

Estudios de cohorte sugieren que la HTA es un factor de riesgo, aunque, por otra parte, los estudios de casos y controles no han podido demostrar esta relación (18). En un reciente trabajo que revisó 26 cohortes de casos incidentes de la región Asia-Pacífico, que incluyeron más de 300.000 participantes, se estableció que el consumo de tabaco (cociente de probabilidad [*odds ratio*, OR]: 2,4; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,8-3,4) y la HTA sistólica (OR: 2,0; IC 95%: 1,5-2,7) son los factores de riesgo modificables más importantes (19). En los últimos años ha mejorado de manera significativa el control de la HTA en la población general, a pesar de lo cual no se ha observado una reducción paralela en la incidencia de HSA (20).

El tabaquismo se considera, junto con la HTA, uno de los principales factores de riesgo modificables de la HSA (19). La certeza de que abandonar el hábito tabáquico disminuye el riesgo de HSA es indirecta. En un estudio de casos y controles, los ex fumadores tenían un riesgo relativo menor que los fumadores poco importantes o moderados y se apreció una relación indirecta entre el tiempo en que se había abandonado el tabaco y el riesgo de presentar HSA (21).



En un estudio prospectivo que valoró 117.006 mujeres se observó que aquellas que eran ex fumadoras también presentaban un riesgo relativo menor de HSA que las que seguían fumando y que, cuanto más tiempo hubiese pasado desde que dejaron de fumar, menor era el riesgo (22).

Se han publicado variaciones en la tasa de incidencia potencialmente atribuibles a diferencias raciales o étnicas. Así, además de la mayor frecuencia de HSA en las poblaciones finlandesas o japonesas, referidas anteriormente (4, 5, 7), también se ha calculado en algún estudio una incidencia dos veces mayor en afro-americanos que en blancos (6).

Igualmente se ha estudiado la influencia de factores meteorológicos y cronológicos, como las estaciones del año, la temperatura y la humedad ambiental, la presión atmosférica, la higrometría, las fases lunares o el período del día, sin que con los datos disponibles en la actualidad se pueda establecer una clara asociación con ninguno de estos factores (23).

Sistemática diagnóstica en la HSA

Uno de los problemas fundamentales que se observan en este proceso patológico es el retraso en su diagnóstico, ya que hasta el 10% de los pacientes no reconocen la naturaleza de sus síntomas y no acuden al neurólogo (24). El diagnóstico médico inicial es incorrecto hasta en el 25% de los casos (24, 25), lo cual puede llevar a retrasar el inicio del tratamiento adecuado hasta 4 días (24, 26).

El cuadro clínico es característico: intensa cefalea de comienzo brusco que en ocasiones se asocia a náuseas, vómitos, pérdida de conciencia y/o déficit neurológicos focales. La rigidez de nuca asociada es característica, aunque no siempre está presente. La tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste es el primer escalón diagnóstico (27). Cuando la TC se realiza en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas se puede observar en el 92% de los casos la hiperdensidad de señal de la sangre en el espacio subaracnoideo (28). La sensibilidad diagnóstica de la TC decrece a medida que se va reabsorbiendo la sangre del espacio subaracnoideo, por lo que, ante la sospecha clínica y si la TC es negativa, se ha de realizar una punción lumbar (PL). Si ésta fuera negativa, la sintomatología tuviera menos de 12 horas de evolución y persistiera una gran sospecha de HSA, determinadas secuencias de resonancia magnética (RM) pueden resultar diagnósticas. Esta técnica no se utiliza mucho para el diag-

nóstico de HSA en la fase aguda porque, hasta hace poco, mostraba una relativa insensibilidad para detectar sangre subaracnoidea (29); por el contrario, se ha mostrado bastante útil para casos con TC y punción lumbar negativos con cefalea intensa y déficit neurológicos focales, identificar el origen de la HSA cuando se encuentran varios aneurismas en la angiografía y detectar la etiología de la HSA antes de la angiografía, en aquellos pacientes con contraindicaciones para la misma o en pacientes con HSA perimesencefálica y una primera angiografía normal (9). En la actualidad, se dispone de equipos de alto campo magnético y secuencias de exploración (especialmente ecografía con gradiente T2 y FLAIR) que son capaces de detectar sangre en el espacio subaracnoideo desde fases muy iniciales y con una sensibilidad y especificidad superponibles, y en ocasiones superiores, a las de la TC (30, 31). Las limitaciones están determinadas por el alto coste y la menor disponibilidad de estos recursos en relación con la TC, teniendo en cuenta las ventajas que sobre ésta ofrece la RM en este aspecto diagnóstico.

La angiografía constituye la prueba diagnóstica de elección para detectar la etiología de la HSA. La rápida realización de una angiografía precoz aumenta el riesgo de resangrado, por lo que es preferible realizarla una vez estabilizado el paciente, pasadas 24 horas, salvo que se vaya a realizar un tratamiento quirúrgico o endovascular precoz del aneurisma (32). Los estudios con TC por angiografía y RM por angiografía también son útiles para el diagnóstico etiológico, aunque no son tan sensibles ni dan tanto detalle de la circulación cerebral, necesaria a la hora de la intervención quirúrgica, como la angiografía convencional. No obstante, y como ha ocurrido con el diagnóstico de la HSA en su fase aguda, las características técnicas de los nuevos equipos de TC y de RM y, sobre todo, el desarrollo de nuevos programas que incluyen nuevas secuencias de exploración, están permitiendo una aproximación cada vez mayor de estas pruebas diagnósticas a la sensibilidad y especificidad del, hasta ahora, patrón estándar: la angiografía digital intraarterial (33). Entre el 20% y el 25% de los casos en los que se realiza un estudio angiográfico no se detecta un aneurisma. Una segunda angiografía identificará el aneurisma en aproximadamente el 19% de los casos, por lo que se recomienda repetirla en aquellos casos de HSA no perimesencefálica con una primera angiografía negativa, transcurridas al menos 2 semanas (34).

El Doppler transcraneal (DTC) es un método no invasivo y bastante útil a la hora de diagnosticar y llevar a cabo el seguimiento del vasoespasmo. La dificultad



para reconocer este proceso en las ramas más distales y la carencia de una buena ventana ultrasónica hasta en el 10% de los pacientes son las limitaciones de esta técnica, que presenta la ventaja de una buena correlación angiográfica (35). Hay que tener en cuenta que esta técnica debe practicarla una persona experimentada y que para un buen diagnóstico son necesarios varios estudios secuenciales. La RM por angiografía también es una buena técnica para la detección, localización, cuantificación, seguimiento y diagnóstico de las repercusiones (isquemia) del vasoespasmo; sus valores de especificidad, sensibilidad y predicción de falsos positivos y negativos se sitúan como promedio entre el 92% y el 98% con respecto a la angiografía convencional (36).

Recomendaciones

- ❑ Ante la sospecha clínica de HSA, el paciente debe derivarse inmediatamente a un centro especializado (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda realizar una TC cerebral ante la sospecha de HSA, y una punción lumbar en caso de que ésta sea negativa. La RM realizada con algunas secuencias de exploración (ecografía de gradiente T2, FLAIR, combinaciones de secuencias) puede ser una alternativa, que también es de gran ayuda en situaciones iniciales con TC y punción lumbar negativas (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ La angiografía cerebral selectiva es de primera elección en el diagnóstico de la HSA. Cuando esté contraindicada se puede sustituir por una RM por angiografía o una TC helicoidal con contraste (TC por angiografía) (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ En los casos de HSA no perimesencefálica en los que la primera angiografía haya resultado negativa, se recomienda realizar una segunda angiografía, transcurridas al menos unas 2 semanas (niveles de evidencia IV-V, grado de recomendación C).
- ❑ El DTC se recomienda para el diagnóstico y la determinación del vasoespasmo (niveles de evidencia II-V, grado de recomendación B).

Tratamiento de los pacientes con aneurismas cerebrales no rotos

El tratamiento de los aneurismas no rotos sigue siendo objeto de importante discusión y controversia. Hasta la fecha no existen estudios clínicos que comparen algún tipo de tratamiento activo frente a la actitud expectante y es poco probable que este tipo de estudios se diseñe en un futuro próximo. Por ello, las recomendaciones que se efectúen a este respecto se basan en los datos derivados de los escasos estudios sistemáticos que han contribuido al actual conocimiento de su historia natural; de éstos, el más relevante es el International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) (37). Por este tipo de estudios sabemos que la evolución de un aneurisma no roto se ve influida por tres tipos de factores: los relacionados con el paciente (edad, historia de HSA previa, comorbilidad), los relacionados con el aneurisma (tamaño, localización y morfología) y los relacionados con su tratamiento (actitud intervencionista o expectante, experiencia quirúrgica y/o endovascular del centro). Pero la certeza disponible sólo alcanza los niveles IV y V, lo cual sólo puede avalar un grado de recomendación C. Por otra parte, la mayoría de los trabajos abordan únicamente el tratamiento quirúrgico como única posibilidad de intervención, por lo que se desconoce si sus conclusiones serían aplicables en caso de contemplar la terapia endovascular como alternativa de tratamiento. Hasta el momento, se han tratado más de 20.000 pacientes en todo el mundo con aneurismas rotos y no rotos con el único método aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como terapia endovascular (Sistema Guglielmi de *coils* electrolargables, GDC) (38). Las series abiertas publicadas apuntan a una menor tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento, comparado con la intervención quirúrgica, pero sus resultados a largo plazo aún no se han establecido claramente (39, 40). Se necesita un estudio clínico aleatorizado, controlado y prospectivo que compare esta alternativa terapéutica con el clipaje quirúrgico para poder sustentar recomendaciones más firmes.

En cualquier caso, con la certeza disponible se puede afirmar: a) el riesgo de rotura de los aneurismas íntegros de cualquier tamaño coexistentes en pacientes que ya han sufrido una HSA es mayor que el de los de tamaño equivalente, en pacientes que nunca han tenido una HSA (37, 41-42), y b) los aneurismas de tamaño igual o superior a 10 mm tienen un riesgo superior de rotura que los de tamaño inferior. En este último caso debe considerarse el tratamiento quirúrgico



individualizadamente en algunos subgrupos en los que el riesgo es superior. Este es el caso de los aneurismas íntegros con un tamaño entre 6 y 9 mm que se presentan en pacientes jóvenes y/o con un saco aneurismático lobulado (42) y/o historia familiar de aneurismas íntegros o con HSA y/o localizados en el ápex de la arteria basilar (41).

Debe considerarse el tratamiento quirúrgico o endovascular de los aneurismas intradurales e intracavernosos sintomáticos en razón del efecto de masa ejercido sobre estructuras vecinas, especialmente los de gran tamaño (41).

En todos los casos, la actitud intervencionista debe adoptarse de forma individualizada, teniendo en cuenta la edad, la historia médica del paciente y la experiencia del centro en la técnica elegida.

¿Se debe realizar un cribado de la población con alto riesgo de presentar aneurismas intracraneales? Este grupo comprendería familiares de pacientes con aneurismas intracraneales y de aquellas familias con síndromes de riñón poli-quístico, de Marfan o de Ehlers-Danlos. El riesgo bajo de rotura del aneurisma, el riesgo inherente de la angiografía y el escaso porcentaje de aneurismas detectados han llevado a la recomendación de no realizar una angiografía en estos grupos de pacientes (43). Un último estudio de Ronkainen et al. (44) en que se realizó RM por angiografía a 698 familiares asintomáticos, mayores de 30 años, de pacientes con aneurismas intracerebrales encontró que el riesgo de presentar un aneurisma es cuatro veces mayor en familiares cercanos que en la población general, lo que hace que la RM por angiografía se considere una buena técnica de cribado, con valores de sensibilidad que oscilan entre el 69% y 93%, habiéndose mostrado especialmente útil en la detección de aneurismas mayores de 3 mm.

No obstante, un programa de cribado poblacional debe realizarse con criterios de rendimiento. No se han realizado estudios de este tipo, por lo que el grado de recomendación es C. En todo caso, estas exploraciones no están justificadas en la población general.

No hay suficientes datos que permitan aconsejar la realización sistemática de RM por angiografía a pacientes con los síndromes genéticos antes mencionados ni a familiares en primer grado de pacientes con HSA aneurismática (45).

Aunque se precisan más datos para poder afirmarlo con mayor rotundidad, en dos subpoblaciones podría estar indicada la detección sistemática de aneuris-

mas íntegros: personas con dos o más familiares en primer grado diagnosticados de aneurismas intracraneales o HSA aneurismática (síndrome de aneurismas intracraneales familiares) y los pacientes ya tratados de HSA aneurismática, ya que la tasa de formación de nuevos aneurismas es muy elevada, del 1%-2% (41, 46).

Existen varias escalas para la valoración de la HSA. Una de las más aceptadas y empleadas es la de Hunt y Hess (1968), posteriormente modificada por Hess (47), con seis niveles de estratificación que puntúan de 0 a 5, siendo 0 el aneurisma asintomático y 5 la situación de coma profundo con rigidez de descerebración. Se ha comprobado que la puntuación en la escala de Hunt y Hess en el momento del ingreso constituye un valor predictivo de mortalidad (48). Otras escalas bastante aplicadas en la valoración clínica de la HSA son la WFNS (49) y la de Glasgow.

Existen escalas que valoran la localización y magnitud de la HSA en la TC, como la de Fisher (50) y la de Hijdra (51). Son menos empleadas que las clínicas.

Recomendaciones

- ❑ La RM por angiografía constituye una buena prueba de detección para los aneurismas íntegros (niveles de evidencia IV-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se puede recomendar el tratamiento endovascular o quirúrgico de los aneurismas no rotos asintomáticos en pacientes jóvenes (< 45 años), sin enfermedades asociadas, con un tamaño mayor de 10 mm y con historia personal o familiar previa de HSA (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se considerará también tratamiento quirúrgico o endovascular en los aneurismas intradurales o intracavernosos de gran tamaño que ejercen un efecto compresivo sobre estructuras vecinas (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ En el resto de supuestos, la valoración debe ser individualizada



Tratamiento médico de la hemorragia subaracnoidea

Entre las complicaciones neurológicas que pueden surgir tras una HSA se encuentran: el resangrado, el vasoespasmo, el edema cerebral, la hidrocefalia y las crisis comiciales. Entre las complicaciones médicas, se hayen la hipertensión, la hipotensión, el infarto agudo de miocardio, las arritmias cardíacas, el síndrome de dificultad respiratoria, el edema pulmonar, la neumonía, la hemorragia gastrointestinal, la anemia, la tromboembolia venosa, la hiponatremia, la hipernatremia, etc. (52). Anticiparse a la aparición de las mismas tomando las oportunas medidas profilácticas y aplicar el tratamiento correcto son factores fundamentales para el pronóstico del paciente con HSA.

Resangrado

Es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en las 2 semanas siguientes al inicio del episodio. La mortalidad entre los pacientes que resangran es el doble que la de aquellos en los que no se presenta esta complicación. El período de mayor riesgo para el resangrado es en las primeras 24 horas tras el episodio y se produce en el 4% de los pacientes; en los 14 días siguientes el riesgo acumulado de resangrado se mantiene en torno al 15%-25%, para posteriormente disminuir al 0,5%/día durante los días 15 a 30 (52, 53). Por lo tanto, ante la urgencia de un correcto diagnóstico y una rápida instauración del tratamiento se recomienda remitir a un centro especializado cualquier sospecha de HSA. Los pacientes que permanecen con un bajo nivel de conciencia tras el episodio, los de más edad, las mujeres y los que presentan una presión arterial sistólica (PAS) mayor de 170 mmHg son los que corren un mayor riesgo de resangrado (54).

Es obligatorio repetir la TC craneal para confirmar el diagnóstico. La prevención del resangrado es, por lo tanto, uno de los principales objetivos del tratamiento médico.

Reposo en cama

En el Cooperative Aneurysm Study Group el reposo en cama por sí solo fue inferior que la intervención quirúrgica para prevenir el resangrado en el análisis global y también fue inferior al tratamiento antihipertensivo, intervención quirúrgica y ligadura carotídea en los grupos que completaron el tratamiento (55). Aunque el

reposo en cama hoy en día se contempla en todos los protocolos de HSA, debe ser combinado con otras medidas terapéuticas más eficaces en la prevención del resangrado.

El paciente debe estar en una habitación tranquila, con pocas visitas; la cabeceira a 30° para facilitar el drenaje venoso. Es importante evitar los esfuerzos que producen un aumento de la presión intracraneal (tratamiento sintomático de la tos, las náuseas y los vómitos, y del estreñimiento) (32, 56).

Tratamiento antihipertensivo

El tratamiento de la HTA para prevenir el resangrado constituye un tema controvertido. La hipotensión producida puede resultar perjudicial, sobre todo si existe vasoespasmo o hipertensión endocraneal, pues disminuye la perfusión cerebral (52). En un estudio aleatorizado con agentes antihipertensivos y antifibrinolíticos, Nibbelink (57) describió un mayor porcentaje de resangrado en los grupos tratados con antihipertensivos, aunque hay que tener en cuenta que el resangrado en estos pacientes estaba más relacionado con la presencia de la HTA que con su tratamiento. Además, este estudio fue realizado hace 20 años. Si se realizase hoy día con los nuevos antihipertensivos existentes, más seguros y eficaces, probablemente los resultados serían diferentes (55) En un estudio observacional realizado por Wijdicks (58) se observó que existía un mayor porcentaje de resangrado en los pacientes que no recibían tratamiento antihipertensivo, a pesar de presentar tensiones más bajas, comparados con los pacientes que sí recibieron tratamiento antihipertensivo, lo que indica que el resangrado puede estar más relacionado con cambios bruscos de tensión que con un valor específico de presión arterial (PA).

Se recomienda utilizar la analgesia precisa para el tratamiento adecuado de la cefalea y la agitación que pueda presentar el paciente y evitar así elevaciones bruscas de la PA. En principio, y si no hay contraindicación, se puede administrar metamizol o paracetamol, por vía oral o intravenosa, y si estos fármacos no son suficientes se pueden emplear derivados opioides vigilando la posible aparición de hipotensión (56).

Tratamiento antifibrinolítico

El papel que desempeña el tratamiento antifibrinolítico en la prevención del resangrado se ha estudiado desde 1967. Su empleo se basa en que el coágulo peri-



aneurismático formado en el lugar de la rotura actúa como refuerzo para prevenir posteriores resangrados y tras una HSA existe una estimulación de la actividad fibrinolítica en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que podría facilitar no sólo la lisis de la sangre extravasada al espacio subaracnoideo, sino también la de este coágulo.

Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico [ATX] y ϵ -aminocaproico [AEAC]) inhiben la activación del plasminógeno a plasmina estabilizando el coágulo (52). Atravesan la barrera hematoencefálica, pero sus concentraciones terapéuticas en LCR son menores que en el plasma y se alcanzan con posterioridad. Cuando se administran como una perfusión continua intravenosa, sin bolo inicial, las concentraciones en el LCR pueden tardar en alcanzarse hasta 36 horas, por lo que actuaría al final del período de máximo riesgo de resangrado. Entre sus efectos secundarios se encuentra la diarrea en el 24% de los casos (9), también la aparición de hidrocefalia es entre un 13% y un 25% más frecuente en estos pacientes, pues se ve dificultada la lisis de la sangre subaracnoidea, obstruyendo la libre circulación del LCR (59, 60), y un incremento de la enfermedad cerebral isquémica, sobre todo a partir del séptimo día de tratamiento, debida a alteraciones de la viscosidad y de las vías de la coagulación inducidas por los antifibrinolíticos (60, 61).

Gibbs y O’Gorman realizaron el primer estudio clínico con fibrinolíticos. Se trata de un estudio controlado pero no aleatorizado, y no se encontraron diferencias en el tratamiento con fibrinolíticos en cuanto a mortalidad y resangrado (62), aunque estimuló el estudio sobre su posible utilidad. Nibbelink et al. (63) compararon la evolución de 502 pacientes tratados con AEAC o ATX con un grupo de controles históricos no tratados, y hallaron el doble porcentaje de mortalidad y resangrado entre los no tratados frente al 11,65 de mortalidad y el 12,7% de resangrado a los 14 días en el grupo que recibió tratamiento. En este estudio no se hace referencia a la incidencia de vasoespasmo.

Adams et al. (60, 64) revisaron la experiencia con antifibrinolíticos en tres estudios, dos aleatorizados y uno prospectivo en fase IV, en los que se demostraba una reducción significativa del resangrado entre los pacientes tratados con antifibrinolíticos, aunque existía un aumento de isquemia cerebral retrasada e hidrocefalia. No se encontraron diferencias en la mortalidad en el primer mes.

Vermeulen et al. (61) llevaron a cabo un estudio con ATX, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se incluyeron 479 pacientes. Sólo 285 de los pacientes

aleatorizados presentaron signos angiográficos de aneurisma. La mortalidad fue del 28% en los pacientes tratados con ATX y del 32% entre los pacientes que recibieron placebo, diferencia no significativa. El resangrado entre el grupo ATX fue del 9%, mientras que en el grupo placebo fue del 24%. Este beneficio se ve disminuido por una mayor incidencia de isquemia cerebral en el grupo tratado (24% frente a 15%). Dentro del grupo placebo, el 51% de la mortalidad se debió a resangrado y el 27% a enfermedad isquémica, al contrario que en el grupo ATX, en el que la mortalidad por resangrado fue del 23% frente al 45% de enfermedad isquémica.

Pinna et al. (65), en un estudio retrospectivo en el que estudiaron 260 pacientes que recibieron ATX frente a 90 controles, obtuvieron resultados similares y apuntaron la posibilidad de asociar tratamiento antivasoespasmódico para mejorar los resultados con los antifibrinolíticos.

La mayoría de los estudios clínicos con antifibrinolíticos se realizaron antes de la introducción de los antagonistas del calcio en la prevención del vasoespasmó. Beck et al. (66) demostraron que la combinación de nicardipino y AEAC mejoraba los resultados, disminuyendo no sólo el resangrado sino también la incidencia de isquemia cerebral retardada.

Debido a que los antifibrinolíticos se asocian a una mayor incidencia de isquemia cerebral, su beneficio no repercute en cuanto a resultados finales.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio STAR, estudio aleatorizado y amplio, con 462 pacientes. Este estudio ha sido negativo para demostrar que el tratamiento antifibrinolítico (ATX) combinado con antagonistas del calcio e hipervolemia aportara beneficios sobre el tratamiento con hipervolemia y antagonistas del calcio solamente, cuando se valora el pronóstico medido con la Glasgow Outcome Scale, a pesar que se obtuviera una reducción significativa de los resangrados (67).

Vasoespasmó

El vasoespasmó cerebral consiste en el estrechamiento del calibre arterial con disminución de la perfusión cerebral demostrada en el territorio distal de la arteria afectada. Puede afectar a uno o más vasos. Se manifiesta característicamente entre 3 y 5 días después de la HSA, como máximo entre 5 y 14 días después, y se resuelve de forma gradual en 2-4 semanas (68). Es la principal causa de morbimortalidad retardada. Con frecuencia se asocia con etiología aneurismática.



ca, aunque en ocasiones puede presentarse en la HSA de otras etiologías (52). El 30% de los pacientes con HSA presentan vasoespasmo clínico (9). En el 50% de los casos, éste se manifiesta como la aparición tardía de un nuevo déficit neurológico que puede resolverse o progresar hacia un infarto cerebral. En las últimas series analizadas, entre el 15% y el 20% de los pacientes presentan un infarto cerebral o fallecen a consecuencia del vasoespasmo (69). La progresión hacia un infarto cerebral sucede en el 50% de los casos sintomáticos y la recuperación sin déficit en el otro 50% puede suceder incluso con la persistencia angiográfica de vasoespasmo (68).

La cantidad de sangre extravasada al espacio subaracnoideo se correlaciona con la aparición de vasoespasmo. Los glóbulos rojos se hemolizan y se produce oxihemoglobina, que induce la aparición de radicales libres; éstos dan lugar a una peroxidación lipídica, lo cual implica un desequilibrio de la regulación del tono vasomotor del endotelio y generan la aparición de vasoespasmo. Durante todo este proceso se produce una activación del sistema de complemento (70, 71).

La intensidad del vasoespasmo se correlaciona con la aparición de síntomas isquémicos y con una mala evolución. La localización del aneurisma no influye en el desarrollo del vasoespasmo, pero los vasos adyacentes presentan vasoespasmo con mayor frecuencia (52). Suele ser más frecuente en mujeres, en pacientes con gran deterioro neurológico y, por lo tanto, alta puntuación en las escalas clínicas y en aquellos que presentan alteraciones electrocardiográficas (70). Sin embargo, el principal predictor de la aparición de vasoespasmo es la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo (72). El diagnóstico definitivo es angiográfico, pero ante la sospecha clínica de vasoespasmo y apoyándose en el estudio con DTC, una prueba fácilmente aplicable a la cabecera del enfermo, se deben emplear todas las medidas terapéuticas con utilidad demostrada existentes en la actualidad para evitar la progresión hacia el infarto cerebral.

Hipertensión, hipervolemia y hemodilución (triple H)

Hay varios estudios no controlados (73-75) que describen la mejoría y la resolución de déficit neurológicos asociados al vasoespasmo tras producir un aumento inducido de la PA, expandir el volumen y/o hemodiluir. Cuando estos resultados se comparan con controles históricos, se observa una mejora en los resultados finales atribuida a estas medidas terapéuticas. La eficacia de la terapia tri-

ple H no se ha demostrado en estudios controlados y los estudios realizados en cuanto al flujo cerebral tras el inicio de la terapia son contradictorios. Tampoco hay estudios que determinen cuál de las tres medidas es más eficaz. Con esta terapia la mortalidad y la progresión a infarto cerebral es del 15% en las series que consiguen mejores resultados (73).

En un estudio aleatorizado reciente, con una serie corta de 82 pacientes, no se demostró eficacia de la hipervolemia en la prevención del vasoespasmio, al no incrementar el flujo cerebral. Se considera que es importante mantener la normovolemia y evitar la hipovolemia (76).

El inicio de este tratamiento se asocia a un elevado riesgo de insuficiencia cardíaca, alteraciones hidroelectrolíticas, edema cerebral, alteraciones de la coagulación y resangrado (74) y ha de comenzarse una vez clipado o embolizado el aneurisma. El tratamiento se prolonga hasta superar el período de riesgo de aparición de vasoespasmio o hasta la desaparición de éste según parámetros clínicos o a partir de DTC.

Son precisos nuevos estudios clínicos para ampliar la documentación de la eficacia de este tratamiento.

Antagonistas del calcio

La presencia de calcio intracelular es un elemento importante a la hora de mantener la contracción del músculo liso y, a la vez, es un elemento crítico en el proceso de la muerte celular. Los fármacos antagonistas del calcio evitan la entrada del calcio en la célula bloqueando los canales transportadores de éste y, por lo tanto, pueden prevenir el vasoespasmio y sus consecuencias (77).

El nicardipino es un fármaco bastante soluble, lo cual facilita su administración parenteral en dosis de 0,075 mg/kg/h a 0,15 mg/kg/h durante 14 días. Los primeros en emplearlo como tratamiento preventivo del vasoespasmio cerebral en la HSA fueron Flamm et al. (78), que observaron que la perfusión continua de nicardipino en dosis elevadas disminuía la frecuencia de vasoespasmio e infarto cerebral. Posteriormente, en un gran estudio (79) aleatorizado doble ciego se trataron 449 pacientes con nicardipino y 457 con placebo; aunque los resultados finales a los 3 meses fueron similares en ambos grupos, se produjo un 30% de descenso en la incidencia de vasoespasmio sintomático en el grupo que recibió nicardipino. En este estudio se permitía el tratamiento sintomático del vasoes-



pasmo con la terapia triple H observándose el 26% más de uso de esta terapia en el grupo placebo.

El nimodipino es un fármaco bastante seguro y la mayoría de los pacientes lo toleran bien. Angiográficamente no se ha demostrado que afecte el calibre vascular (54). Disminuye la PA y esto, a su vez, reduce el riesgo de resangrado y la mortalidad tras HSA de forma independiente del momento en que se realice la intervención quirúrgica (80). La respuesta hipotensora frente al nimodipino es distinta en cada paciente. En algunos casos es necesario retirar el tratamiento en algunos pacientes por hipotensión grave, con la consiguiente disminución del flujo cerebral (81). La cefalea es otro de sus efectos secundarios más frecuentes. Su metabolismo es hepático, por lo que las dosis deben ajustarse en pacientes con insuficiencia hepática. Una de las pautas habitualmente empleadas consiste en iniciar una perfusión intravenosa continua a través de una vía central aumentando las dosis de forma progresiva y con un control estricto de la PA. Se inicia a un ritmo de 3 µg/kg de peso/h. Según la PA se va incrementando a un ritmo de 0,2 mg = 1 ml/h hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 30 µg/kg de peso/h. El nimodipino por vía intravenosa se mantiene 14 días, pasando entonces a la administración oral de 360 mg/día hasta el día 21 de evolución. Existe más experiencia que con nicardipino.

Allen et al. (82) observaron que el nimodipino administrado por vía oral reducía la gravedad de los déficit causados por isquemia, lo cual condujo a realizar estudios más amplios, como los de Philippon, Mee y Petruk (83-85). Todos estos estudios demostraron la eficacia del nimodipino y disminuyeron la morbilidad secundaria a isquemia cerebral retardada, pero no demostraron influir en la mortalidad. El estudio de Pickard (86) consiguió demostrar por primera vez una reducción de la mortalidad, confirmada posteriormente por Öhman et al. (87). En el metaanálisis realizado por Barker et al. (88), que analizó 1.202 pacientes procedentes de siete estudios clínicos, entre los que se incluyeron los anteriormente mencionados, resulta estadísticamente significativa la mejoría clínica en el grupo tratado con nimodipino frente a placebo ($p = 0,004$). Un estudio reciente indica que el nimodipino produce un aumento de actividad fibrinolítica en plasma (89). El mecanismo de acción consiste en una disminución del inhibidor del activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA). El trabajo demuestra que existen diferencias significativas entre los pacientes tratados y no tratados con nimodipino. Se trata, sin embargo, de una muestra corta.

Otras terapias

El mesilato de tirilazad es un 21-aminoesteroide no glucocorticosteroide que presenta una acción antioxidante, quelante de hierro e inhibidora de la peroxidación lipídica. Kassel et al. (90) realizaron un estudio clínico aleatorizado comparando placebo y nimodipino intravenoso frente a nimodipino intravenoso y tirilazad en dosis de 0,2 mg/kg de peso o 6 mg/kg de peso en 1.023 pacientes. Observaron que el grupo tratado con tirilazad en dosis de 6 mg/kg de peso disminuía el vasoespasmo, la mortalidad y mejoraba la situación funcional a los 3 meses, aunque estos resultados sólo fueron significativos en hombres, sin encontrar diferencias en los otros grupos.

En otro estudio, llevado a cabo por Haley et al. (91), se analizaron 897 pacientes distribuidos en tres grupos en los que se comparó placebo, tirilazad 2 mg/kg de peso y 6 mg/kg de peso, y todos ellos recibieron además nimodipino oral. El tratamiento se inició en las primeras 48 horas y se mantuvo durante 10 días. No se encontraron diferencias en cuanto a morbimortalidad o en la incidencia de isquemia cerebral retrasada en los tres grupos ni a los 14 días ni a los 3 meses, excepto una disminución en la frecuencia de vasoespasmo en el grupo de 6 mg/kg de peso de tirilazad en pacientes varones con grados IV y V de Hunt y Hess. Los resultados diferentes en ambos estudios han intentado explicarse por los distintos criterios de inclusión de los pacientes y por los protocolos de tratamiento, fundamentalmente por el uso o no de anticonvulsivos.

Posteriormente se han publicado los resultados de otros dos grandes estudios con dosis altas de tirilazad (15 mg/kg); sólo uno de ellos ha demostrado beneficio en las mujeres con HSA aneurismática y grados de Hunt y Hess altos (IV y V) (92, 93).

El ácido acetilsalicílico (AAS) se mostró como un medicamento seguro y posiblemente efectivo en un estudio corto de 50 pacientes realizado para comparar AAS frente a placebo después de la intervención quirúrgica del aneurisma y valorar la situación funcional a los 4 meses. Se necesitan estudios más amplios para poder corroborar estos resultados (94).

Las reacciones desencadenadas por los radicales libres pueden ser inhibidas por la superóxido dismutasa y los derivados del tropolone (U88999E), y actualmente se están desarrollando estudios en modelos animales (95, 96).

Otro captador de radicales libres, en este caso sin efecto vasoactivo, es el nicaraven (AVS [+/-]-N, N'-propilenodinicotinamida). Asano et al. (97) realizaron un



estudio multicéntrico doble ciego en el que se incluyeron 162 pacientes con HSA a los que se administraron 4 g de AVS por vía intravenosa o placebo en los primeros 5 días tras el episodio hasta completar 10-14 días. La isquemia cerebral retrasada se redujo en el 34,5% ($p < 0,05$); hubo una mejoría en la escala de Glasgow significativa a los 30 días y una reducción en la mortalidad a los 3 meses. Estudios preliminares en animales han demostrado la eficacia del FUT-175, mesilato de nafamostatato, un inhibidor del sistema de complemento, en la prevención del vasoespasmo tras HSA (98). En un estudio no aleatorizado, el nitroprusiato sódico administrado por vía intratecal demostró ser efectivo y seguro en el tratamiento del vasoespasmo resistente en pacientes con HSA de grados III-V. Son resultados provisionales que necesitan ser ampliados (99).

Hay un estudio prospectivo y aleatorizado en marcha para comprobar la eficacia del rt-PA intratecal en la prevención del vasoespasmo (100), dado que existe suficiente certeza clínica y experimental de que la gravedad del vasoespasmo se correlaciona con la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo (71) (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).

En otro estudio se administró urocinasa intratecal tras el clipaje del aneurisma en un grupo de 28 pacientes en el grupo 3 de Fisher, y se observó vasoespasmo sintomático en sólo 3 de los casos (101).

Otras futuras terapias consisten en: bloqueadores de los receptores de la endotelina (BQ-123), inhibidores de la proteincinasa C (71) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (102).

Varios estudios no controlados demuestran una importante mejoría de la situación neurológica tras angioplastia transluminal en aquellos pacientes con vasoespasmo resistente al tratamiento farmacológico. Existe mejoría en el 60-80% de los pacientes y en la gran mayoría no se observa recurrencia del vasoespasmo. El 5% de los casos puede complicarse con rotura vascular (103, 104). Es necesario todavía realizar estudios controlados.

Recomendaciones

El reposo en cama o el tratamiento antihipertensivo son útiles como medidas coadyuvantes (niveles de evidencia II y III, grado de recomendación B).

No se recomienda el uso de antifibrinolíticos (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

La terapia triple H no se recomienda de forma generalizada, aunque en algunos casos puede ser útil para el tratamiento del vasoespasmio, aplicada una vez excluido el aneurisma (niveles de evidencia II-V, grado de recomendación B).

Se recomiendan los antagonistas del calcio, en particular nimodipino, para la prevención del vasoespasmio (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

El tratamiento con angioplastia transluminal puede ser eficaz en el tratamiento del vasoespasmio resistente al tratamiento convencional (niveles de evidencia IV-V, grado de recomendación C).

Complicaciones médicas relacionadas con la HSA

Dentro del grupo de pacientes que tras una HSA presentan una mala evolución, en el 40% de los casos ésta es consecuencia de complicaciones médicas, distintas al vasoespasmio o resangrado, surgidas tras el episodio de hemorragia inicial, por lo que es importante diagnosticarlas y tratarlas precozmente. Analizar el tratamiento de las muchas complicaciones médicas que pueden surgir queda fuera del alcance de esta guía, por lo que se comenta brevemente el tratamiento de la hidrocefalia y las convulsiones.

Hidrocefalia

La presencia mantenida de sangre en el espacio subaracnoideo puede producir un bloqueo en el mecanismo de reabsorción, dando lugar a la aparición de hidrocefalia, por lo que los tratamientos encaminados a disminuir la sangre subaracnoidea producirán a su vez una disminución en la frecuencia de la hidrocefalia. La HSA es una de las principales etiologías del cuadro de hidrocefalia normotensiva.

La incidencia es variable dependiendo de los criterios elegidos para el diagnóstico y corre paralela al grado de afectación clínica, pero es más frecuente en pacientes con grados IV-V de Hunt y Hess. Basados en criterios de TC la hidrocefalia en la fase aguda está presente en el 63% de los casos (105); según criterios clínicos (disminución del nivel de conciencia, déficit motor bilateral, miosis y



desviación ocular inferior) la incidencia oscila en torno al 14%-34%(106) y la frecuencia de la hidrocefalia inicialmente sintomática es aún menor, del 13,2% (107).

Parece existir una asociación entre la presencia de hidrocefalia y la aparición de vasoespasmos (103). Su tratamiento es controvertido y no existen estudios clínicos al respecto. Aunque en la fase aguda la hidrocefalia suele resolverse de manera espontánea, muchos pacientes requieren la implantación de una derivación y entre el 50% y el 80% presentarán una mejoría (106, 108) (niveles de evidencia IV-V, grado de recomendación C). Existe un aumento del riesgo de resangrado y/o infección, meningitis/ventriculitis asociado a este procedimiento. Se recomienda llevar a cabo un seguimiento con técnicas de neuroimagen para valorar la evolución de la hidrocefalia y tomar una actitud expectante frente a la implantación de una válvula, excepto cuando el paciente presente un gran deterioro clínico. Entre las medidas médicas encaminadas al tratamiento de la hidrocefalia se encuentran el empleo de esteroides, manitol o punciones lumbares de repetición (108).

Convulsiones

Aproximadamente el 25% de los pacientes con HSA desarrollarán crisis convulsivas y la mayoría en las primeras 24 horas (52). Las crisis durante el período de hospitalización son infrecuentes pero en el caso de producirse incrementan el riesgo de resangrado. Los factores de riesgo para presentar crisis tras una HSA incluyen: aneurismas en el territorio de la arteria cerebral media, infarto, hematoma intraparenquimatoso y antecedentes de hipertensión arterial (110, 111). No se han realizado amplios estudios controlados para responder a la cuestión del uso de antiepilépticos de forma profiláctica en la fase aguda tras HSA. Estudios recientes incluso los desaconsejan al haber observado una peor evolución cognitiva en los pacientes tratados con fenitoína tras una HSA (112).

Recomendaciones

Se recomienda la implantación de un drenaje de derivación ventriculoperitoneal en la hidrocefalia secundaria a HSA en pacientes con deterioro clínico evidente y estudio de neuroimagen compatible (niveles de evidencia IV y V, grado de recomendación C).

No existen datos concluyentes que permitan recomendar el uso profiláctico de anticomiciales en la HSA aneurismática.

Terapia endovascular en la hemorragia subaracnoidea

La principal etiología de la HSA, si se exceptúa la traumática, es la rotura de un aneurisma (65%-70% de casos). Existen otras muchas causas de HSA, pero en este apartado sólo se tratará el tratamiento endovascular de los aneurismas rotos. El hecho fundamental del tratamiento en esta enfermedad, es prevenir el resangrado del aneurisma. Clásicamente se ha realizado clipando el cuello del aneurisma mediante tratamiento neuroquirúrgico, tanto en los aneurismas rotos como en los íntegros. En los últimos 20 años el desarrollo de las técnicas endovasculares ha ido invirtiendo la situación, fundamentalmente a partir del año 1991, en el que Guglielmi introdujo los *coils* (Guglielmi DeTChable Coil), como un método alternativo a la intervención quirúrgica, para tratar aneurismas seleccionados. La finalidad del tratamiento endovascular con *coils* es impedir el flujo de sangre en el interior del saco aneurismático mediante la introducción de éstos, produciendo una trombosis y una exclusión del aneurisma. Un hecho ventajoso fundamental respecto a la intervención quirúrgica es que la embolización se puede realizar en el mismo acto diagnóstico, al practicar el estudio angiográfico craneal.

La embolización mediante técnicas endovasculares ha evolucionado de forma muy rápida en los últimos años. En el momento actual existen microcatéteres y microguías que permiten a un neurorradiólogo experto llegar a prácticamente todos los aneurismas; esto, junto a los nuevos materiales de embolización, excluye de la circulación a la gran mayoría de aneurismas. El advenimiento de los *coils* GDC constituyó un avance definitivo en el tratamiento de la HSA por rotura de aneurisma (113, 114). El *coil* de platino se suelta mediante un mecanismo de electrólisis, y se adapta al fondo de saco aneurismático. Este tratamiento se emplea tanto en los aneurismas rotos como íntegros, con resultados muy satisfactorios (115-121). Los resultados de las series quirúrgicas se han mantenido muy estables en los últimos 20 años, constatando que sólo un tercio de los pacientes recuperan el estado neurológico previo a la enfermedad (115). El tratamiento endovascular intenta reducir la morbimortalidad de la técnica y aumentar el beneficio del tratamiento precoz de la HSA.

Actualmente, las técnicas que se emplean para la oclusión de los aneurismas son fundamentalmente dos que se exponen a continuación.



Técnicas de oclusión del aneurisma mediante el sacrificio de la arteria portadora

Esta técnica se utiliza para la obliteración de aneurismas grandes o gigantes, y para algunos aneurismas fusiformes (122), localizados tanto en la circulación carotídea como vertebrobasilar. La presentación clínica de dichos aneurismas puede ser de HSA si existe rotura, efecto de masa, isquemia o crisis comiciales. Antes de decidir sacrificar la arteria portadora (carotída o vertebral) del aneurisma, debe realizarse un estudio de la anatomía del mismo, (tamaño, localización, calcificaciones y trombos), de la circulación colateral y de la perfusión y función cerebral.

El estudio de la anatomía del aneurisma puede realizarse mediante las diferentes técnicas de neuroimagen (TC, RM, TC por angiografía, RM por angiografía) y por angiografía digital y angiografía tridimensional.

La circulación colateral debe estudiarse mediante angiografía digital. La RM por angiografía puede dar una idea aproximada de las características del polígono de Willis, pero no de los aspectos dinámicos. Durante la angiografía, la oclusión mecánica temporal de las arterias del cuello informa de manera fehaciente del funcionalismo de las arterias comunicantes anteriores y posteriores como arterias colaterales de la circulación cerebral.

La función y perfusión cerebral puede ser estudiada mediante electroencefalograma (EEG), tomografía computarizada por emisión de fotones únicos (SPECT) y parenquimografía cerebral. El DTC en manos expertas también constituye un elemento de gran valor para el estudio de la circulación colateral.

Para evitar una lesión isquémica cerebral tras el sacrificio de la arteria portadora se realiza una oclusión temporal, durante 20-30 minutos, de dicha arteria, mediante un balón. Durante este tiempo se realiza un seguimiento clínico, con EEG y/o SPECT del paciente. Si el paciente tolera la oclusión temporal, se realiza la oclusión definitiva de la arteria portadora, mediante un balón que se coloca de forma proximal, en la mayoría de casos, o distal, inmediatamente después del aneurisma, en los casos restantes. Los partidarios de esta última colocación quieren evitar las posibles embolias distales, cuando se trombosa el aneurisma.

Los balones siguen siendo el material más usado para la oclusión definitiva de una arteria portadora. En manos expertas, el procedimiento es rápido, fácil y barato. Estos balones son de látex o silicona. El balón es colocado, «largado», en

el lugar preciso; si el paciente tolera la oclusión temporal de la arteria y la angiografía se demuestra que existe una buena circulación colateral. En la mayoría de los casos se coloca un balón de seguridad proximal al primero, para evitar problemas en caso de que un balón se deshinch. En ciertos aneurismas gigantes se usan *coils* además de sacrificar la arteria.

El seguimiento a largo plazo del tratamiento de estos aneurismas mediante RM por angiografía o angiografía digital demuestra una oclusión progresiva y una disminución del tamaño del aneurisma, mejorando el efecto de masa.

Para evitar el sacrificio de una arteria, en los últimos años, se han desarrollado técnicas alternativas, como el *remodelling* o reconstrucción del aneurisma (123), que consiste en la introducción de *coils* en el saco aneurismático y su compactación mediante un balón que se hincha durante unos segundos en el cuello del aneurisma. Otra técnica que se está imponiendo de forma clara es la colocación de una prótesis vascular (*stent*) intracraneal en los aneurismas que tienen las características descritas en este apartado.

Técnicas de obliteración del aneurisma conservando la luz de la arteria portadora

La introducción de los *coils* GDC en 1989 (113, 114) relegó el uso de otros tipos de materiales anteriores (balones, alcohol) y dio un impulso definitivo al tratamiento endovascular. La técnica consiste en la cateterización endovascular del aneurisma y la introducción de los *microcoils* de platino en su interior, que se sueltan mediante un mecanismo eléctrico hasta conseguir la oclusión del saco. Habitualmente se utilizan varios *coils* de diferente diámetro y longitud para rellenar el aneurisma. Los fenómenos trombóticos posteriores excluyen el aneurisma de la circulación.

Los resultados anatómicos de la embolización con *coils* GDC están relacionados directamente con el diámetro del cuello del aneurisma; si el cuello está bien formado y es estrecho el resultado de la embolización es mejor. La localización del aneurisma y el estado clínico del paciente tienen menor importancia en relación con el resultado anatómico. Durante los primeros años del tratamiento endovascular en las series publicadas predominaban los aneurismas vertebrobasilares, debido a que los aneurismas de esta localización eran los que se trataban con *coils*, por la elevada mortalidad de las series neuroquirúrgicas. El paso del tiempo



po y los resultados obtenidos han llevado a que en la actualidad se traten aneurismas de cualquier localización y que este tratamiento constituya la primera posibilidad terapéutica.

Una de las grandes ventajas del tratamiento endovascular lo constituye el hecho de que permite la embolización en el momento de la angiografía diagnóstica, lo cual redundaría en un tratamiento más efectivo del vasoespasmio secundario a la HSA, y que aparece posteriormente. Otra ventaja es que puede realizarse la embolización de más de un aneurisma en una única sesión.

En los pacientes que han sido embolizados se realizan controles angiográficos periódicos (6 meses, 1 año, 2 años) para volver a embolizar en aquellos casos en los que ha habido una reapertura del cuello del aneurisma. En una serie de Viñuela et al. (124) un control angiográfico a los 6 meses, demostró que existía una reapertura parcial, secundaria a la compactación del *coil* en el fondo de saco del aneurisma (3,6% en los aneurismas de cuello con diámetro pequeño; 12,2% en los aneurismas pequeños de cuello ancho; 23% en los aneurismas mayores de 10 mm y en el 37% de los aneurismas gigantes. En el 5,2% de los aneurismas embolizados fue necesaria una intervención quirúrgica para clipar el cuello. Es frecuente que sean precisas varias sesiones de embolización para conseguir la oclusión completa de un aneurisma.

Las complicaciones más frecuentes en el acto terapéutico son: la perforación del aneurisma (2,4%), la embolia cerebral (2,7%), la oclusión de la arteria portadora (2,4%), la disección de la arteria o del cuello del aneurisma (0,61%) y la rotura del *coil* (0,9%). Cabe mencionar que la mayor parte de estas complicaciones pueden ser resueltas en el mismo momento de la técnica.

Otras complicaciones son las nuevas hemorragias del aneurisma cuando no se ha ocluido perfectamente y el efecto del tratamiento en la incidencia del vasoespasmio.

Las series quirúrgicas han demostrado el potencial resangrado de los aneurismas, cuando no han quedado perfectamente clipados (125). Por ello, la finalidad fundamental del tratamiento endovascular es la oclusión total del aneurisma, que se consigue en el 75%-85% de los casos (116, 124, 126, 127) y que con frecuencia requiere más de una sesión de embolización. La oclusión completa es más fácil cuando el aneurisma presenta un cuello bien delimitado y con un diámetro pequeño (128, 129). En el estudio de Kuether et al. (130) en el que se inclu-

yeron 74 pacientes, de los mismos pudieron ocluirse de forma total (100%) el 40% de los aneurismas, en el 52% de los casos la oclusión fue del 90%-99% y en el 8% fue incompleta. Al cabo de 1,9 años de seguimiento no se produjo ningún resangrado de los aneurismas que se ocluyeron totalmente; hubo una incidencia de resangrado del 2,6% (tasa de 1,4% anual) en los que la oclusión fue del 90%-99% y en aquellos en los que la oclusión fue incompleta, la incidencia de resangrado fue del 16,7% (1 de cada 6 pacientes) después de 2,4 años, con una tasa anual del 7,3%. En otras series de la literatura médica, en aneurismas rotos, el resangrado después del tratamiento endovascular varía entre el 6,25% y el 27% (116, 120, 127).

Por otra parte, el reconocimiento de una mayor incidencia de vasoespasmos en los pacientes tratados de forma endovascular es controvertido (131).

El debate en cuanto al tratamiento de elección (quirúrgico o endovascular) frente a un aneurisma que ha sangrado se ha zanjado con la publicación del estudio ISAT (132). Se seleccionaron 2.143 pacientes con aneurismas que habían sangrado y se distribuyeron de forma aleatoria para tratamiento neuroquirúrgico ($n = 1.070$) o endovascular ($n = 1.073$). Se realizó un seguimiento clínico a los 2 meses y al año. El objetivo principal del estudio era la evaluación del estado clínico de los pacientes mediante la escala de Rankin para aquellos que se hallaban en estado de dependencia o muerte, 3-6. El estudio se interrumpió por el Steering Committee al realizar un análisis intermedio de los resultados. El 23,7% de los pacientes en los que se aplicó tratamiento endovascular eran dependientes o habían fallecido al año de seguimiento, frente al 30,6% de los pacientes que fueron operados ($p = 0,0019$). La reducción del riesgo relativo y absoluto en cuanto a dependencia y muerte era del 22,6% (IC 95%: 8,9-34,2) en el grupo de tratamiento endovascular y del 6,9% (2,5-11,3) en el grupo de tratamiento neuroquirúrgico. Dos pacientes de 1.276 tratados de forma endovascular habían vuelto a presentar hemorragia al año de seguimiento, y ninguno de los 1.081 tratados con cirugía. La interpretación del estudio es que el tratamiento endovascular es mejor que el quirúrgico para los aneurismas que han sangrado y que el riesgo de volver a sangrar a largo término es muy bajo, aunque algo más frecuente en los pacientes en los que el tratamiento ha sido endovascular.

Por otra parte, el tratamiento endovascular sigue mejorando de forma muy rápida en innovaciones técnicas. Existen nuevos *coils* que han incorporado materiales bioactivos como el factor de crecimiento de los fibroblastos (133), el coláge-



no (134) y el ácido láctico poliglicólico (135), que potencian el crecimiento celular para conseguir la cicatrización y la oclusión del aneurisma. Para el tratamiento de los aneurismas con cuello ancho y aneurismas de morfología compleja se está imponiendo el uso de la técnica del remodelamiento (136) y de *stents* (137). El nuevo *stent* Neuroform (Boston Scientific) diseñado específicamente para uso intracraneal se usa cada vez más para el tratamiento de estos aneurismas (137).

Asimismo, las nuevas técnicas de imagen como la angiografía digital tridimensional definen con mayor precisión la morfología y el volumen de los aneurismas para el tratamiento endovascular con los nuevos *coils* (138), y existen más referencias en la literatura médica del seguimiento a largo plazo de los aneurismas tratados con *coils*, con una recurrencia media del 21% (139). Los factores de predicción de recurrencia incluyen el tamaño (diámetro >10 mm), oclusión inicial incompleta, tiempo de seguimiento y tratamiento en la fase aguda (139). También es evidente que los resultados del tratamiento endovascular son mejores cuando la técnica es realizada por equipos de neurorradiología expertos con un volumen importante de casos tratados anualmente (140).

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la HSA tiene como objetivo reducir el riesgo de resangrado del aneurisma subyacente mediante el pinzamiento de éste, disminuir el efecto de masa de la hemorragia y del vasoespasmo arterial mediante la evacuación de la sangre intracraneal, así como prevenir y resolver el deterioro neurológico asociado a la hidrocefalia con la colocación de un drenaje ventricular (141).

Diversos estudios prospectivos demostraron hace más de cuatro décadas que la intervención quirúrgica del aneurisma conseguía mejores resultados en la prevención del resangrado que el tratamiento médico conservador en pacientes con HSA (142). Posteriormente, el Estudio Cooperativo de Aneurismas demostró que la cirugía directa del aneurisma (pinzamiento o *wrapping*) realizada en los primeros 3 meses tras la HSA se asociaba con una reducción significativa del riesgo de resangrado en comparación con el reposo en cama, la ligadura carotídea o la hipotensión (143).

El momento idóneo (cirugía temprana o cirugía diferida) para la realización de la operación del aneurisma es un aspecto debatido, pues las decisiones se fundamentan en estudios clínicos no aleatorizados. En el Estudio Cooperativo

Internacional sobre el momento en el que debe practicarse la intervención quirúrgica del aneurisma se observó que el resangrado prequirúrgico era inferior en los pacientes con cirugía precoz (5,7% si eran tratados en los primeros 3 días) comparado con los tratados de forma diferida (12,7% y 21,5% si eran tratados a partir de la primera y segunda semana, respectivamente) (144, 145). Sin embargo, la evolución clínica a largo plazo de los pacientes fue similar en ambos grupos. En un estudio prospectivo no aleatorizado se observó una menor mortalidad en los pacientes con cirugía precoz (146). En otro estudio retrospectivo no se observaron diferencias en la mortalidad de los pacientes tratados con cirugía precoz o diferida excepto en el subgrupo de pacientes con estado clínico deteriorado (grados IV-V de Hunt y Hess) (147).

En general, se practica la cirugía temprana del aneurisma en aquellos pacientes con buena situación clínica (grados I-III de Hunt y Hess) (147, 148). La morbimortalidad quirúrgica depende de factores como la complejidad, el tamaño y la localización del aneurisma, así como del estado neurológico prequirúrgico (145, 148). La morbimortalidad quirúrgica en la HSA depende también de la experiencia del centro hospitalario en el tratamiento de este tipo de proceso patológico. Las decisiones sobre el momento adecuado para practicar la intervención quirúrgica, el abordaje quirúrgico o la posibilidad del tratamiento previo del aneurisma con técnicas endovasculares deben analizarse particularmente en cada caso (141, 148). La utilización de corticosteroides antes de la intervención no está apoyada por ningún estudio clínico (148). La duración de la hipotensión durante la cirugía debe limitarse al máximo, mientras que otras medidas, como la oclusión temporal de la arteria aferente del aneurisma durante la disección de éste, la derivación transitoria o el empleo de la hipotermia debe estudiarse en cada caso (141, 148). Algunos aneurismas, en particular los fusiformes y los gigantes, no pueden ser pinzados y se emplean otras técnicas como el pinzamiento, la aneurismorrafia o la escisión y posterior reconstrucción vascular (141, 148). La oclusión permanente de la arteria aferente del aneurisma o la ligadura carotídea puede estar indicada en casos seleccionados.

Existe evidencia clínica y experimental que relaciona la intensidad del vasoespasmo con la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo. Aunque no existen estudios aleatorizados, en algunos casos de HSA con hematomas parenquimatosos y deterioro clínico del paciente puede estar indicado el drenaje quirúrgico del mismo (141, 148). Algunos autores proponen asociar hemicraniectomía descompresiva si la HSA se acompaña de hematomas de gran tamaño (149).



En los pacientes con hidrocefalia aguda obstructiva y deterioro del nivel de conciencia se recomienda la colocación de un drenaje ventricular, aunque puede incrementar el riesgo de resangrado e infecciones (148). En los pacientes con hidrocefalia crónica sintomática se puede colocar un drenaje ventricular permanente (148).

A pesar del gran avance de las técnicas neuroquirúrgicas de los aneurismas cerebrales, la introducción de las técnicas endovasculares como alternativa terapéutica ha suscitado gran controversia sobre qué técnica era la idónea y en qué clase de aneurismas. Se ha publicado un estudio aleatorizado con pocos pacientes en el que no se observaron diferencias en cuanto al pronóstico funcional entre ambos procedimientos (150, 151). Tampoco se ha demostrado que la incidencia de vasoespasmos sea diferente en los pacientes tratados con cirugía precoz o tratamiento endovascular, ya que algunos estudios comunican una mayor incidencia de vasoespasmos y complicaciones isquémicas tras emplear técnicas endovasculares (152) y otros tras procedimientos quirúrgicos (153).

No obstante, gran parte de estas cuestiones se han analizado en el International Subarachnoid Aneurysm Treatment Study (ISAT), un estudio prospectivo y aleatorizado que comparó la intervención quirúrgica frente al tratamiento endovascular en 2.143 pacientes con HSA y aneurismas intracraneales susceptibles de ser tratados con cualquiera de las dos técnicas (154). Se incluyeron pacientes con aneurismas de circulación anterior (97%), de tamaño medio (92% menores de 10 mm) y con HSA en buena situación clínica (88% grados 1-2 de la WFNS). Ambos procedimientos se realizaron de forma temprana tras la aparición de la HSA con un tiempo medio inferior a 2 días aunque el tratamiento endovascular se practicó significativamente antes que el quirúrgico. El estudio se interrumpió de forma prematura tras la realización de un análisis intermedio en el que se demostró una clara superioridad del tratamiento endovascular sobre el tratamiento quirúrgico en términos de incapacidad funcional o fallecimiento al cabo de un año de seguimiento. El porcentaje de pacientes con dependencia o muerte a los 2 meses en el grupo de pacientes con terapia endovascular fue significativamente menor (25,4%) comparado con el observado en los pacientes asignados a cirugía (36,4%). Estas diferencias de pronóstico funcional se mantuvieron en el análisis a un año con porcentaje del 23,7% en el grupo de tratamiento endovascular y del 30,6% en el grupo quirúrgico (reducción del riesgo absoluto del 6,9%; reducción del riesgo relativo del 22,6%). La mortalidad anual fue similar en ambos grupos terapéuticos: del 8,1% en el tratamiento endovascular y del 10,1% en el quirúrgico. El resangrado del aneurisma tras el procedimiento se observó en el 3,2%

de los pacientes tratados con *coils* y en el 1,3% de los tratados con cirugía debido a cierre incompleto del mismo en la mayoría de los casos (155). Solamente se observaron resangrados después del primer año en los pacientes sometidos a tratamiento endovascular. Para evaluar los resultados de resangrado, especialmente en el grupo no quirúrgico, es necesario un seguimiento al menos hasta el quinto año, pues el cierre incompleto del aneurisma suele ser más frecuente con este tratamiento (155).

En el estudio ISAT más del 90% de los aneurismas incluidos se localizaron en la circulación anterior y, por lo tanto, los aneurismas de territorio posterior estaban poco representados pues se seleccionaban de forma mayoritaria a tratamiento endovascular (155). Un estudio retrospectivo sugiere que las técnicas endovasculares consiguen mejores resultados que la cirugía del aneurisma en la punta de la basilar (156), mientras que otros obtienen buenos resultados quirúrgicos en aneurismas rotos de la misma localización (157). Del mismo modo, los pacientes con aneurismas de la arteria cerebral media con localización y anatomía complicada se seleccionaron de forma no aleatorizada para tratamiento quirúrgico. Estudios no aleatorizados sugieren un mayor beneficio de la cirugía en este tipo específico de aneurismas (158).

En ocasiones, al realizar la arteriografía cerebral se detectan aneurismas intracra-neales que no son la causa de la HSA y se consideran asintomáticos. El tratamiento de este tipo de aneurismas que todavía no han provocado síntomas de HSA es debatido en la actualidad, pues no existen estudios clínicos aleatorizados comparativos. Los resultados del estudio ISAT en aneurismas con HSA no son extrapolables a los aneurismas no rotos.

Se han publicado dos metaanálisis con más de 3.000 pacientes intervenidos quirúrgicamente en los que se describe una mortalidad entre el 1% y el 2,6% y una morbilidad del 4%-10,9% (159, 160). Sin embargo, el estudio más importante por su diseño es el International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) en el que se evaluó en dos series, una retrospectiva y otra prospectiva, el riesgo asociado a la intervención quirúrgica de los aneurismas asintomáticos (161). La morbimortalidad asociada a la intervención evaluada con la escala de Rankin en 1.172 pacientes fue del 15% en el primer año en pacientes sin historia de HSA por un aneurisma diferente y del 13% en el primer año en pacientes con historia de HSA por un aneurisma diferente. La edad fue el único factor predictivo de la morbimortalidad quirúrgica. El riesgo de complicaciones fue del 32%



en pacientes mayores de 64 años mientras que en aquellos menores de 45 años el riesgo fue del 6%. El riesgo quirúrgico de un aneurisma asintomático menor de 10 mm en pacientes sin historia previa de HSA fue el doble del riesgo de rotura (7,5%). Otros factores que afectaban al riesgo quirúrgico son la localización del aneurisma (mayor riesgo en la circulación posterior), la experiencia del equipo quirúrgico y la presencia de síntomas por efecto masa.

Recientemente se han publicado los resultados prospectivos de morbimortalidad quirúrgica y endovascular del estudio USUIA (162). Los factores predictivos de mal pronóstico tras la intervención quirúrgica fueron la edad, el diámetro superior a 12 mm, la localización en el territorio posterior y la presencia de síntomas diferentes a la rotura del aneurisma (cefalea, compresión, etc.). En la serie quirúrgica de aneurismas no rotos, la morbimortalidad en el primer año fue del 12,6% en los pacientes con HSA previa por otro aneurisma roto y del 10,1% en los pacientes sin HSA previa. La mortalidad del grupo 1 fue del 2,7% y del 0,6% en el grupo 2. El 6% presentaron rotura del aneurisma durante la intervención, el 4% presentaron hemorragia cerebral y el 11% infarto cerebral.

Aunque no se trata de un estudio aleatorizado y los pacientes con tratamiento endoluminal presentaban mayor afectación neurológica, en el estudio prospectivo USUIA se encontró un aumento del riesgo relativo en la morbimortalidad en los pacientes con aneurismas no rotos quirúrgicos comparado con los endovasculares del 22,2% en los pacientes del grupo 1 y del 29,7% en los pacientes del grupo 2 (162). A pesar de ser unas cifras similares a las descritas en el estudio ISAT, los resultados del estudio USUIA no son comparables al no ser un estudio aleatorizado (163).

Otros estudios recientes prospectivos pero no aleatorizados demostraron una menor morbimortalidad con el tratamiento endovascular comparado con el pinzamiento en aneurismas asintomáticos (164-167), probablemente por un exceso de la morbimortalidad hospitalaria del 18%-25% en pacientes tratados con intervención quirúrgica comparado con el 8%-10% en los tratados con técnicas endovasculares. No obstante, otros estudios encuentran resultados opuestos, es decir, mejor evolución en los aneurismas no rotos tratados con cirugía (168).

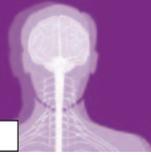
En general, se puede recomendar el tratamiento quirúrgico en pacientes jóvenes, sin enfermedades concomitantes, con aneurismas mayores de 7-10 mm, con historia personal o familiar previa de HSA o que tienen síntomas por otros mecanismos, y en aquellos con crecimiento del aneurisma demostrado (169-171).

Recomendaciones

- ❑ Se recomienda la exclusión del aneurisma mediante técnica endovascular o quirúrgica (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ En general, las técnicas endovasculares mediante la utilización de *coils*, en los pacientes en los que esto sea posible, deben ser el tratamiento de primera elección (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ No se recomienda como primera posibilidad terapéutica el clipaje quirúrgico de los aneurismas de circulación anterior rotos en aquellos pacientes con buena situación funcional (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ En los casos en los que no está indicada la terapia endovascular, la cirugía precoz (< 72 horas) disminuye el riesgo de resangrado. Se recomienda la cirugía precoz en pacientes con buena situación clínica y aneurismas no complicados. En los demás casos depende de las características del paciente y del centro en que se encuentre (niveles de evidencia II-V, grado de recomendación B).
- ❑ El drenaje ventricular se recomienda en casos de hidrocefalia aguda o hidrocefalia crónica sintomática (niveles de evidencia IV y V, grado de recomendación C).
- ❑ Se debe realizar un seguimiento de al menos 2 años de los pacientes tratados con técnicas endovasculares para la detección de la reperfusión del aneurisma (nivel de evidencia II-V, grado de recomendación C).

Bibliografía

1. Ingall TJ, Wiebers DO. Natural history of subarachnoid hemorrhage. En: Whisnant JP, ed. Stroke: Populations, cohorts, and clinical trials. Boston: Butterworth Heinemann; 1993. p. 174-186.
2. Graves EJ. Detailed diagnoses and procedures, National Hospital Discharge Survey, 1990. Vital Health Stat 13 1992; 113: 1-225.
3. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992; 102 (S4): 305-311.



4. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Harva EV, et al. Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. *Stroke* 1991; 22: 848-853.
5. Kiyohara Y, Ueda K, Hasuo Y, et al. Incidence and prognosis of subarachnoid in Japanese rural community. *Stroke* 1989; 20: 1150-1155.
6. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of Subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992; 326: 733-736.
7. Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, Takayama M, Moritake K. Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Stroke* 1995; 26: 761-766.
8. Phillips LH II, Whisnant JP, O'Fallon WM, Sundt TM. The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology* 1980; 30: 1034-1040.
9. Kopitnik TA, Samson DS. Management of subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 947-959.
10. Rinkel GJE, Wijdevicks EFM, Vermeulen M, Hasan D, Brouwers PJ, van Gijn J. The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1991; 29: 463-468.
11. Adams HP Jr, Gordon DL. Non aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1991; 29: 461-462.
12. Mayberg MR. Warning leaks and subarachnoid hemorrhage. *West J Med* 1990; 153: 549-550.
13. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke* 1989; 20: 718-724.
14. Bamford J, Sandercock P, Denis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular in the community: The Oxfordshire Community Stroke Project – 1981-1986: 2. Incidence, case fatality rates, and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 16-22.
15. Whisnant JP, Sacco SE, O'Fallon WM, Fode NC, Sundt TM. Referral Bias in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78: 726-732.
16. Saveland H, Sanesson B, Ljunggren B, et al. Outcome evaluation following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurgery* 1986; 64: 191-196.
17. Kassell NF, Adams HP Jr, Torner JC, Sahas AL. Influence of timing of admission after aneurysmal subarachnoid hemorrhage on overall outcome: report of the Cooperative Aneurysm study. *Stroke* 1981; 12: 620-623.

18. Feigin V, Parag V, Lawes CMM, et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific Region. An overview of 26 cohorts involving 306 620 participants. *Stroke* 2005; 36: 1360-1365.
19. Feigin V, Parag V, Lawes CMM, et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific Region. An overview of 26 cohorts involving 306 620 participants. *Stroke* 2005; 36: 1360-1365.
20. Cooper R, Sempos C, Hsieh SC, Kovar MG. Slowdown in the decline of stroke mortality in the United States 1978-1986. *Stroke* 1990; 21: 1274-1279.
21. Longstreth WT jr, Nelson LM, Koepsell TD, Van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992; 23: 1242-1249.
22. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993; 269: 232-236.
23. Lejeune JP, Vinchon M, Amouyel P, Escartin T, Escartin D, Christiaens JL. Association of occurrence of aneurysmal bleeding with meteorologic variations in the north of France. *Stroke* 1994; 25: 338-341.
24. Schievink WI, Van der werf DJM, Hageman LM, Dreissen JR. Referral pattern of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1988; 29: 367-371.
25. Adams HP Jr, Jergenson DD, Kasell NF, Sahs AL. Pitfalls in the recognition of subarachnoid hemorrhage. *JAMA* 1980; 244: 794-796.
26. Kassell NF, Kongable GL, Torner JC, Adams HP Jr, Mazuz H. Delay in referral of patients with ruptured aneurysms to neurosurgical attention. *Stroke* 1985; 16: 587-590.
27. Vermeulen M, Van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 365-372.
28. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the timing of aneurysm surgery, I: Overall management results. *J Neurosurg* 1990; 73: 18-36.
29. Atlas SW. MR imaging is highly sensitive for acute subarachnoid hemorrhage... not! *Radiology* 1993; 186: 319-322.
30. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, Paley MN, Jellinek DA, Powell T, et al. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 205-211.



31. Weismann M, Mayer TE, Medele R, Bruckmann H. Diagnosis of acute subarachnoid hemorrhage at 1.5 Tesla using proton-density weighted FSE and MRI sequences. *Radiologe* 1999; 39: 860-865.
32. Alonso de Leciana M, Díez Tejedor E, Frank A, Barreiro P. Guía para el manejo del paciente con enfermedad vascular cerebral aguda. *Rev Neurol* 1995; 23 (120): 363-369.
33. Jager HR, Mansmann U, Hausmann O, Partzsch U, Moseley IF, Taylor WJ. MRA versus digital subtraction angiography in acute subarachnoid haemorrhage: a blinded multireader study of prospectively recruited patients. *Neuroradiology* 2000; 42: 313-326.
34. Kaim A, Prose M, Kirsch E, Von Weymann A, Radü EW, Steinbrich W. Value of repeat-angiography in cases of unexplained subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 366-373.
35. Sloan MA, Haley EC Jr, Kassell NF, et al. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1989; 39: 1514-1518.
36. Grandin CB, Cosnard G, Hammer F, Duprez TP, Stroobandt G, Mathurin P. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: diagnosis with MR angiography. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1611-1617.
37. ISUIA Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risk of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998; 339: 1725-1733.
38. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Hieshima GB. Intracranial aneurysm: Evolution and future role of endovascular techniques. *Neurosurg Clin N Am* 1994; 5: 413-425.
39. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology* 1999; 52: 1799-1805.
40. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, et al. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison risks. *Ann Neurol* 2000; 48: 11-19.
41. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2300-2308.
42. Tsukahara T, Murakami N, Sakurai Y, et al. Treatment of unruptured cerebral aneurysms; a multicenter study at Japanese national hospitals. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 94: 77-85.

43. Levey AS, Pauker SG, Kassirer JP. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: when is cerebral arteriography indicated? *NEJM* 1983; 308: 986-994.
44. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, et al. Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 1997; 349: 380-384.
45. The Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Risk and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1999; 341: 1344-1350.
46. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 91: 396-401.
47. Hunt WE, Kosnik EJ. Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clinical Neurosurg* 1974; 21: 79-89.
48. Botía E, Vivancos J, León T, Segura T, Fernández-García C, López-López F. Factores predictores de mortalidad y de desarrollo de complicaciones neurológicas en la hemorragia subaracnoidea no traumática. *Rev Neurol* 1996; 24 (126): 193-198.
49. Report of the World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988; 68: 985-986.
50. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6: 1-9.
51. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, Van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1990; 21: 1156-1161.
52. Adams HP Jr, Love BB. Medical Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. En: Barnett HJM, Mohr JP, et al., eds. *Stroke*. Vol. III. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1992. p. 1029-1054.
53. Torner JC, Kassell NF, Wallace RB, Adams HP Jr. Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm study. *Neurosurgery* 1981; 9: 506-513.
54. Mayberg MR, Batjer H, Dacey R, et al. Guidelines for the management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 1994; 25: 2315-2328.



55. Torner JC, Nibbelink DW, Burmeister LF. Statistical comparisons of end results of a randomized treatment study. En: Sahs AL, Nibbelink DW, Torner JC, eds. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Report of the Cooperative Study. Baltimore: Urban& Schwarzenberg; 1981. 249-276.
56. Álvarez-Sabin J, Sumalla-Suñé J, Molins-Girbau M, Molina-Cateriano C. Guía para el manejo diagnóstico y terapéutico de la HSA. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.
57. Nibbelink DW. Antihypertensive and antifibrinolytic therapy following subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysm. En: Sahs AL, Nibbelink DW, Torner JC, eds. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Report of the Cooperative Study. Baltimore: Urban& Schwarzenberg; 1981. p. 287-296.
58. Wijdicks EF, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, Van Gijn J. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clin Neurol Neurosurg 1990; 92: 111-117.
59. Park BE. Spontaneous subarachnoid hemorrhage complicated by communicating hydrocephalus: Epsilon amino caproic acid as a possible predisposing factor. Surg Neurol 1979; 11: 73-80.
60. Kassell NF, Torner JC, Adams HP Jr. Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. J Neurosurg 1984; 61: 225-230.
61. Vermeulen M, Lindsay KW, Murray GD, et al. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 1984; 311: 432-437.
62. Gibbs JR, O'Gorman P. Fibrinolysis in subarachnoid hemorrhage. Postgrad Med J 1967; 43: 779-784.
63. Nibbelink DW, Torner JC, Henderson WG. Intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. A cooperative study. Stroke 1975; 6: 622-629.
64. Adams HP Jr, Nibbelink DW, Torner JC, Sahs AL. Antifibrinolytic therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm study. Arch Neurol 1981; 38: 25-29.
65. Pinna G, Pasqualin A, Vivenza G, Da-Pian R. Rebleeding, ischaemia and hydrocephalus following antifibrinolytic treatment for ruptured cerebral aneurysm: a retrospective clinical study. Acta Neurochir Wien 1988; 93: 77-87.
66. Beck DW, Adams HP jr, Flamm ES, Godersky JC, Loflus CM. Combination of aminocaproic acid and nicardipine in treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1988; 19: 63-67.

67. Roos Y, for the STAR study group. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 77-82.
68. Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol* 1983; 14: 599-608.
69. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koespell TD, Van Belle G. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: A population-based study in King County, Washington. *Neurology* 1993; 43: 712-718.
70. Kassell NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985; 16: 562-572.
71. Hans P. Pharmacological therapeutic prospects of cerebral vasospasm. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15: 374-381.
72. Pasqualin A, Rosta L, Da Pian R, Cavazzani P, Scienza R. Role of computed tomography in the management of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1984; 15: 344-353.
73. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC Jr. Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* 1987; 18: 365-372.
74. Levy M, Giannotta S. Cardiac performance indices during hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 1991; 75: 27-31.
75. Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, et al. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 1982; 11: 337-343.
76. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, et al. Effect of hypervolemic therapy on Cerebral Blood flow after subarachnoid hemorrhage. A randomized controlled trial. *Stroke* 2000; 31: 383-391.
77. Harris RJ, Branston NM, Symon L, Bayhan M, Watson A. The effects of a calcium antagonist, nimodipine, upon physiological responses of the cerebral vasculature and its possible influence upon focal cerebral ischaemia. *Stroke* 1982; 13: 759-766.
78. Flamm ES, Adams HP Jr, Beck DW, Pinto Rs, Marler RJ, Walker MD, et al. Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1988; 68: 393-400.
79. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1993; 78: 537-547.



80. Ohman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: A prospective randomized study. *J Neurosurg* 1989; 70: 55-60.
81. Adams HP Jr. Prevention of brain ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Cerebral ischemia: treatment and prevention*. Neurologic Clinics 1992; 10: 251-268.
82. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. Cerebral arterial spasm- a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *NEJM* 1983; 308: 619-624.
83. Philippon J, Grobb R, Dageou F, Guggiani M, Rivierez M, Viars P. Prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. A controlled study with nimodipine. *Acta Neurochir* 1986; 82: 110-114.
84. Mee E, Dorrance D, Lowe D, Neil-Dwyer G. Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22: 484-491.
85. Petruk KC, West M, Mohr G, et al. Nimodipine treatment in poor grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg* 1988; 68: 505- 517.
86. Pickard JD, Murray JD, Illingworth R, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J* 1989; 298: 636-642.
87. Öhman J, Servo A, Heiskanen O. Long-term effects of nimodipine on cerebral infarcts and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurg* 1991; 74: 8-13.
88. Barker II FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* 1996; 84: 405-414.
89. Roos YBWEM, Levi M, Carrol TA, Beenen LFM, Vermeulen M. Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with subarachnoid cerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1860-1862.
90. Kassel NF, Haley EC Jr, Apperson-Hansen C, Alves WM. Randomized, double-blind, vehicle- controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A cooperative study in Europe, Australia and New Zealand. *J Neurosurg* 1996; 84: 221-228.
91. Haley EC Jr, Kasell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM. A randomized, double-blind, vehicle- controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1997; 86: 467-474.

92. Lanzino G, Kassell Nf, Dorsch NW, et al. Double blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part I. A cooperative study in Europe, Australia, New Zealand, and South Africa. *J Neurosurg* 1999; 90: 1011-1017.
93. Lanzino G, Kassell Nf. Double blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1999; 90: 1018-1024.
94. Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, Berkelbach van der Sprenkel JW, van Gijn J. Randomized pilot trial of postoperative aspirin in subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 54: 872-878.
95. Takahashi S, Kassell NF, Toshima M, Dougherty DA, Foley PL, Lee KS. Effect of U88999E on experimental cerebral vasospasm in rabbits. *Neurosurgery* 1993; 32: 281-288.
96. Goto Y, Kassell NF, Hiramatsu K, Hong SC, Soleau SW, Lee KS. Effects of two dual-function compounds, U92798 and U92032, on transient focal ischemia in rats. *Neurosurgery* 1994; 34: 332-337.
97. Asano T, Takakura K, Sano K, et al. Effects of a hydroxyl radical scavenger on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of multicenter, placebo-controlled double-blind trial. *J Neurosurg* 1996; 84: 792-803.
98. Yanamoto H, Kikuchi H, Okamoto S. Effects of protease inhibitor and immunosuppressant on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Surg Neurol* 1994; 42: 382-387.
99. Thomas JE, Rosenwasser RH, Armonda RA, Harrop J, Mitchell W, Galaria I. Safety of intrathecal sodium nitroprusside for the treatment and prevention of refractory cerebral vasospasm and ischemia in humans. *Stroke* 1999; 30: 1409-1416.
100. Zabramski JM, Spetzler RF, Lee KS, et al. Phase I trial of tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1991; 75: 189-196.
101. Sasaki T, Kodama M, Kawakami M, Sato M, Asari J, Sakurai Y. Urokinase cisternal irrigation therapy for prevention of Symtomatic Vasospasm after Aneurysmal Subaracnoid Hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 1256-62.
102. Inoue T, Shimizu H, Kaminuma T, Tajima M, Watabe K, Yoshimoto T. Prevention of cerebral vasospasm by calcitonin gene-related peptid slow-



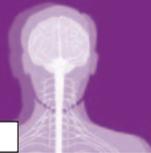
- release tablet after subarachnoid hemorrhage in monkeys. *Neurosurgery* 1996; 39: 984 -990.
103. Newell DW, Eskridge JM, Mayberg MR, Grady MS, Winn HR. Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1989; 71: 654-660.
 104. Eskridge JM, Newell DW, Pendleton GA. Transluminal angioplasty for treatment of vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1: 387-399.
 105. Black PM. Hydrocephalus and vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptures intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1986; 18: 12-16.
 106. Hasen D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, Van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20: 747-753.
 107. Graff-Radford NR, Torner JC, Adams HP Jr, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol* 1989; 46: 744-752.
 108. Van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, Van Crevel H. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1985; 63: 355-362.
 109. Brandt L, Sonesson B, Ljunggren B, Saveland H. Ruptured middle cerebral artery aneurysms with intracerebral hemorrhage in younger patients appearing moribund: emergency operation? *Neurosurgery* 1987; 20: 925-929.
 110. Rose FC, Sarnier M. Epilepsy after ruptured intracranial aneurysm. *Br Med J* 1965; 1: 18-21.
 111. Ohman J. Hypertension as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurg* 1990; 27: 578-581.
 112. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau Ch, et al. Phenytoin exposure is associated with Functional and Cognitive Disability After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2005 36: 583-587.
 113. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Marcellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach, part I: electrochemical basis, technique and experimental results. *J Neurosurg* 1991; 75: 1-7.
 114. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach, part II: preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 1991; 75: 8-14.
 115. Bryan RN, Rigamonte D, Mathis JM. The treatment of acutely ruptured aneurysms : endovascular therapy versus surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1826-1830.

116. Byrne JV, Molyneux AJ, Brennan RP, Renowden SA. Embolisation of recently ruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 616-620.
117. Miyaoka M, Sato K, Ishii S. A clinical study of the relationship of timing to outcome of surgery for ruptured cerebral aneurysms. a retrospective analysis of 1622 cases. *J Neurosurg* 1993; 79: 373-378.
118. Spetzger U, Reul J, Weis J, Bertalanffy H, Gilsbach JM. Endovascular coil embolization of microsurgically produced experimental bifurcation aneurysms in rabbits. *Surg Neurol* 1998; 49: 491-494.
119. Bavinski G, Killer M, Ferraz-Leite H, Gruber A, Gross CE, Richli: Endovascular therapy of idiopathic cavernous aneurysms over 11 years. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 559-565.
120. Casasco AK, Aymard A, Gobin YP, et al. Selective endovascular treatment of 71 intracranial aneurysms with platinum coils. *J Neurosurg* 1993; 79: 3-10.
121. Martin D, Rodesh G, Alvarez H, Lasjaunias P. Preliminary results of embolisation of non-surgical intracranial aneurysms with GD coils: the 1 st year of their use. *Neuroradiology* 1996; 38: 142-150.
122. Debrun G, Fox A, Drake CG, Peerless S, Girvin J, Ferguson G. Giant unclipable aneurysms: Treatment with deTChable balloons. *AJNR Am J Neuroradiol* 1981; 2: 167-173.
123. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. La technique de reconstruction dans le traitement des anéurismes intracrâniens à collet large. Résultats angiographiques et cliniques à long terme. A propos de 56 cas. *J Neuroradiol* 1997; 24: 30-44.
124. Viñuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi deTChable coil embolization of acute intracranial aneurysm: Perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 1997; 86: 475-482.
125. Lin T, Fox AJ, Drake CG. Regrowth of aneurysm sacs from residual neck following aneurysm clipping. *J Neurosurg* 1989; 70: 556-560.
126. Debrun GM, Aletich VA, Kehri P, Misra M, Ausman JI, Charbel F. Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi deTChable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. *Neurosurgery* 1998; 43: 1281-1295.
127. Raymond J, Roy D. Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 1997; 41: 1235-1246.
128. Moret J, Pierot L, Boulin A, Castaings L, Rey A. Endovascular treatment of anterior communicating artery aneurysms using Guglielmi deTChable coils. *Neuroradiology* 1996; 38: 800-805.



129. Maurice-Williams RS, Kitchen ND. Ruptured intracranial aneurysms: Learning from experience. *Br J Neurosurg* 1994; 8: 519-527.
130. Kuether TA, Nesbit GM, Barnwell SL. Clinical and angiographic outcomes, with treatment data, for patients with cerebral aneurysms treated with Guglielmi deTChable coils. A single center experience. *Neurosurgery* 1998; 43: 1016-1025.
131. Gruber A, Ungersbock K, Reinprecht A, et al. Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998; 42: 258-268.
132. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267-1274.
133. Matsumoto H, Terada T, Tsuura M, Itakura T, Ogawa A. Basic fibroblast growth factor released from a platinum coil with a polyvinil alcohol core enhances cellular proliferation and vascular wall thickness: an in vitro and in vivo study. *Neurosurgery* 2003; 53: 402-407.
134. Kallmes DF, Fujiwara NH, Yuen D, Dai D, Li ST. A collagen based coil for embolization of saccular aneurysms in a new Zealand White rabbit model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 591-596.
135. Murayama Y, Tateshima S, González NR, Viñuela F. Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long-term experimental study. *Stroke* 2004; 34: 2031-2037.
136. Baldi S, Mounayer C, Pötin M, Spelle L, Moret J. Balloon-assisted coil placement in wide-necked bifurcation aneurysms by use of a new, compliant balloon microcatheter. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1222-1225.
137. Benítez RP, Silva MT, Klem J, Vezneddaroglu E, Rosenwasser RH. Endovascular occlusion of wide-necked aneurysms with a new intracranial microstent (Neuroform) and deTChable coils. *Neurosurgery* 2004; 54: 1359-1367.
138. Pötin M, Gailloud P, Bidault L, et al. CT angiography, MR angiography and rotational digital subtraction angiography for volumetric analysis of intracranial aneurysms: An experimental study. *Neuroradiology* 2003; 45: 404-409.
139. Raymond J, Guilbert F, Well A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with deTChable coils. *Stroke* 2003; 34: 1398-1403.

140. Henkes H, Fischer S, Weber W, et al. Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery* 2004; 54: 268-280.
141. Zabramski JM, Spetzler RF. Intracranial aneurysms. Surgical management. En: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998. p. 1263-1298.
142. McKissock W, Richardson A, Walsh L. Middle cerebral aneurysms: further results of controlled trial of conservative and surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Lancet* 1962; 2: 417-421.
143. Kassell NF, Boarini DJ, Adams HP, et al. Overall management of ruptures aneurysm: comparison of early and late operation. *Neurosurgery* 1981; 9: 120-128.
144. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP. The International Cooperative Study on the timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 1990; 73: 37-47.
145. Torner JC, Kasell NF, Wallace RB, Adams HP Jr. Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 1981; 9: 506-513.
146. Whitfield PC, Moss H, O'Hare D, Smielewski P, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. An audit of aneurysmal subarachnoid heamorrhage: earlier resuscitation and surgery reduces patient stay and deaths from rebleeding. *J Neurol Neurosug Psychiatry* 1996; 60: 301-306.
147. Miyaoka M, Sato K, Ishii S. A clinical study of the relationship of timing to outcome of surgery for ruptured cerebral aneurysms. A retrospective analysis of 1622 cases. *J Neurosurg* 1993; 79: 373-378.
148. Mayberg MR, Batjer H, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25: 2315-2328.
149. Smith ER, Carter BS, Ogilvy CS. Proposed use of prophylactic decompressive craniectomy in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients presenting with associated large sylvian hematomas. *Neurosurgery* 2002; 51: 117-124.
150. Vanninen R., Saari T, Herneniemi J, Vapalahti M. Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically deTChable coils. A prospective randomized study. *Radiology* 1999; 211: 325-336.



151. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms: a prospective randomized study. *Stroke* 2000; 31: 2369-2377.
152. Gruber A, Ungerbock K, Reinprech A, et al. Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998; 42: 258-268.
153. Hohlrieder M, Spiegel M, Hinterhoelzl J, et al. Cerebral vasospasms and ischemic stroke in coiled and clipped in intracranial aneurysm patients. *Eur J Neurol* 2002; 9: 389-399.
154. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267-1274.
155. Ogilvy CS. Neurosurgical clipping versus endovascular coiling of patients with ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2003; 34: 2540-2542.
156. Lusseveld E, Brilstra EH, Nijssen PCG, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 591-593.
157. Lozier AP, Kim GH, Sciacca RR, Connolly ES, Solomon RA. Microsurgical treatment of of basilar apex aneurysms: perioperative and long term clinical outcome. *Neurosurgery* 2004; 54: 286-296.
158. Regli L, Uske A, de Tribolet N. Endovascular coil placement compared with surgery for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 90: 1025-1230.
159. King JT Jr, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg* 1994; 81:837-842.
160. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, et al. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 1531-1538.
161. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms. Risk of rupture and risk of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998; 339: 1725-1733.
162. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome and risk of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362: 103-110.

163. White PM, Wardlaw JM. Unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol* 2003; 30: 336-350.
164. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, et al. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: Comparisons of risk. *Ann Neurol* 2000; 48: 11-19.
165. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology* 1999; 52: 1799-1805.
166. Gruber DP, Zimmerman GA, Tomsick TA, Loveren HR, Link MJ, Tew JM, Jr. A comparison between endovascular and surgical management of basilar artery apex aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 90: 868-874.
167. Johnston SC, Shao S, Dudley RA, Berman MF, Gress DR. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke* 2001; 32: 597-605.
168. Raftopoulos C, Goffete P, Vat G, et al. Surgical clipping may lead to better results than coil embolization: results from series of 101 consecutive unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2003; 52: 1280-1287.
169. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Clarhe-Haley E, Brott T, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2000; 31: 2742-2750.
170. Brennan JW, Schwartz ML. Unruptured intracranial aneurysms: Appraisal of the literature and suggested recommendations for surgery, using evidence-based medicine. *Neurosurgery* 2000; 47: 1359-1372.
171. Juvela S. Treatment options of unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2004; 35: 372-374.

Por gentileza de

